

学位論文（博士）

一見健康な成人の非アルコール性脂肪性肝疾患における尿酸および尿酸クレアチニン比と糸球体濾過量低下との関係

氏名 下川 純希

所属 山口大学大学院医学系研究科
医学専攻
公衆衛生学・予防医学講座

令和6年1月

目 次

1. 要旨	1
2. 研究の背景と目的	1
3. 方法	2
(1) 研究デザインと対象	2
(2) 方法	2
(3) 解析	3
(4) 倫理的配慮	4
4. 結果	4
5. 考察	5
6. 結語	7
7. 謝辞	8
8. 参考文献	8

1. 要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 患者において、血清尿酸値 (SUA) および血清尿酸・クレアチニン比 (SUA/SCr) と推算糸球体濾過量 (eGFR) の低下との間にある関係性とその性質を探索することを目的とした。NAFLD を有する健康な被験者 (n=485) を対象に横断研究を実施した。SUA および SUA/SCr の三分位値と eGFR 低下 (n=56) との関連を、潜在的に関連する交絡因子を調整した後に検討した。また、SUA および SUA/SCr の診断能を受信者動作特性 (ROC) 曲線解析で評価した。

調整モデルでは、SUA は最も高い三分位 (OR 5.65, 95%CI 2.48-12.86, $p < 0.001$) で、SUA/SCr は最も低い三分位 (4.21, 95%CI 1.76-10.07, $p = 0.001$) において、eGFR 低下との有意な正の関連を示した。ROC 曲線解析では、SUA と SUA/SCr の ROC 曲線下面積の対応する値の間に有意差はなかった (それぞれ 0.70 と 0.67 ; $p = 0.521$)。NAFLD における SUA 上昇および SUA/SCr 低下と腎機能低下との有意かつ独立した関連を明らかにした。しかし、これら 2 つのバイオマーカーの臨床的有用性は、前述の目的に対しては限定的であると思われる、さらなる検討が必要である。

2. 研究の背景と目的

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) は、アルコール摂取を伴わない肝臓への脂肪沈着を特徴とした疾患で、肥満、インスリン抵抗性、高血圧、脂質異常症、2型糖尿病と関連する。^{1,2} 有病率は一般的に約 25%程度と推定され、健康上の懸念が高まっている。² NAFLD は、病状が進行するまで発見されないことが多く、肝疾患死亡率、心血管疾患死亡率、全死因死亡率のリスクを高める。^{3,4} 特に、NAFLD は腎機能障害と密接に関連しており、慢性腎臓病の発症と進行を促進する。⁵ 先行研究によると、NAFLD は従来 of 危険因子とは無関係に、腎機能障害を特徴とする慢性腎臓病の発症と進行を促進することが示唆されている (図 1)。⁶ 推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) の低下を特徴とするこの腎機能障害は、罹患率および死亡率に大きなリスクをもたらし、世界的に広く知られる公衆衛生上の重大な課題の一つである。⁷ したがって、腎機能障害とその進行を防ぐために、NAFLD 患者を慎重に観察する必要がある。NAFLD 患者の腎機能障害を早期に発見するための簡便で効果的なバイオマーカーを同定することは、患者の罹患率、死亡率、生活の質全体に大きく影響する可能性があり、重要である。

ヒトにおいて、血清尿酸 (serum uric acid : SUA) はプリン代謝の最終産物であり、その排泄は腎機能に大きく依存している。⁸ 腎機能が低下すると、尿酸の排泄が低下し SUA が上昇する。⁹ 一方で、高尿酸血症そのものが、腎疾患の発症や進行の危険因子として作用することもある。¹⁰ このような SUA と腎臓との相互関係から、SUA のみに頼ってはいは、尿酸と腎機能の状態との関係を正確に評価できない可能性がある。クレアチニンは筋肉代謝の副産物であり、腎臓から排泄されるため、血清尿酸・クレアチニン比 (serum uric acid to serum creatinine

ratio : SUA/SCr) を利用することで、個人の腎機能に基づくクレアチニン値の変動を調整することができる。この SUA を修正した値は、腎臓の状態をより正確に反映し、腎機能の優れた予測因子として提案されている。先行文献に記載されているように、SUA と SUA/SCr の両方を評価することは、腎機能障害を評価する上で有用である。^{8,11,12} 最近の研究では、SUA と SUA/SCr が NAFLD と関連する可能性が明らかにされている。^{13,14}

前述の研究結果から明らかなように、SUA および SUA/SCr の測定は、NAFLD 患者における腎機能の低下を検出する上で有用な可能性がある。しかし、これまでの報告では、腎機能低下患者における SUA と SUA/SCr の関係と、NAFLD 患者における SUA と SUA/SCr の関係はそれぞれ別に検討されている。我々の知りうる限りでは、NAFLD と診断された患者集団を対象に、SUA や SUA/Cre と腎機能低下の関連を調査した研究はない。つまり、NAFLD 患者における腎機能低下を検出する上で SUA と SUA/Cre の有用性は未だ明らかになっていない。一方で、NAFLD 患者では NAFLD でない患者と比較して SUA/SCr が有意に高値であることが報告されている。¹⁵ また、別の研究では SUA/SCr の低下が腎機能低下に関連することが示されている。¹² これらの報告にも関わらず、NAFLD 患者において、SUA/SCr の増減が腎機能低下と特異的に関連するのかどうかという重要な疑問は明らかになっていない (図 1)。そのため、我々は NAFLD 患者における SUA や SUA/SCr と eGFR 低下との関係性を明らかにすることを目的とした。また、NAFLD 患者における eGFR 低下者を区別する上でのこれら 2 つの指標の診断能を評価、比較することを試みた。

