授与番号	甲第　1910　号

論文内容の要旨

Adiponectin Paradox More Evident in Non-Obese than in Obese Patients with Diabetic Microvascular Complications

(肥満者と非肥満者の糖尿病微小血管合併症における
アディポネクチンパラドックスについて)

(佐藤謙，長澤幹，武部典子，石垣泰)

(Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity　令和５年１月掲載)

Ⅰ．研究目的

肥満状態は体内の脂肪量が多く，脂肪組織から分泌される種々のアディポサイトカインの分泌異常が報告されている．特に，肥満合併糖尿病患者で，動脈硬化の進行リスクが高いことが知られているが，肥満症の病態には年齢や性別に偏りがあり，内臓脂肪の蓄積などに大きな影響を受け，糖尿病合併症進行の特徴なども明らかにされていなかった．

本研究は肥満を伴った２型糖尿病において，どのような因子が糖尿病合併症の発症・進展に影響を及ぼすか，非肥満例と比較してその特徴を明らかにすることを目的とした．

Ⅱ．研究対象ならび方法

岩手医科大学附属病院に入院した２型糖尿病患者のうち，BMI が 32kg/m^2以上(肥満群)と BMI20kg/m^2以上 25kg/m^2未満の患者(非肥満群)を抽出して，年齢・性別を傾向スコアで調整した．それぞれ 197 例ずつが抽出され，解析対象とした．

肥満群と非肥満群のそれぞれで，網膜症有無，神経障害有無，腎症１期と２・３・４期に分けて，入院時高血圧・脂質異常症有無，罹病期間，HbA1c，eGFR，レプチン，アディポネクチン，皮下・内臓脂肪，PWV，IMT など各パラメータで比較を行った．また，PWV，IMT の測定値においても，肥満群と非肥満群のそれぞれで，同様のパラメータを用いて相関関係を解析した．

最後に，網膜症有無，神経障害有無，腎症１期と２・３・４期のそれぞれを目的変数とし，アディポネクチンを含めた前述の２群比較で有意差を認めた各パラメータを説明変数として，二項ロジステック回帰分析を行った．ただし，腎症においては eGFR を除く他の説明変数を用いて解析を行った．さらに，PWV を目的変数とし，前述と同様の説明因子を使用して，肥満群，非肥満群のそれぞれで重回帰分析を行った．

Ⅲ．研究結果

1．肥満群と非肥満群の比較において，肥満群では高血圧，脂質異常症の合併症がそれぞれ 71%(vs 41%)，63%(vs 51%)と高かった($p<0.001$)．罹病期間は肥満群で中央値 8%,

非肥満群で5%と肥満群が長かった(p<0.001). eGFRは肥満群で78.8 ml/min/1.73m^2(vs 92.6 ml/min/1.73m^2)と低く(p<0.001), クレアチニン補正尿中Albは肥満群で21.7(vs 11.9)と高かった(p<0.001).

