

論 文 内 容 要 旨

題目 Non-invasive Measurement of Skin Autofluorescence as a Beneficial Surrogate Marker for Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes
(2型糖尿病患者における非侵襲的皮下自家蛍光測定 of 動脈硬化の代替指標としての有用性の検証)

著者 Jin Tenma, Munehide Matsuhisa, Tohru Horie, Akio Kuroda, Hiroyasu Mori, Motoyuki Tamaki, Itsuro Endo, Ken-ichi Aihara, Masahiro Abe, Toshio Matsumoto
平成27年8月発行 The Journal of Medical Investigation 第62巻3, 4号に掲載予定

内容要旨

糖尿病患者において、高血糖あるいは加齢により体内に増加する終末糖化産物 (AGEs) は、糖尿病血管合併症の独立した危険因子であることが多くの基礎的、臨床的研究から明らかにされている。また、この AGEs は 15 年~20 年かけ組織中にも沈着されることが報告されている。現在、血中 AGE に含まれるカルボキシメチルリジン (CML) やペントシジンなどが動脈硬化の指標として用いられている。近年、皮下に蓄積された自家蛍光物質 (AF) の非侵襲的測定から算出される積分値 (AF 値) が、AGEs の組織内沈着量を反映すること、長期の HbA1c の積算値と相関することが報告された。そこで、2 型糖尿病患者において AF 値と糖尿病血管合併症 (網膜症、腎症、大血管症) との関連性を眼底検査、尿アルブミン排泄量、推定糸球体濾過量 (eGFR)、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) を計測することにより評価し、AF 値の糖尿病血管合併症の指標としての意義を検討した。対象は中等度から末期腎不全 (eGFR < 30 ml/分 /1.73m²)、貧血 (Hb < 10g/dl)、AF 値に影響を与える極度の日焼けを除外基準とした 80 歳以下の 2 型糖尿病患者 61 名で男性 38 名、女性 23 名、平均年齢は 66.6 ± 9.2 歳であった。

方法として AF 値は蛍光分光測定装置 (AGE reader, Diagn Optics Technologies BV, Groningen, the Netherlands) を用い、経皮的非侵襲的に前腕の 3 か所を測定しその平均値を用いた。頸動脈の IMT は B-モード超音波機器 (GM-72P00A, Panasonic Healthcare Co. Japan) によって 1 人の臨床検査技師が評価し、両側総頸動脈から内頸動脈の最大肥厚部の中膜内膜複合体の肥厚度を max IMT とし動脈硬化の評価に用いた。また、血液検査は、AF 値、IMT 測定と同時に実

様式 (8)

施した。その結果、AF 値は糖化タンパクの HbA1c、グリコアルブミン (GA)、およびペントシジンとは相関を認めず、年齢 ($r = 0.560$, $p < 0.001$)、罹病期間 ($r = 0.256$, $p < 0.05$)、血清クレアチニン ($r = 0.264$, $p < 0.05$) と有意な相関を示した。また、糖尿病網膜症を有さない患者と有する患者との比較では、糖尿病網膜症を有する場合に有意に AF 値が高値を示した (3.03 ± 0.67 vs 2.41 ± 0.40 , $P < 0.01$)。また腎症のある患者とない患者では有意差は認められなかった (2.46 ± 0.43 vs 2.63 ± 0.63)。max IMT も、HbA1c、GA、血清ペントシジンとは相関を認めなかったが、年齢、AF 値 ($r = 0.407$, $p = 0.001$) と有意な相関を示した。さらに、重回帰分析では AF 値が max IMT の独立した説明因子であった。2 型糖尿病患者において、AF 値は max IMT および網膜症と関連を認めた。

以上のことから 2 型糖尿病患者において AF 値を経皮的に測定することは、頸動脈アテローム性動脈硬化症の程度および網膜症の合併を反映する指標、つまり糖尿病血管障害の非侵襲的で新規の簡便な代替指標とることが示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1245 号	氏名	天満 仁
審査委員	主査 玉置俊晃 副査 赤池雅史 副査 阪上浩		

題目 Non-invasive Measurement of Skin Autofluorescence as a Beneficial Surrogate Marker for Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes
(2型糖尿病患者における非侵襲的皮下自家蛍光測定 of 動脈硬化の代替指標としての有用性の検証)

著者 Jin Tenma, Munehide Matsuhisa, Tohru Horie, Akio Kuroda, Hiroyasu Mori, Motoyuki Tamaki, Itsuro Endo, Ken-ichi Aihara, Masahiro Abe, Toshio Matsumoto

平成27年8月発行 The Journal of Medical Investigation 第62巻3, 4号
に掲載予定
(主任教授 安倍正博)

要旨 糖尿病患者において、高血糖あるいは加齢により体内に増加する終末糖化産物 (AGEs) は、糖尿病血管合併症の独立した危険因子であることが多くの基礎的、臨床的研究から明らかにされている。AGEs では、赤血球中カルボキシルメチルリジンや血中あるいは尿中ペントシジンが血管合併症の指標として検討されてきた。AGEs は時間とともに組織中に蓄積するが、近年皮下に蓄積した自家蛍光物質の非侵襲的測定から算出される積分値 (AF 値) が、AGEs の組織内沈着量を反映し、長期の HbA1c の積算値とも相関することが示された。そこで、2型糖尿病患者において AF 値と眼底検査、尿アルブミン排泄量、推定糸球体濾過率、最大頸動脈内膜中膜複合体厚 (max IMT) との関連性を評価し、AF 値の糖尿病血管合併

症の指標としての意義を検討した。得られた結果は以下に要約される。

1. 80歳以下の2型糖尿病患者61名（男性38名、女性23名、平均年齢 66.6 ± 9.2 歳）を対象とし糖尿病血管合併症とAF値との関連を解析した。
2. AF値は糖化タンパクのHbA1c、グリコアルブミンおよび血清ペントシジンとは相関を認めず、年齢（ $r = 0.560$ 、 $p < 0.001$ ）、罹病期間（ $r = 0.256$ 、 $p < 0.05$ ）、血清クレアチニン（ $r = 0.264$ 、 $p < 0.05$ ）と有意な単相関を示した。
3. 糖尿病網膜症のある患者はない患者に比べ有意にAF値が高値を示した（ 3.03 ± 0.67 vs 2.41 ± 0.40 、 $P < 0.01$ ）。また、腎症のある患者とない患者では有意差は認められなかった（ 2.46 ± 0.43 vs 2.63 ± 0.63 ）。
4. max IMTは、HbA1c、グリコアルブミンおよび血清ペントシジンとは相関を認めなかったが、AF値と有意な単相関を示した（ $r = 0.407$ 、 $p = 0.001$ ）。さらに、max IMTと独立した関連因子の同定のために、年齢や収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、推定糸球体濾過率およびAF値を選択し重回帰分析を行った結果、AF値のみがmax IMTと相関を認めた。

以上の結果は、皮下自家蛍光の測定が2型糖尿病患者における頸動脈アテローム性動脈硬化症および網膜症の合併を反映する糖尿病血管障害の非侵襲的で簡便な新規の代替指標となることを示している。本研究は、糖尿病血管合併症の評価方法開発に寄与する重要な研究であり学位授与に値すると判断した。