3. 方法

(1) 研究デザインと対象

本研究で抽出した対象者のフローチャートを図 2 に示した。この単施設の後方視的研究では、2014 年 4 月から 2019 年 3 月までに山口県宇部興産中央病院健診センターを受診し、腹部超音波検査を受けた成人 (n=5292) の初診を対象とした。健診では、身体診察や臨床検査、検体検査を行った。また、参加者は個人や病歴に関する質問票に回答した。次に、見かけ上健康な集団からのデータを分析するために、腹部超音波検査で診断された脂肪性肝疾患を除いて大きな既往歴がなく、定期的な飲酒習慣のない被験者 (n=1595) を選択した。その結果、高血圧、糖尿病、脂質異常症、痛風、がん、肝疾患、甲状腺疾患、心疾患などの既知の診断や投薬を受けている人を除外し、3697 人を本研究の対象から除外した。さらに、本研究の目的に従い、腎臓病と診断されたと自己申告のあった被験者を除外した。^{16,17}

(2) データ集積

全患者の医療データは匿名化され、解析に使用された健康診断には、身体検査、臨床検査、その他の検査が含まれた。また、自記式質問票を用いて、参加者の個人および病歴に関するデータを収集した。被験者の飲酒歴は、

「非飲酒者」（飲酒が全くない，あるいはほとんどないと回答した者）と「飲酒者」（時々飲酒すると回答した者）の2群に分類された。

身長と体重はそれぞれ0.1cm, 0.1kg単位で，腹囲周囲径は0.1cm単位で測定した．体格指数（body mass index：BMI）は，体重（kg）を身長（m）の2乗で割った値として算出した．安静時の収縮期血圧（Systolic Blood Pressure：SBP）および拡張期血圧（Diastolic Blood Pressure：DBP）は，オシロメトリック式自動血圧計を用いて測定した．測定はガイドラインに従い，認定されたスタッフが静かな環境下で対象者が座った姿勢のまま腕を支え，心臓の高さで測定した．¹⁸

血液検体は，座位になった被験者の肘正中静脈から空腹時に採取された．検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST），空腹時血糖（fasting plasma glucose：FPG）， γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ（gamma glutamyl transpeptidase：GGT），高比重リポ蛋白コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol：HDLc），低比重リポ蛋白コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol：LDLc），総コレステロール（total cholesterol：TC），トリグリセリド（triglyceride：TG）であった．すべての検査変数の測定は，生化学自動分析装置であるHITACHI-7700（日立ハイテクノロジーズ，東京，日本）を用いて行った．¹⁹⁻²¹ SUAとSCrは，製造元のプロトコールに従い，同自動分析装置を用いて酵素法で測定した．

腹部超音波検査は，訓練を受けた臨床検査技師が市販の装置（ProSound α 5および α 7，アロカ，東京，日本）を用いて行った．NAFLDの診断は，発表された文献に報告されているNAFLDの評価および管理に関するガイドラインに従って行った．²²⁻²⁴ したがって，本研究では以下の基準を満たす場合にNAFLDと診断した：1) 肝臓に脂肪沈着の画像所見があること，2) 過度のアルコール摂取がないこと，3) 肝炎，薬剤性肝障害，アルコール関連肝疾患などの脂肪症を引き起こす疾患が除外されていること．一方，脂肪性肝疾患は，腹部超音波検査で高輝度肝，肝腎（脾）コントラスト，深部方向の減衰増強・肝内脈管の不明瞭化のを含む4つの異常所見のうち少なくとも1つが存在する場合に診断した．超音波診断は，少なくとも2名の臨床検査技師と1名の消化器病専門医の間でコンセンサスが得られた後に決定された．

この研究では，eGFRはSCrの個人値を用い，日本腎臓学会が日本人に推奨している以下の式を適用して算出した： $eGFR (mL/分/1.73 m^2) = 194 \times SCr (-1.094) \times 年齢 (-0.287) \times 0.739 (女性)$ ．²⁵ 次に，被験者を個々のeGFRに応じて2群に分類した：(1) eGFRが保たれている（ $eGFR \geq 60 mL/分/1.73 m^2$ ），(2) eGFRが低下している（ $eGFR < 60 mL/分/1.73 m^2$ ）．^{26, 27}

(3) 解析

収集データは正規分布に従わず、連続変数は2つの独立した標本として Mann-Whitney U 検定を用いて分析した。カテゴリー変数の統計分析は χ^2 検定で行った。SUA と SUA/SCr に対してはスピアマンの順位相関分析を行った。NAFLD 患者は、男女別に算出された SUA および SUA/SCr の三分位カットオフ値（三分位 1：最低値，三分位 2：中間値，三分位 3：最高値）に従って3群に分類された。SUA については、男性では $< 5.70\text{mg/dL}$ ， $5.70\text{--}6.83\text{mg/dL}$ ， $> 6.83\text{mg/dL}$ ，女性ではそれぞれ $< 4.30\text{mg/dL}$ ， $4.30\text{--}5.40\text{mg/dL}$ ， $> 5.40\text{mg/dL}$ が三分位ごとのカットオフ値となった。SUA/SCr については、男性では < 6.45 ， $6.45\text{--}7.53$ ， > 7.53 ，女性ではそれぞれ < 6.97 ， $6.97\text{--}8.14$ ， > 8.14 が三分位ごとのカットオフ値となった。

まず、SUA および SUA/SCr とアウトカム変数（eGFR 低下）との関連についてロジスティック回帰分析を行った。次に、eGFR 低下の有無で有意差のある人口統計学のおよび臨床的変数で調整した。ロジスティック回帰分析から、オッズ比（odds ratio：OR）とそれに対応する 95%信頼区間（confidence interval：CI）および p 値を得た。SUA と SUA/SCr の診断性能は、ノンパラメトリックアプローチを用いた受信者動作特性（Receiver Operating Characteristic：ROC）と ROC 曲線下面積（area under the curve：AUC）で評価した。データの統計解析は、SPSS version 22 for Windows（SPSS Inc.，Chicago，IL，USA）および MedCalc version 22.009（MedCalc Software Ltd，Ostend，Belgium）を用いて行った。すべての統計検定は両側検定とし、有意水準は p 値が 0.05 未満とした。

