

作成日：平成27年 8月 2日

東邦大学学術リポジトリ掲載のための学位論文【要約】

氏 名 : 出 口 雄 三

学位論文 : Relevance of the serum apolipoprotein ratio to diabetic retinopathy

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

論文の要約 :

[緒言]

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 A-1、low-density lipoprotein (LDL) の構成蛋白である 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<sup>1</sup>。

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<sup>2</sup>。

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、非増殖糖尿病網膜症 (Non Proliferative Diabetic Retinopathy : NPDR) 症例と増殖糖尿病網膜症 (Proliferative

diabetic retinopathy: PDR)症例における血清 apo A-1、apo B、apo B/A-1 値を測定し、背景因子と比較し PDR の診断に寄与するか検討した。

#### [対象及び方法]

東邦大学医療センター佐倉病院にて白内障または硝子体手術を行った網膜症を有する 2 型糖尿病患者連続 116 例を対象とした。全例日本人の 2 型糖尿病である。内訳は、白内障または糖尿病黄斑症に対し硝子体手術を行った NPDR 群 34 例と糖尿病網膜症牽引性網膜剥離、糖尿病網膜症硝子体出血、糖尿病黄斑症に対し硝子体手術を行った PDR82 群例である。なお、対象患者には、先天性脂質代謝異常や腎疾患、薬剤の副作用による脂質代謝異常の患者はみとめなかった。検査はヘルシンキ宣言に基づき、事前にインフォームドコンセントが得られた。また、網膜症の重症度は糖尿病網膜症新分類に基づき分類した<sup>3</sup>。

apo A-1、apo B の測定は早朝空腹時に採血を肘静脈より行い、apo B/A-1 を算出し、apo A-1、apo B の測定は免疫比濁法を用いた。

術前の患者背景因子として以下の項目を PDR、NPDR 間で比較した。具体的には性別、年齢、術前の HbA1c 値 (%)、糖尿病罹病期間 (年)、Body Mass Index (BMI kg/m<sup>2</sup>)、高血圧の有無、日本人 Modification of Diet in Renal Disease の簡易式で求めた推定糸球体濾過量 (estimate Glomerular Filtration Rate: eGFR ml/min/1.73m<sup>2</sup>) \*である。

Apo A-1、apo B、apo B/A-1 を両群間で比較し、測定項目が PDR の寄与因子となるか患者背景因子と比較し重回帰分析を行い検討した。統計学的検討は 2×2 chi square test、Unpaired t-test で行い、危険率 5%未満を有意とした。統計、分析には Stat View®(SAS Institute Inc)を用いた。

#### [結果]

NPDR 群、PDR 群における術前患者背景因子の比較を表 1 に示す。男女比、糖尿病罹病期間、BMI、eGFR、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。しかしながら、年齢は PDR 群で有意に低い結果であり (NPDR Vs. PDR; 64.8 +/- 7.36, 59.4 +/- 10.0 P= 0.005)、HbA1c は PDR 群で NPDR 群と比較し有意差を認めなかった (NPDR Vs. PDR; 7.13 +/- 1.04, 7.72 +/- 1.62 P= 0.05)。

両群における脂質関連データを比較した（表2）。

HDL (high-density lipoprotein) は両群間に有意差を認め、NPDR 群に高値であったが (HDL: NPDR Vs. PDR; 55.4 +/- 12.3, 47.8 +/- 13.0 P= 0.006)、TG (triglyceride)、LDL (low-density lipoprotein)、Non-HDL (Non-high-density lipoprotein) は両群間に有意差を認めなかった (TG: NPDR Vs. PDR; 121.3 +/- 52.4, 139.1 +/- 92.9 P= 0.32)、(LDL: NPDR Vs. PDR; 108.8 +/- 32.0, 118.9 +/- 33.5 P= 0.16)、(Non-HDL: NPDR Vs. PDR; 133.3 +/- 36.4, 147.0 +/- 39.8 P= 0.1)。

両群におけるリポ蛋白関連データを比較した（表3）。

apoA-1 は両群間に有意差を認めないものの PDR 群に低い傾向を認めた (NPDR Vs. PDR; 145.6 +/- 21.2, 136.9 +/- 24.9 P= 0.08)。apo B、apo B/A-1 は両群間に有意差を認め、PDR 群に高値であった (apo B: NPDR Vs. PDR; 90.8 +/- 21.4, 102.5 +/- 25.3 P= 0.02, apo B/A-1: 0.64 +/- 0.2, 0.77 +/- 0.24 P= 0.004)。

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（表4）。

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, tvalue = -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]

高脂血症は、apoA、apoB などの関与が考えられ、血清脂質の量とそれに伴う質の管理が重要となってきた。今研究では、血清脂質の質に関しては、リポ蛋白分画精密測定により apo 蛋白を測定した。

