



High FIB4 index is an independent risk factor of diabetic kidney disease in type 2 diabetes

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-12-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 齋藤, 悠 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000366

論文内容要旨

しめい 氏名	さいとう はるか 齋藤悠
学位論文題名	FIB4 index は 2 型糖尿病患者における糖尿病性腎臓病の独立した予測因子である
【序文】非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD）や非アルコール性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis : NASH）は、慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）発症との関連が知られる。肝生検は肝線維化を病理学的に評価できる点で有用だが、侵襲性やサンプリングエラー等の限界から非侵襲的スコア FIB4 index（年齢 [年] x AST [IU/L] / $\sqrt{\text{ALT [IU/L] x 血小板 [10}^9\text{/L]}}$）が代用されることも多い。FIB4 index は非糖尿病患者の CKD 発症予測能を有するとされるが、糖尿病性腎臓病での意義は不明である。本研究は FIB4 index で判定した肝線維化が糖尿病性腎臓病（diabetic kidney disease : DKD）の発症リスクに与える影響を後ろ向きコホート研究で検討した。【方法】対象は福島県立医科大学糖尿病内分泌代謝内科外来または豊見城中央病院糖尿病・生活習慣病センター外来を受診した 2 型糖尿病患者。各施設初診時に eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²かつ試験紙法 1+以上の尿蛋白がなく、NAFLD、NASH 以外の肝疾患、原発性あるいは糖尿病以外の続発性腎疾患、血液疾患の無い症例を登録した。通院期間中の eGFR < 60 への低下または尿蛋白 1+以上の出現を DKD 発症とした。症例を初診時の FIB4 index > 1.3（肝線維化のカットオフ値）と FIB4 index ≤ 1.3 の 2 群に分けて追跡した。【結果】対象の 2 型糖尿病患者 584 名の平均年齢は 55 ± 11 歳、男性 61.6%（360 名）だった。FIB4 index > 1.3 群（187 名、32.0%）の観察期間中央値 6.0（3.8～11.0）年であった。Kaplan-Meier 法（Log-rank 検定）で、FIB4 index > 1.3 群は FIB4 index ≤ 1.3 群に比べ、DKD 発症（ハザード比 HR 1.68 [95%CI : 1.32-2.14]、$p < 0.01$）、eGFR < 60（HR 1.83 [1.37-2.47]、$P < 0.01$）、尿蛋白出現（HR 1.39 [1.02-1.88]、$P < 0.05$）のいずれのハザード比も高かった。Cox 回帰分析で FIB4 index > 1.3 は、DKD 発症（HR 1.54 [1.15-2.08]、$p < 0.01$）および蛋白尿出現（HR 1.55 [1.08-2.23]、$p < 0.05$）の予測因子であったが、eGFR < 60（HR 1.14 [0.79-1.64]、$p = 0.49$）の予測因子ではなかった。【考察】FIB4 index が糖尿病性腎臓病の発症予測因子となることが示された。肝線維化に伴う CKD/DKD の発症には、1) 動脈硬化の進展、2) 肝臓由来の炎症性メディエーター、3) 肝腎症候群、4) インスリン抵抗性など複数の機序が推定される。本研究の限界として肝線維化を病理学的に評価していない点、後ろ向き研究のため因果関係を示せない点等がある。【結論】本研究は肝線維化指標 FIB4 index > 1.3 が、2 型糖尿病患者の DKD 発症と関連することを初めて示した。この結果は FIB4 index 高値の 2 型糖尿病患者における腎機能モニタリングの重要性を示し、肝線維化と DKD 発症の因果関係について検証が必要であることを示唆する。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和3年 8月 16日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 齋藤 悠

所属 糖尿病内分泌代謝内科学講座

学位論文題名

High FIB4 index is an independent risk factor of diabetic kidney disease in type 2 diabetes

(FIB4 index は2 型糖尿病患者における糖尿病性腎臓病の独立した予測因子である)

これまで非アルコール性脂肪性肝疾患と慢性腎臓病発症との関連が報告されている。非アルコール性脂肪性肝疾患の評価については非侵襲的スコア FIB4 index (年齢 [年] x AST [IU/L] / $\sqrt{\text{ALT [IU/L] x 血小板[109/L]}}$) がしばしば用いられ、FIB4 index は非糖尿病患者の CKD 発症予測能を有するとされるが、糖尿病性腎臓病での意義は不明である。そこで本論文では FIB4 index と糖尿病性腎臓病発症リスクの関係を後ろ向きコホート研究で検討した。2 型糖尿病患者 584 名を平均 6 年間経過観察した結果、FIB4 index > 1.3 群は FIB4 index ≤ 1.3 群に比べ、糖尿病性腎臓病発症を予測することを明らかにした。また、多変量解析では FIB4 index が蛋白尿出現には関連するものの eGFR 低下には関連しないこと、層別化解析及び FIB4 index を連続変量として解析しても同様の結果が得られること等を示した。

以上のように、齋藤悠氏は、肝線維化指標である FIB4 index が、2 型糖尿病患者においても腎臓病発症を予測することを初めて明らかにした。また、本研究における多くの感度分析の結果は、FIB4 index と 2 型糖尿病患者の腎臓病発症との関連性をより明確にした。本研究は、令和3年7月16日に開催された学位論文審査会におい

て、研究内容が丁寧に示された。審査会では、対象者の代表性及び結果の一般化、腎臓病発症のメカニズム、カットオフ値の意義、及び FIB4 index 高値者への介入方法等に関する質問が出されたが、齋藤悠氏はそれぞれの質問に対して的確に回答するとともに、論文を適切に修正した。本研究は、いくつかの Limitation はあるものの、本論文の新規性、臨床的意義は十分なものであり、これらのことから本研究は本学医学博士授与に値するものと判断できる。

論文審査委員	主査	大平 哲也
--------	----	-------

副査	見城 明
----	------

副査	陶山 和秀
----	-------