(4) 倫理的配慮

本研究プロトコルは、山口大学の倫理審査委員会（承認番号 2022-096）により承認され、ヘルシンキ宣言に従って実施された。日本の現行法では、ヒト生物学的試料を利用し、介入を伴わない研究については参加者から個別の書面によるインフォームド・コンセントを調達することを義務付けていない。そこで、本研究では宇部興産中央病院の公式ウェブサイトを利用したオプトアウト方式を採用した。

4. 結果

本研究の最終解析では、基準を満たした NAFLD 患者計 485 名（男性 372 名，女性 113 名）を対象とした（図 2）。

研究対象者の人口統計学のおよび臨床的特徴を、eGFR 保存群（ $n=429$ ）と eGFR 低下群（ $n=56$ ）の 2 群分けて比較したものを表 1 に示す。eGFR 低下群は、eGFR 保存群と比較して、より高齢の男性が多く（ χ^2 検定， $p<0.05$ ），BMI とウエスト周囲径が高かった（Mann-Whitney U 検定， $p<0.05\text{--}0.001$ ）（表 1）。しかし、喫煙と飲酒習慣には有意差はなかった（ χ^2 検定， $p>0.05$ ）。また、eGFR 低下群は、eGFR 保存群と比較して SBP 値が有意に高く、AST と ALT，GGT の値が上昇していた（Mann-Whitney U 検定，いずれも $p<0.05\text{--}0.005$ ）。さらに、SUA，SCr，

SUA/SCr の値は、eGFR 保存群と eGFR 低下群で有意差がみられた (Mann-Whitney U-検定, すべて $p < 0.001$)。SUA と SUA/SCr は、eGFR 保存群 ($r = 0.67$, $p < 0.001$) と eGFR 低下群 ($r = 0.76$, $p < 0.001$) の両方で有意な相関を示した。

ロジスティック回帰分析により、SUA および SUA/SCr と eGFR 低下の有無の潜在的関連 (潜在的交絡因子の調整前と後の両方) を調べた (表 2)。SUA および SUA/SCr のそれぞれ対応する最低および最高三分位を基準カテゴリーとした。観察された eGFR 低下との関連については、オッズ比 (Odds ratios: ORs) の傾向は、調整前の解析でも調整後の解析でも SUA および SUA/SCr の三分位で一貫していた。調整前の解析では、SUA は最も高い三分位の eGFR 低下と有意な正の関連を示した (OR 3.58, 95%CI 1.74-7.38, $p = 0.001$)。一方、SUA/SCr は最も低い三分位での eGFR 低下と有意な正の関連を示した (OR 3.73, 95%CI 1.71-8.16, $p < 0.001$)。調整モデルでも同じ傾向が示されたが、SUA および SUA/SCr と eGFR の低下との間にはより強い関連があった (SUA の最も高い三分位では OR 5.65, 95%CI 2.48-12.86, $p < 0.001$; SUA/SCr の最も低い三分位では OR 4.21, 95%CI 1.76-10.07, $p = 0.001$)。

図 3 の ROC 曲線は、eGFR 保存群から eGFR 低下群を判別する上での SUA と SUA/SCr の有効性を示している。解析の結果、SUA と SUA/SCr の AUC の対応する値の間に有意差はなかった (AUC 0.70, 95%CI 0.66-0.74, AUC 0.67, 95%CI 0.62-0.71, $p = 0.521$)。

5. 考察

有用なバイオマーカーの同定は、NAFLD 患者における腎機能低下の予防や早期発見に重要な役割を果たす可能性がある。本研究は、NAFLD 患者における SUA および SUA/SCr と腎機能低下との関連を報告し、その特徴を明らかにした初めての研究である。我々の結果が示すように、NAFLD 患者において、SUA の増加と SUA/SCr の低下は、eGFR の低下と密接に関連していた。

本研究では、eGFR が低下した NAFLD 患者で、年齢、BMI、ウエスト周囲径、SBP が有意に高い値を示した。^{28,29} これは、加齢と腎障害の罹患率増加との間にあるすでに確立された関連、つまり高血圧や糖尿病のような疾患の有病率の増加と対応している。一方、eGFR が低下した NAFLD 患者では、ALT、AST、GGT の上昇が観察され、慢性腎臓病における肝機能障害と ALT および GGT 値の上昇を関連付ける既存の文献と一致していた。^{30,31} 肝細胞傷害のマーカーである ALT と AST が同時に上昇したことは、我々の研究集団における腎機能低下と NAFLD との関連性の可能性を示唆している。³²⁻³⁴

NAFLD における腎障害の根底にある複雑な病態生理学的機序は、未だ十分に解明されていない。NAFLD によって誘発される炎症および酸化ストレスメディエーターの放出は、全身および肝臓のインスリン抵抗性ととも、レニン・アンジオテンシン系活性の変化、抗酸化防御の障害、炎症反応を引き起こす可能性がある。これらの因子は腎臓内部の免疫学的炎症、糸球体硬化、線維化、尿細管萎縮を引き起こし、慢性腎臓病に至る可能性がある。³⁵⁻³⁷

SUA 高値と NAFLD 発症との独立した関連が証明されたことは、既存の文献と一致している。³⁸ さらに、SUA の増加と腎機能の低下との関連、および腎機能の潜在的なバイオマーカーとしての SUA の役割は確立されている。^{10, 39-41} したがって、NAFLD 患者における SUA と腎機能低下との正の関連という今回の知見は、これまで発表された先行文献と一致している。

