

令和元年6月12日現在

機関番号：16301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06918

研究課題名(和文)日本人2型糖尿病患者における血清脂質と糖尿病性腎症に関する多施設共同疫学研究

研究課題名(英文)The association between serum lipids and diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus.

研究代表者

仙波 英徳(Hidenori, Senba)

愛媛大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10807019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は日本人2型糖尿病患者において生化学的検査、生理検査、生活習慣、大血管障害、細小血管障害、使用薬剤の評価を実施し、横断的・縦断的に解析することで血清脂質が細小血管合併症の発症・進展へ与える影響を明らかにすることを目的とした。日本人2型糖尿病患者763例を対象とした横断調査において各種潜在的交絡因子の調整後も糖尿病性腎症の有病率と中性脂肪、Lipoprotein(a)との間に正の関連がみられ、糖尿病性腎症のリスク因子である可能性が示唆された。今後、ベースラインデータを拡充するとともに縦断研究へ移行し腎症の新規発症および進展への影響について調査する方針である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、日本では糖尿病性腎症は透析導入の最大の原因でありその対策が必要とされている。日本人2型糖尿病患者763人を対象とした調査を行ったところ、血液中の中性脂肪やリポ蛋白(a)と呼ばれる脂質が多い患者では糖尿病性腎症を合併している割合が多いことがわかった。今後これらの脂質と腎症との関連を明らかにし、治療介入を行うことで腎症の新規発症や悪化を阻止できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the association between serum lipids and diabetic nephropathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. In this study of 763 patients, both serum levels of triglyceride and lipoprotein(a) were positively independently associated with the prevalence of diabetic nephropathy. Serum levels of low-density cholesterol, high-density cholesterol, or remnant lipoprotein were not related to the prevalence of diabetic nephropathy. The results suggest that the serum triglyceride and serum lipoprotein(a) could be the risk of diabetic nephropathy. To clarify whether these serum lipids are associated with the onset or progression of diabetic nephropathy, we are collecting further evidence from prospective study in these subjects.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病性腎症 脂質 Lipoprotein(a)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

平成 26 年度の日本透析医学会の報告では糖尿病腎症による新規透析導入患者数は年間約 15,000 人と我が国の透析導入疾患の第 1 位であり¹⁾、平成 26 年からは糖尿病性腎症の予防指導として透析予防指導管理料が設けられた。透析導入後の医療費は 1 人当たり平均年間 500 万円以上とされており、日本人 2 型糖尿病における糖尿病性腎症の発症抑制、進展抑制は我が国の公衆衛生上および医療経済上において対策が急務な課題である。熊本 STUDY、UKPDS および DCCT などの疫学研究から細小血管障害予防や悪化抑制には高血糖への積極的な介入の有用性が示されている。一方で、積極的な介入群でも細小血管障害への発症・進展の完全な予防は困難であることも明らかとなった。

一般人集団において脂質異常症は慢性腎臓病の発症・進行の危険因子であることが複数のコホート研究で報告されている。2 型糖尿病では脂質異常症の合併率が高く、血清脂質は大血管障害抑制のため重要な治療ターゲットとされているが、糖尿病性腎症など細小血管合併症の発症・進展への関連や治療介入効果は明らかとされていない。

総コレステロール、LDL-C、HDL-C、TG といった一般的な脂質マーカーに加え、コマーシャルベースで測定できるリポ蛋白としてレムナントリポ蛋白 (RLP) や Lipoprotein(a) [Lp(a)] が挙げられる。RLP や Lp(a) はそれぞれ動脈硬化の強力なリスクファクターであることが報告されている^{2), 3)}が、これらの血中濃度には人種差がありこれらの結果が日本人集団にも適用できるかについてはまだ十分に検討がなされていない。血清 Lp(a) 濃度は遺伝的に規定されており食事・運動習慣やスタチン、フィブラートといった脂質改善薬の影響を受けないことが報告されているが、近年登場した PCSK9 阻害薬は血清 Lp(a) 濃度を低下させうることが報告されており血清 Lp(a) は新たな治療ターゲットになりうると考えられている⁴⁾。わが国の糖尿病による動脈硬化や合併症に関する大規模多施設研究では JDCP (Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective) study、JDCS (Japan Diabetes Complications Study) JDDM (Japanese Diabetes Clinical Data Management Study Group) 等が進行中であり、JDCP では血清 Lp(a) 濃度が測定されているが、RLP の調査項目は含まれていない。上記のように血清脂質への介入による血清脂質への介入による腎症改善効果の有無については不明点が多く、その解明は大きな課題である。

