

Title	Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients
Author(s)	白岩, 俊彦
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47498">https://hdl.handle.net/11094/47498</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	白 岩 俊 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 20680 号
学位授与年月日	平成 18 年 9 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients (食後高血糖は日本人 2 型糖尿病患者における糖尿病細小血管障害の予測因子である)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二  (副査) 教授 下村伊一郎 教授 荻原 俊男

### 論文内容の要旨

#### 〔 目 的 〕

糖尿病による血管合併症は、心筋梗塞や脳梗塞や閉塞性動脈硬化症といった大血管合併症と網膜症や腎症や神経障害といった細小血管合併症に大別される。75 g ブドウ糖負荷試験 2 時間後血糖値や食後 2 時間血糖値の上昇は、糖尿病大血管合併症進展およびそれらの合併症による死亡率上昇に強い影響を与える事が様々な大規模臨床試験により明らかとなってきた。しかしながら、食後高血糖と糖尿病細小血管合併症発症および進展に関する意義は明らかではない。本研究では、2 型糖尿病患者における、細小血管合併症の危険因子としての食後高血糖の重要性を Cross Sectional Study および Follow up study により検討した。

#### 〔 方法ならびに成績 〕

糖尿病教育および糖尿病治療目的で大阪府立急性期・総合医療センターに入院した、非インスリン治療の 2 型糖尿病患者 232 例 (女性 120 例、男性 112 例、年齢  $57.3 \pm 11.5$  歳、罹病期間  $7.2 \pm 7.5$  年) を対象とした。入院の約 7 日前に 75 g ブドウ糖負荷試験を施行し、空腹時血糖値 (FPG)、空腹時血中インスリン値 (FPI)、負荷後血糖値 (PCG) および負荷後血中インスリン値 (PCI) を測定した。入院後第 2-4 病日に、空腹時血糖値 (FPG)、空腹時血中インスリン値 (FPI) を測定した。さらに、早朝空腹時に日本人の食習慣を反映していると考えられる栄養素組成の標準食 (480 Cal、糖質/タンパク質/脂質 = 4/2/1) を負荷し、負荷後 2 時間血糖値 (PPG)、同食負荷後 2 時間血中インスリン値 (PPI)、HbA1c、血中脂質、BMI、随時・24 時間血圧を計測した。糖尿病細小血管合併症の指標として、眼底所見、尿中アルブミン排泄率 (AER)、心電図 RR 間隔変動係数 (CVRR) を評価した。スルフォニル尿素剤内服の有無に関わらず、PPG は PCG と相関した。PCI と PCG には負の相関関係が認められたが、PPI と PPG では相関は認められなかった。糖尿病細小血管合併症である網膜症、腎症、神経障害はいずれも合併症進展群で食後血糖値の有意な上昇が認められた。さらに、網膜症に関しては合併症進展群において、有意な食後の低インスリン血症が認められた。ここで、食後血糖値や食後インスリン値や HbA1c などの各種パラメーターには互いに密接な関連があるため、どの危険因子が独立して合併症と関連するかを検討するために重回帰分析を行った。重回帰分析の結果、収縮期血圧、

PPG (odds ratio=1.01、 $p=0.0002$ )、PPI (odds ratio=0.964、 $p=0.0049$ ) 及び糖尿病罹病期間が糖尿病網膜症の独立した危険因子であることがわかった。年齢 (partial correlation coefficient (PCC) = -0.345、 $p<0.0001$ )、PPG (PCC = -0.189、 $p=0.008$ ) が、神経障害の存在を表す CVRR の低下と関与した。また、収縮期血圧 (PCC = 0.233、 $p=0.0004$ )、空腹時血糖 (PCC = 0.201、 $p=0.0023$ ) が腎症の存在を示す AER 増加の独立した危険因子であった。

ここまでの検討の中で、糖尿病網膜症の存在に食後高血糖のみならず食後低インスリン血症が独立して関与することがわかったため、網膜症進展と危険因子に関しての追跡調査を実施した。232 例の患者の内、追跡可能であった症例は 151 例 (女性 77 例、男性 74 例) であった。151 例の患者背景は、232 例の患者背景と全てのパラメーターにおいて有意差を認めなかった。平均追跡期間は  $5.0 \pm 1.5$  年間であり、34 例の患者において網膜症進展が認められた。網膜症進展患者群で有意な食後血糖値の上昇と食後インスリン値の低下が確認されたため、各種危険因子の独立性を検討するために重回帰分析を行った。重回帰分析の結果、PPI (odds ratio=0.918、 $p<0.0001$ ) と PPG (odds ratio = 1.008、 $p=0.016$ ) が各々独立して糖尿病網膜症と関連することがわかった。

[ 総括 ]

細小血管合併症の危険因子として食後高血糖が重要である。さらに網膜症に関しては、食後血糖高血糖のみならず食後低インスリン血症がその進展に関する独立した危険因子であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

食後高血糖の重要性が注目されているが、食後高血糖と糖尿病細小血管合併症発症および進展の関係は明らかではない。

2 型糖尿病患者における、細小血管合併症の危険因子としての食後高血糖の重要性を非インスリン治療の 2 型糖尿病患者 232 例を対象とした横断研究および追跡研究により検討した。糖尿病細小血管合併症として、眼底所見、尿中アルブミン排泄率、心電図 RR 間隔変動係数を評価した。75 g ブドウ糖負荷試験により空腹時血糖値、空腹時血中インスリン値、負荷後血糖値および負荷後血中インスリン値を測定し、標準食負荷後 2 時間血糖値、同食負荷後 2 時間血中インスリン値を計測し各種危険因子とともに多重ロジスティック解析を用いて検討した。この結果、細小血管合併症の危険因子として食後高血糖が重要であり、網膜症に関しては、食後血糖高血糖のみならず食後低インスリン血症がその進展に関する独立した危険因子であると考えられた。

本研究は食後高血糖と糖尿病細小血管合併症が強く相関することと食後低インスリン血症が糖尿病網膜症の増悪因子である事をはじめて示した点で、博士 (医学) の学位授与に値する。