

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	大久保 愛子
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 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）			
論文審査担当者  主査 教授 浅野 知一郎 印  審査委員 教授 松原 昭郎  審査委員 教授 志馬 伸朗			
〔論文審査の結果の要旨〕  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 $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2 > \text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ は軽度腎機能低下のカテゴリーに分類され， $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 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。申請者は，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。試験デザインは後ろ向きコホート研究で，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) $\text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ または $\text{UACR} \geq 30 \text{ mg/gCr}$ ，(2) 糖尿病と診断される症例（ $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ ，75 g経口ブドウ糖負荷試験による2時間値血糖 $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ，空腹時血糖 $\geq 126 \text{ mg/dL}$ ，または糖尿病の治療歴がある症例），(3) アンギオテンシンII受容体拮抗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 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ かつ/または $\text{UACR} \geq 30 \text{ mg/gCr}$ 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， $\text{UACR} \geq 7.0 \text{ mg/gCr}$ 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 $\text{UACR} < 7.0 \text{ mg/gCr}$ 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 ( $P<0.001$ )。

以上の結果から、本論文は eGFR が 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の非糖尿病男性を対象とし UACR と高血圧が 10 年後の CKD 発症の独立した危険因子であることを示した。また、UACR 7.0 mg/gCr 以上の正常高値アルブミン尿は CKD 発症において特に強い関連性を示した。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する症例では、CKD への進展の阻止や、その他の動脈硬化性疾患、心血管疾患発症のリスクを抑制するためにも早期に生活習慣是正や降圧治療の開始を検討する必要があると考えられた。

よって審査委員会委員全員は、本論文が大久保 愛子に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。