2. 糖尿病合併症における肥満群と非肥満群の比較では, 肥満群で糖尿病性腎症の進行例が多く見られた. 網膜症について, 増殖網膜症の割合以外は両群で有意差を認めなかった. 神経障害についても, 発症割合においては両群で有意差を認めなかった. PWVとmax IMTは肥満群で1405 m/s(vs 1462 m/s), 1.25 mm(vs 1.50 mm)と低かった(p<0.001).
3. 肥満群と非肥満群, それぞれを合併症有無別に比較すると, 網膜症を有する群では肥満,非肥満を問わず,高血圧の合併率が高く,罹病期間が長く,ALTが低かった(p<0.05). また, 網膜症を有する肥満群では, 喫煙率が25%(vs 47%)と低かった(p<0.01). 神経障害を有する肥満群では, 年齢が高く, 女性が多く, eGFRが低かった(p<0.01). 進行した腎症を有する群では,肥満,非肥満を問わず,罹病期間が長く,UAが高かった(p<0.01). 網膜症を有する群と腎症を有する群では肥満, 非肥満を問わず, PWV が高かった(p<0.01).
4. 非肥満の網膜症,神経障害,腎症を有する群でアディポネクチンがそれぞれ中央値で, 3.00 μg/ml (vs 2.52 μg/ml), 5.00 μg/ml (vs 2.76 μg/ml), 4.00 μg/ml (vs 2.80 μg/ml)と高値であり(p<0.05), 肥満群では網膜症を有する群のみでアディポネクチンが2.68 μg/ml (vs 2.03 μg/ml)の有意な上昇しており, アディポネクチンの上昇幅は非肥満群で高かった.
5. PWVの平均値と各パラメータの相関関係は, 年齢との相関係数が肥満群0.476, 非肥満群 0.625 であり(p<0.001), 罹病期間との相関係数が肥満群 0.393, 非肥満群0.270(p<0.001)と, いずれも正相関を認めた. 同様に max IMT と年齢の相関係数は肥満群0.545, 非肥満群0.361(p<0.01), 罹病期間との相関係数が肥満群0.320, 非肥満群0.226(p<0.05)と正相関を認めた. PWVとアディポネクチンについては相関係数が肥満群0.255, 非肥満群0.249と正の相関であり(p<0.01), max IMTとアディポネクチンでは肥満群のみ相関係数0.302と正の相関関係を認めた(p<0.01).
6. 以上の結果から, 糖尿病合併症に影響する因子として, 年齢, 性別, 罹病期間, 高血圧有無, 脂質異常症有無, 喫煙歴, ALT, eGFR, UA, HbA1cとアディポネクチンが抽出され, これらを説明変数とした合併症有無の二項ロジスティック回帰分析を行った. 網膜症, 神経障害, 腎症のいずれも非肥満群でアディポネクチンの上昇がリスク因子として独立した説明変数に採択され(p<0.05), 肥満群では有意差を認めなかった.
7. これらより, 肥満群と非肥満群の比較においては, 併存疾患や年齢性別, 罹病期間などの違いにより, 糖尿病合併症の進行や動脈硬化の進行に差異を認め, なかでも, アディポネクチンの上昇は, これまで報告されてきた抗動脈硬化作用などとは異なり, 他の因子で調整後も, 進行に影響を及ぼす独立したリスク因子である可能性が本研究で確認された.

Ⅳ. 結　　語

肥満者における糖尿病の特徴と肥満が及ぼす糖尿病合併症の影響を明らかにした. 糖尿病合併症を有する非肥満者と肥満者のアディポネクチンは上昇しているが, 肥満者においては非肥満者より上昇幅が低く, 合併症進行と関連している可能性が示唆された.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者
主査　教授　　佐々木　章（外科学講座）
副査　教授　　旭　浩一　（内科学講座：腎・高血圧内科分野）
副査　特任教授　丹野　高三（衛生学公衆衛生学講座）

肥満合併糖尿病患者では，動脈硬化の進行リスクが高いことが知られているが，内臓脂肪の蓄積などに大きな影響を受け，糖尿病合併症進行の特徴などは明らかにされていない．本研究論文は，2 型糖尿病患者を対象として，年齢・性別を調整した肥満者と非肥満者との比較を行い，肥満者における糖尿病の特徴と糖尿病合併症に影響する因子を検証した論文である．肥満者と非肥満者との比較において，糖尿病合併症の進行や動脈硬化の進行に差異を認め，アディポネクチンの上昇は合併症進行に影響を及ぼすリスク因子であることを見出した．

本論文は，神経障害と腎症では肥満者のアディポネクチンは非肥満者よりも上昇幅が低く，肥大した脂肪細胞におけるアディポサイトカイン産生障害が関わっている可能性を示した学術的価値の高い研究であり，学位に値する論文である．

試験・試問の結果の要旨

肥満 2 型糖尿病の特徴，肥満と血管合併症，アディポネクチン・パラドックスの知識，臨床研究の手法，データ解析とその解釈についての試問を行い，適切な解答を得た．学位に値する学識を有していると考える．また，学位論文の作成にあたって，剽窃・盗作などの研究不正は無いことを確認した．

参考論文

1) 回復期リハビリテーション病棟に入院した高齢脳卒中患者において入院時肥満がリハビリテーションに与える影響
(佐藤　謙，他 1 名と共著)
学会誌 JSPEN,　2 巻，2 号(2020)：p124-133.

2) Predictive factors of home discharge in elderly stroke patients hospitalized in a convalescent rehabilitation ward
(回復期リハビリテーション病棟に入院した高齢脳卒中患者における自宅退院予測因子の検討)(佐藤　謙)
Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science, 11 巻 (2020)：p45-48.