

学位論文内容の要旨

| 論文提出者氏名 | 論文審査担当者 |
|---|---|
| 永田浩志 | 主査 教授 花 房 俊 昭 副査 教授 北 浦 泰 副査 教授 黒 岩 敏 彦 副査 教授 勝 間 田 敬 弘 副査 教授 南 敏 明 |
| 主論文題名 Differences in heart rate variability in non-hypertensive diabetic patients correlate with the presence of underlying cerebrovascular disease. (高血圧を合併しない糖尿病患者における脳血管障害の有無による心拍変動の差異) | |
| 学位論文内容の要旨 | |
| <p>【背景及び目的】</p> <p>糖尿病患者の脳血管障害は、患者の予後を大きく悪化させ、その危険因子を明らかにすることは重要な課題である。申請者らは以前、若年で高血圧を認めず、細小血管障害のない糖尿病患者と健常者を比較し、糖尿病患者の方に脳血管障害が多く認められることを報告し、糖尿病自身が脳血管障害の進展に影響することを示唆した。</p> <p>そこで本研究では、糖尿病患者において脳血管障害と関係する因子を検討した。まず、高血圧は脳血管障害の明らかな危険因子であるため、高血圧を合併する患者はあらかじめ対象から除外した。解析項目として、従来から脳血管障害の因子として指摘されている脂質代謝、糖代謝に加え、近年動脈硬化との関係が報告されている心拍変動パワースペクトラム(HRV)を検討した。HRVは、心拍のゆらぎを周波数解析することで心血管系自律神経機能を評価することができる手法である。既報では、冠動脈硬化と HRV に関係のあることが報告されている。しかし、糖尿病患者の脳血管障害と心血管系自律神経機能の関係を、HRV を用いて検討した報告はない。そこで、高血圧を認めない糖尿病患者において、脳血管障害と心血管系自律神経機能に関係があるか否かを検討した。</p> <p>【対象及び方法】</p> <p>高血圧のない2型糖尿病患者で、症候性脳梗塞の既往がなく、糖尿病性網膜症、神経障害、腎症のない者 30名(男性 21名、女性 9名;平均年齢 50.1±7.0歳)を対象とした。治療法は、インスリン注射 4名、経口糖尿病薬 10名、食事療法のみ 16名であった。</p> <p>1.頭頸部画像検査 -ラクナ病変(LA)検査法- MRIにて10mm毎の横断像を作成し、LAを検出した。LAはT1強調画像で低信号域を、T2強調画像で高信号域を認め、最大径が3mmを越えるものとした。 -アテローム性病変(AS)検査法- MR angiography(MRA)、頸動脈エコーを行い、いずれかで有所見のものをASとした。MRAを用いて頭蓋内、外血管を検出し、25%以上の狭窄を有意とした。頸動脈エコーは、総頸、内頸動脈を検出し、内膜中膜複合体が1.0mmを越えるものを有意の肥厚とした。また1.0mmを越える隆起性病変をプラー</p> | |

クとした。

2. 生化学検査

早朝空腹時に以下の項目を検討した。空腹時血糖、HbA1c、血清 C ペプチド免疫活性、尿中アルブミン/クレアチニン比(ACR)、総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、リポ蛋白(a)、尿酸、プラスミノゲン活性化因子抑制物質-1。

3. 心血管系自律神経機能検査

携帯型血圧計(TM2425、A&D 社製)を装着し、15 分の安静臥位の後、心拍数、心電図を 1 時間記録した。A&D 社製解析ソフトにて maximum entropy method により心拍変動のパワースペクトラム解析を行った。0.05-0.15Hz を low frequency power(LF)、0.2-0.4Hz を high frequency power(HF)とし、LF、HF、low-high frequency ratio(LF/HF)を 30 分毎に算出した。

数値は mean±SD で表記し、LF、HF、LF/HF については mean±SE にて表記した。2 群間比較については Mann-Whitney's U test を用いた。

【結果】

LA の有無で分類した 2 群間で、ACR は、LA(+)群で LA(-)群に比べて有意に高値であった(LA(+)*vs.* LA (-); 13.4±7.7 *vs.* 7.7±3.6 mg/g・Cr (P<0.05))。その他の生化学検査には、有意差はなかった。HRV の解析では、2 群間で LF、HF に有意差はなかった。LF/HF は、LA(+)群において LA(-)群に比べて有意に高値であった (LA(+)*vs.* LA(-); 2.2±0.3 *vs.* 1.3±0.1 (p<0.01))。

