

出口雄三より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2662 号

学位申請者 : 出 口 雄 三

主 論 文 : Relevance of the serum apolipoprotein ratio to diabetic retinopathy

(糖尿病網膜症における血清アポリポ蛋白 apo B/apo A-1 の意義について)

著 者 : Yuzo Deguchi, Takatoshi Maeno, Yoshitsugu Saishin, Yuichi Hori, Tomoaki Shiba, Mao Takahashi

公 表 誌 : Japanese Journal of Ophthalmology (55):128-131, 2011

論文内容の要旨 :

【緒言・目的】 近年、high-density lipoprotein (HDL) の構成蛋白である血清アポリポ蛋白である Apo lipoprotein A-1(apo A-1)、low-density lipoprotein (LDL) の構成蛋白である Apo lipoprotein B(apo B)、又はその比である apo B/apo A-1 (apo B/A-1) は動脈硬化性疾患である急性心筋梗塞の危険因子として注目されている。動脈硬化の進展の病態は血管壁の酸化ストレス、炎症性サイトカインの発現や細胞接着分子が関与している。一方、糖尿病網膜症の進展の病態も酸化ストレス、炎症性サイトカインや接着因子が関与していると報告されている。

しかしながら全身の動脈硬化と糖尿病網膜症の関連性については一致した見解がない。今回我々は、増殖糖尿病網膜症(Proliferative diabetic retinopathy: PDR)症例と非増殖糖尿病網膜症 (Non Proliferative Diabetic Retinopathy : NPDR) 症例における血清 apo A-1、apo B、apo B/A-1 値を測定し、PDR の診断に寄与するか検討した。

【対象と方法】 対象は当院にて手術を行なった網膜症を有する 2 型糖尿病患者で NPDR34 例、PDR82 例を対象とした。血清 apo A-1(mg/dl)、apo B(mg/dl)、apo B/A-1 を測定し両群間で比較した。また患者背景因子 (年齢、糖尿病罹病期間、HbA1c、推定 GFR、BMI、高血圧) を加え、これらの因子が PDR の寄与因子となるか重回帰分析

を行なった。

【結果】 NPDR 群、PDR 群における術前患者背景因子の比較は、男女比、糖尿病罹病期間、BMI、eGFR、HbA1c、高血圧の合併において両群間に有意差をみとめなかった。年齢は PDR 群で有意に低い結果であった (NPDR Vs. PDR; 64.8 ± 7.36 , 59.4 ± 10.0 , $P = 0.005$)。

apo B は NPDR 90.8 、PDR 102.5 (mg/dl、 $P = 0.02$)、apo B/A-1 は 0.64 、 0.77 であり有意に PDR で高値であった ($P = 0.004$)。apo A-1 は NPDR 145.6 、PDR 136.9 (mg/dl) で PDR に有意差を認めないものの低い傾向を認めた ($P = 0.08$)。

目的変数を PDR、説明変数を術前患者背景因子、今回の検討で最も強い有意差をみとめた apo B/A-1 として重回帰分析を行った。年齢、apo B/A-1、糖尿病罹病期間が PDR の独立した寄与因子として選択された ($R = -3.49$ 、標準回帰係数 $= -0.33$, 0.28 , 0.23 , t value $= -3.49$, 3.06 , 2.44 , $P = 0.0007$, 0.003 , 0.02)。結果として年齢が低いこと、apo B/A-1 が高値であること、糖尿病罹病期間が長期であることが本研究における PDR の独立した寄与因子として選択された。

【考按】 今回、apo A-1 では有意差は認めないものの NPDR に高値な傾向を認めた。また apo B、apo B/A-1 は PDR に有意に高値である結果で、apo B/A-1 が最も大きい有意差を示した。また重回帰分析において、PDR の独立した寄与因子として年齢、apo B/A-1、糖尿病罹病期間が選択された。つまり低年齢であること、apo B/A-1 が高値あること、糖尿病罹病期間が長いことが本研究における PDR の診断に寄与しているという結果であった。このことから、apo B/A-1 の眼局所における直接的な影響は不明であるが、PDR への進行に関与している可能性はあると考察した。

糖尿病網膜症と眼局所のアポリポ蛋白の関連について、Wu らは、非糖尿病患者と糖尿病患者において、網膜内に糖化・酸化された LDL (apo B100) が存在し、糖尿病網膜症の重症度に比例し発現頻度が上昇していることまた、リポ蛋白 (apo B100) が網膜内において毛細血管周皮細胞のアポトーシスを引き起こすと報告した。

また、Simo らは、免疫蛍光法において糖尿病網膜症初期の網膜内には apo A-1 が過剰に出現していること、網膜内での apo A-1 産生能力が少ない症例は、網膜内でより脂質が蓄積し、その結果として糖尿病網膜症の発症、進展を引き起こす可能性を報告した。

