

氏 名	澤 口 信
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 5 5 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 4 年 3 月 9 日
学 位 論 文 題 目	Association between urinary angiotensinogen levels and renal and cardiovascular prognoses in patients with type 2 diabetes mellitus (2型糖尿病患者における、尿中アンジオテンシノーゲン濃度と腎及び心血管予後との関連性)
審 査 委 員	主 査 教 授 安 藤 朗 副 査 教 授 堀 江 稔 副 査 教 授 三 浦 克 之

論文内容要旨

*整理番号	660	(ふりがな) 氏名	さわぐち まこと 澤口 信
学位論文題目	Association between urinary angiotensinogen levels and renal and cardiovascular prognoses in patients with type 2 diabetes mellitus (2型糖尿病患者における、尿中アンジオテンシノーゲン濃度と腎及び心血管予後との関連性)		
<p>【目的】 糖尿病性腎症は、透析導入の主要な原疾患であるとともに、心血管病を高率に発症することで知られている。そのため、腎症の発症・進展阻止が糖尿病患者の予後改善に大きく関係する。これまでの動物実験ならびに臨床試験成績より、腎症の発症機序にはレニン・アンジオテンシン系 (RAS) の活性亢進が関与していると考えられている。そのため、RAS の活性状態を知ることができれば、より効果的な治療戦略を講じることが可能となる。そこで、本研究では、2型糖尿病患者における血漿中および尿中アンジオテンシノーゲン濃度 (PAGT 及び UAGT) と腎機能低下および心血管病発症との関連について検討を行った。</p> <p>【方法】 滋賀医科大学で実施している糖尿病前向き経過観察研究に参加している日本人 2型糖尿病患者で、1998-1999年 (観察開始時) に登録された 234例 (正常アルブミン尿期: 144例、アルブミン尿期: 90例) を対象とした。登録時の保存血漿・尿検体を用いて PAGT と UAGT を ELISA 法により測定し、2008年末までの観察期間中 (中央値 9年) の推定糸球体濾過率 (eGFR) の年間変化率ならびに透析導入・心筋梗塞・狭心症・脳卒中及び脳出血から成る複合エンドポイントの発症との関連について検討を行った。PAGT および UAGT と相関を示す因子の検索と eGFR 年間変化率との相関関係は、単回帰分析法と多変量重回帰分析法を用いた。複合エンドポイントの累積発症率はカプラン・マイヤー法を、説明因子の同定には多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた。</p> <p>【結果】 観察開始時の PAGT は、BMI、ウエスト・ヒップ比、収縮期血圧、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪との間に弱い正相関を認めた。一方、UAGT は、糖尿病罹病期間、BMI、HbA1c、収縮期・拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、尿中アルブミン・クレアチニン比 (ACR)、尿中β-ミクログロブリンと正相関を、eGFR と負の相関を認めた。さらに、これらの因子による多変量重回帰分析の結果、ACR、尿中β-ミクログロブリンが UAGT に独立して相関する因子であった。しかし、PAGT と UAGT との間には相関関係は認められなかった ($r=0.008$, $P=0.21$)。</p> <p>観察期間中の eGFR 年間変化率と PAGT・UAGT との関連を検討した結果、UAGT は eGFR 年間変化率と有意な負の相関 ($r=-0.51$, $P<0.001$) を認めたが、PAGT では相関を認めなかった ($r=0.00$, $P=0.99$)。</p>			

次に、UAGTの中央値(24.7 μ g/g Cr)で対象患者を2群に分け、正常アルブミン尿・アルブミン尿との組み合わせによる4群間での検討を行った。その結果、eGFR年間変化率は、UAGT高値+アルブミン尿群で他の3群と比較して最も大きく、腎機能の低下を示した。

観察期間中、58症例に複合エンドポイントの発症が認められた。UAGT高値群では、低値群と比較して複合エンドポイントの発症が高率(36% vs. 14%)であり、アルブミン尿群でも正常アルブミン尿群と比較して高率であった(47% vs. 11%)。

UAGTとアルブミン尿の組み合わせによる4群間での複合エンドポイントの累積発症率を検討した結果、UAGT高値+アルブミン尿群で累積発症率が最も高率であった。

さらに、複合エンドポイント発症の説明因子を多変量Cox比例ハザードモデルにより検討した結果、UAGTとアルブミン尿の組み合わせ、年齢、観察開始時のeGFR、心血管疾患の既往の4因子が同定された。

