

主論文の要旨

High urinary glucose is associated with improved renal prognosis in patients with diabetes mellitus

〔 糖尿病患者の尿糖排泄量は良好な腎予後と関連する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

板野 祐也

【緒言】

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)は末期腎不全に至るリスクであるにとどまらず心血管病や脳血管障害のリスク因子でもあり大きな問題である。特に糖尿病は細小血管障害から腎機能障害を悪化させる最も重大な疾患の一つである。糖尿病性腎臓病は本邦において透析導入原因疾患の第一位である。いかに早期から高リスク患者を抽出し治療介入を行うかが非常に重要であるが現状その指標は尿中アルブミン・蛋白が中心でありそれ以外臨床応用されているものに乏しい。Sodium glucose cotransporter (SGLT) 2 阻害薬の登場によって心血管病や腎機能悪化の低減が数多く報告され大きなインパクトを与えている。SGLT2 阻害薬は血糖コントロールの改善もさることながら血糖改善の効果を越えた心保護、腎保護作用が報告されているもののその作用機序はいまだ完全に解明されているとはいいがたい。SGLT2 阻害薬の尿糖排泄と腎機能の関連に注目が集まっており、それらの臨床的なデータは集積されつつある。しかしSGLT2 阻害薬未導入の患者における尿糖排泄と腎機能との関連についての報告はほとんどない。今回我々は SGLT2 阻害薬未導入の糖尿病患者の尿糖排泄に注目し腎予後との関連を調査した。

【対象および方法】

大垣市民病院糖尿病・腎臓内科に通院している糖尿病患者の臨床所見・血液・尿データを使用し、畜尿による尿糖定量とその後の腎機能の推移を調査した。同病院へ定期通院され縦断的なデータが確認できる糖尿病患者を組み入れた。中等度以上の腎機能障害が認められる症例(推定糸球体ろ過量(estimated glomerular filtration rate : eGFR)が 30mL/min/1.73m² 未満)、データ解析に必要な血液・尿所見が採取されていない症例、複数回の受診をされておらず縦断的な腎機能の追跡ができない症例、自己免疫性疾患や担癌患者などの併存疾患がある症例、糖尿病発症から5年以内に急激に腎機能が悪化するような糖尿病性腎臓病として非典型的な症例などは除外した。アウトカムはベースラインの eGFR からの 30%低下とした。比例ハザードモデルによる多変量解析を行い、尿糖排泄量の関連を分析した。また各独立因子との交互作用項を用いて解析を行った。

【結果】

4184名の患者を対象とし、最終的に1172名の患者を解析した。(Figure 1)尿糖についてはこれまで既報でカテゴライズされたものがないため以下の手順で解析を行った。最初に全症例の尿糖定量を6分位に分けた。その結果上位2区分と下位4区分との間(尿糖 5.135g/day)に明らかなハザード比の乖離を認めたためそれらを分ける尿糖量を起点(5g未満、5g以上の2区分)としてその後の解析を行った。(Figure 2)尿糖5g以上の群は5g未満と比較し年齢が若く、eGFRが高く、血糖コントロールが不良であった。(Table 1)Cox 比例ハザードモデルで年齢、Body mass index (BMI)、糖尿病罹病期間、高血圧有無、eGFR、総コレステロール、アルブミン尿、尿糖量、性別、HbA1cで調整

した結果 5g 未満に比べ、それ以上の群では有意に腎機能低下のハザードが低下していた。(調整ハザード比：0.58 95%信頼区間；0.35-0.96；P=0.034) (Table 2) 解析を行ったいずれの因子が尿糖との関連が認められるかを確認するため尿糖との交互作用を使って解析を追加した。その結果糖尿病歴 10 年以上、男性、BMI25 未満の交互作用項のハザード比が有意に低下していた。(Figure 3) 最終的にそれらの因子をすべて組み入れた多変量解析を行った結果糖尿病歴 10 年以上(調整ハザード比：0.25 95%信頼区間；0.11-0.58；P=0.001)と男性との交互作用項はハザード比が有意にて低下していた。(調整ハザード比：0.33 95%信頼区間；0.14-0.74；P=0.007) (Table 3)

【考察】

今回の解析結果は SGLT2 阻害薬未導入の患者において尿糖排泄の多い方が腎予後良好である可能性を示した。特に糖尿病歴が長い症例、また男性でその効果が有意であることが示唆された。このような報告はこれまでになく、尿糖と腎機能に関する初めての報告である。一般的に尿糖は腎臓での再吸収の閾値を超えると漏出するため血糖コントロールが不良であることと関連がある。しかしながらその閾値は各個人で異なることが知られている。尿糖排泄によって血糖コントロールを改善させる SGLT2 阻害薬はその血糖コントロール改善効果に加えナトリウム排泄効果や尿細管でのエネルギー代謝の改善、ケトン体の産生など多くの機序が心臓や腎臓の予後改善に寄与していると考えられている。SGLT2 阻害薬非導入症例における尿糖排泄と腎予後についての報告は少ないがその中でも非糖尿 CKD 患者における尿糖排泄が腎予後の改善に寄与しているといった報告や、糖尿病患者では尿糖排泄の閾値が低い群において BMI、空腹時血糖、インスリン抵抗性が有意に低いという横断研究が報告されている。我々が今回示したような糖尿病患者における縦断的な観察研究での尿糖と腎機能に関する報告は世界で初めての研究結果である。今回の尿糖と腎機能との関連についてはいくつかの機序が考えられる。SGLT2 阻害薬が腎予後を改善する機序として考えられている尿糖排泄に伴って尿中ナトリウム排泄が増加することや尿細管における酸化ストレスの軽減などが尿糖の多い症例に起こっている可能性を想定している。また腎臓の交感神経遮断術を行った患者で腎性尿糖の増加が報告されていることから何らかの交感神経系の関与がある可能性も示唆される。糖尿病歴 10 年以上の患者でその効果が有意であることは糖尿病性腎臓病が典型的には 10 年以上の長期の罹患で悪化してくることと関連があると考えられる。性と腎機能の関連については一定の見解が得られていないが性ホルモンが酸化ストレスやレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系に何らかの影響を及ぼしていると考えられていることと関連があるのかもしれないが今後のさらなる研究が期待される。

後ろ向き観察研究のためバイアスなどの制限がある。またこれまで機序として述べられてきた尿糖排泄の閾値やまたその背景にあると考えられる遺伝的な背景について直接調べていないことは今後の課題である。しかしこのような結果が認められたことは臨床上非常に重要な所見である。今後さらに研究の積み重ねが必要であるが尿糖測

定によるリスク群の抽出という、古典的であるが新しい方法を提案する研究となった。

【結語】

糖尿病患者において尿糖排泄が 5g/日以上であることは良好な腎予後と関連する。