

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・(論)	第 号	氏 名	下村 剛
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	仁木 一郎 (印)	
	副査氏名	熊本 俊秀 (印)	
	副査氏名	青野 裕士 (印)	

論文題目

Hyperhomocysteinaemia is a significant risk for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients (日本人2型糖尿病患者における大脳白質病変危険因子としての高ホモシステイン血症)

論文掲載誌名 : European Journal of Neurology 15: 289-294, 2008

論文要旨

大脳皮質病変 (white matter lesion; WML) は、脳卒中の重要な予後因子である。また、高ホモシステイン血症は、心血管および脳血管病変の危険因子であることがすでに報告されている。

この高ホモシステイン血症について申請者らは、さらに2型糖尿病患者を対象を絞り、WMLの危険因子になっているかを検討した。大分赤十字病院内分泌科を受診した178名の日本人の2型糖尿病患者のうち、いくつかの器質性疾患や合併症、あるいはインスリン注射歴を持つ者を除く81名を標本集団としてMRIによる診断をもとに、WML (+) および WML (-) 群に分類し、身体所見および血液生化学検査、さらにHOMA testにより検討したインスリン抵抗性との関連を調べた。その結果、申請者らは、空腹時血糖、空腹時インスリン値、血中ホモシステイン値およびHOMA indexがWML (+) 群では有意に高く、高ホモシステイン血症およびインスリン抵抗性が2型糖尿病患者のWMLにおける独立した危険因子であることが推測された。高ホモシステイン血症およびインスリン抵抗性が2型糖尿病患者のWMLの直接の原因になっているか、どのような機序を介するかについては、今後の検討が必要である。

高ホモシステイン血症は、様々な動脈硬化性疾患の危険因子であることがすでに知られている。申請者はさらに、2型糖尿病患者における高ホモシステイン血症およびインスリン抵抗性が、脳卒中の予後因子となるWMLの危険因子となることを見いだした。この研究の価値を考慮し、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。

学 位 論 文 要 旨

氏名 下村 剛

論 文 題 目

Hyperhomocysteinaemia is a significant risk for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients

(日本人 2 型糖尿病患者における大脳白質病変危険因子としての高ホモシステイン血症)

要 旨

【緒言】

近年、大脳白質病変は、脳卒中発症と密接な関係があることが注目を集めている。また、血中ホモシステイン値も心血管および脳血管イベント発症と関連するとの報告がある。しかし、これまでに2型糖尿病患者における大脳白質病変の存在と血中ホモシステイン値および代謝機能との関連について検討した報告はない。

【目的】

2型糖尿病患者において、大脳白質病変の存在と血中ホモシステイン値および代謝機能との関連性について検討を行った。

【研究対象および方法】

2006年6月より2007年5月に大分赤十字病院内分泌科を受診した2型糖尿病患者のうち器質的心疾患、2次性高血圧、腎機能障害および脳血管疾患などの慢性疾患が認められず、かつインスリン治療を受けていない患者を対象とした。全例に対し、身体所見、血液生化学検査及び頭部 Magnetic resonance imaging (MRI)を施行した。血清ホモシステイン値(tHcy; serum total homocysteine)が15 μ mol/l以上を高ホモシス

テイン血症とし、インスリン抵抗性の指標として Homeostasis Model Assessment (HOMA)を用い HOMA 指数が 2.5 以上をインスリン抵抗性ありと評価した。大脳白質病変の評価は Rotterdam Study のプロトコールに従い大脳白質病変陽性群群 (n=31, 平均年齢 57 歳) 及び大脳白質病変陰性群 (n=50, 平均年齢 57 歳) の 2 群間に分類し比較検討を行った。

【結果】

2 型糖尿病患者において大脳白質病変陽性群は陰性群に比し、①肥満指数が有意に高値であった。②中性脂肪、尿酸、空腹時血糖、空腹時インスリン値、HOMA 指数および血中ホモシステイン値が有意に高値であった。③HDL-C (High density lipoprotein cholesterol)は有意に低値であった。④インスリン抵抗性と高ホモシステイン血症の割合は有意に高値であった。⑤多変量ロジスティック回帰分析では、大脳白質病変を有することの独立した予測因子としてインスリン抵抗性と高ホモシステイン血症が抽出された。

【考察】

本研究より 2 型糖尿病患者において、高ホモシステイン血症とインスリン抵抗性が大脳白質病変存在の独立した予測因子であるという新たな知見が得られた。高ホモシステイン血症は、活性酸素を増加促進、一酸化窒素の産生抑制や血管平滑筋細胞の増殖をさせることで血管内皮障害を引き起こすとされる。また、インスリン抵抗性も血管内皮障害を引き起こす事が報告されており、これらの双方が大脳白質病変の存在と関連していると考えられた。

【結語】

インスリン治療を受けていない 2 型糖尿病患者において、1)大脳白質病変を有する群は血中ホモシステイン値及び HOMA 指数値は上昇していた、2)高ホモシステイン血症およびインスリン抵抗性は、大脳白質病変存在の独立した予測因子であることが示唆された。