



Title	Risk factors for the progression of microalbuminuria in Japanese type 2 diabetic patients...a 10-year follow-up study
Author(s)	大植, 孝徳
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42722
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	おお うえ たかのり 大 植 孝 徳
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 6 2 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 12 年 6 月 2 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Risk factors for the progression of microalbuminuria in Japanese type 2 diabetic patients ---- a 10-year follow-up study (10年間の経時的観察に基づく糖尿病性早期腎症の増悪因子に関する検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次 (副査) 教 授 荻原 俊男 教 授 堀 正二

論 文 内 容 の 要 旨

(目的)

糖尿病患者数の増加につれて、糖尿病性腎症による慢性腎不全患者が増加しており、糖尿病患者の生命予後を悪化させるだけでなく、人工透析による治療は医療費の増大にも直結する為、糖尿病性腎症の対策は社会的急務である。

そこで、本研究では、糖尿病性腎症の長期予後を規定する因子を探る為、10年間の経時的観察に基づき、糖尿病性早期腎症の増悪に関与する臨床的諸因子および遺伝因子 (angiotensin 1-converting enzyme (ACE) および angiotensinogen (AGT) 遺伝子) について検討した。

(対象および方法)

対象は観察開始年の時点では顕性蛋白尿を認めず、その後10年間の尿アルブミン指数 (UAI) の推移を観察し得た医学部附属病院第二内科に継続通院中の 2 型糖尿病 67 例である。

UAI 30.0 (mg/g・Cr.) 未満を normoalbuminuria (normo.)、30.0 以上 300.0 未満を microalbuminuria (micro.)、300.0 以上を macroalbuminuria (macro.) とした。category が上がるか、もしくは、UAI が観察開始年に比べ、2 倍以上に増加した症例を悪化群とし、それ以外を非悪化群とした。

目的変数として糖尿病性早期腎症の悪化を、説明変数として観察開始年における年齢、罹病期間、HbA1c、収縮期および拡張期血圧、body mass index (BMI)、血清脂質 (総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール)、喫煙歴、飲酒歴および10年間の平均 HbA1c、平均血圧、平均 BMI、平均総コレステロール、平均中性脂肪、平均 HDL コレステロールの各変数を選び、logistic model を用いた多変量解析を行った。

また、対象例中の 51 例を含む 2 型糖尿病 219 例、健常対照 92 例において、ACE 遺伝子多型については Rigat らの方法に準じて、AGT 遺伝子多型については Russ らの方法に準じて分析した。

(成績)

1. 観察開始年における臨床像

年齢、HbA1c、収縮期血圧が悪化群では非悪化群に比べ有意に高かった。UAI を含む他の臨床指標には有意差はなかった。

2. 多変量解析

有意な独立した説明変数は観察開始年における年齢と HbA1c であった。

3. 遺伝因子に関する検討

糖尿病の有無と ACE 遺伝子の関係については、2 型糖尿病と健常対照の間で allele 頻度に有意差はなかった。また、ACE 遺伝子型により観察開始年における臨床像には有意差はなかった。

早期腎症の悪化群、非悪化群における ACE 遺伝子多型については、分布には有意差はなく、allele 頻度にも有意差はなかった。D/D 型とそれ以外の型に分けて比較したところ、悪化群では非悪化群に比べ、D/D 型の頻度が有意に高かった。I/I 型とそれ以外の型に分けて比較した場合には、両群間に有意差はなかった。

AGT 遺伝子についても、ACE 遺伝子と同様の検討を行ったが、有意な関連性を示すものはなかった。

さらに、遺伝子解析を行った 51 例について、目的変数として早期腎症の悪化を、説明変数として ACE 遺伝子の D/D 型、I/I 型、AGT 遺伝子の M/M 型、T/T 型、観察開始年における年齢、罹病期間、HbA_{1c}、血圧、BMI、血清脂質、喫煙歴、飲酒歴の各変数を選び、logistic model を用いた多変量解析を行った。その結果、有意な独立した説明変数は、ACE 遺伝子 D/D 型と HbA_{1c} であった。

以上の結果より、観察開始年における HbA_{1c} と年齢が糖尿病性早期腎症の独立した有意な増悪因子であることが示された。また、ACE 遺伝子 D/D の型は血糖コントロールとは独立した有意な早期腎症の増悪因子として働くことが示された。

(総括)

糖尿病性腎症の増悪因子として、血糖コントロールの重要性が再確認された。このことは、DCCT および UKPDS 等欧米における大規模臨床試験の結果とも合致している。

また、ACE 遺伝子 D/D 型を有する症例は糖尿病性腎症増悪のハイリスク患者であることが同定された。今後は、このように分子疫学的なスクリーニング手法を導入することによりハイリスク患者が同定され、よりの確な患者管理の方法論の確立が可能になると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、糖尿病における腎症の発症およびその増悪を規定する因子を探るため、10 年間の経時的観察に基づき、糖尿病性早期腎症の増悪に関与する可能性のある臨床的諸因子および遺伝因子 (ACE および AGT 遺伝子) について、多変量解析の手法を取り入れ検討したものである。解析の結果、糖尿病性早期腎症の独立した有意な臨床的な増悪因子は年齢と血糖コントロールであった。一方、ACE および AGT 遺伝子については、従来の横断的な検討では、必ずしも、糖尿病性腎症の発症および増悪因子としての確証は得られていなかった。今回の縦断的検討により、両者のうち特に、ACE 遺伝子 D/D 型は血糖コントロールとは独立した有意な糖尿病性早期腎症の増悪因子であることがはじめて示された。

本研究において、臨床的観察に分子疫学的な手法を導入することにより、糖尿病合併症のひとつである糖尿病性腎症の増悪因子に関する新たな知見を得た。本知見は、今後の患者管理においてよりの確な指針を与えることにつながり、同領域の臨床面にも寄与し得るものであり、学位に値するものと認める。