健康なヒトでは、UA は主に尿から排泄される。⁴² SUA の増加は、一般的に腎機能の低下によって引き起こされる UA クリアランスの障害の結果として起こる。^{43, 44} したがって、UA 濃度の上昇に及ぼす腎機能の交絡の影響を最小限に抑えつつ、腎機能の低下を示すために、ベースラインの腎機能を正規化した SUA に基づく指標が提案されている。後者は SUA/SCr で表され、SUA よりも優れたバイオマーカーであると考えられている。^{11, 12, 43, 45} 本研究では、NAFLD 患者において、SUA/SCr と eGFR の低下との間に密接な関連があった。この結果は、以前に報告された他の研究結果とも一致する。^{12, 46} これらの研究では、SUA/SCr と eGFR の間に正の相関があることが報告されており、その結果から SUA/SCr の低下は eGFR の低下と関連している可能性が推察される。この仮説と一致するように、我々の研究では、潜在的交絡因子を調整した結果、NAFLD 患者では SUA/SCr が低いほど eGFR が低下することが示された。ここで注目すべきなのは、現時点で報告されている文献は、腎疾患の発症や進行と NAFLD とを結び付けたもの、または SUA や SUA/SCr と NAFLD ないし腎機能障害との関連性についてのエビデンスのいずれかを示していることである。^{5, 6, 11-14, 36} したがって、NAFLD 患者における SUA および SUA/SCr と腎機能低下との関連を比較した先行研究はなく、我々の結果をこれらの研究と直接的に比較することは困難である。しかし、今回得られた知見とこれまでに発表された研究結果、および文献で報告されている関連メカニズムに基づけば、SUA、SUA/SCr、腎機能低下、NAFLD の間に密接な関係が存在することは明らかである。また、我々の知見は、SUA と SCr の個々の測定値に加えて、SUA/SCr を取り入れることで、貴重な知見が得られる可能性があることを示唆している。冒頭で述べたように、この比率は尿酸とクレアチニンのバランスを反映した、より複雑な評価を提供することができ、通常のスクリーニング検査における腎機能評価の感度を高める可能性がある。さらに、SUA/SCr を追加指標として利用することで、一見健康な成人、特に NAFLD 患者における腎臓の状態をより包括的に評価できる可能性がある。今後の縦断的研究により、NAFLD 患者の腎機能低下について、SUA および SUA/SCr との正確な因果関係を明らかにすべきである。

本研究では、NAFLD 患者における腎機能低下例の鑑別における SUA および SUA/SCr の診断能を検討したが、AUC は 0.7 以下であり、その有効性は限定的である。NAFLD 患者については、腎機能低下患者の鑑別におけるこれら 2 つのバイオマーカーに関する情報はこれまでの報告にはない。しかし、バイオマーカーである SUA と SUA/SCr について、先行研究では、別の病態における腎機能低下の予測因子としてどちらがより有用かを確認しようとして試みたものもあったが、結果は相反するものであった。高血圧患者を対象に行われた研究では、ROC 曲線解析の結果、SUA は SUA/SCr よりも慢性腎臓病の予測因子として優れていた。¹² また、

別の研究では、2型糖尿病患者において、SUAはSUA/SCrよりも腎機能障害をより正確に評価していた。⁴⁶ 一方で、SUA/SCrは2型糖尿病患者における慢性腎臓病発症のより良い予測因子であることが示唆されたものもある。⁴³ 我々の研究では、SUAとSUA/SCrのAUCに有意な差はなかったことから、SUAとSUA/SCrのどちらが優れているということは述べることはできない。

本研究の結果を解釈する上で、いくつかの限界を考慮する必要がある。第一に、本研究では既知の腎疾患を有する患者は除外したが、eGFRが低下している被験者は対象とした。その理由としては、NAFLDと診断された一見健康な患者群におけるSUAおよびSUA/SCrとeGFR低下との関係を調査することが本研究の目的だったからである。一見健康な被験者を登録するこの方法は有効なアプローチであり、先行文献と一致している。^{16,17,47-49} 腎機能障害を有する患者をより多く対象に含めることで、NAFLDにおけるeGFR低下と調査したバイオマーカーのより強い関連性が明らかになることを期待した。第二に、研究対象集団の1日のアルコール消費量データが入手できていない。そのため、定期的な飲酒歴のある者を除外し、飲酒習慣のない者、ほとんど飲酒しない者、時々飲酒する者に焦点を当て、この問題に対処した。eGFRが保たれている被験者では、34.0% (n=165) に時々飲酒することを確認したが、eGFRが低下している被験者では、時々飲酒する者はわずか5.2% (n=25)であった(表1)。したがって、具体的な1日当たりのアルコール摂取量のデータがないことが、今回の結果に偏りを与えることはない。逆に、NAFLDにおけるeGFR低下群の中で時々飲酒する者の有病率が高ければ、我々の結果を過小評価する可能性がある。第三に、eGFR低下群は高齢であったため、eGFRに対する年齢の交絡影響について疑問が生じる可能性がある。本研究では、結果を年齢で調整を行った。eGFRの算出に使用されるSCrベースの式は、年齢に対する乗算係数がSCr値に対する乗算係数よりも約4倍小さい。したがって、年齢が調査結果に与える潜在的な影響は最小限にとどまるはずである。第四に、本研究ではeGFRによって腎機能の評価し、尿検体から腎障害の関連マーカーを調べてはいない。しかし、これらの検査によって検出されたeGFR低下例をさらに加えることは、本研究結果を過小評価することを意味するため、そうすべきでないと考えられる。最後に、この後ろ向き研究では、NAFLDは組織学的検査による確認なしに超音波検査によって判定された。しかし、NAFLDの検出においては、超音波検査が(過度のアルコール摂取や二次性脂肪沈着の同定可能な原因がないことを確認した上で)最も広く用いられている方法であり、有効で、安全で、使いやすく、商業的に入手可能で、経済的な方法であると考えられている。^{37,38,50}

