

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 743 号	学位申請者	迫田 隆	
審査委員	主査	西尾 善彦	学位	博士 (医学)
	副査	堀内 正久	副査	嶽崎 俊郎
	副査	上村 修司	副査	吉満 誠

主査および副査の5名は、令和6年2月27日、学位申請者 迫田 隆 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 筋肉組織におけるインスリン抵抗性の結果、中性脂肪が上昇すると考察されている。そうするとインスリンを打てば、血中中性脂肪を低下させることができるか。

(回答) 筋肉に取り込ませることはできるが、血糖から中性脂肪への変換も亢進すると考えられるため、全体として血中中性脂肪濃度が低下するかどうかは場合によると考えられる。

質問2) 除外されたCKDは約6%だった。一般的にCKDは8人に1人とされている。低かった理由はなにかあるか。

(回答) 今回の研究の limitation でもあるが、利用しているデータベースは尿蛋白に関するデータが限られており、CKDの定義をeGFR 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満としている。この影響でCKDと定義される割合が低かった可能性がある。

質問3) 2回以上受診した者を対象としている。7回受診したような者は、どの時点のデータを用いているのか。

(回答) 初回受診時点と、その後の受診で最初にeGFRが60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>を下回った時点を中心ポイント、もし下回らなければ、7回受診であれば7回目受診時点を打ち切りとしている。

質問4) Table1において群間統計処理をしなかった理由はなにか。

(回答) 全項目それぞれに対して検討を行うと偶然の過誤が生じる恐れがあり、行っていない。

質問5) Drinkingの割合が、孤立性収縮期高血圧と収縮期拡張期高血圧で高いように見える。飲酒は収縮期血圧に影響するという理解でよいか。

(回答) 今回の研究内容から飲酒が収縮期血圧を上昇させるかどうか言及することはできないが、断酒により収縮期血圧、拡張期血圧とも低下することはこれまで報告されている。

質問6) 高血圧サブタイプは、年齢とともに変化するのか。そうすると12年間の追跡でサブタイプの分類が変わっていることもありえるのか。

(回答) たとえば孤立性拡張期高血圧は若年から中年男性に多いパターンであり、一般的に収縮期血圧は加齢による動脈硬化で上昇し、拡張期血圧は低下する。よって若いうちは拡張期血圧が高く、加齢とともに収縮期血圧が高いパターンが増加する。長期に追跡したデータベースなので実際にもどのように分類が変わっているのか、今後、検討したい。

## 最終試験の結果の要旨

質問 7) research question を挙げる時、動脈硬化と末梢血管抵抗のどちらがより CKD に影響するのかを病態生理的に作業仮説として考えると、より深い考察ができたと思う。

(回答) ご指摘ありがとうございます。

質問 8) 今までの研究で TyG インデックスのカットオフ値を提唱されたものはないか。

(回答) 慢性腎臓病をアウトカムとしたカットオフ値の報告は調べた限りでは無い。NAFLD 発症に対するカットオフポイントを 8.5 とした報告がある。

質問 9) 女性の検討や、より年代を細分化した、データの切り方をするとどうなるか。

(回答) サブタイプの一つである孤立性拡張期高血圧は約 2-3 倍男性に多い。また年代をさらに層別化すると調整したい変数で解析を行うと結果が不安定になるため、今回は男性、中年という区分で行った。

質問 10) 観察期間はサブタイプで異なっているか。

(回答) 正常血圧  $6.5 \pm 3.6$  年、孤立性拡張期高血圧  $6.8 \pm 3.6$  年、孤立性収縮期高血圧  $6.2 \pm 3.3$  年、収縮期拡張期高血圧  $6.3 \pm 3.5$  年で、一元配置分散分析の結果  $p < 0.0001$  と、サブタイプ間では有意に観察期間の違いがあった。

質問 11) TyG インデックスが 1unit 上昇するとはどういった意味か。

(回答) TyG インデックスの整数部分が 1 増える、例えば 7 が 8 に増えることを意味する。

質問 12) 今回の観察期間で、例えば孤立性拡張期高血圧の CKD 発症は約 10% であるが、さらに長い期間観察をするとより増加するのか。それとも頭打ちになるのか。

(回答) 加齢だけでも eGFR は年  $0.3 \text{ mL/min/1.73m}^2$  ほど下がり、リスク因子があればより低加速度が速くなると報告されているので、eGFR が  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  未満になる割合は、観察期間が伸びるとさらに増加すると考えられる。

質問 13) 正常血圧で CKD を発症した約 7% はどういった人たちか。

(回答) 血圧や血糖と関係のない遺伝的素因や、自己免疫性の腎疾患が含まれていると考えられる。また、今回の正常血圧は  $140/90 \text{ mmHg}$  未満と定義しているが、実際には  $127/83 \text{ mmHg}$  から CKD が増加することが報告されており、正常血圧の中にも CKD リスクのある血圧がやや高い方が含まれていたと考えられる。

質問 14) 中性脂肪や血糖に介入して CKD を予防できるという報告はあるか。

(回答) CKD 予防に関するデータの多くは観察研究を元に行っている。中性脂肪に対する介入の一つで、フィブラート系の投与が CKD 発症を予防するか検討した試験があり、CKD は抑制されなかった。中性脂肪のみを低下させても CKD は抑制できないのかもしれない。

質問 15) フィブラート系の投与でも TyG インデックスは低下することになるので、TyG インデックスが直接 CKD を誘導しているというよりは、TyG インデックスを上昇させる背景、たとえば BMI が悪さをしているという考えでよいか。治療介入はどういった形で行うのがよいと考えるか。

(回答) BMI で調整しても TyG インデックスは有意に CKD と関連しており、肥満以外の背景を含んだインデックスだと考えられる。血糖と中性脂肪両方を低下させる薬物治療、生活習慣の改善が、CKD 発症予防に効果的と考える。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。