

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )	氏名	檜垣 忠直
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
<b>Reduction of Central Blood Pressure in Response to Oral Glucose Loading Is Blunted in Patients With Diabetes Mellitus</b>			
(糖尿病患者では糖負荷に対する脈波反射の反応性が低下している)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	吉 栖 正 生	印
審査委員	教 授	浅 野 知一郎	
審査委員	講 師	細 見 直 永	
〔論文審査の要旨〕			
<p>血圧は左室収縮に伴う駆出波と末梢からの反射波により形成される。今まで広く用いられてきている上腕動脈血圧に対し、末梢からの反射波を加味し評価することが出来る中心血圧の臨床的有用性が近年注目されている。健常人では、インスリンに反射波の指標である脈波増大係数(Augmentation Index; AIx)の低下作用があることが知られている。しかし、AIx や中心血圧に対する耐糖能異常(IGT)、糖尿病(DM)の影響についての知見は乏しい。</p> <p>そこで本研究では、1. 糖負荷による中心動脈血行動態(AIx, 中心血圧)の急性変化、2. IGT・DMの存在が、糖負荷による中心動脈血行動態の変化に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。対象は2013年8月～2014年7月に当院で冠動脈造影検査を施行した患者とし、既に糖尿病と診断されていた患者及び、心大血管術後、透析、心房細動、左室収縮能低下(左室収縮能40%未満)、中等度以上の弁膜症を有する患者は除外した。上腕動脈血圧、AIx、中心血圧はHEM-9000 AI(オムロンヘルスケア)を用い臥位で測定した。糖負荷試験はトレランG液75g(250ml)を用い12時間の絶食状態で施行した。各パラメータは負荷前、負荷1時間後、負荷2時間後の計3回測定した。</p>			

対象患者のうち 20 例では、入院中の別日に水 250ml の飲水負荷を行い、同様のプロトコールで血圧を測定し糖負荷の影響を評価の対照とした。IGT, DM の診断は糖尿病診療ガイドライン 2013 に基づき行った。

糖負荷と飲水負荷ともに施行した 20 例(正常耐糖能(NGT) 6 例, IGT 10 例, DM 4 例)において、上腕収縮期血圧は糖負荷, 飲水負荷ともに変化を認めなかった( $126 \pm 25$  to  $125 \pm 25$  mmHg,  $p = 0.93$ )のに対し、中心収縮期血圧は糖負荷においてのみ有意な低下を認めた( $115 \pm 22$  to  $109 \pm 21$  mmHg,  $p < 0.01$ )。また、AIx の有意な低下も糖負荷においてのみ認めた( $81.6 \pm 13.9$  to  $74.5 \pm 14.1\%$ ,  $p < 0.01$ )。最終的に 85 例で本研究を行った。糖負荷試験の結果, NGT が 40 例, IGT が 30 例, DM が 15 例であった。3 群間で負荷前の上腕血圧, AIx, 中心血圧に差は認めなかった。上腕収縮期血圧は 3 群とも糖負荷による変化は認めず, 中心収縮期血圧は NGT・IGT 群においては糖負荷後に低下していたのに対し, DM 群では変化を認めなかった(NGT:  $115 \pm 24$  to  $107 \pm 23$  mmHg, IGT:  $114 \pm 21$  to  $109 \pm 20$  mmHg, 各  $p < 0.01$ , DM:  $124 \pm 17$  to  $120 \pm 16$  mmHg,  $p = 0.12$ )。AIx は 3 群とも糖負荷後有意に低下していたが, AIx の変化に群間差を認め, IGT・DM 群で NGT 群より有意に低下幅が減少していた( $-5.7 \pm 4.4$  vs  $-3.6 \pm 4.1$  vs  $-9.3 \pm 6.2\%$ ,  $p < 0.01$ )。

著者が新たに明らかにしたのは以下の 2 点である。1) 糖負荷(300kcal)で上腕動脈血圧は変化しないにも関わらず, AIx とともに中心血圧が低下すること, および 2) それら糖負荷による中心血圧の変化が IGT・DM 患者において有意に障害されていることである。

著者の研究デザインから, 上記現象の機序を明らかにすることは困難である。しかし先行研究によれば急激な血糖上昇は AIx を増大させる一方, インスリンは AIx を低下させることが明らかとなっている。生体反応としては, 糖負荷後のインスリン分泌に伴うインスリンの AIx 低下作用が血糖上昇による AIx 上昇作用を上回り, その結果 AIx が低下, さらにそれに伴い中心血圧が低下したものと推察される。IGT・DM 患者では, NGT に比しインスリンの分泌量が増加しているにもかかわらず AIx・中心血圧の低下が障害されていたことから, IGT・DM 患者においてインスリンの血管作用内皮細胞からの NO 分泌等が障害されているのではないかと推察される。

以上の結果から, 本論文は糖負荷による生体内の反応, 耐糖能障害による反応性減弱を上腕血圧では検出できず, 脈波反射・中心血圧の測定で検出できること, これら測定の臨床的有用性を示唆する。よって審査委員会委員全員は, 本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分価値あるものと認めた。