6. 結語

NAFLD患者における、SUA増加およびSUA/SCr低下と腎機能低下との間に有意かつ独立した関連が明らかになった。この知見は、NAFLD患者における腎機能低下を検出する潜在的なバイオマーカーとしてのこれら2つの指標の関連性と重要性を支持するものである。しかし、NAFLDでeGFRが低下した患者の鑑別におけるSUAとSUA/SCrの臨床的有用性は未だ不明である。腎機能低下のリスク評価や早

期発見，さらには NAFLD 患者における腎機能低下の同定に対するこれら 2 つのバイオマーカーの臨床的有用性については，今後大規模な患者コホートを含む前向き研究で調査する必要がある。

7. 謝辞

本研究に参加された方々，および本研究にご協力いただいた宇部興産中央病院のスタッフの方々に感謝の意を表します。

8. 参考文献

- 1) Godoy-Matos, A. F., Silva Júnior, W. S. and Valerio, C. M.: NAFLD as a continuum: From obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 12: 60, 2020.
- 2) Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y. Henry, L. and Wymer, M.: Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64: 73–84, 2016.
- 3) Bergqvist, C. J., Skoien, R., Horsfall, L., Clouston, A. D., Jonsson, J. R. and Powell, E. E.: Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists. *Intern. Med. J.*, 43: 247–253, 2013.
- 4) Konyn, P., Ahmed, A. and Kim, D.: Causes and risk profiles of mortality among individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.*, 29: S43–S57, 2023.
- 5) Targher, G., Chonchol, M., Zoppini, G., Abaterusso, C. and Bonora, E.: Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Is there a link? *J. Hepatol.*, 54: 1020–1029, 2011.
- 6) Machado, M. V., Gonçalves, S., Carepa, F., Coutinho, J., Costa, A. and Cortez-Pinto, H.: Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.*, 32: 241–248, 2012.
- 7) Eckardt, K. U., Coresh, J., Devuyst, O., Johnson, R. J., Köttgen, A., Levey, A. S. and Levin, A.: Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. *Lancet*, 382: 158–169, 2013.
- 8) Bobulescu, I. A. and Moe, O. W.: Renal transport of uric acid: Evolving concepts and uncertainties. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 19: 358–371, 2012.
- 9) Bellomo, G., Venanzi, S., Verdura, C., Saronio, P., Esposito, A. and Timio, M.: Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am. J. Kidney Dis.*, 56: 264–272, 2010.
- 10) Obermayr, R. P., Temml, C., Gutjahr, G., Knechtelsdorfer, M., Oberbauer, R. and Klauser-Braun, R.: Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 19: 2407-2413, 2008.

- 1 1) Kawamoto, R., Ninomiya, D., Kikuchi, A. H., Akase, T., Kasai, Y., Ohtsuka, N. and Kumagi, T.: Serum uric acid to creatinine ratio is a useful predictor of renal dysfunction among diabetic persons. *Diabetes Metab. Syndr.*, 13: 1851–1856, 2019.
- 1 2) Silva, N. R., Gonçalves, C. E. T., Gonçalves, D. L. N., Cotta, R. M. M and da Silva, L. S.: Association of uric acid and uric acid to creatinine ratio with chronic kidney disease in hypertensive patients. *BMC Nephrol.*, 22: 311, 2021.
- 1 3) Oral, A., Sahin, T., Turker, F. and Kocak, E.: Relationship between serum uric acid levels and nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients. *Medicina*, 55: 600, 2019.
- 1 4) Sookoian, S. and Pirola, C.J.: The serum uric acid/creatinine ratio is associated with nonalcoholic fatty liver disease in the general population. *J Physiol Biochem.*, 79: 891–899, 2022.
- 1 5) Seo, Y. B. and Han, A. L.: Association of the Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Computed Tomography. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 19: 70–75, 2021.
- 1 6) Gonzalez-Quiroz, M., Smpokou, E. T., Silverwood, R. J., Camacho, A., Faber, D., Garcia, B. R., Oomatia, A., Hill, M., Glaser, J., Le Blond, J., Wesseling, C., Aragon, A., Smeeth, L., Pearce, N., Nitsch, D. and Caplin, B.: Decline in Kidney Function among Apparently Healthy Young Adults at Risk of Mesoamerican Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 29: 2200–2212, 2018.
- 1 7) Schaeffner, E. S., Kurth, T., de Jong, P. E., Glynn, R. J., Buring, J. E. and Gaziano, J. M.: Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *Arch. Intern. Med.*, 165: 1048–1053, 2005.
- 1 8) Muntner, P., Shimbo, D., Carey, R. M., Charleston, J. B., Gaillard, T., Misra, S., Myers, M. G., Ogedegbe, G., Schwartz, J. E. and Townsend, R. R., Urbina, E. M., Viera, A. J., White, W. B. and Wright, J. T., Jr.: Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 73: e35–e66, 2019.
- 1 9) Furukawa, S., Suzuki, H., Fujihara, K., Kobayashi, K., Iwasaki, H., Sugano, Y., Yatoh, S., Sekiya, M., Yahagi, N. and Shimano, H.: Malondialdehyde-modified LDL-related variables are associated with diabetic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 141: 237–243, 2018.
- 2 0) Hashimoto, K and Koga, M.: Influence of Iron Deficiency on HbA1c Levels in Pregnant Women: Comparison with Non-Pregnant Women. *J. Clin. Med.*, 7: 34, 2018.
- 2 1) Tanaka, S., Yamamoto, K., Hamajima, C., Takahashi, F., Endo, K. and Uyeno, Y.: Dietary Supplementation with Fermented Brassica rapa L. Stimulates Defecation Accompanying Change in Colonic Bacterial Community Structure. *Nutrients*, 13: 1847, 2021.

