

学位論文審査結果の報告書

氏 名

藤田 晃輔

生 年 月 日

昭和・平成 58 年 10 月 6 日

本 籍 (国籍)

広島県

学位の種類

博 士 (医 学)

学位記番号

医 第 1220 号

学位授与の条件
(博士の学位)

学位規程第 5 条該当

論 文 題 目

Glycemic variability and insufficient lipid control as predictors for mid-term progression of coronary atherosclerosis in patients with early diabetes: Analysis with serial continuous glucose monitoring

(早期の糖尿病患者における血糖変動性と不十分な脂質管理が冠動脈の動脈硬化の
中期的な進行に与える影響について：持続血糖測定器による分析)

審 査 委 員

(主 査)

佐々木 俊彦



(副主査)

池上 陽司



(副主査)

河藤 新彦



(副 査)



(副 査)



学位論文受理日 平成 28 年 11 月 14 日

学位論文審査終了日 平成 29 年 1 月 26 日

論文内容の要旨

【目的】

糖尿病患者では、脂質代謝異常症に対してスタチン治療を行っていても、冠動脈イベントの発生率は高い。近年では、血糖変動性が冠動脈の動脈硬化の進行と関係していることが、持続血糖測定器 (CGM) によって示されている。血糖変動性が早期糖尿病と冠動脈疾患 (CAD) 患者で中期的な冠動脈の動脈硬化進行に影響をどのように与えているかを評価した。

【方法】

冠動脈疾患患者の 10 ヶ月間追跡期間の前後において CGM と冠動脈造影 (CAG) をはじめとする様々なパラメーターを評価した。

27 人の冠動脈疾患 (CAD) と早期糖尿病 (耐糖能異常を含む) 患者の前向き研究である。

【結果】

冠動脈狭窄の進行は、24 人中 12 人で認めた。ベースラインの評価では MAGE (血糖変動性の指標) が狭窄進行と関係していた。LDL- コレステロール (LDLC) が 10 ヶ月間で有意に低下しているが、動脈硬化進行グループではフォローアップ時に有意に高い LDLC を認めた。加えて、進行のない患者のみ、10 ヶ月間で有意な HDL コレステロール (HDL) 増加を認めた。従って、フォローアップでのより高い LDLC/HDL 比は、動脈硬化進行と関連を認めた。しかし、これらの結果は冠動脈血管内超音波で示される指標の変化と関連は認められなかった。

【考察】

近年、CGM によって血糖変動性の評価を行うことが可能となり、冠動脈の動脈硬化進行と血糖変動性との関連は複数の研究で示唆されている。本研究では、従来の研究と患者背景に違いはあるが、ベースライン時の血糖変動性の指標 MAGE が冠動脈の動脈硬化進行と関連が示された。しかし、10 ヶ月後に行った CGM では、MAGE も MAGE の経時変化も冠動脈の動脈硬化進行とは関連していなかった。10 か月後の MAGE と関連がない理由は不明瞭であるが、MAGE は変動しやすい指標であり、冠動脈の動脈硬化症の中期的な進行には大きな影響はないのかもしれない。

また複数の研究において、脂質代謝異常症は冠動脈の動脈硬化進行と関連があることが示されている。スタチン内服にて、LDLC を下げて心血管イベントを減少するものの、2 型糖尿病患者では、糖尿病のない患者と比較すると心血管イベントが有意に多いことが示されている。本研究において、ベースラインでは動脈硬化進行とコレステロール値の間に関連はなかったが、10 か月後の LDLC/HDL 比の変化と関連を認めた。これは、冠動脈の動脈硬化進行患者において、LDLC の低下・HDL の増加は不十分であったことによる。

本研究における多変量解析によれば、LDLC/HDL 比と冠動脈の中期的な動脈硬化進行との関連は、ベースラインの MAGE よりも強い関連を認める結果であり、このことは糖尿病患者において更なる脂質管理の重要性を示唆するものと考えられた。

【結論】

日本のスタチン治療を受けている冠動脈疾患合併の早期糖尿病患者において、ベースライン時の大きな血糖変動とフォローアップ時の LDLC/HDL 比高値は、冠動脈の動脈硬化の中期的な進行の予知因子であることが示唆された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出 版 物 の 種 類 及 び 名 称
	2017 年 月 日 公表予定	博士学位論文
	Glycemic variability and insufficient lipid control as predictors for mid-term progression of coronary atherosclerosis in patients with early diabetes: Analysis with serial continuous glucose monitoring	Acta Medica Kindai University
	全 文	2017 年 月 日 掲載予定

論文審査結果の要旨

1) 論文内容の要旨

【目的】

糖尿病患者では、脂質代謝異常症に対してスタチン治療を行っていても冠動脈イベントの発生率が高い。近年では、血糖変動性が冠動脈の動脈硬化の進行と関係していることが、持続血糖測定 (CGM) によって示されている。従って早期糖尿病を合併した冠動脈疾患 (CAD) 患者において、血糖変動性が中期的な冠動脈の動脈硬化進展にどのように影響を与えているかを検討した。

