

学 位 論 文 要 旨

氏 名 仙波 英徳

論 文 名 日本人2型糖尿病患者における血清 Lipoprotein(a)濃度と糖尿病性腎症との関連について

学位論文要旨

【はじめに】

Lipoprotein(a) [Lp(a)]は low-density lipoprotein と apolipoprotein(a)が結合したリポ蛋白質である。その濃度は遺伝的に規定されており、脂質異常症治療薬や食事内容、運動習慣などの影響をほぼ受けないことが報告されている。一般集団および糖尿病患者集団において、血清 Lp(a)濃度は冠動脈疾患発症と関連することが報告されている。糖尿病患者における細小血管合併症、特に糖尿病性腎症との関連についての報告は少なく、本邦からの報告は少数例における横断研究が2編報告されているのみである。過去の報告の結果は一致しておらず、未だ明確な結論は得られていない。本研究では、日本人2型糖尿病患者において血清 Lp(a)濃度と糖尿病性腎症との関連について横断的に調査した。

【方法】

本研究は愛媛県内の各地域の基幹病院である10病院に通院している2型糖尿病患者1051人を対象とした「糖尿病患者における各種合併症に影響する因子に関する多施設共同研究-Dog o Study-」の参加者のうち、解析対象のデータに欠損のない581人を研究対象者とした。糖尿病性腎症の定義は、日本糖尿病学会の診断基準に基づき、顕性腎症期以降(尿中アルブミン $\geq 300\text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ かつ/または $\text{eGFR} \leq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$)に該当する対象を糖尿病性腎症ありと定義した。対象者を、対象集団全体における血清 Lp(a)値の30%点、60%点、90%点をカットオフポイントとして、低値群($\leq 6 \text{ mg/dl}$)、中間値群(7—15 mg/dl)、高値群(16—38 mg/dl)、超高値群($\geq 39 \text{ mg/dl}$)の4群に分類した。年齢、性別、BMI、ヘモグロビンA1c値、糖尿病罹病期間、現在の飲酒習慣、現在の喫煙習慣、高血圧、総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、中性脂肪値、冠動脈疾患既往、脳梗塞既往を潜在的交絡因子として補足し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて血清 Lp(a)値と糖尿病性腎症との関連について統計ソフトウェア SAS ver9.4を用いて解析を行った。これらの研究は、すべて当院の倫

理委員会の承認を得ている。

【結果】

研究対象者における Lp(a)濃度の分布は過去に報告のある通り、白色人種における分布と同様の右歪曲分布を示した。研究対象者における糖尿病性腎症の有病率は9.3%であった。糖尿病性腎症を有する群は腎症なしの群に比べ有意に血清 Lp(a)濃度が高値であった(中央値 16.0mg/dl [四分位範囲(IQR) 9.0-25.0 mg/dl] vs 11.0mg/dl [IQR 5.0-31.0 mg/dl]、P=0.016)。

前述の潜在的交絡因子で補正した後の、糖尿病腎症に対する血清 Lp(a)濃度の低値群、中間値群、高値群、超高値群の補正オッズ比はそれぞれ 1.00 (reference)、2.74 (95% CI: 1.08-7.00)、3.31 (95% CI: 1.28-8.54)、4.80 (95% CI: 1.57-14.60)であり、血清 Lp(a)濃度が高値である程、糖尿病性腎症の有病率が高まる結果となった(傾向検定 P=0.004)。以上の結果より、糖尿病性腎症の独立した関連因子であることが示された。糖尿病性腎症の診断基準の項目のうち、顕性蛋白尿の有無については血清 Lp(a)値との有意な正の関連を認めたが、血清 Lp(a)濃度と腎機能低下(eGFR < 30 ml/min/1.73m²)との間に明らかな関連はなかった。血清 Lp(a)濃度と糖尿病性網膜症及び糖尿病性神経障害との間に関連は認めなかった。

【まとめ】

本研究では、血清 Lp(a)濃度と糖尿病性腎症の有病率との間に独立した正の関連があることが示された。慢性腎不全患者や透析中の患者では、Lp(a)の腎排泄の低下や、尿中への蛋白喪失が Lp(a)の肝臓での合成を亢進させることから血清 Lp(a)が上昇することが報告されており、糖尿病性腎症が Lp(a)高値の原因となっている可能性がある。一方で、Lp(a)は全身の動脈硬化や酸化ストレスを惹起することで間接的・直接的に腎糸球体の障害を引き起こす可能性も報告されている。本研究は横断研究であり、その因果関係を証明するものではない。今後糖尿病患者における前向きコホート研究を実施し、血清 Lp(a)濃度が糖尿病性腎症の発症および進展に与える影響について更なる検討を行う予定である。

キーワード (3~5)	Lipoprotein(a) Diabetic nephropathy Type 2 diabetes mellitus Macroalbuminuria
-------------	--