

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域内分泌代謝内科学教育研究分野 氏名 木村 裕輝
<p>(論文題目)</p> <p>HYPERINSULINEMIA LEAD THE ELEVATION OF PLASMA ALDOSTERONE CONCENTRATION INDEPENDENTLY WITH OBESITY, DYSLIPIDEMIA, AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (2 型糖尿病患者において高インスリン血症は肥満, 脂質異常症, インスリン抵抗性とは独立して血漿アルドステロン濃度上昇に関与している)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【目的】 メタボリックシンドローム(MetS)に代表される脂肪細胞機能異常は、内臓肥満・インスリン抵抗性を惹起するだけでなく、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)を活性化させて MetS 表現型の発症に関与していることが示唆されている。一方、内臓肥満・インスリン抵抗性を背景に発症する 2 型糖尿病患者において、インスリンは耐糖能のみならず RAAS にどのように関与しているのか、まだ十分に解明されていない。そこで本研究では、2 型糖尿病患者における RAAS とインスリンとの関係について検討した。</p> <p>【方法】 当科に入院した 2 型糖尿病患者 150 名(男:女=93:57)を対象とした。対照群は非糖尿病患者 24 名(男:女=15:9)とした。クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症といった内分泌疾患を有する患者を除外すると共に、アンジオテンシン I 変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II (Ang II)受容体拮抗薬、利尿薬、β 遮断薬、アルドステロン拮抗薬、経口血糖降下薬、インスリン、インクレチン関連薬を使用している患者も除外した。12 時間以上の絶食かつ 30 分安静臥床後に静脈血を採取し、血漿アルドステロン濃度(PAC)、血漿レニン活性(PRA)、空腹時インスリン濃度(F-IRI)、空腹時血糖(FPG)、HbA1c、中性脂肪(TG)、高比重リポ蛋白-コレステロール(HDL-C)、低比重リポ蛋白-コレステロール(LDL-C)を測定した。さらに、3 日間蓄尿して尿中 C ペプチド排泄量(U-CPR)を測定し、インスリン分泌能の指標とした。また、HOMA-R (FPG(mg/dl)×F-IRI(μ U/ml)/405) を算出し、インスリン抵抗性の指標とした。平均の差の検定は Mann-Whitney's U test で、2 群間の相関関係の検定は Spearman's correlation coefficient rank test で行い、また偏相関係数(β)は multiple regression analysis より求めた。</p> <p>【結果】 2 型糖尿病群は非糖尿病群と比較して、PAC が有意に高かった($p=0.004$)。他のパラメーターに関しては、2 群間で有意な差を認めなかった。また、2 型糖尿病患者において、PAC と年齢($rs=-0.289, p<0.01$)、BMI($rs=0.168, p<0.05$)、F-IRI($rs=0.217, p<0.05$)、HOMA-R($rs=0.184, p<0.05$)、U-CPR($rs=0.295, p<0.01$)、TG($rs=0.221, p<0.01$)、HDL-C($rs=-0.197, p<0.05$)と間に有意な相関関係が認められた。さらに、PRA と年齢($rs=-0.326, p<0.01$)、BMI($rs=0.176, p<0.05$)、F-IRI($rs=0.180, p<0.05$)、HOMA-R($rs=0.202, p<0.05$)との間に有意な相関関係が認められた。目的変数を PAC、PAC との間に有意な相関関係を認めた年齢、BMI、U-CPR、TG、HDL-C、HOMA-R、PRA を説明変数として多変量解析を行うと、U-CPR は PAC の独立した説明変数であることが示された。</p>	

【考察】

本研究において、PAC との間に有意な相関関係を認めた年齢、BMI、TG、HDL-C、HOMA-R、PRA を説明変数として多変量解析を行うと、U-CPR が PAC の独立した説明変数であることが示された。アルドステロン分泌は、主に adrenocorticotrophic hormone(ACTH)と AngII で制御されているが、インスリンは AngII を介した PAC 上昇に関与しているとの報告もあり、インスリンがアルドステロン分泌に重要な役割を担っている可能性が示唆される。以上から、2 型糖尿病患者において高インスリン血症は肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性とは独立して PAC 上昇に関与していると考えられた。アルドステロンは心血管系に障害をもたらす重要因子であり、高インスリン血症を伴う 2 型糖尿病患者における PAC 上昇は、心血管イベントの重大なリスクになると考えられた。

アンギオテンシノーゲン(AGT)は RAAS においてレニンの基質となる重要な物質であり、脂肪細胞でも生成される。また、肥満高血圧患者において、血漿 AGT 濃度と BMI との間に有意な相関があることが報告されている。本研究は、PRA は BMI、F-IRI、HOMA-R と相関関係にあることを示したが、F-IRI、HOMA-R を説明変数として多変量解析を行うと PRA と BMI との間には有意な相関関係は認められなかった。2 型糖尿病患者の RAAS 活性化における AGT の役割については、今後の詳細な検討が必要と考えられた。

【結語】

2 型糖尿病患者において、高インスリン血症が PAC 上昇に関与していることを明らかにした。高インスリン血症は、PAC 上昇を介して心血管イベントの発症に関与している可能性が示唆された。