

氏 名	稲 葉 惟 子
(ふりがな)	(いなば ゆいこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成30年1月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Impact of glycemic variability on the levels of endothelial progenitor cells in patients with type 1 diabetes (1型糖尿病患者における血糖変動が血管内皮前駆細胞数に与える影響)
論文審査委員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 高 井 真 司 教授 朝 日 通 雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景および目的》

血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) は骨髄由来の細胞で、末梢血中では単核球として血管新生や血管内皮機能維持に関与している。EPC 数は、動脈硬化リスクの重積の程度と有意な負の相関関係を示し、糖尿病患者における末梢血中の EPC 数は、健常者と比べて著明に減少していることが報告されている。

近年、大血管障害のリスク低減には、平均血糖を示す糖化ヘモグロビン (HbA1c) のみを指標とした血糖コントロール強化では不十分で、血糖変動の大きさを低減することが内皮機能保護の観点からも必要であることが示唆されている。しかし、糖尿病患者における血糖変動が EPC 数に与える影響に関して検討した報告は少ない。そこで我々は、1型糖尿

病および 2 型糖尿病患者における末梢血中の EPC 数に関連する臨床的因子を特定し、血糖変動が EPC 数に与える影響について明らかにすることを目的とした研究を行った。

《対象および方法》

【Study1】

大阪医科大学附属病院の外来通院もしくは入院患者のうち、大血管障害を有さない 1 型糖尿病患者 57 名と 2 型糖尿病患者 43 名を対象として、EPC 数を測定した。EPC 数は、早朝空腹時静脈血採血を行ったのちに、単核球 10^6 個あたりの CD34⁺細胞、CD34⁺CD133⁺細胞、CD34⁺CD309⁺細胞、CD34⁺CD133⁺CD309⁺細胞数としてフローサイトメトリーにより定量した。また、平均血糖指標として糖化ヘモグロビン (HbA1c) および糖化アルブミン (GA) を、血糖変動指標として GA/HbA1c 比を、その他一般生化学項目とともに測定した。両患者群の EPC 数は、マン・ホイットニーの U 検定にて比較し、臨床的特徴の各項目はピアソンのカイ二乗検定もしくはステューデント t 検定にて比較検討した。

【Study2】

当院の外来通院患者のうち大血管障害を有さない 1 型糖尿病患者 37 名を対象に、EPC 数の測定および連続 7 日間持続血糖モニター (continuous glucose monitoring : CGM) の装着を行った。次に、CGM 結果を用いて算出した 7 種の血糖変動指標と EPC 数との関連をピアソンの相関係数を用いて解析した。さらに、動脈硬化性変化の指標として頸動脈最大内膜中膜複合体厚 (max intima-media thickness : max IMT)、平均 IMT (mean IMT) の値と、EPC 数測定時の推定糸球体濾過量 (eGFR (0))、EPC 数測定時から 3 か月後までの eGFR の変化量 (Δ eGFR (3M)) を用い、EPC 数との関連を各々ピアソンの相関係数、スピアマンの順位相関係数を用いて解析した。

《結果》

Study1 において、1 型糖尿病患者群の CD34⁺細胞数、CD34⁺CD133⁺細胞数はいずれも 2 型糖尿病患者群に比し有意に低値であった。1 型糖尿病患者群では、2 型糖尿病患者群に比し、脂質異常、細小血管症の合併が有意に少なく、GA/HbA1c 比は有意に高値であった ($p < 0.001$)。

Study2 では、CGM より算出した血糖変動指標のうち、J-index と logCD34⁺に有意な負の相関関係を認めた ($r = -0.342$, $p = 0.039$)。また、max IMT、mean IMT はそれぞれ logCD34⁺と有意な負の相関関係を認めた ($r = -0.486$, $p = 0.016$, $r = -0.503$, $p = 0.012$)。eGFR(0)は CD34⁺細胞数と関連を認めなかったが、 Δ eGFR (3M) と CD34⁺細胞数は有意な正の相関関係を認めた ($\rho = 0.354$, $p = 0.047$)。

《考察》

Study1 において、1 型糖尿病患者群の EPC 数は、2 型糖尿病患者群に比べ有意に減少していたことが示された。一般に、1 型糖尿病患者は 2 型糖尿病患者に比し血糖変動が大きいことが知られているが、本研究においても、血糖変動を反映するとされる GA/HbA1c 比が 1 型糖尿病群で有意に高値であった。そのことから、EPC 数を減少させる他の動脈硬化のリスク因子に加え、血糖変動が大きいことが EPC 数の減少に影響を与えている可能性が考えられた。

持続血糖モニター (CGM) を用いることにより血糖変動をさらに詳細に検討した Study2 では、J-index と EPC 数との間でのみに有意な負の相関関係を認めた。J-index は、検討した 7 種の血糖変動指標の中でも慢性高血糖と血糖変動が大きいことの両者の状態を反映する血糖変動指標であり、高血糖状態の中で血糖変動が大きいことが、1 型糖尿病患者における EPC 数の減少に寄与していることを示唆する。さらに、早期の動脈硬化性変化の指標として用いた IMT の肥厚、eGFR の低下が、EPC 数の減少と関連していたことより、血糖変動が大きいことは、EPC 数の減少を介して動脈硬化の進展と関連する可能性が考えられた。

《結論》

血糖変動指標 J-index が大きいことは、末梢血中の EPC 数の減少と関連することが示され、血糖変動の大きさは、1 型糖尿病患者における EPC 数の減少に影響を与えている可能性が示唆された。

(様式 甲6)

論文審査結果の要旨

血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) 数は、動脈硬化リスクの重積の程度と有意な負の相関関係を示すことが報告されている。また、高血糖状態が動脈硬化のリスク因子であることはよく知られており、糖尿病患者における末梢血中の EPC 数は、健康者と比し著明に減少していることが報告されている。しかしながら、糖尿病患者における血糖の変動が EPC 数に与える影響に関して検討した報告は少ない。

申請者は、1 型および 2 型糖尿病患者における末梢血中の EPC 数の定量解析を行い、EPC 数に関連する臨床的因子を特定するとともに、外来通院中の 1 型糖尿病患者に持続血糖モニター (continuous glucose monitoring : CGM) を装着し、算出した血糖変動指標と EPC 数との関連を検討した。その結果、1 型糖尿病患者群では、2 型糖尿病患者群に比べ、血糖変動を反映するとされる GA/HbA1c 比が有意に高値であり、EPC 数は有意に減少していた。また、血糖変動指標の一つである J-index と EPC 数との間に有意な負の相関関係を認めたことから、血糖変動が大きいことは、1 型糖尿病患者における EPC 数の減少に影響を及ぼす可能性が示唆された。さらに、EPC 数の減少が、頸動脈 IMT の肥厚、eGFR の低下、すなわち早期の動脈硬化性変化と関連することも明らかにした。

本研究は、糖尿病患者において、高血糖状態でかつ血糖変動が大きいことは、EPC 数の減少を介して動脈硬化の進展を招く可能性を示したものである。このことは、高血糖の是正だけでなく血糖変動を平坦化することが、合併症の抑制に繋がることを示唆しており、糖尿病患者の血糖管理を行う上で重要な知見を明らかにした。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Diabetology International

2017 Doi: 10.1007/s13340-017-0335-x