本研究においては硝子体等眼局所の解析は行なっておらず、今後硝子体解析を進めていくと共に本研究は断面研究であるため今後前向き調査が必要であると考えている。

しかしながら本研究により血清 apo B/A-1 の測定が糖尿病網膜症進行の指標となる可能性が示唆された。

【結論】 血清 apo B、apo B/A-1 は NPDR と比較して PDR に有意に高値であった。また apo B/A-1 が糖尿病網膜症を有している症例において PDR への進展に寄与している可能性が示唆された。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2662 号	氏 名	出 口 雄 三
論文審査担当者	主 査	朽 久 保 哲 男
	副 査	富 田 剛 司
	副 査	龍 野 一 郎
	副 査	弘 世 貴 久
	副 査	盛 田 俊 介
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>本論文は全身の動脈硬化と糖尿病網膜症の関連性については未だ一致した見解がなく、近年、動脈硬化性疾患である急性心筋梗塞の危険因子として注目されている血清アポリポ蛋白、Apo lipoprotein A-1 (apo A-1)、Apo lipoprotein B (apo B)、又はその比である apo B/apo A-1 (apo B/A-1) に着目し、増殖糖尿病網膜症 (Proliferative diabetic retinopathy: PDR) 症例と非増殖糖尿病網膜症 (Non Proliferative Diabetic Retinopathy : NPDR) 症例における血清 apo A-1、apo B、apo B/A-1 値を測定し、PDR の診断に寄与するか検討した後ろ向き臨床研究である。</p> <p>対象は、手術を行なった網膜症を有する 2 型糖尿病患者で NPDR34 例、PDR82 例を対象とした。血清 apo A-1 (mg/dl)、apo B (mg/dl)、apo B/apo A-1 を測定し両群間で比較し、また患者背景因子 (年齢、糖尿病罹病期間、HbA1c、推定 GFR、BMI、高血圧) を加え、PDR への進行寄与因子となるか重回帰分析を行なった。</p> <p>その結果 NPDR 群、PDR 群における術前患者背景因子の比較は、男女比、糖尿病罹病期間、BMI、eGFR、HbA1c、高血圧の合併において両群間に有意差を認めなかったが、年齢は PDR 群で有意に低い結果であった (NPDR Vs. PDR; 64.8 ± 7.36, 59.4 ± 10.0, $P = 0.005$)。</p> <p>apo B は NPDR 90.8、PDR 102.5 (mg/dl, $P = 0.02$)、apo B/apo A-1 は 0.64、0.77 であり有意に PDR で高値であった ($P = 0.004$)。apo A-1 は NPDR 145.6、PDR 136.9 (mg/dl) で PDR に有意差はないが低い傾向を認めた ($P = 0.08$)。</p> <p>目的変数を PDR、説明変数を術前患者背景因子、今回の検討で最も強い有意差をみとめた apo B/A-1 として重回帰分析を行った。年齢、apo B/A-1、糖尿病罹病期間が PDR の独立した寄与因子として選択された ($R = -3.49$、標準回帰係数 $= -0.33$, 0.28, 0.23, $t \text{ value} = -3.49$, 3.06, 2.44, $P = 0.0007$, 0.003, 0.02)。結果として年齢が低いこと、apo B/A-1 が高値であること、糖尿病罹病期間が長期であることが本研究における PDR の独立した寄与因子として選択された。</p> <p>以上、著者らは、低年齢であること、apo B/A-1 が高値あること、糖尿病罹病期間が長いことが本研究における PDR の診断に寄与しているという結果に至り、apo B/apoA-1 の眼局所における直接的な影響は不明であるが、PDR への進行に関与している可能性はありと結論づけた。</p>		

公開審査において学位申請者の論文内容の発表後、活発な質疑応答がなされた。主な質問を挙げると、1)、NDR ではアポリポ蛋白はどうであったのか。2)、動脈硬化と網膜症進行の関係はどうか。3)、若くして動脈硬化や重症網膜症になる人は体質や家族歴があると思われるが家族歴は調べたか。4)、フィブラートとアポリポ蛋白の関連についてはどうだったのか。5)、フィブラートとスタチンでの違いは検討されたか。6)、small dense LDL は測定されたのか。7)、今回の PDR のなかで術式の違いでの差はなかったか。8)、多変量解析で有意差のある HDL を何故重回帰分析にいれなかったのか。9)、NIDDM の脂質異常症に対するコレステロール低下薬の先生の実験基準は？など内科的質問が多かったが、申請者はすべての質問や確認事項に的確に答えた。

以上、質疑応答の結果を踏まえ、本論文は眼科領域においてあまり注目されなかったアポリポ蛋白が、糖尿病網膜症の重症化に関与していることを明らかにした臨床価値ある論文であり学位に値すると判定された。