AS の有無で分類した 2 群間の比較では、生化学検査に有意差はなかった。HRV の解析では、2 群間で LF に有意差はなかった。しかし HF は、AS(+)群において AS(-)群に比べて有意に低値であった(AS(+)*vs.* AS(-); 12.8±3.4 *vs.* 19.4±1.7ms (p<0.05))。LF/HF は、AS(+)群において AS(-)群に比べて有意に高値であった(AS (+) *vs.* AS(-); 2.2±0.3 *vs.* 1.4±0.1 (p<0.05))。

【考察】

LA の有無について分類した2群間の比較で、ACR は、LA(+)群において LA(-)群に比べて有意に高値であったことより、ACR の上昇が LA と関係していることが示唆された。LA の有無で分類した 2 群間の比較では、LF/HF が、LA(+)群において LA(-)群に比べて有意に高値であったことより、LA の有無で分類した 2 群間には、自律神経活動における差異の存在することが明らかになった。一方、AS の有無で分類した 2 群間の比較では、LF/HF は、AS(+)群において AS(-)群に比べて有意に高値で、HF は AS(+)群の方が有意に低値であった。AS(+)群においては AS(-)群に比べて有意に HF が低値であったことより、AS(+)群における LF/HF の高値は、HF が減少した結果と考えられる。HF は副交感神経活動のよい指標として評価されている。以上より、本研究の結果は、AS が HF の減少と関係があることを提示し、AS と副交感神経活動の間に関係があることを示唆するものといえる。

早野らは、HF の減少と冠動脈造影による重症度に関係があることを報告した。今回の申請者の研究により、HF の減少は冠動脈硬化だけでなく、脳血管障害とも関係することが明らかとなった。冠動脈硬化だけでなく、脳血管障害も副交感神経活動の低下と関係があるという成績は、全身の動脈硬化と副交感神経活動の低下に関係があることを示唆する。

審査結果の要旨および担当者

| 報告番号 | 乙 第 号 | 氏 名 | 永田浩志 |
|---|-------|--|------|
| 論文審査担当者 | | 主 査 教授 花 房 俊 昭 副 査 教授 北 浦 泰 副 査 教授 黒 岩 敏 彦 副 査 教授 勝 間 田 敬 弘 副 査 教授 南 敏 明 | |
| 主論文題名 Differences in heart rate variability in non-hypertensive diabetic patients correlate with the presence of underlying cerebrovascular disease. (高血圧を合併しない糖尿病患者における脳血管障害の有無による心拍変動の差異) | | | |
| 論文審査結果の要旨 | | | |
| <p>申請者は既報において、糖尿病が脳血管障害の発生に関与すると報告した。本研究で申請者は、高血圧を伴わない糖尿病患者において、脳血管障害の有無で心拍変動パワースペクトラム解析にどのような差があるかを明らかにする目的で検討を行っている。30 名の高血圧のない糖尿病患者(40 歳から59歳)を対象に、頭部MRIによりラクナ病変(LA)を、また、頭蓋内外のMRA、頸動脈エコーでアテローム性病変(AS)を検出し、生化学検査、及び心血管系自律神経機能を表す心拍変動パワースペクトラム解析を用いて検討している。その結果、次のような成績を得ている。</p> <p>(1) LAの有無による比較では、low-high frequency ratio(LF/HF)が、LA(+)群でLA(-)群に比して有意に高値であった。</p> <p>(2) ASの有無による比較では、high frequency powerが、AS(+)群でAS(-)群に比して有意に低値であった。またLF/HFは、AS(+)群においてAS(-)群に比して有意に高値であった。</p> <p>本研究の結果は、高血圧を合併しない糖尿病患者において、脳血管病変は自律神経活動の変動と関係し、特に、脳血管のアテローム性病変は副交感神経活動の減少と関係があることを示唆し、糖尿病における脳血管合併症の成因に新しい視点を提供するものである。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第3条第2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。</p> <p>(主論文公表誌) Clinical Physiology and Functional Imaging 26(2):92-98, 2006</p> | | | |