

## 論文内容要旨

High-normal albuminuria is strongly associated with incident chronic kidney disease in a nondiabetic population with normal range of albuminuria and normal kidney function

(正常範囲アルブミン尿と正常腎機能を有する非糖尿病症例において、正常高値アルブミン尿は慢性腎臓病の発症と強く関連する)

Clinical and Experimental Nephrology, 2020, in press.

主指導教員：正木 崇生教授

(広島大学病院 腎臓内科学)

副指導教員：杉山 英二教授

(広島大学病院 リウマチ・膠原病学)

副指導教員：東 幸仁教授

(原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理)

大久保 愛子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## 【背景】

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) は、末期腎不全への進行のみならず心血管疾患の罹患リスクや全死亡率の増加とも関連する。CKD の重症度を評価するために、日常診療においてはアルブミン尿 (urine albumin-to-creatinine: UACR) と eGFR が測定されている。CKD の重症度分類において eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> は軽度腎機能低下のカテゴリーに分類され、eGFR  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> が正常腎機能と定義されている。しかし、正常腎機能症例を対象とし、CKD 発症の危険因子について検討した報告はこれまでにない。我々は、正常範囲アルブミン尿と正常腎機能を有する非糖尿病症例において、UACR と eGFR が CKD 発症とどのように関連するかを検討した。

## 【方法と結果】

1999年4月から2004年3月までに NTT 西日本中国健康管理センタで一般健康診断を受けた症例のうち、血清クレアチニン (Cr) と UACR を 10 年後に再度測定していた 1,709 人の男性を対象とした。そのうち、(1) eGFR  $< 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> または UACR  $\geq 30$  mg/gCr、(2) 糖尿病と診断される症例 (HbA1c  $\geq 6.5\%$ 、75 g 経口ブドウ糖負荷試験による 2 時間値血糖  $\geq 200$  mg/dL、空腹時血糖  $\geq 126$  mg/dL、または糖尿病の治療歴がある症例)、(3) アンジオテンシン II 容体遮断薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬を含む降圧薬を使用している症例を除外し、317 例を対象とした。本研究では、CKD 発症を eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> かつ/または UACR  $\geq 30$  mg/gCr と定義した。29 例 (9%) が 10 年後に CKD を発症し、CKD を発症した症例では年齢、血圧、UACR、および eGFR が高かった。多変量解析の結果、UACR ( $P < 0.001$ ) および高血圧 ( $P = 0.045$ ) が CKD 発症と関連していた。ROC 曲線をもとに CKD 発症に関する UACR のカットオフ値を算出し、UACR  $\geq 7.0$  mg/gCr を正常高値アルブミン尿と定義した (AUC, 0.83; 感度, 0.79; 特異度, 0.81)。正常高値アルブミン尿群では UACR  $< 7.0$  mg/gCr 群と比較し、年齢、喫煙、収縮期および拡張期血圧が有意に高く、LDL コレステロールと Cr は低かった。ロジスティック回帰分析では、年齢、body mass index、喫煙、脂質異常症、および eGFR で補正を行ったモデルにおいて、正常高値アルブミン尿と高血圧が CKD 発症との関連性を示した [UACR: odds ratio (OR) 17.36, 95% CI 6.16–48.93,  $P < 0.001$ ; 高血圧: OR 2.71, 95% CI 1.05–6.98,  $P = 0.04$ ]。また、10 年後に UACR  $\geq 30$  mg/gCr となった症例は、正常高値アルブミン尿群では 28.6%であったのに対し、UACR  $< 7.0$  mg/gCr 群では 1.7%で認められた ( $P < 0.001$ )。

## 【考察とまとめ】

一般的に eGFR は腎機能の評価に広く使用され、腎機能増悪との関連についても報告がなされているが、今回正常範囲アルブミン尿と正常腎機能を有する非糖尿病集団に限って検討を行った結果、eGFR ではなく UACR と高血圧が CKD 発症における独立した危険因子であった。また、特に UACR  $\geq 7.0$  mg/gCr の正常高値アルブミン尿は CKD 発症において強い関連性を示した。UACR を減少させることを目的とした治療介入が将来的な CKD 発症の抑制と関連するかどうかについては一定の見解が得られておらず、今後更なる研究が必要である。しかし、糖尿病や腎障害がない症例で、正常高値アルブミン尿を有しかつ高血圧を認める症例においては早期の介入を検討する必要があると考えられた。