

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域内分泌代謝内科学分野 氏名 小野翔真
<p>(論文題目)</p> <p>The Relationship between Serum Adiponectin, Urinary Albumin/Creatinine Ratio and Type 2 Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study (人口に基づく横断的研究による血清アディポネクチン, 尿中アルブミン/クレアチニン比, 2型糖尿病の関連性の検討)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>アディポネクチン (Ap) は脂肪組織から分泌されるアディポサイトカインであり、インスリン感受性、抗アテローム性、抗炎症性などの有益な代謝機能を有するとされている。血清 Ap 値が低いことは糖尿病 (DM) 発症の危険因子であることが報告されており、DM を有する者は DM を有さないものよりも血清 Ap 値が低いと想定される。しかし、DM を対象とした横断研究では血清 Ap 値は必ずしも低下しておらず、増加していることもあり、一定の結果が得られないでいる。この相反する関係に影響を与える要因として腎機能障害の可能性を仮定し、腎機能を踏まえて評価することにより、血清 Ap 値が臨床応用可能な指標になるのではないかと仮定し本研究を行った。</p> <p>対象は 2014-2017 年に青森県弘前市岩木地区健康増進プロジェクト健診を受診した 1816 人のうち、血清 Ap 値のデータがない 5 人、体重や体脂肪率、臍周囲長のデータがない 25 人、尿中アルブミン/クレアチニン比 (uACR) のデータがない 10 人、脂質異常症、糖尿病、高血圧症の内服薬が不明である 1 人、飲酒歴が不明である 3 人、喫煙歴が不明である 1 人を除外し、最終的に 1771 人を対象とした。DM の診断基準は DM 治療中、空腹時血糖 ≥ 126 mg/dl、または HbA1c $\geq 6.5\%$ とした。DM 群 (n=177)、非 DM 群 (n=1594) の 2 群に分けて横断分析を行った。単変量ロジスティック回帰分析を行い、DM に関連する要因を調べた。血清 Ap 値は負の関係を、性別や年齢、BMI、血圧などは正の関係を示した。次に、血清 Ap 値を含めた様々な因子と DM との関連について多変量ロジスティック回帰分析で調べた。eGFR は有意とならなかったものの (オッズ比:1.03、95%信頼区間:0.91-1.16、$p = 0.68$)、血清 Ap 値 (オッズ比:0.79、95%信頼区間:0.72-0.88、$p < 0.001$)、年齢 (オッズ比:1.055、95%信頼区間:1.037-1.072、$p < 0.001$)、BMI (オッズ比:1.11、95%信頼区間:1.05-1.16、$p < 0.001$) 及び uACR (オッズ比:1.1、95%信頼区間:1.06-1.13、$p < 0.001$) が有意となった。次に線形回帰分析を行い、血清 Ap 値と uACR の間に有意な相関関係を示した ($\beta = 0.1402$、$p < 0.001$)。この結果は腎機能が要因との仮説に矛盾しないものと思われ、DM と血清 Ap 値との関連は uACR と合わせることでよりよく評価できる可能性が考えられた。次に血清 Ap 値と uACR を用いた主成分分析を行い、主成分 1 (PC1)、主成分 2 (PC2) が特定された。血清 Ap 値及び uACR の PC 負荷量は PC1 で正の値だったが、PC2 では血清 Ap 値が正の値で uACR が負の値であった。この結果から PC1 が全体として絶対値を表すのに対して、PC2 は uACR に対する血清 Ap 値の相対値を表すと考えられた。DM に関連する様々な因子で調整した多変量ロジスティック回帰分析の結果、PC2 は有意となった ($p < 0.001$) が、PC1 はそうではなかった ($p = 0.939$)。主成分分析は実臨床では利用できないため、PC2 を代替する指標として血清 Ap 値/uACR を挙げ、分析を進めた。DM に関連する様々な因子で調整した多変量ロジスティック回帰分析の結果、血清 Ap 値/uACR は糖尿病と負の関係にあることが判明した (オッズ比:0.95、95%信頼区間:0.93-0.97、$p < 0.001$)。</p>	

ROC 曲線分析を行うと、血清 Ap 値/uACR (ROC 曲線下面積:0.746、感度:0.6102、特異度:0.7917、 $p < 0.0001$)、血清 Ap 値 (ROC 曲線下面積:0.579、感度:0.5367、特異度:0.6073、 $p < 0.0001$) であり、血清 Ap 値/uACR が血清 Ap 値単独よりも優れた DM マーカーであることが示唆された (ROC 曲線下面積:0.746 vs. 0.579、 $p < 0.0001$)。また、ROC 曲線分析で求めたカットオフ値より下回るものを risk 群、上回るものを non-risk 群として、多変量ロジスティック回帰分析を行った。血清 Ap 値/uACR (At risk) ではオッズ比 3.66、 $p < 0.001$ 、ROC 曲線下面積:0.746、血清 Ap 値単独 (At risk) ではオッズ比 2.35、 $p < 0.001$ 、ROC 曲線下面積:0.579 という結果となり、血清 Ap 値/uACR (At risk) の方がより有意に高い DM との関連がみられた。以上より、血清 Ap 値をそのまま用いるのではなく、腎機能、特に uACR で補正して用いることが良いということを示唆した。

DM との関連について、血糖値や HbA1c 等の指標が血清 Ap 値よりも勝るのは当然である。本研究の要点は、DM も含めて、血清 Ap 値を実臨床で用いる際は腎機能に留意することが重要であると示した点である。また、本研究の結果は血清 Ap 値との関連が報告により異なる疾患 (癌、多嚢胞性卵胞症候群、大血管症、認知症など) における血清 Ap 値の評価にも応用できる可能性も示した。