

学位論文審査結果の要旨

氏名	松下 由美
審査委員	主査 茂木 正樹 副査 山口 修 副査 伊賀瀬 道也 副査 上甲 武志 副査 三宅 映己

論文名 2型糖尿病患者において起床前後の心拍変動は24時間の血糖変動および空腹時血中コルチゾールと正に関連した

審査結果の要旨

持続的な高血糖だけでなく、血糖変動が心血管イベントの発症と関連することが知られている。交感神経活性は日内変動を示し、特に覚醒前後に上昇することが知られている。自律神経は糖代謝にも関与しているが、起床前後の心血管自律神経活動の変化と血糖変動の関連についての報告はこれまでなかった。そこで本研究では、2型糖尿病患者41名を対象に連続皮下ブドウ糖濃度測定 (continuous glucose monitoring : CGM) とホルター心電図を用いて、起床前後の心血管自律神経活動の変化と、早朝および24時間の血糖変動との関連を検討した。

方法は血糖変動の指標としてCGMデータから起床前後の血糖変動指標や24時間の血糖変動指標 (mean amplitude of glucose excursion : MAGE) などを用い、心血管自律神経活動をホルター心電図の心拍変動解析の周波数解析によって得られるLF (low frequency) とHF (high frequency) という指標を用いて行われた。LFは交感神経/副交感神経の両者を反映し、HFは副交感神経を反映し、LF/HFは交感神経活性を反映するとされている。

結果は起床前後1時間における交感神経活性を反映するLF/HFの変動が起床前後の血糖変動と正の相関を認め、空腹時血清コルチゾールおよびアドレナリンと正に関連することが判明した。一方でLF/HFの変動は慢性高血糖の指標とは関連を認めなかった。

こうしたことから、起床前後の交感神経活性の変動は、慢性高血糖ではなく、起床前後および24時間の血糖変動と正に関連することが示唆された。

公開審査会は、平成 30 年 8 月 22 日に開催され、申請者は学位論文の内容について、英語と日本語で明確に説明した。審査委員からは本研究に関する以下の質問がなされた。

1. ホルター心電図以外の交感神経活動を知る代用方法について 実臨床でよく用いられる R-R 間隔変動係数：CVRR（100 拍の心拍数より解析）との関連を見たが代用は難しい。指先で 5 分間の脈波を利用して解析するシステムが有用である可能性あり。
2. 起床前後の血糖変動と MAGE との関連性は？ 正の関連はあるも有意差は認めなかった。
3. 自律神経活動とインスリン分泌について 空腹時/食後 2 時間の C ペプチドや、C ペプチドインデックスなどを用いて検討したが有意差な関連は見いだせなかった。
4. 健常人と糖尿病患者との間で LF/HF のパターンに違いはなかったか？ LF/HF は健常人では高く、糖尿病患者では低下が認められた。
5. 糖尿病性網膜症の有無により LF/HF の値に違いはなかったか？ 傾向はあるも有意差なし。
6. 血圧の変動との関連は？ 今回は 24 時間血圧計（ABPM）を行っていないのでわからない。
7. 罹病機関の短い人での評価はどうか？ 血圧など他の様々な要因の影響を考えると、早期の糖尿病患者で検討した方が、より明確な結果が示せるかもしれない。
8. 糖尿病と自律神経障害に酸化ストレスだけでなく糖化ストレスも大事では？ 今回は検討していないが、理論的には糖化ストレスの関連も疑われる。
9. 糖尿病患者だけでなく健常人での比較は行ったか？ 健常人での検討も計画したが、ホルター心電図の施行などの負担が大きく、今回は行う事ができなかった。
10. 暁現象（明け方に急に血糖値が上昇する現象）は糖尿病患者のみで起こるものか？ → ホルモンや交感神経の関与などを考えると糖尿病患者に特異的な現象と考える。
11. LF/HF 以外の交感神経活動のバイオマーカーは？ 空腹時のコルチゾールやカテコラミン、24 時間畜尿によるカテコラミン等も検討したが、明確なバイオマーカーとは言えなかった。
12. 交感神経活性の変動を抑えるための介入方法は？ 減量、運動、レニン・アンジオテンシン系阻害薬（ARB や ACE 阻害薬）、ブロッカーなどの薬物投与が期待される。
13. 血圧の morning surge 対策で使用される 遮断薬の効果は？ 不明である。
14. HbA1c の変動と心血管病との関連は？ 文献的に HbA1c の変動が大きい患者において心血管イベントが多かったとされる報告がある。
15. 今後、血糖そのものではなく血糖変動を焦点とした糖尿病の治療法が注目されるだろうか？ その可能性もあるかもしれない。

申請者は予備実験や追加実験ならびに文献的考察を交えながら、多くの質問に対して的確に回答した。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。