【考察】

本研究では、PAGTとUAGTとの間で相関関係を認めず、特に、UAGTはACRと腎尿細管障害の指標である尿中 β -ミクログロブリンと相関を示すとともに、eGFR年間変化率との相関、腎・心血管イベント発症率との相関を示した。これまでの動物実験の成績では、UAGTは腎尿細管局所で産生され尿中に排泄されることが報告されている。本研究の成績と考え合わせると、UAGTは、単にPAGTが尿中に排泄されたものではなく、尿中アルブミン排泄増加などにより惹起された尿細管障害に伴う腎尿細管局所でのAGT産生亢進状態を反映している可能性が示唆される。その結果、UAGT高値群では、尿細管障害により腎機能低下が加速され、心血管病発症との関連を示した可能性が考えられた。また、従来、アルブミン尿は腎機能低下・心血管病の危険因子であることが知られているが、本研究結果が示すように、UAGT高値と組み合わせることで、腎機能低下と腎・心血管病に高リスクである症例の早期同定に有用である可能性が示唆された。

【結論】

アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者において、UAGT高値は、その後の腎・心血管合併症の悪化の予測因子である可能性が示唆された。

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	660	氏名	澤口 信
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>本論文では、尿中アンジオテンソゲン(UAGT)は、糖尿病性腎症患者の腎機能低下、及び腎・心血管系合併症の発症を評価・予測する因子として有用であるという仮説を検証するために、日本人 2 型糖尿病患者を対象に血漿中アンジオテンソゲン(PAGT)及び UAGT の測定を行い、これらのマーカーと腎機能の低下、及び腎・心血管病の予後との関連性について、以下の通り 3 段階の検討を行った。</p> <p>1) ベースライン時の PAGT、UAGT は各種データといかなる相関を示すか？ 2) UAGT は腎機能低下予測因子になり得るか？ 3) UAGT は腎・心血管系予後予測因子になり得るか？</p> <p>その結果、以下の点を明らかにした。</p> <p>1) UAGT は腎機能指標と相関し、PAGT は腎機能指標および UAGT のいずれとも相関しなかった。 2) UAGT 高値かつアルブミン尿を呈する患者において、eGFR の年間低下率が高くなっていた。 3) UAGT 高値かつアルブミン尿を呈する患者群の腎・心血管系エンドポイントの発症率は他の組み合わせの群に比し有意に高く、UAGT と UACR の組み合わせは、腎・心血管系エンドポイント発症の独立したリスク因子として同定された。</p> <p>本論文は、UAGT が糖尿病性腎症患者の腎機能低下の評価及び予測、並びに腎・心血管系合併症の予後予測因子になり得るといふ新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 573 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 24 年 1 月 23 日)</p>			

最終試験の結果の要旨

整理番号	660	氏名	澤口 信
論文審査委員			
<p>(最終試験の結果の要旨)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 重回帰分析において eGFR 低下に関与する他の要素について 2) 4 群比較の際の尿中アルブミン/クレアチニン比の絶対値の違いの有無について 3) 薬剤により血漿中又は尿中アンジオテンジンの変化に関する報告の有無について 4) 血漿中アンジオテンジンの尿中排泄について 5) 狭心症症状を呈する患者の数について、また無症候性虚血の有無について 6) 脳卒中例の内訳について 7) エンドポイントの調査方法 (死亡例や転院先への調査含む) について 8) 尿中アルブミン/クレアチニン比で調整後の重回帰分析結果について 9) 透析導入、心血管イベントなど個別のエンドポイント解析について 10) 近位尿細管から分泌される尿中アンジオテンジンを糸球体障害指標である eGFR で評価することの是非について 11) Cox 比例ハザード分析において尿中アンジオテンジンと尿中アルブミン/クレアチニン比が独立した因子として同定されるか否かについて 12) 尿中アンジオテンジンと尿中アルブミン/クレアチニン比を比較した場合の予後予測因子としての優秀性について 13) 尿中アンジオテンジンに対するレニン-アンジオテンシン系阻害薬の影響について 14) 全身性以外に腎局所にレニン-アンジオテンシン系が存在する意義について 15) 尿中アンジオテンジンの測定の汎用性について 16) 尿中アンジオテンジン測定のための腎疾患臨床マーカーとしての有用性について 17) 尿中アンジオテンジン測定の精度について 18) 糖尿病性腎症患者への治療 (介入) について <p>上記いずれの質問に対しても的確な回答が得られた。</p> <p style="text-align: right;">(平成 24 年 1 月 23 日)</p>			