

論文内容要旨

Reduction of Central Blood Pressure in Response to Oral Glucose Loading Is Blunted in Patients With Diabetes Mellitus

(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)

American Journal of Hypertension, in press.

主指導教員：木原 康樹教授

(応用生命科学部門 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：山本 秀也准教授

(応用生命科学部門 循環器内科学)

檜垣 忠直

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

論文内容要旨

【背景】

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収縮期血圧の臨床的有用性が近年指摘されている。健常人においては、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。しかしながら、反射波、中心血圧と心血管病に大きく関わる耐糖能異常(IGT)、糖尿病(DM)に関する知見は乏しいのが現状である。

【目的】

1. 糖負荷による中心動脈血行動態(AIx、中心血圧)の急性変化を評価する
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を評価する

【方法】

2013年8月～2014年7月に当院にて冠動脈造影検査を行った患者を対象とした。糖尿病と診断されている者、心大血管術後、透析患者、心房細動など不整脈を有する者、左室収縮能の低下した者(左室収縮能40%未満)、中等度以上の弁膜症を有する者は除外した。上腕動脈血圧、AIx、中心血圧はHEM-9000 AI(オムロンヘルスケア株式会社)を用い臥位で測定した。糖負荷試験はトレランG液75g(250ml、味の素製薬株式会社)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。対象患者の内20名では、入院中の別日にトレランG液75gの代わりに水250mlを飲水してもらい、同様のプロトコルで血圧を測定し糖負荷の影響を評価する対照とした。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。

【結果】

糖負荷と飲水負荷共に施行した20名(正常耐糖能(NGT)6名、IGT10名、DM4名)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 ± 25 to 125 ± 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 ± 22 to 109 ± 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 ± 13.9 to 74.5 ± 14.1 %, $p<0.01$)。

最終的に85名の患者で本研究を行った。糖負荷試験の結果、NGTが40名、IGTが30名、DMが15名であった。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 ± 24 to 107 ± 23 mmHg, IGT: 114 ± 21 to 109 ± 20 mmHg, 各 $p<0.01$, DM: 124 ± 17 to 120 ± 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 ± 4.4 vs -3.6 ± 4.1 vs -9.3 ± 6.2 %, p<0.01)。

【考察・結論】

今回我々が新たに明らかにした点は大きく 2 点である。1 点目は糖負荷(300kcal)で上腕動脈血圧は変化しないにも関わらず、AIx と共に中心血圧が低下すること、2 点目は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たことである。

今回の研究デザインにおいて、上記明らかになった現象の機序を明らかにすることは出来ないが、先行研究にて急激な血糖上昇は AIx を増大させる一方で、インスリンには AIx を低下させる作用があることが知られている。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 AIx が低下、それに伴い中心血圧が低下したものとする。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関わらず 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 (NO 分泌等)が障害されているのではないかと推察される。

今回我々は、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を明らかにした。中心血圧の臨床的有用性の一つとして、今回の試験で示した様な上腕動脈血圧では評価することの出来ない生体反応を評価できることが考えられる。今回明らかにした糖負荷に対する中心血圧の急性変化をはじめとした中心血行動態の違いが IGT・DM 患者の心血管イベント発症に関わっている可能性も考えられ、今後更なる検証を進めていきたいと考える。