

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 内分泌代謝内科学教育研究分野 木村裕輝
指導教授氏名	大門 眞
論文審査担当者	主 査 福田眞作 副 査 大山 力 副 査 中村和彦
(論文題目) 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)	
(論文審査の要旨) 本研究は、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、十分な検討がなされていないインスリンとレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) の関係について検討したものである。 2型糖尿病入院患者150名(男:女=93:57)を患者群とし、非糖尿病患者24名(男:女=15:9)を対照群とした。内分泌疾患(クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症など)を除外するとともに、関連する薬物(アンジオテンシンI変換酵素阻害薬、アンジオテンシン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されている。両群に対して、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。また、インスリン分泌量の指標として尿中Cペプチド排泄量(U-CPR)を、インスリン抵抗性の指標としてHOMA-R {FPG (mg/dl) × F-IRI (μU/ml) / 405} を算出した。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。 2型糖尿病群では非糖尿病群と比較して、PACが有意に高値であった(p=0.004)。他のパラメーターについては、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)、BMR(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とし、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。 本研究は、2型糖尿病患者における高インスリン血症がPAC上昇に関与していることを初めて明らかにしたものである。高インスリン血症によってもたらされるPAC上昇が心血管イベントの発症に関与していることを示唆するものであり、臨床的な意義も大きく、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	弘前医学 2014. 4;65:35-42