

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域 スポーツ健康科学研究分野 氏名 清水 宏保
<p>(論文題目)</p> <p>糖代謝が動脈硬化指標 (baPWV) に及ぼす影響に関する研究：岩木健康増進プロジェクトでの 10 年間のコホート研究より</p>	
<p>(はじめに)</p> <p>糖尿病では、高血糖とインスリン抵抗性を背景とし、タンパクの糖化や酸化ストレスの亢進、血管内皮機能障害、各種リポタンパク異常（酸化 LDL や small dense LDL, レムナントリポタンパクの産生増加）など多くの動脈硬化促進メカニズムが多発する。その結果、糖尿病有病者で、より広範な、そしてより進展した動脈硬化病変をみることは臨床的にも病理学的にも確かめられている。</p> <p>最近、四肢脈波検査装置による血圧脈波伝達速度 (brachial ankle pulse wave velocity、以下 baPWV) の測定方法が開発され、実用化されるに至った。baPWV は非侵襲性で比較的簡便な方法であることに加え、血管弾性能とよく相関することから、動脈の硬化度を反映する指標として評価され、多くの研究で使用されるようになった。</p> <p>本研究では、岩木健康増進プロジェクト参加者で、同一人物で 10 年間、(臨床的な糖尿病基準値を除外した) 糖質代謝 (HbA1c、血糖) と動脈硬化指標 (baPWV) を追跡し、両者の関係性を検討した。</p> <p>(対象と方法)</p> <p>岩木健康増進プロジェクトで、2005-2008 年および 2015-2018 年の期間、ちょうど 10 年間隔で二度の同じ検査項目を測定している受診者のうち、初回の検査で、糖尿病の薬剤および女性ホルモンを服用している者、研究開始後にこれらの薬剤を服用した者、また、血糖前値が 126mg/dL を、または HbA1c 前値が 6.5%以上を超えた者を除外した。最終的な解析対象者は 347 名 (男性 143 名と女性 204 名) であった。</p> <p>測定項目は以下の通りであった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 質問紙調査：調査項目は、性別、年齢、病歴、喫煙歴、服薬状況 2) BMI、血圧測定 3) 動脈硬化度 (baPWV)：測定にはボリューム・プレチスモグラフィ装置を使用した。左右 baPWV の平均値を用いた。 4) 血液検査：血清中の血糖、HbA1c 及び LDL コレステロール (LDL-C) 濃度測定 <p>統計解析は以下のように行った、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 対象を男女別に 60 歳未満、60 歳以上の 2 つに年齢区分して解析を行った。 2) 10 年間の動脈硬化指標 (baPWV) 変化量 (後値－前値) と血糖または HbA1c 各変化量との関係を重回帰分析で検討した。目的変数を baPWV の変化量、説明変数を血糖変化量または HbA1c 変化量とし、年齢前値、喫煙の前値 (現在有り、無し)、LDL コレステロール前値、収縮期血圧値前値、BMI 前値、baPWV 前値、及び血糖前値または HbA1c 前値で調整した。 3) 研究初年度の各糖質代謝指標 (血糖、HbA1c) の値と 10 年経過後の動脈硬化指標 (aPWV) 値との関係を評価するため、多重ロジスティック回帰分析を用いて調整オッズ比を求め 	

た。目的変数を 10 年経過後の baPWV の中央値 (1537cm/秒) で 2 分し、baPWV の高値群を“動脈硬化進行傾向群”とした。その理由は、本研究がより予防医学的な側面を有しており、臨床的な異常値よりも baPWV の基準値を緩和した解析に意義があると考えたからである。説明変数は研究開始時の血糖、HbA1c の前値を三分位し、値の低い群から低値群、中値群、高値群とした。調整項目は、年齢前値、喫煙の前値、LDL コレステロール前値、収縮期血圧値前値、BMI 前値であった。

(結果)

1. 動脈硬化変化量と糖代謝指標の変化量との関係 (重回帰分析)

男女ともに、両年齢群ともに糖代謝指標 (10 年間の変化量) と動脈硬化指標 (10 年間の変化量) との間に有意な関連はみられなかった。

2. 血糖値、HbA1c 値 (前値) が動脈硬化指標 (後値) に及ぼす影響 (多重ロジスティック回帰分析)

“baPWV 高値”群 (後値) に対して、男性の全年齢の血糖高値群 (前値) で有意に高いオッズ比 (調整オッズ比、 P 値の順に、6.37、0.011、動脈硬化の進展に促進的) が観察された。一方、女性の若・中年群の血糖中値群・高値群 (前値) で有意に高いオッズ比 (各々調整オッズ比、 P 値の順に、3.81、 $P=0.01$ 、3.42、 $P=0.04$) が観察された。

(考察)

男女とも正常範囲内の血糖高値群で動脈硬化を促進する効果があることが示唆された。とくに、女性ではより若い年代、より低い血糖値 (血糖高値群に加えて中値群も) でそのような傾向が観察された。

今回の対象者のように、正常範囲内の高め空腹時血糖は低め空腹時血糖に比しインスリン抵抗性の反映された状態であると考えられる。すなわち、糖尿病患者とは異なりインスリン抵抗性に対応して大量のインスリンを分泌する能力があってその結果、過剰分泌で高インスリン血症を呈していると考えられる。この高濃度のインスリンは血糖上昇を防ぐことに役立っているものの平滑筋、線維芽細胞の増殖を通じて動脈硬化に促進的関与している可能性があると考ええる。

先行研究では、血糖値のより低い段階での血糖コントロールは、動脈硬化の予防により効果的であることが指摘されているが、本研究の結果はそれを支持するものであった。

以上より、動脈硬化予防のための血糖コントロールは、血糖が比較的低い状態 (正常範囲内の高値あるいは中値) から行うことの意義が示唆された。とくに女性における対策が重要であると考えられた。