

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	山路 貴之
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
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)			
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	沖 健 司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>血管内皮機能障害は、動脈硬化発症の第一段階であり、動脈硬化の維持、進展においても重要な役割をはたしている。従って、血管内皮機能を測定することは、臨床非常に重要である。これまで、さまざまな血管内皮機能測定方法が提唱されてきたが、現在、flow-mediated vasodilation (FMD)が最も広く使用されている。FMDは、血管内皮機能を非侵襲的に評価する方法として確立されており、心血管病発症の独立した予測因子であることも報告されている。糖尿病は、心血管イベント発症リスクであることが確立されている。これまでの研究において、糖尿病発症以前の段階から、心血管イベント発症リスクが上昇す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、糖尿病が血管内皮機能障害の独立した危険因子であることが確認されている。一方、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、ほとんどない。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ない。今回、FBG と FMD によって評価した血管内皮機能との関連を検討した。</p> <p>Flow-mediated dilation Japan (FMD-J) study registry の登録者 7265 人を本研究の対象とした。対象者を FBG の値によって、以下の 6 群に分類した：FBG &lt;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 もしくは既に糖尿病と診断されている群。6 群において、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。</p> <p>7265 人中 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 &lt;90mg/dL 群で 6.9±3.1%、FBG 90-94 mg/dL 群で 6.7±3.1%、FBG 95-99mg/dL 群で 6.3±3.1%、FBG 100-109 mg/dL 群で 5.9±2.8%、FBG 110-125 mg/dL 群で 5.7±3.1%、FBG ≥126mg/dL もしくは糖尿病群で 5.1±2.6%であった。FBG 90-94 mg/dL 群と比較して、FBG&lt;90mg/dL 群では、FMD 値に有意差を認めないもの(p=0.28)、FBG 95-99mg/dL 群を含むその他の群では、FMD 値が有意に低下していた。また、FBG 100-109 mg/dL 群と FBG 110-125 mg/dL 群間で、FMD 値に有意差は、認めなかった(p=0.95)。FMD</p>			

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、有意に高値であった（オッズ比：1.28, 95%信頼区間：1.07-1.55; P=0.01）。

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

以上の結果から、従来の IFG のカットオフ値とされている FBG 100 mg/dL より低値から、血管内皮機能が障害され、動脈硬化が進展している可能性が示唆された。本論文は、心血管病あるいは心血管イベント発症抑制のために、より早期の段階から、生活習慣の是正や定期的フォローを行うことの重要性を示した非常に臨床的意義のある研究である。審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。