

論文内容の要旨

2 型糖尿病患者における血流依存性血管拡張反応と高レプチン血症の関連
(中川理友紀, 高橋義彦, 村井智美, 八代諭, 中野理恵子, 長澤幹, 梶原隆, 武部典
子, 佐藤譲, 石垣泰)
(岩手医学雑誌 68 巻, 5 号, 平成 28 年 12 月掲載)

I. 研究目的

2 型糖尿病患者においては慢性高血糖などによって血管内皮機能障害がもたらされる可能性がある。将来の血管合併症対策に向けた血管内皮機能の評価は有意義であり、現在簡便に実施できる検査の一つとして血流依存性血管拡張反応検査 (Flow-Mediated Dilatation, 以下 FMD) が一般化され、保険診療での実施が認められている。本研究においては、2 型糖尿病患者における血管合併症の評価の一つとして FMD 検査を行い、FMD 値に与える因子について多面的な検討を行った。仮説として 1) 血糖管理指標としてとくに血糖日内変動幅の大きいことが酸化ストレスを亢進させ、血管内皮を障害する可能性と 2) メタボリックシンドローム関連因子としてのアディポサイトカインが血管内皮機能に影響する可能性を考えた。そして特に脂肪肝および内臓脂肪蓄積、皮下脂肪蓄積に関する定量的指標として腹部 CT によって得た肝脾 CT 値と臍レベルの内臓脂肪面積、皮下脂肪面積を用いて可能な限り交絡因子を調整して FMD 値に有意に影響する因子の抽出を試みた。

II. 研究対象ならび方法

本研究は単一施設の入院患者を対象とした横断研究である。研究対象は 2012 年 9 月から 2015 年 8 月までに岩手医科大学糖尿病・代謝内科に入院した 2 型糖尿病患者とした。検査を実施したのは 242 名で、そのうち 2012 年 9 月から 2013 年 9 月末までの 117 名は昼食後の検査であり、2013 年 10 月から 2015 年 8 月までの 125 名は 12 時間の絶食 (カフェイン, ニコチン, アルコールなど) を条件とした。FMD に影響する因子の多変量解析には、一般化線形モデル (Generalized Linear Model) を用い、モデルの構築に際しては最初に仮説に基づく強制投入法とし、その後 p 値に基づくステップワイズ法によって有意な変数からなる最終モデルを得た。説明変数は必要に応じて対数変換した。二値変数を結果変数として関連する因子を検討する場合に二項ロジスティック回帰を用い、この場合には説明変数の対数変換は行わなかった。解析には SPSS version 15.0 を用い、統計学的に $p < 0.05$ を有意とみなした。

Ⅲ. 研究結果

FMD 値は予想に反して肝脾 CT 値比 (LS 比) と負の相関, 一方レプチンとは正の相関を示した. 内臓脂肪面積・皮下脂肪面積やその他の交絡因子を強制投入した多変量解析で, FMD と関連する有意な因子は LS 比であった. しかし, ステップワイズ法を用いた場合, 最終回帰モデルにはレプチン, LS 比, ACE/ARB 薬の内服が有意な因子として選択され, レプチンは LS 比よりも強い関連を示した. また男性と比較し女性は有意に高レプチン血症を認めた. 脂肪肝は従来 FMD を障害すると報告されてきたが, 同時に高レプチン血症も認める. レプチンは血管内皮依存性 NO 非依存性血管拡張作用のあることが報告されており, 特に女性で血管内皮機能に有益な可能性がある.

Ⅳ. 結 語

本研究においては高レプチン血症が FMD 値と正の相関を示し, 同様に高レプチン血症を呈するといわれる脂肪肝と独立して関連することが示唆された. それは現在まで報告されたレプチンの血管内皮機能改善作用に合致するものであるが, 研究デザインに限界があり, 今後検査条件などをより厳格に制御しサンプルサイズを大きくした研究や, 治療用レプチンを用いた介入的研究が必要である.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 小山 耕太郎 (小児科学講座)

副査 教授 中村 元行 (内科学講座心血管・腎・内分泌内科分野)

副査 准教授 佐藤 衛 (生体情報解析部門)

2型糖尿病患者における血管内皮機能障害の機序は未だ明らかでない。本研究では血管内皮機能を簡便に評価できる血流依存性血管拡張反応検査 flow mediated dilatation (FMD)を行い、血糖コントロール、酸化ストレス、肥満関連因子との関連を検討した。この結果、FMD 値は血清レプチン値と正の相関を、肝脾 CT 値比と負の相関を示した。多変量解析で血清レプチン値、肝脾 CT 値比、アンジオテンシン変換酵素阻害薬・アンジオテンシン受容体遮断薬の内服が FMD 値と有意に関連し、レプチン値は肝脾 CT 値比よりも強い関連を示した。また、レプチン値は男性に比較し女性で有意に高値であった。

本論文は、検査条件の相違など研究デザインに限界があるが、2型糖尿病における血管内皮機能障害の機序の解明につながる有益な知見を示すとともに、レプチンにより血管内皮依存性の血管拡張機能が改善する可能性を示唆するものであり、学位に値する。

試験・試問の結果の要旨

血管内皮機能の評価と血管内皮機能と酸化ストレス、肥満関連因子との関連などについて試問し、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える。

参考論文

- 1) Positive association of free triiodothyronine with pancreatic β -cell function in people with prediabetes (前糖尿病患者における FT3 と膵 β 細胞機能の正の相関関係) (小田知晴, 他 15 名と共著)
Diabetic Medicine 32 巻, 2 号 (2015) : p 213-292.
- 2) Response to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes might be associated with a diplotype of two single nucleotide polymorphisms on the interleukin-6 promotor region under a certain level of physical activity (DPP-4 阻害薬の治療効果に及ぼす IL-6 遺伝子多型の影響) (松井瑞絵, 他 15 名と共著)
Journal of Diabetes Investigation 6 巻, 2 号 (2015) : p173-181.