- 2 2) European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO).: EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*, 59: 1121–1140, 2016.
- 2 3) Tokushige, K., Ikejima, K., Ono, M., Eguchi, Y., Kamada, Y., Itoh, Y., Akuta, N., Yoneda, M., Iwasa, M. and Yoneda, M., Otsuka, M., Tamaki, N., Kogiso, T., Miwa, H., Chayama, K., Enomoto, N., Shimosegawa, T., Takehara, T. and Koike, K.: Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol. Res.*, 51: 1013-1025, 2021.
- 2 4) Wong, V. W., Chan, W. K., Chitturi, S., Chawla, Y., Dan, Y. Y., Duseja, A., Fan, J., Goh, K. L., Hamaguchi, M. and Hashimoto, E., Kim, S. U., Lesmana, L. A., Lin, Y. C., Liu, C. J., Ni, Y. H., Sollano, J., Wong, S. K., Wong, G. L., Chan, H. L. and Farrell, G.: Asia-Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 33: 70–85, 2018.
- 2 5) Matsuo, S., Imai, E., Horio, M., Yasuda, Y., Tomita, K., Nitta, K., Yamagata, K., Tomino, Y., Yokoyama, H., Hishida, A. and Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am. J. Kidney Dis.*, 53: 982–992, 2009.
- 2 6) Colantonio, L. D., Tanner, R. M., Warnock, D. G., Gutiérrez, O. M., Judd, S., Muntner, P. and Bowling, C. B.: The role of cystatin-C in the confirmation of reduced glomerular filtration rate among the oldest old. *Arch. Med. Sci.*, 12: 55–67, 2016.
- 2 7) Stevens, L. A., Coresh, J., Greene, T. and Levey, A. S.: Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N. Engl. J. Med.*, 354: 2473–2483, 2006.
- 2 8) Chadban, S. J., Briganti, E. M., Kerr, P. G., Dunstan, D. W., Welborn, T. A., Zimmet, P. Z. and Atkins, R. C.: Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 14: S131– S138, 2003.
- 2 9) Coresh, J., Selvin, E., Stevens, L. A., Manzi, J., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F. and Levey, A. S.: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 298: 2038–2047, 2007.
- 3 0) Ochiai, H., Shirasawa, T., Yoshimoto, T., Nagahama, S., Watanabe, A., Sakamoto, K. and Kokaze, A.: Elevated alanine aminotransferase and low aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio are associated with chronic kidney disease among middle-aged women: A cross-sectional study. *BMC Nephrol.*, 21: 471, 2020.

- 3 1) Chen, T., Ren, Y., Gao, Y. and Tian, H.: Serum gamma-glutamyl transferase and ferritin synergistically associated with the rate of chronic kidney disease. *Dis. Markers*, 2017: 9765259, 2017.
- 3 2) Kew, M. C.: Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *Lancet*, 355: 591–592, 2000.
- 3 3) Senior, J. R.: Alanine aminotransferase: A clinical and regulatory tool for detecting liver injury-past, present, and future. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 92: 332–339, 2012.
- 3 4) Mofrad, P., Contos, M. J., Haque, M., Sargeant, C., Fisher, R. A., Luketic, V. A., Sterling, R. K., Shiffman, M. L., Stravitz, R. T. and Sanyal, A. J.: Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*, 37: 1286–1292, 2003.
- 3 5) Targher, G., Chonchol, M. B. and Byrne, C. D.: CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 64: 638–652, 2014.
- 3 6) Marcuccilli, M. and Chonchol, M.: NAFLD and chronic kidney disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 17: 562, 2016.
- 3 7) Jang, H. R., Kang, D., Sinn, D. H., Gu, S., Cho, S. J., Lee, J. E., Huh, W., Paik, S. W., Ryu, S., Chang, Y., Shafi, T., Lazo, M., Guallar, E., Cho, J. and Gwak, G. Y.: Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: A cohort study. *Sci. Rep.*, 8: 4718, 2018.
- 3 8) Ma, C., Liu, Y., He, S., Zeng, J., Li, P., Ma, C., Ping, F., Zhang, H., Xu, L., Li, W. and Li, Y.: C-peptide: A mediator of the association between serum uric acid to creatinine ratio and non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population with normal serum uric acid levels. *Front. Endocrinol.*, 11: 600472, 2020.
- 3 9) Bellomo, G., Venanzi, S., Verdura, C., Saronio, P., Esposito, A. and Timio, M.: Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am. J. Kidney Dis.*, 56: 264–272, 2010.
- 4 0) Giordano, C., Karasik, O., King-Morris, K. and Asmar, A.: Uric acid as a marker of kidney disease: Review of the current literature. *Dis. Markers*, 2015, 382918, 2015.
- 4 1) Son, Y. B., Yang, J. H., Kim, M. G., Jo, S. K., Cho, W. Y. and Oh, S. W.: The effect of baseline serum uric acid on chronic kidney disease in normotensive, normoglycemic, and non-obese individuals: A health checkup cohort study. *PLoS One*, 16, e0244106, 2021.
- 4 2) Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C. and Mollace, V.: Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int. J. Cardiol.*, 213: 8–14, 2016.

