




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第450号	氏名	岡田 憲広
審査委員会委員		主査氏名	宮本 伸二 
		副査氏名	福井 功 
		副査氏名	二本 一郎 
<p>Baroreflex sensitivity predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus without structural heart disease. (器質的心疾患のない2型糖尿病患者において圧受容体反射機能が心血管イベントを予知できる) Circulation Journal 2010; 74: 1379-1383</p> <p>【背景・目的】圧受容体 (baroreflex sensitivity; BRS) とは頸動脈洞と大動脈弓に存在する圧受容体が伸展刺激を受けた際生じる反射性の副交感神経緊張のことである。1998年のLancet誌に掲載されたATRAMI(Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction)研究で心筋梗塞後患者においてBRS低値が左室収縮能低下とは独立して心臓死を予知する因子になることが判明し注目を集めた。一方、2型糖尿病も心血管系自律神経機能障害を生じることが知られているがBRSと心血管イベントとの関連については十分に検討されていない。そこで本研究では器質的心疾患のない2型糖尿病患者においてBRS低値が心血管イベントを予知できるかについて検討した。</p> <p>【対象・方法】対象は器質的心疾患もしくは重篤な合併症を有さない2型糖尿病患者210名のうちフォローアップ可能であった184人(女性90人、男性94人、平均年齢58歳)。BRS測定-患者を安静臥床させ心電図とトノメトリーによる橈骨動脈圧を同時記録しながらフェニレフリン(2~3μg/kg)を静注し動脈圧上昇に伴うRR間隔延長の程度をプロットしその傾きをBRSとした。BRS<6ms/mmHgであった患者をDepressed BRS群(85人)、BRS≥6ms/mmHgであった患者をPreserved BRS群(99人)とした。エンドポイントはMACE(Major Adverse Cardiovascular Event)すなわち心血管死、非致死的心筋梗塞、血行再建(冠血管形成術または冠動脈バイパス術)を要した狭心症および入院を要したうっ血性心不全の発症とした。</p> <p>【結果】平均4.7年のフォローアップ期間中184人中19人にMACEが生じた。内訳は4人-心血管死、3人-非致死的心筋梗塞、4人-血行再建を要した狭心症、5人-脳卒中、3人-入院を要したうっ血性心不全であった。MACE発症はDepressed BRS群の15人/85人(17.6%)、Preserved BRS群の4人/99人(4.0%)に認められ、Depressed BRS群での発症が有意に低かった(log rank 9.63, P=0.002)。単変量解析でMACE発症と関連した因子は性別(女性)、体格指数(BMI)、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、慢性腎臓病およびBRS低値であった。年齢、性別、喫煙歴、糖尿病罹患期間、空腹時血糖、HbA1c、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、慢性腎臓病およびBRS低値を危険因子として行った多変量解析でMACE発症と関連した因子はBRS低値のみであった(HR 1.93, 95% CI 1.09-3.82, P=0.0236)</p> <p>【考察】本研究は日本人の2型糖尿病患者を対象にしてBRSが将来的な心血管イベントを予知可能かについて検討した初めての報告である。本研究ではATRAMI研究に準じてBRS=6ms/mmHgをカットオフ値としたが妥当な結果が得られた。最も強調すべき結果はBRS低値が心血管死と関連する独立した因子として抽出されたことである。すなわちBRS低値である患者に対してはより積極的な治療・管理が必要である。アスピリンの早期投与も考慮する必要がある。またACE阻害薬やβ遮断薬がBRS低値を改善しうるかについても検討が必要である。</p> <p>以上より、審査員の合議により、本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 岡田 憲広

論 文 題 目

Baroreflex sensitivity predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus without structural heart disease.

(器質的心疾患のない2型糖尿病患者において圧受容体反射機能が心血管イベントを予知できる)

要 旨

【背景・目的】

圧受容体反射(baroreflex sensitivity: BRS)とは、頸動脈洞と大動脈弓に存在する圧受容体が伸展刺激を受けた際に生じる反射性の副交感神経緊張のことである。1998年のLancet誌に掲載されたATRAMI(Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction)研究で、心筋梗塞後患者において、BRS低値が、左室収縮能低下とは独立して心臓死を予知する因子になることが判明し注目を集めた。一方、2型糖尿病も心血管系自律神経機能障害を生じることが知られているが、BRSと心血管イベントとの関連については十分に検討されていない。そこで本研究では、器質的心疾患のない2型糖尿病患者においてBRS低値が心血管イベントを予知できるかについて検討した。

【対象・方法】

対象は器質的心疾患もしくは重篤な合併症を有さない2型糖尿病患者210名のうち、フォローアップ可能であった184人(女性90人、男性94人、平均年齢58歳)。

BRS測定—患者を安静臥床させ、心電図とトノメトリーによる橈骨動圧を同時記録しながらフェニレフリン(2~3 μ g/kg)を静注し、動脈圧上昇に伴うRR間隔延長の程度をプロットし、その傾きをBRSとした。BRS<

6ms/mmHgであった患者をDepressed BRS群(85人)、 $BRS \geq 6ms/mmHg$ であった患者をPreserved BRS群(99人)とした。エンドポイントはMACE(Major Adverse Cardiovascular Event)、すなわち、心血管死、非致死的心筋梗塞、血行再建(冠血管形成術または冠動脈バイパス術)を要した狭心症および入院を要したうっ血性心不全の発症とした。

【結果】

・平均4.7年のフォローアップ期間中、184人中、19人にMACEが生じた。内訳は、4人—心血管死、3人—非致死的心筋梗塞、4人—血行再建を要した狭心症、5人—脳卒中、3人—入院を要したうっ血性心不全であった。

・MACE発症はDepressed BRS群の15人/85人(17.6%)、Preserved BRS群の4人/99人(4.0%)に認められ、Depressed BRS群での発症が有意に多かった($P < 0.01$)。Kaplan-Meier解析でも、MACE-free率はPreserved BRS群に比し、Depressed BRS群で有意に低かった(log rank 9.63, $P = 0.002$)。

・単変量解析で、MACE発症と関連した因子は、性別(女性)、体格指数(BMI)、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、慢性腎臓病およびBRS低値であった。

・年齢、性別、喫煙歴、糖尿病罹患期間、空腹時血糖、HbA1c、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、慢性腎臓病およびBRS低値を危険因子として行った多変量解析で、MACE発症と関連した因子はBRS低値のみであった(HR 1.93, 95% CI 1.09-3.82, $P = 0.0236$)。

【考察】

本研究は、日本人の2型糖尿病患者を対象にして、BRSが将来的な心血管イベントを予知可能かについて検討した初めての報告である。本研究ではATRAMI研究に準じて $BRS = 6ms/mmHg$ をカットオフ値としたが、妥当な結果が得られた。最も強調すべき結果は、BRS低値が心血管死と関連する独立した因子として抽出されたことである。すなわちBRS低値である患者に対しては、より積極的な治療・管理が必要である。アスピリンの早期投与も考慮する必要がある。またACE阻害薬や β 遮断薬等がBRS低値を改善しうるかについても検討が必要である。

【結語】

器質的心疾患のない2型糖尿病患者において圧受容体反射機能が心血管イベントを予知できることが示唆された。