

学位論文の要約  
(研究成果のまとめ)

氏名 松下 由美

学位論文名 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

---

学位論文の要約

【背景】

糖尿病患者において、暁現象として知られている明け方からの血糖上昇は、インスリン拮抗ホルモンが関連している。また、自律神経活性は糖代謝に影響を及ぼす。自律神経活性には日内変動があり、交感神経活性は夜間低く、覚醒時から上昇する。それゆえ、起床前後における自律神経活性の大きな変化は糖代謝や血糖変動に影響する可能性がある。そのため、ホルター心電図と持続皮下ブドウ糖モニタリング(continuous glucose monitoring(CGM))を 24 時間同時に装着しこれらの関連を解析した。

【方法】

2 型糖尿病入院患者 41 名(男性 21 名、平均年齢 64 歳)を対象とした。血糖変動の指標として①起床前後 1 時間における SD および  $\Delta$  グルコース (最大値と最小値の差)②24 時間における SD グルコースおよび MAGE を用いた。また慢性高血糖の指標を③24 時間の平均血糖値(mean blood glucose: MBG<sub>24h</sub>)および HbA1c とした。自律神経活性は、ホルター心電図を用いた心拍変動解析の周波数解析により評価した。交感/副交感神経の両者を反映する low frequency(LF)、副交感神経活性を反映する high frequency(HF)、交感神経活性を反映する LF/HF を用いて、自律神経活性の変動指標を起床前後 1 時間における最大値と最小値の差とした( $\Delta$ LF<sub>wake-up</sub>、 $\Delta$ HF<sub>wake-up</sub>、および  $\Delta$ LF/HF<sub>wake-up</sub>)。統計解析には、従属変数を起床前後 1 時間の血糖変動指標、24 時間の血糖変動指標、および慢性高血糖指標とし、説明変数を起床前後 1 時間の自律神経活性の変動指標とした重回帰分析を用いた。

【結果】

対象者は、平均年齢 64 歳、罹病期間 14.6 年、BMI 26.0、HbA1c 9.4%で、約 5 割に糖尿病合併症を認めた。起床 2 時間から副交感神経活性は低下し、交感神経活性と血糖値は上昇する傾向

を認めた。

年齢、性、BMI、罹病期間、多発神経障害の有無で調整した重回帰分析の結果、起床前後1時間の交感神経活性の変動指標( $\Delta$ LF/HF<sub>wake-up</sub>)は起床前後1時間、および24時間の血糖変動指標と正に関連した。さらに、 $\Delta$ LF/HF<sub>wake-up</sub>は暁現象に関与する空腹時血中コルチゾールやアドレナリンと正に関連した。一方で、慢性高血糖の指標であるMBG<sub>24h</sub>、HbA1cとは関連しなかった。また、 $\Delta$ LF<sub>wake-up</sub>と $\Delta$ HF<sub>wake-up</sub>はいずれの血糖指標とも関連しなかった。

#### 【考察】

膵臓は交感/副交感神経の二重支配を受けており、交感神経刺激によりインスリン分泌抑制、グルカゴン分泌促進がおり、血糖値が上昇する。一方で、高血糖は交感神経活性を抑制、副交感神経優位にすることでインスリン分泌を促し血糖低下に作用する。これらは、起床前後の交感神経活性の変動、インスリン拮抗ホルモン、および起床前後の血糖変動の密接な関連を示唆する。本研究では $\Delta$ LF/HF<sub>wake-up</sub>は24時間の血糖変動指標とも関連した。本研究において、 $\Delta$ LF/HF<sub>wake-up</sub>は24時間のLF/HF変動(SD LF/HF<sub>24h</sub>)と正に関連したことから、起床前後の交感神経活性の変動が24時間の変動を反映して、血糖変動と関連している可能性がある。また本研究では、 $\Delta$ LF/HF<sub>wake-up</sub>は慢性高血糖指標とは関連しなかった。血糖変動は慢性高血糖よりも炎症性サイトカインの上昇、酸化ストレス、内皮障害と関連し、心血管イベントに関与するという報告があり、起床前後の交感神経活性の変動と血糖変動の増大は心血管イベント発症機序の一部を説明し得るかもしれない。

#### 【結論】

2型糖尿病患者において、起床前後1時間の交感神経活性の変動( $\Delta$ LF/HF<sub>wake-up</sub>)は起床前後1時間、および24時間の血糖変動指標と正に関連したが、慢性高血糖の指標とは関連しなかった。なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

Yumi Matsushita, Yasunori Takata, et al: The fluctuation in sympathetic nerve activity around wake-up time was positively associated with not only morning but also daily glycemc variability in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 152:1-8, 2019 DOI: 10.1016/j.diabres.2019.04.029.