

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目 Association between continuous glucose monitoring-derived glycemic control indices and urinary biomarkers of diabetic kidney disease: Hyogo Diabetes Hypoglycemia Cognition Complications study

(持続グルコースモニターから得られた血糖管理指標と糖尿病関連腎臓病バイオマーカーの関連: HDHCC study)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

糖尿病・内分泌・代謝学 (指導教授 小山 英則 )

氏 名 高木 彩好

[緒言] 糖尿病関連腎臓病(DKD)の病態形成において糸球体障害に加えて尿細管障害が重要な役割を持つ。尿細管障害のマーカーとして尿中 N-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ(uNAG)排泄率および尿中 liver-type fatty acid binding protein(uL-FABP)排泄率が使用される。日常臨床において、血糖管理状況を正確に評価するために持続グルコースモニター(CGM)が使用されるが、CGM 由来の血糖管理指標と尿中バイオマーカーとの関連については明らかではない。[方法] 当科通院中の 40 歳以上 80 歳以下の 2 型糖尿病患者(T2DM)245 名と非糖尿病患者(NDM)39 名を対象とした。CGM で得られた血糖データを用いて、70-180 mg/dL の目標血糖範囲内に留まった時間の割合(Time in range: TIR), 180 mg/dL 以上の高血糖時間の割合(Time above range: TAR), Glycemia risk index (GRI)などを算出した。CGM 装着時に血液検査, 尿検査を行った。本研究では, uL-FABP/Cr  $>8.4 \mu\text{g/gCr}$ , uNAG/Cr  $>5.8 \text{ U/gCr}$  をそれぞれ陽性と定義した。[結果] 結果は中央値(四分位範囲)で示す。uL-FABP 排泄率は正常アルブミン尿群[2.2 (1.4-3.4  $\mu\text{g/gCr}$ )]と比較して、微量アルブミン尿群[4.2 (2.7-7.1)  $\mu\text{g/gCr}$ ]から有意な上昇を認めた( $P < 0.001$ )。uNAG 排泄率は正常アルブミン尿群[6.3 (4.5-10.1) U/gCr]において NDM 群[5.3 (3.8-6.3) U/gCr]より有意に高値であり( $P = 0.048$ )、DKD 病期進行とともに有意な上昇を認めた。uL-FABP 陽性を従属変数、TIR や尿中アルブミン排泄率(UACR)を独立変数としたロジスティック回帰分析において、u-LFABP 陽性と TIR[オッズ比(OR)0.990, 95%信頼区間(CI): 0.963-1.018,  $P = 0.478$ ])の間には有意な関連を認めなかった。その一方で、UACR などから独立して uNAG 排泄率と TIR(OR 0.973, 95% CI: 0.957-0.989,  $P = 0.001$ )、TAR(OR 1.024, 95% CI: 1.008-1.040,  $P = 0.004$ )および GRI(OR 1.019, 95% CI: 1.006-1.032,  $P = 0.004$ )との間に有意な関連を認めた。[考察] uL-FABP 排泄率は DKD の病期とともに有意な上昇を認めたが、CGM 由来の血糖管理指標とは独立した有意な関連を示さなかった。その一方で、uNAG 排泄率は正常アルブミン尿の段階で NDM より有意な上昇を認め、さらに UACR や腎機能とは独立して、TIR, TAR, GRI といった CGM 由来の血糖管理指標と有意に関連することが示された。以上より尿中バイオマーカーの中でも uNAG 排泄率は高血糖に対して鋭敏な指標である可能性が示された。[結語] 尿中 NAG 排泄率は正常アルブミン尿の段階から早期に上昇し、高血糖の影響を強く受けることが示唆された。