

学位論文審査結果の要旨

氏名	仙波 英徳
審査委員	主査 大澤 春彦 副査 檜垣 實男 副査 熊木 天児 副査 菊川 忠彦 副査 矢部 勇人

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

審査結果の要旨 (2,000字以内)

【背景・目的】

Lipoprotein(a) [Lp(a)]は、low-density lipoproteinとapolipoprotein(a)が結合したりポ蛋白質である。その血中濃度は遺伝的に規定され、食事、運動、脂質異常症治療薬などの影響をほぼ受けないとされる。一般および糖尿病患者集団において、血清 Lp(a)と冠動脈疾患の関連が報告されている。糖尿病患者における糖尿病性腎症との関連についての報告は少なく、本邦からは少数例の横断研究2編のみである。過去の報告の結果からは一定の見解が得られない。そこで、本研究では、日本人2型糖尿病患者における血清 Lp(a)と糖尿病性腎症との関連を横断的に解析した。

【方法】

愛媛県内の各地域の基幹病院である10病院に通院中の2型糖尿病患者を対象とした「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-Dogo Study-」の参加者1051人のうち、解析対象のデータに欠損のない581人を対象とした。糖尿病性腎症は、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 $\text{eGFR} \leq 30\text{ ml/min/1.73m}^2$)をありと定義した。対象集団全体における血清 Lp(a)の30%点、60%点、90%点をカットオフポイントとし、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。多変量ロジスティック回帰

分析を用いて、血清 Lp(a)と糖尿病性腎症との関連を解析した。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調整した。統計ソフトは SAS ver9.4 を用いた。なお、本研究計画は当大学院の倫理委員会の承認を得ており、参加者全員に書面で同意を得た。

【結果】

対象者における血清 Lp(a)濃度の分布は、右歪曲分布を示し、白人の報告と同様であった。糖尿病性腎症の有病率は 9.3%であった。糖尿病性腎症あり群はなし群に比し、血清 Lp(a)が高かった(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)。上記の潜在的交絡因子で調整後、糖尿病性腎症に対する血清 Lp(a)の低値群、中間値群、高値群、超高値群の補正オッズ比は、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)が高い程、糖尿病性腎症有病率が高かった(傾向検定 P=0.004)。以上より、血清 Lp(a)は、糖尿病性腎症の独立した関連因子であった。なお、血清 Lp(a)は顕性蛋白尿の有無と正に関連したが、腎機能低下(eGFR < 30 ml/min/1.73m²)の有無とは関連しなかった。また、血清 Lp(a)は、糖尿病性網膜症及び糖尿病性神経障害とは関連しなかった。

【考察】

血清 Lp(a)は、糖尿病性腎症の有病率と正に関連した。このメカニズムは不明であるが、慢性腎不全患者や透析中の患者では、腎における Lp(a)の排泄低下や、肝における Lp(a)合成亢進により血清 Lp(a)が上昇する可能性が報告されている。一方、Lp(a)は、全身の動脈硬化や酸化ストレスを惹起することにより、間接的・直接的に腎糸球体障害を引き起こす可能性も報告されている。なお、血清 Lp(a)と糖尿病性腎症の因果関係については、前向き研究により検討する必要がある。

【結論】

日本人 2 型糖尿病において、血清 Lp(a)は、糖尿病性腎症と正に関連した。

本論文の公開審査会は、平成 28 年 8 月 24 日に開催された。申請者は、本研究の意義と内容について明確に発表した。各審査員からは、血清 Lp(a)のカットオフ値の選択理由、血清 Lp(a)と連続変数としての尿アルブミン及び eGFR との関連、尿アルブミン 300 以上あるいは eGFR30 未満の症例の内訳、血清 Lp(a)と糖尿病性腎症が関連するメカニズム、血清 Lp(a)が尿アルブミンと関連し eGFR と関連しない理由、神経障害や網膜症と関連しない理由、血清 Lp(a)と動脈硬化や慢性炎症との関連、血清 Lp(a)を標的とした治療の可能性等についての広範に渡る質問がなされた。申請者は、これらに対し、いずれにも的確に回答した。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。