

論文内容要旨

Pre-impaired fasting glucose state is a risk factor
for endothelial dysfunction: Flow-mediated
Dilation Japan (FMD-J) study

(空腹時血糖 95-99 mg/dL は血管内皮機能障害の
リスクである)

BMJ Open Diabetes Research and Care,
2020;8:e001610.

主指導教員：中野 由紀子教授

(医系科学研究科 循環器内科学)

副指導教員：東 幸仁教授

(原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理)

副指導教員：福田 幸弘講師

(医系科学研究科 循環器内科学)

山路 貴之

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

1. 背景

動脈硬化は心血管病を発症する前から進行していくが、血管内皮の機能障害は、動脈硬化の最初の段階に起こると考えられている。Flow-mediated vasodilation (FMD)は内皮機能を非侵襲的に評価する方法として確立しており、心血管病発症の独立した予測因子であることが報告されている。糖尿病は心血管イベントのリスクであることが以前より報告されているが、これまでの研究で糖尿病発症以前から心血管イベントのリスクが上昇し始めていることが報告されている。糖尿病と血管内皮機能障害に関しては糖尿病が血管内皮機能障害のリスクであることが報告されている一方で、耐糖能異常である Impaired Glucose Tolerance (IGT) や Impaired Fasting Glucose (IFG)と血管内皮機能についての報告は非常に少ない。また、どの段階の空腹時血糖値 (FBG)から血管内皮機能が障害されるのかを検討した報告は認めない。

2. 目的

そこで我々は FBG と FMD によって評価した内皮機能との関係を調べるために本研究を行った。

3. 方法

Flow mediated dilation Japan (FMD-J) study 参加者計 7265 人 を本研究の対象とした。FMD は、安静後にベースラインの上腕動脈血管径の測定を行い、その後前腕 5 分間の駆血解放後に連続的に上腕動脈血管径の測定を行い、 $[FMD\% = (\text{駆血解除後の最大血管径} - \text{ベースライン血管径}) / \text{ベースライン血管径}] \times 100$ で算出した。対象者を FBG の値によって以下の 6 群に分類した：FBG <90 mg/dL, FBG 90-94 mg/dL, FBG 95-99 mg/dL, FBG 100-109 mg/dL, FBG 110-125 mg/dL and FBG ≥ 126 mg/dL もしくは既に糖尿と診断されている群。それぞれの群の患者背景と FMD を比較し、さらに、FMD が全体の lower quartile である 4.2%未満となるオッズ比を分析し、高齢、肥満、高血圧、脂質異常症、現在の喫煙を調整して多変量解析を行った。

4. 結果

7265 人の内、3188 人 (43.9%) が高血圧、3760 人 (51.8%) が脂質異常症、685 人 (9.4%) が糖尿病を有し、698 人 (9.5%) に心血管病の既往があり、平均年齢は 51 ± 10 歳であった。FMD の値は FBG <90mg/dL 群で $6.9 \pm 3.1\%$ 、FBG: 90-94 mg/dL 群で $6.7 \pm 3.1\%$ 、FBG: 95-99mg/dL 群で $6.3 \pm 3.1\%$ 、FBG: 100-109 mg/dL 群で $5.9 \pm 2.8\%$ 、FBG: 110-125 mg/dL 群で $5.7 \pm 3.1\%$ 、FBG ≥ 126 mg/dL もしくは糖尿病群で $5.1 \pm 2.6\%$ であった。FBG<90mg/dL 群と比較して FBG: 90-94 mg/dL 群では FMD 値に有意差を認めないものの ($p=0.28$)、FBG: 95-99mg/dL 群を含むそれ以外の群では有意に FMD 値が低下していた。また FBG: 100-109 mg/dL、FBG: 110-125 mg/dL 群間の FMD 値に有意差は認めなかった ($p=0.95$)。FMD が全体の lower quartile である 4.2%未満となるオッズ比を

分析した多変量解析では、リスク因子を調節後も FBG: 95-99mg/dL 群のオッズ比は有意に高かった（オッズ比：1.28, 95%信頼区間：1.07-1.55; P=0.01）。

5. 考察

本研究では、①FBG: 100-109 mg/dL 群と FBG: 110-125 mg/dL 群で同様に血管内皮機能が障害されていること、②FBG: 95-99mg/dL 群は FBG<90 mg/dL 群と比較して FMD が有意に低下していることを示した。

高血糖が血管内皮機能を障害する原因としては、糖代謝における活性酸素や炎症性サイトカインの産生によるもの、増加した内臓脂肪による炎症性サイトカインによるものが考えられる。今後、酸化ストレスや炎症性マーカーの測定を行う、内臓脂肪量を測定しさらなる検討を行うことで空腹時血糖と内皮機能の関係についてより具体的な結論が下せる可能性がある。

6. 結論

本研究では、FBG<90 mg/dL 群と比較して FBG: 95-99mg/dL 群では FMD が有意に低下していることが示された。