The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Coefficient of variation of R-R interval closely correlates with glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-depleted patients with type 1 diabetes
Author(s)	岩崎, 信吾
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55784
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	岩崎　信吾
論文題名 Title	Coefficient of variation of R-R interval closely correlates with glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-depleted patients with type 1 diabetes (インスリン分泌の枯渇した1型糖尿病患者においてR-R間隔変動係数は持続血糖測定で評価した血糖変動と密接に関連する。)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

１型糖尿病の病態は膵β細胞の破壊によるインスリン分泌の欠乏である。1型糖尿病患者は２型糖尿病患者と比べて血糖変動が大きく、血糖変動の大きさは重症低血糖の頻度と関連がある。さらに１型糖尿病患者における血糖変動の大きさが、糖尿病細小血管合併症および冠疾患発生の予測因子の一つとされている冠動脈石灰化と関連があるとされており、血糖変動の大きさを予測する臨床指標を見出すことは、重要である。1型糖尿病患者において内因性インスリン分泌能、食事におけるGlycemic indexや炭水化物摂取量、身体活動が血糖変動と関連することが報告されている。一方、自律神経機能は胃腸運動や拮抗ホルモン分泌と関連し、胃腸運動および拮抗ホルモン分泌が血糖変動と関連することから、自律神経機能の異常は血糖変動の大きさと関連する可能性がある。本研究では、インスリン分泌の枯渇した１型糖尿病患者において血糖変動と関連する新たな臨床指標を見出すことを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

2010年4月から2013年11月の間に血糖管理目的で当院に入院した31名の1型糖尿病患者を対象に、持続血糖測定(CGM)により評価した血糖変動指標と自律神経機能を表すR-R間隔変動係数(CVR-R)（%）を含めた臨床指標との関連を検討した。対象者の平均年齢は47.2歳、平均罹病期間は18.6年、平均Body mass index(BMI) 22.4kg/m^2、平均HbA1c 8.0%(NGSP)、平均CVR-R 2.96%であった。血中Cペプチドは28名が感度以下で、1名が0.3ng/ml、2名が0.2ng/mlであった。頻回インスリン注射法(MDI)が20名、持続皮下インスリン注入法(CSII)が11名であった。入院下で食事療法およびインスリン投与量調整後にCGMを施行した。一日摂取カロリーは平均28.5kcal/kgで、総カロリーに占める各栄養素の割合は炭水化物50-74%、脂質20-27%、蛋白質11-20%とした。入院後CGM施行までの日数は平均12.8日であった。CGMを施行中の基礎インスリン投与量は、27名において変化はなく、3名が低血糖のため減量し、1名が高血糖のため増量した。糖尿病細小血管合併症の評価方法として、神経障害は糖尿病神経障害を考える会の診断基準、網膜症はDavis分類、腎症は尿中アルブミン/クレアチニン比および推算糸球体濾過量に各々従って分類した。血糖変動指標はCGMにおける血糖値の標準偏差(SD)（mg/dl）、平均血糖変動幅(MAGE)(mg/dl)、M値(mg/dl)および日差変動（MODD）（mg/dl）を用いた。日中は食事や身体活動の影響が大きいと考え、血糖変動指標を全日だけでなく、日中(7時－22時)、夜間(22時－7時)に分けて算出した。CVR-Rは、安静仰臥位で、非侵襲的な自動分析装置(BP- 203RPE II, 日本コーリン社製)で測定した。臨床指標の中で年齢、BMI、罹病期間、HbA1c、CVR-R、細小血管合併症についてこれら血糖変動指標との関連を検討した。

CGMの平均装着時間は56.5時間で、3名が40時間未満の装着であったためMODDは28名で評価した。MDI群とCSII群における血糖変動指標は、日中のMODDがCSII群で有意に低値を認めた以外は有意な差は認めなかった。CVR-Rは1名が検査未施行、2名が不整脈のため除外、28名で評価した。CVR-Rは全日および夜間のSD、MAGE、M値、MODDと負の相関を認めた。さらにCVR-Rは日中のSD、MAGEと負の相関を認めたが、M値、MODDとは相関を認めなかった。その他では、年齢は全日のSD、MODD、日中のSD、MAGE、MODD、夜間のM値と正相関を示し、HbA1cは全日、日中のM値、夜間のSD、MAGEと正相関を示した。stepwise法による重回帰分析により、CVR-Rは全日、日中のM値および日中のMODD以外の全ての血糖変動指標の独立した説明因子であることを示した。神経障害を認める群では、認めない群と比較して夜間のSDが有意に高値であった。さらにCVR-Rは神経障害を認める群で有意に低値であった。

〔総　括(Conclusion)〕

インスリン分泌の枯渇した1型糖尿病患者において、CVR-Rは血糖変動と密接な関連を認め、特に日中よりも夜間においてこの関連は強いことを明らかにした。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　岩崎　信吾

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	下村伊一郎
	副　査	大阪大学教授	桑木共之
	副　査	大阪大学教授	望月秀樹

論文審査の結果の要旨

インスリン分泌の枯渇した１型糖尿病患者において血糖変動と関連する新規臨床指標を見出すことを目的とし、持続血糖測定を用いて評価した血糖変動指標と自律神経機能を表すR-R間隔変動係数(CVR-R)（%）を含めた臨床指標との関連を検討した。血糖変動指標に関しては、全日だけでなく、日中、夜間に分けて算出した。CVR-Rは全日および夜間の血糖変動指標と負の相関を認めた。さらにCVR-Rは日中の一部の血糖変動指標と負の相関を認めた。重回帰分析により、CVR-Rは大部分、特に夜間の血糖変動指標の独立した説明因子であることを示した。以上の検討によりインスリン分泌の枯渇した1型糖尿病患者において、CVR-Rは血糖変動と密接な関連を認め、特に日中よりも夜間においてこの関連は強いことを明らかにした。CVR-Rの測定は、これら患者の血糖変動を予測する助けとなる可能性があり、本研究は博士（医学）の学位授与に値する。