2. 研究の目的

日本人 2 型糖尿病患者を対象としてコホート研究を実施し、血清脂質が糖尿病性腎症の発症、進展に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。本研究では前向きコホート研究の整備にするベースラインデータを用いて各血清脂質と糖尿病性腎症の有無との関連について検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象者

平成 21 年から平成 26 年度および平成 29 年から平成 30 年にかけて実施された多施設共同疫学研究調査 (Dogo study) へ参加した、愛媛大学医学部附属病院および関連病院へ通院中の 2 型糖尿病患者のうち調査項目に欠損データのない 762 名を対象とした。本研究は臨床研究倫理委員会で承認を得た上で調査を実施した (愛大医病倫 1410001 号)。

(2) 調査項目

a. 身体所見、血液・尿検査、生活習慣

身長、体重を測定し Body Mass Index (BMI) をは体重 (kg) ÷ 身長 (m)² から算出した。自記式質問紙を用い現病歴、既往歴、飲酒習慣、喫煙習慣、降圧薬の使用の有無、脂質改善薬の使用の有無、糖尿病治療内容を調査した。血圧は 5 分以上安静座位を保った後に測定した。血液検査は夜間絶食による空腹時採血で採取した検体を使用した。Lp(a) の測定にはラテックス第一キット (Sekisui Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用いた。尿検査では早朝空腹時の随時尿を検体として用いた。

b. 糖尿病性細小血管合併症に関する調査

糖尿病性腎症の評価は推定糸球体濾過量 (eGFR) および尿中アルブミン量を用い、日本腎臓学会の定義に基づいて行った⁵⁾。eGFR は血清 Cr 値から以下のように算出した⁶⁾； $eGFR(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times (\text{血清 Cr})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287} (\times 0.739, \text{女性の場合})$ 。

早朝空腹時尿中のアルブミン値を尿中 Cr 値で補正したものを 24 時間尿中アルブミン量の推定値として用いた。尿中アルブミン 300mg/gCr 以上を顕性蛋白尿と定義した。本研究では $eGFR < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ または顕性蛋白尿を呈するものを糖尿病性腎症ありと定義した。

(3) 統計解析

解析解析には SAS software package version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。中性脂肪、Lp(a)、RLP は一般集団において対数正規分布を示し対数変換することで正規分布曲線に近似することが可能であるため本研究ではこれらの変数を対数変換したものを解析に使用した。

多変量ロジスティック回帰分析により各血清脂質に関して糖尿病性腎症のオッズ比を算出した。糖尿病性腎症の有無を目的変数とし、LDL コレステロール、HDL コレステロール、log-中性脂肪、log-Lp(a)、log-RLP を説明変数とした。多変量解析では年齢、性別、BMI、糖尿病罹病

期間、飲酒習慣の有無、喫煙習慣の有無、スタチン系薬剤の使用、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬またはアルドステロン受容拮抗体 (ARB) の使用、収縮期血圧、拡張期血圧を潜在的交絡因子として解析を実施した。

4. 研究成果 結果

対象者の基本属性を表 1 に示した。顕性蛋白尿または eGFR<30ml/min/1.73m² を示す糖尿病性腎症は 71 名で全体の 9.3% であり、既報の国内大規模研究 (JDDM10) の結果と同程度であった⁷⁾。

前述の潜在的交絡因子で調整した各血清脂質における糖尿病性腎症のオッズ比 (95% 信頼区間) は LDL コレステロール 1.00 (0.99 - 1.01)、HDL コレステロール 0.99 (0.97 - 1.01)、log-中性脂肪 6.88 (1.31 - 36.10)、log-RLP 1.40 (0.39 - 5.03)、log-Lp(a) 2.87 (1.51 - 5.46) であった。本研究結果より糖尿病性腎症と中性脂肪、Lp(a) の間に正の関連が示された。LDL コレステロール、HDL コレステロール、レムナントリポ蛋白については有意な関連はみられなかった。