水に不溶性の脂質（エステル型コレステロール、中性脂肪など）は、血液中をアポ蛋白と結合してリポ蛋白になって運搬される。そして、アポ蛋白はリポ蛋白を細胞内に取り込む際のリガンド（受容体と結合する物質）になる。また、アポ蛋白はリポ蛋白の生成、安定、代謝に重要な役割があり、apo A-1、apo A-2、apo B、apo C-2、apo C-3 及び apo E の6種類がある。

この中で apo A-1、apo B、apo B/A-1 と動脈硬化の関連は以下のように考えられている。Apo A-1 値は、

HDL-C 値よりコレステロール逆転送作用、抗酸化作用、抗炎症作用、NO 産生作用など HDL 本来の作用との関連が強い。apo B は、LDL 粒子に 1 つの apo B が存在するため LDL-C と同様に高血中濃度は動脈硬化症の危険因子となる。

small dense LDL については、中性脂肪を多く含む LDL であり、LDL 受容体と結合親和性が悪いため、血中滞在時間が正常 LDL より長く、血管内皮と長時間接触する。small dense LDL の粒子サイズは小さいため血管内皮細胞の間を通過して、動脈壁に浸透し血管壁に炎症を進展させ強い動脈硬化性を有するといわれている。しかしながら small dense LDL は、試薬、超遠心法、電気泳動法等の正確な測定系が確立されていないのが現状である。

今回、我々は動脈硬化促進性リポ蛋白質粒子である、また虚血性心疾患のリスクとより強い相関関係がある<sup>4</sup>血清 apo B、動脈硬化に抑制的に作用する apo A-1<sup>5</sup>、そして、急性心筋梗塞のリスク指標として最も有用である<sup>1</sup>apo B/A-1 に注目し糖尿病網膜症重症度との関連を検討することを本研究の目的とした。

その結果、apo A-1 では有意差は認めないものの、apo B、apo B/apoA-1 は PDR に有意に高値である結果で、apo B/apoA-1 が最も大きい有意差を示した。

HDL、LDL については、構成分子上、apoA-1 と HDL、apoB と LDL は相関関係を示すはずである。今研究では、HDL は両群間に有意差をみとめ、LDL は両群間に有意差をみとめなかったが、相関係数は apoA-1 と HDL では 0.885、apoB と LDL では 0.849 であり強い相関をみとめた。

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。このことから我々は、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考察した。

また今回の我々の検討では行っていないが、糖尿病網膜症と眼局所のアポリポ蛋白の関連については以下の報告がある。

Mingyuan 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、

糖化・酸化された LDL は糖尿病網膜症の重症度に比例しその LDL の発現頻度が上昇していると報告した<sup>6</sup>。

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<sup>6</sup>。

また、Rafael 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<sup>7</sup>、Lyons らは、1 型糖尿病における網膜症では血清中の small LDL, apoB と相関があったと報告した<sup>8</sup>。

FIELD study では、2 型糖尿病患者に対し高脂血症薬を投与した場合、微小血管障害である糖尿病網膜症の進展を有意に抑制した<sup>9</sup>との報告があることから、高脂血症と一部の網膜病変との関連も示唆されており脂質の管理は大血管症だけでなく、細小血管症の発症や進展抑制にも重要となる可能性が考えられる。

今回の研究では、高脂血症薬の内服頻度は両群間で差をみとめなかったが、HDL コレステロールは PDR 群で有意に低い結果であり、脂質の代謝異常がみとめられるので、予防の観点から NPDR の時点での高脂血症薬の服用も考えられる。

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。

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。

1 : McQueen MJ, et al : Lancet 372 : 224, 2008.

2 : 臨床眼科 (0370-5579) 58 巻 2 号 Page211-216 (2004. 02)

3 : Wilkinson CP , et al : Ophthalmology , 2003 : Sep;110(9):1677-82. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales.

4 : Sniderman AD, et al : Am J Cardiol 91 : 1173, 2003

5 : Nissen SE et al: JAMA:2003

6 : Intraretinal leakage and Oxidation of LDL in Deabetic Retinopathy: Mingyuan Wu et

al. 49(6):2679:Investigative Ophthalmology & Visual Science

7 : Rafael SIMO, Marta garcia-ramirez, monica higuera, cristina hernandez:

Apolipoprotein A1 Is Overexpressed in the Retina of Diabetic Patients: American Journal of Ophthalmology, 2009, February, Vol. 147 No. 2

8 : Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Mar;45(3):910-8.

9 : Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators.

Lancet. 2005 Nov 26;366(9500):1849-61.

以上