

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	芦谷 亜季
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 High-normal albuminuria and incident chronic kidney disease in a male nondiabetic population (非糖尿病男性における正常高値アルブミン尿と慢性腎臓病発症の関連性について)			
論文審査担当者			
主査	教授	田中 純子	印
審査委員	教授	田 妻 進	
審査委員	准教授	亭 島 淳	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）は、(1) 尿異常，画像診断，血液，病理で腎障害の存在が明らか，(2) 特に GFR &lt; 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>，この (1) (2) のいずれかまたは両方が 3 か月以上持続するものと定義され，その分類には GFR の低下だけでなく，アルブミン尿の評価が重要とされている。</p> <p>アルブミン尿は一般に尿中アルブミン/Cr 比（albumin to creatinine ratio: ACR）で，正常高値アルブミン尿（ACR&lt;30mg/g），微量アルブミン尿（ACR30-300mg/g），顕性アルブミン尿（ACR&gt;300mg/g）に分類される。微量アルブミン尿は GFR 低下のリスク因子であり，さらに正常高値アルブミン尿は高血圧や心機能低下，心血管イベントの独立したリスク因子であることが示されている。糖尿病患者において，正常高値アルブミン尿が CKD 発症のリスクとなることが知られている一方で，非糖尿病症例における正常高値アルブミン尿と CKD 発症の関連についての報告は限られている。本研究では，健診を受けた CKD を有さない非糖尿病男性において，正常高値アルブミン尿と 10 年後の CKD 発症リスクとの関連を検討した。</p> <p>試験デザインは後ろ向きコホート研究であり，対象は 1999 年 4 月から 2005 年 3 月の間に NTT 西日本中国健康管理センタで健診を受けた CKD を有さない非糖尿病男性のうち，10 年後の健診でフォローできた人を選択した。(a) 女性，(b) ベースラインの検査で CKD を有する人，(c) ベースラインの検査で糖尿病を有する人，(d) ベースラインで降圧薬内服中の人を除外し，1378 人を被験者として解析を行った。解析方法は，ベースライン時の各背景因子および UACR と 10 年後の CKD 発症との関連を重回帰分析，ロジスティック回帰分析で検討した。</p> <p>ベースラインの対象者の平均年齢は 44±5.3 歳，ACR 中央値は 4.5mg/g (3.6-5.9mg/g) であった。ベースライン時 ACR について単変量解析で有意差のあった項目を変数として選択し重回帰分析を行った結果，ベースラインの ACR は年齢，eGFR の増加，尿潜血陽性，高血圧および脂質異常症の有病と独立して相関していた。また，1378 人のうち 185 人 (13.4%) が CKD を発症し，1 年あたり eGFR 低下速度は，ベースラインの ACR が高い群程早くなる傾向を認めた。ベースラインの ACR が最も高い群のうち，22.6%が 10 年後に CKD を発症しており ACR の高い群ほど CKD 発症率が上昇する傾向を認めた。ベースラインの ACR が最も高い群のうち，15.8%が 10 年後に微量または顕性アルブミン尿を発症した。微量または顕性アルブミン尿の発症率は，ベースラインの ACR が高い群になる程高い傾向を示した。一方で，ベースラインの ACR の最も高い群のうち，22.7%が十年後フォローアップでより低い群へと改善していた。正常高値アルブミン尿と 10 年後 CKD 発症率，微量・顕性アルブミン尿発症率の関連を検証するため，ロジスティック回帰分析を行った。ベースラインの ACR が最も低い群と比較すると，ベースライン時 ACR の最も高い群では有意に CKD 発症率，微</p>			

量・顕性アルブミン尿発症率が高かった。尿潜血陽性患者を除外したモデルで分析した場合も同様であった。正常高値アルブミン尿と 10 年後糖尿病発症率, 10 年後高血圧症発症率の関連を検証するため, ロジスティック回帰分析を行った。ベースラインの ACR が最も低い群と比較すると, ベースライン時 ACR の最も高い群で有意に糖尿病発症率が高かったが, 年齢, ベースライン時 eGFR, 尿潜血陽性, BMI, 喫煙, 高尿酸血症, 脂質異常症による補正後は有意差を認めなかった。高血圧発症率はベースライン時 ACR の最も高い群で有意に高く, 補正後も有意差を認めた。

以上の結果から, 本論文は非糖尿病男性における正常高値アルブミン尿は 10 年後の微量・顕性アルブミン尿発症だけでなく, CKD 発症とも関連しており, 正常高値アルブミン尿を有する人は将来的に CKD を発症する可能性があることを示した。また, 正常高値アルブミン尿 (ACR 10-29mg/gCr) の一部は可逆性であるため, 血圧管理や脂質管理などに対する早期治療介入により CKD 発症を抑制する可能性を示した。これらの研究成果は, 非糖尿病性腎症に関する研究の進展に寄与したと考えられた。

よって審査委員会委員全員は, 本論文が芦谷亜季に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	芦谷 亜季
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 <b>High-normal albuminuria and incident chronic kidney disease in a male nondiabetic population</b> (非糖尿病男性における正常高値アルブミン尿と慢性腎臓病発症の関連性について)			
最終試験担当者			
主査	教授	田中 純子	印
審査委員	教授	田妻 進	
審査委員	准教授	亭島 淳	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年5月7日の第74回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年5月9日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1 対象者の選択基準と除外基準，疾患診断方法について</li> <li>2 本研究で使用したデザインにより生じ得るバイアスについて</li> <li>3 eGFR と，実際の GFR 値の解離の解釈について</li> <li>4 ACR 値と eGFR 低下の関連性，CKD 発症の機序について</li> <li>5 ACR 値の改善，増悪を認めた被験者の特徴，またその機序について</li> <li>6 脂質異常症と CKD 発症，蛋白尿増悪の関連について</li> <li>7 本研究を踏まえた臨床での応用について</li> </ol>			
これらに対して極めて適切な解答をなし，本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果，全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			