糖尿病性腎症の診断基準を構成する要素のうち、顕性蛋白尿を目的変数とし、同様の説明変数を用いた多変量ロジスティック解析分析を行ったところ、血清脂質における糖尿病性腎症のオッズ比 (95% 信頼区間) は LDL コレステロール 1.00 (0.99 - 1.01)、HDL コレステロール 0.99 (0.97 - 1.02)、log-中性脂肪 7.58 (1.33 - 43.08)、log-レムナントリポ蛋白 1.13 (0.29 - 4.36)、log-Lp(a) 3.10 (1.56 - 6.15) と同様の傾向がみられた。eGFR 30ml/min/1.73m² 未満を目的変数とした同様の解析ではいずれの血清脂質においても有意な関連はみられなかった。以上のことから、中性脂肪および Lp(a) の血清濃度は糖尿病性腎症と関連し、特に顕性蛋白尿と関連していることが示唆された。

表 1. 対象症例の基本属性 (n=762)

年齢、歳	60.8 ± 12.0
男性 (%)	465 (61%)
BMI、kg/m ²	25.3 ± 5.1
HbA _{1c} 、%	7.65 ± 1.92
糖尿病罹病期間、年	8 (2 - 16)
飲酒習慣あり (%)	301 (39.5)
喫煙習慣あり (%)	160 (21.0)
ACE 阻害薬/ARB 使用 (%)	287 (37.7)
スタチン系薬剤使用 (%)	214 (28.1)
収縮期血圧、mmHg	128.4 ± 16.8
拡張期血圧、mmHg	73.5 ± 11.8
LDL-C、mg/dl	110.6 ± 33.2
HDL-C、mg/dl	52.6 ± 17.6
中性脂肪、mg/dl	112 (82 - 165.3)
RLP、mg/dl	4.1 (3.1 - 5.9)
Lp(a)、mg/dl	12 (6 - 23)
血清 Cr、mg/dl	0.83 ± 0.42
eGFR、ml/min/1.73 m ²	74.2 ± 24.7
尿中アルブミン、mg/gCr	13.5 (6.6 - 39.1)
顕性蛋白尿 (%)	62 (8.1)
eGFR <30ml/min/gCr (%)	16 (2.1)

平均 ± 標準偏差、n (%), または中央値 (四分位範囲)

<引用文献>

- 1) Masakane I, Nakai S, Ogata S, et al. Japanese Society for Dialysis Therapy: An overview of regular dialysis treatment in Japan as of Dec. 31, 2014. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2015; 19(6):540-574
- 2) Danesh J, Erqou S, Walker M, et al.; The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. JAMA 2009; 302: 412-423.
- 3) McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. Atherosclerosis. 2001; 154: 229-36.
- 4) Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; 390: 1962-1971.
- 5) Japan nephrology society. Clinical practice guidebook for diagnosis and treatment of chronic kidney disease 2012. Nihonjinzogakkaishi 2012; 54: 1034-1191 (in Japanese).
- 6) Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, et al.; The Committee of Japan Diabetes Society for the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. J Japan Diab Soc 1994; 42: 385-404.
- 7) Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M, et al. Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients: a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). Diabetes Care 2007; 30: 989-992.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- 1) Takeshita Eiji, Furukawa Shinya, Sakai Takenori, Niiya Tetsuji, Miyaoka Hiroaki, Miyake Teruki, Yamamoto Shin, Senba Hidenori, Yamamoto Yasunori, Arimitsu Eiji, Yagi Sen, Utsunomiya Hiroki, Tanaka Keiko, Ikeda Yoshio, Matsuura Bunzo, Miyake Yoshihiro,

Hiasa Yoichi. Eating Behaviors and Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Japanese Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Dogo Study. Canadian Journal of Diabetes 2018; 42: 308-12. 査読有 doi.10.1016/j.jcjd.2017.07.007

〔学会発表〕(計1件)

- 1) Hidenori Senba, Teruki Miyake, Wataru Kurihara, Sakiko Yoshida, Shin Yamamoto, Shinya Furukawa, Masanori Abe, Bunzo, Matsuura, Yoichi Hiasa. Breakfast Skipping and Fast Eating are Positively Associated with Metabolic Syndrome Among Japanese People. American Diabetes Association's 78th Scientific Sessions (国際学会) 2018年

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。