- 4 3) Gu, L., Huang, L., Wu, H., Lou, Q. and Bian, R.: Serum uric acid to creatinine ratio: A predictor of incident chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients with preserved kidney function. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 14: 221–225, 2017.
- 4 4) Jalal, D. I., Maahs, D. M., Hovind, P. and Nakagawa, T.: Uric acid as a mediator of diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.*, 31: 459–465, 2011.
- 4 5) Sengsuk, J., Tangvarasittichai, O. and Tangvarasittichai, S.: Serum uric acid to creatinine ratio as a marker of estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetes patients. *Madridge. J. Diabetes*, 2: 36–41, 2018.
- 4 6) Ephraim, R. K. D., Awuku, Y. A., Numekevor, P., Botchway, F., Adoba, P., Dadzie, E. K., Abrefa, C. A. and Abaka-Yawson, A.: Serum uric acid is a better indicator of kidney impairment than serum uric acid to creatine ratio; A cross sectional study of type 2 diabetes mellitus patients. *J. Diabetes Metab. Disord.*, 20: 313–320, 2021.
- 4 7) Mahbub, M. H., Yamaguchi, N., Nakagami, Y., Hase, R., Takahashi, H., Ishimaru, Y., Watanabe, R., Saito, H., Shimokawa, J., Yamamoto, H., Kikuchi, S., and Tanabe, T.: Association of Plasma Branched-Chain and Aromatic Amino Acids with Reduction in Kidney Function Evaluated in Apparently Healthy Adults. *J. Clin. Med.*, 10: 5234, 2021.
- 4 8) Nakajima, K., Hirose, K., Ebata, M., Morita, K. and Munakata, H.: Association between habitual coffee consumption and normal or increased estimated glomerular filtration rate in apparently healthy adults. *Br. J. Nutr.*, 103: 149–152, 2010.
- 4 9) Van Biesen, W., De Bacquer, D., Verbeke, F., Delanghe, J., Lameire, N. and Vanholder, R.: The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur. Heart J.*, 28: 478–483, 2007.
- 5 0) Fan, J. G., Jia, J. D., Li, Y. M., Wang, B. Y., Lu, L. G., Shi, J. P., Chan, L. Y. and Chinese Association for the Study of Liver Disease: Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. *J. Dig. Dis.*, 12: 38–44, 2011.

表 1 被験者の人口統計学的特徴および臨床的特徴。連続変数については中央値および四分位範囲 (Interquartile range: IQR) で、カテゴリー変数については数 (n) およびパーセント (%) で示した。

Variables	eGFR 保存群 (eGFR \geq 60mL/min/1.73m 2) (n=429)		eGFR 低下群 (eGFR<60mL/min/1.73m 2) (n=56)		p-value §
	Median or n	IQR or %	Median or n	IQR or %	
Age (Years)	50.0	14.0	58.0	10.0	<0.001
Sex					0.018
Male	322	66.4	50	10.3	
Female	107	22.1	6	1.2	
Smoking status					0.414
Non-smoker	346	71.3	44	9.1	
Smoker	83	17.1	12	2.5	
Alcohol					0.385
Non-drinker	264	54.4	31	6.4	
Drinker	165	34.0	25	5.2	
BMI (kg/m 2)	24.7	4.2	25.5	4.1	0.008
Waist (cm)	89.0	10.3	91.3	13.5	0.040
RBC (10 4 / μ L)	477.0	54.0	485.0	70.5	0.053
WBC (/ μ L)	5820.0	1930.0	5920.0	1805.0	0.201
Platelets $^{\#}$ (10 4 / μ L)	24.5	6.0	23.7	7.5	0.068
SBP (mmHg)	126.0	18.0	128.0	24.0	0.024
DBP (mmHg)	80.0	13.0	82.0	15.0	0.062
ALT (U/L)	26.0	19.0	32.5	21.0	0.005
AST (U/L)	22.0	9.0	25.0	17.0	0.002
FPG (mg/dL)	102.0	15.0	105.0	24.0	0.223
GGT (U/L)	37.0	37.0	46.0	39.0	0.046
HDLC (mg/dL)	55.0	19.0	55.0	15.0	0.438
LDLC (mg/dL)	134.0	41.0	134.5	40.0	0.488
TC (mg/dL)	211.0	46.0	215.5	45.0	0.834
TG (mg/dL)	129.0	86.0	145.5	83.0	0.092
SUA (mg/dL)	5.8	1.8	7.0	1.5	<0.001
SCr (mg/dL)	0.8	0.2	1.1	0.1	<0.001
SUA/SCr	7.3	1.9	6.6	1.6	<0.001

BMI, body mass index; Waist: waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ALT, Alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; FPG, fasting plasma glucose; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HDLC, high-density lipoprotein cholesterol; LDLC, low-density lipoprotein cholesterol; RBC, red blood cell; SUA, serum uric acid; SUA/SCr, SUA to serum creatinine ratio; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; WBC, white blood cell. $^{\#}$ n=403 and 49 for preserved eGFR and reduced eGFR groups, respectively (due to missing values). § Two-tailed p-values were obtained by the Mann-Whitney U-test for 2-independent samples or χ^2 test for categorical variables.

表 2 eGFR の低下と SUA の三分位値との関連についてのロジスティック回帰分析. SUA/SCr は, 潜在的な交絡因子である人口統計学的因子と臨床的因子を調整した.

		Model I ^a				Model II ^b			
Variables	Categories	OR	95% CI		P-value	OR	95% CI		p-value
			Lower	Upper			Lower	Upper	
SUA	Tertile 1	Ref				Ref			
	Tertile 2	1.24	0.54	2.85	0.616	1.51	0.62	3.68	0.369
	Tertile 3	3.58	1.74	7.38	0.001	5.65	2.48	12.86	<0.001
SUA/SCr	Tertile 3	Ref				Ref			
	Tertile 2	2.17	0.94	4.98	0.068	2.09	0.85	5.12	0.106
	Tertile 1	3.73	1.71	8.16	<0.001	4.21	1.76	10.07	0.001

^aWithout adjustment.

^bAdjusted for age, sex, BMI, SBP, ALT, AST, GGT, and waist.

