

論文内容の要旨

Association of coronary artery calcification with oxidative stress in  
Japanese patients with type 2 diabetes

(日本人の 2 型糖尿病患者における冠動脈石灰化と酸化ストレスの関連)

(小野光隆, 武部典子, 小田知靖, 中川理友紀, 松井瑞絵, 笹井賢良, 長澤幹, 本間博之,  
梶原隆, 種市春仁, 高橋義彦, 高橋和眞, 佐藤譲)

(Internal Medicine (投稿審査中))

I. 研究目的

冠動脈性心疾患(CHD)は 2 型糖尿病患者の主な死亡原因であり, その発症リスクは健常人に比べて 2-4 倍である. 近年, multi-detector computed tomography(MDCT)によって計測した冠動脈石灰化スコア(CACS)が, 古典的動脈硬化因子に比べて CHD のより良い発症予測因子であることが報告されている. 最近我々は日本人の 2 型糖尿病患者においても同様の結果であることを報告した.

また, 冠動脈石灰化における酸化ストレスの関連が報告されているが, 詳細は不明であり, 日本人における報告は少ない.

したがって, 本研究の目的は日本人の 2 型糖尿病患者を対象に, CACS と酸化ストレスの関連の有無について検討することである.

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学附属病院糖尿病代謝内科に 2011 年 11 月から 2012 年 8 月までに入院した 129 名(男性 71 名, 女性 58 名, 平均年齢  $57 \pm 14$  歳)の 2 型糖尿病患者を対象とした.

酸化ストレスの指標としての尿中 8-isoprostane および 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), 血中 malondialdehyde (MDA)-LDL コレステロールと, 古典的動脈硬化危険因子(年齢, 性別, 糖尿病罹病期間, 収縮期血圧, 拡張期血圧, HbA1c[NGSP], LDL コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪)を早朝空腹時の時間帯の血液, 尿, 理学所見を用いて計測した.

喫煙歴は問診によって調査した.

CACS は MDCT を用いて, Agatston らの方法に従い計測した. また, 動脈硬化の理学検査として頸動脈超音波を用いて maximum intima media thickness (max IMT)を測定した.

統計学的解析には SPSS Ver16.0. を用いた. 2 群間の比較には  $\chi^2$  乗検定および Mann-Whitney の U test (MWU) を使用し, 多変量解析には多重ロジスティック回帰分析を使用した.  $P < 0.05$  を有意差ありとした.

III. 研究結果

1. 全症例の CACS は  $208 \pm 566$  AU (平均  $\pm$  標準偏差) (Agatston unit), 尿中 8-isoprostane は  $165 \pm 78$  pg/mg  $\cdot$  Cr, 尿中 8-OHdG は  $12.9 \pm 6.2$ , 血中 MDA-LDL コレステロールは  $124 \pm 45$  であった.

2. CACS の低値群 (0-400AU) と高値群 (>400AU) を比較したところ, 男性, 年齢, 尿中 8-isoprostane, max IMT は高値群で有意差に高く ( $P<0.05$ ), HbA1c は低値群で有意に高かった ( $P<0.05$ ). 尿中 8-OHdG と血中 MDA-LDL コレステロールには有意差がなかった.
3. CACS を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析では, 尿中 8-isoprostane および max IMT の高値, 経口血糖降下薬(OHAs)内服が独立した説明変数として採択された.
4. 尿中 8-isoprostane を中央値で低値群と高値群に分け, を比較したところ高値群では CACS が高く, 喫煙歴が多かった ( $P<0.05$ ).
5. 尿中 8-isoprostane の高値群を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析では, 喫煙歴と女性が独立した説明変数として採択された.

#### IV. 結 語

日本人の 2 型糖尿病患者において酸化ストレスマーカーである尿中 8-isoprostane が CACS と有意に関連していることが明らかとなった. また, 尿中 8-isoprostane に加えて max IMT と OHAs 内服も独立して CACS に関連すること, 尿中 8-isoprostane には喫煙歴と性別(女性)が関連していることが明らかになった.

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 中村 隆二 (放射線医学講座)

副査 教授 吉岡 邦浩 (放射線医学講座)

副査 教授 中村 元行 (内科学講座：心血管・腎・内分泌内科分野)

本邦で急増している2型糖尿病では冠動脈の石灰化が顕著におこり心筋虚血の発症に関与する。血糖変動や脂質異常などの背景パラメータとの関連が検討されてきたが、石灰化の細胞レベルでの病態はいまだに不詳である。近年、コンピュータ断層画像を用いて冠動脈石灰化の定量的評価が可能となり、また、生体内の過剰な酸化反応に起因して尿中または血中の代謝物質が増加する酸化ストレス状態が動脈の石灰化を促進することも知られた。本研究では2型糖尿病を対象に冠動脈の石灰化スコアとバイオマーカー定量の結果を対比して、石灰化の重症度と細胞膜の過酸化損傷に由来するアラキドン酸誘導体量の相関を本邦で初めて証明した。異なる分野の新しい手法を横断的に組み合わせて重篤な続発症の機序解明に寄与する成果を得たもので学位に値する学位に値する。

## 試験・試問の結果の要旨

本研究法の冠動脈石灰化スコアの算出方法、酸化ストレスマーカーの由来、研究成果の敷衍性などについて試問を行い、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られる。

## 参考論文

- 1) 糖尿病患者の神経障害 (佐藤襄 他1名と共著)  
診断と治療, 99巻, 11号 (2011)
- 2) Different susceptibility to insulin resistance and fatty liver depending on the combination of TNF- $\alpha$  C-857T and adiponectin G+276T gene polymorphisms in Japanese subjects with Type 2 diabetes (日本人の2型糖尿病患者におけるTNF- $\alpha$  C-857TとアディポネクチンG+276T遺伝子多型の組み合わせとインスリン抵抗性および脂肪肝感受性の違い) (大原美緒, 他13名と共著)  
Tohoku J exp Med, 226巻 (2012)