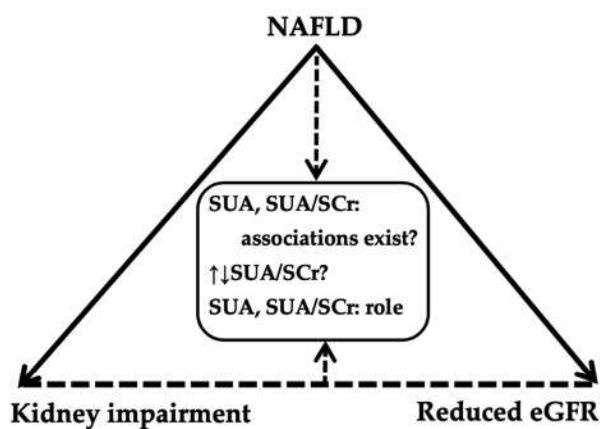


図 1 NAFLD における腎機能障害/eGFR 低下に対する SUA と SUA/SCr に関する知見のギャップを示す模式図

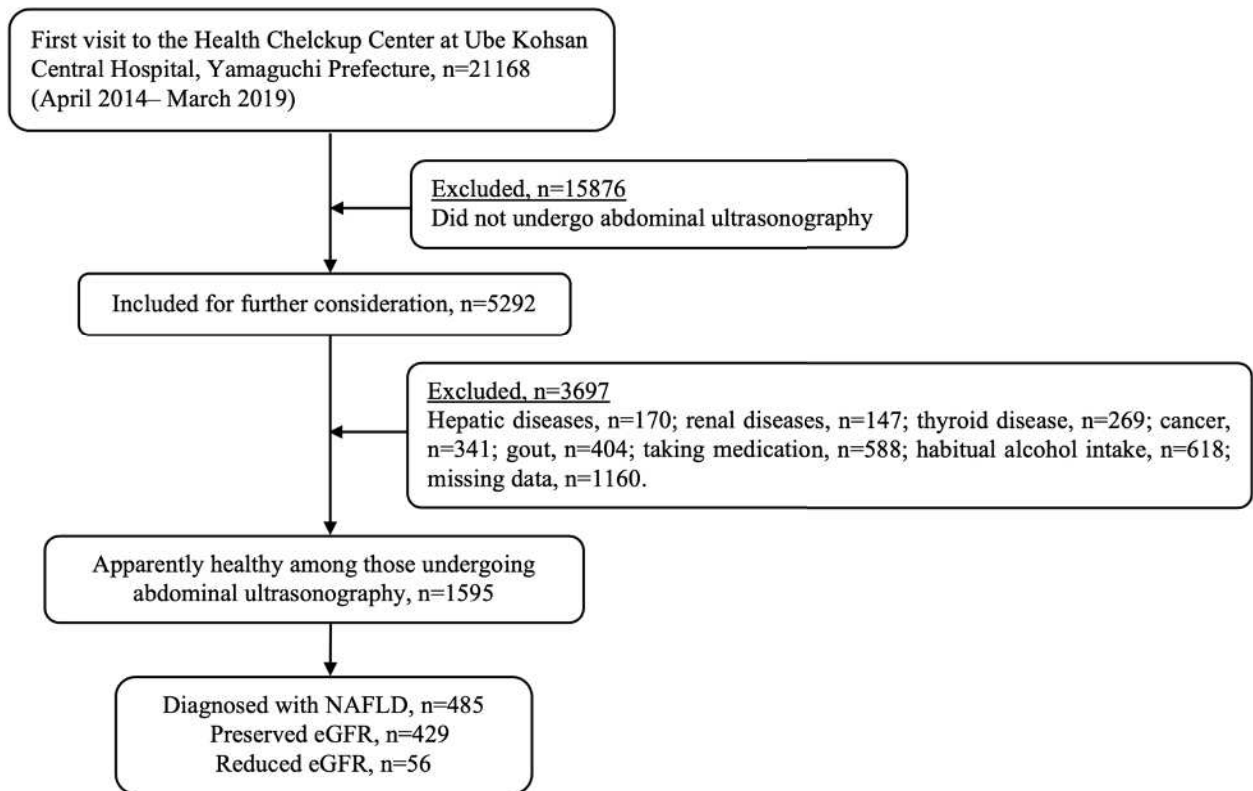


図 2 今回の研究対象者のフローチャート

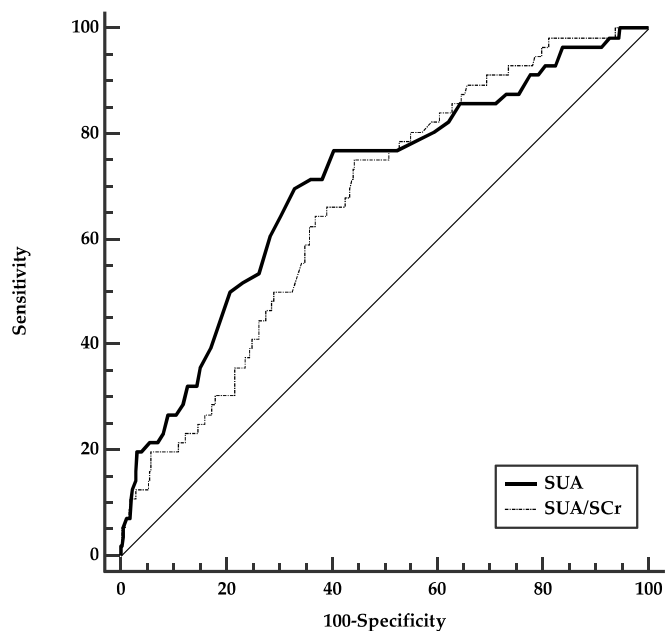


図 3 eGFR 低下患者と eGFR 保存患者の判別における SUA と SUA/SCr の ROC 曲線