【方法】

27人の冠動脈疾患 (CAD) を合併した早期糖尿病 (境界型を含む) 患者における前向き観察研究であり、10ヵ月間の追跡期間前後においてCGMと冠動脈造影 (CAG) を施行した。脂質を含む生化学検査をはじめとする様々なパラメーターの評価も行った。

【結果】

CAGによる冠動脈狭窄の進行 (progression) は、24人中12人で認めた。ベースラインの評価ではMAGE (血糖変動性の指標) 高値がprogressionと関係していた。LDLコレステロール (LDLC) が10ヵ月間で有意に低下しているが、progression群ではフォローアップ時に有意に高いLDLCを認めた。加えて、progressionのない患者のみで、10ヵ月間で有意なHDLコレステロール (HDL) 増加を認めた。従って、フォローアップでのより高いLDLC/HDL比は、progressionと関連を認めた。しかし、これらの結果は冠動脈血管内超音波で示される各種動脈硬化の指標の変化と関連は認められなかった。

【考察】

近年、CGMによって血糖変動性の評価を行うことが可能となり、冠動脈の動脈硬化進行と血糖変動性との関連は複数の研究で示唆されている。本研究では、従来の研究と患者背景に違いはあるが、ベースライン時の血糖変動性の指標MAGEが冠動脈の動脈硬化進展と関連が示された。しかし、10ヵ月後に行ったCGMでは、MAGEもMAGEの経時変化も冠動脈の動脈硬化進展とは関連していなかった。10ヵ月後のMAGEと関連がない理由は不明瞭であるが、MAGEは変動しやすい指標であり冠動脈の動脈硬化の中期的な進行には大きな影響はないのかもしれない。

また現在までの複数の研究において、脂質代謝異常症は冠動脈の動脈硬化進展と密接な関連が示されている。スタチン治療により、LDLCが低下し心血管イベントが減少するものの、糖尿病患者では依然として心血管イベントが多いことが示されている。本研究において、ベースラインのコレステロール値と動脈硬化進展との間に関連はなかったが、10ヵ月後のLDLC/HDL比の変化と関連を認めた。これは、冠動脈の動脈硬化進展患者において、LDLCの低下・HDLの増加が不十分であったことによると考えられた。

上記研究内容は、冠動脈疾患および糖尿病領域における独創的研究であり、冠動脈疾患を合併している糖尿病患者の管理を行う上で臨床的に有用な研究であると考え。従って当該論文は学位論文に値するものとする。

2) 審査結果の要旨

藤田晃輔氏の博士學位論文に対する最終試験は、平成29年1月11日の午後6時から第6講義室で実施された。まず藤田晃輔氏が本研究を行うに至った背景、本研究の目的、方法、結果と考察を口頭で発表し、それに対して主査である佐賀俊彦、副主査である伊藤彰彦教授・池上博司教授がいくつかの疑問点を質した。主査は、前向き研究および臨床研究であることを承知の上で、研究プロトコルにおいて10ヵ月間でのフォローアップは適切なタイミングであったのか、血管内超音波検査を施行した部位と動脈硬化進展 (progression) 群における冠動脈の動脈硬化進展部位が一致していないことでデータ解析に問題が生じないのかなどを問うた。伊藤彰彦教授からは、VH-IVUSデータにおいて、線維性脂質組織がprogression群に多いデータとなっていることに関して、フォローアップ期間での変化よりもベースラインまでの動脈硬化進展の経緯によって差が生じているのではないかと。また血糖変動性がいかにして酸化ストレスを生み出し動脈硬化

論文審査結果の要旨

を進展させるのかなど、病理学的な視点から質問がなされた。池上博司教授からは、研究プロトコルの患者選択に関して恣意的な要素が含まれていないのか、ベースラインまでの糖尿病治療期間およびその内容がprogressionの有無に関わっているのではないかなど、臨床的視点から質問がなされた。これらの質問に対して藤田晃輔氏は、臨床研究の限界にふれつつ、具体的な例を挙げながら的確に返答を行った。また藤田晃輔氏は、本研究論文において冠動脈疾患と糖尿病領域における過去の研究および論文を十分に理解し実臨床をふまえた上で、独創的な臨床に即した研究を行っていることが確認された。従って、主査・副主査は合議の上、提出された学位論文が確かに藤田晃輔氏の研究成果であること、学位授与にふさわしい内科的知識、研究施行能力を持つことを確認し、最終試験を合格と判定した。

3) 最終試験の結果：合格

4) 学位授与の可否：可

博士学位論文最終試験結果の報告書

平成 29 年 1 月 13 日

審査委員

主 査

佐賀 俊彦



副主査

池上 博司



副主査

伊藤 彰彦



副 査

印

学位申請者氏名

藤田 晃輔

論文題目

Glycemic variability and insufficient lipid control as predictors for mid-term progression of coronary atherosclerosis in patients with early diabetes : Analysis with serial continuous glucose monitoring
(早期の糖尿病患者における血糖変動性と不十分な脂質管理が冠動脈の動脈硬化の中期的な進行に与える影響について：持続血糖測定器による分析)

要 旨

藤田晃輔氏の博士学位論文に対する最終試験は、平成29年1月11日の午後6時から第6講義室で実施された。まず藤田晃輔氏が本研究を行うに至った背景、本研究の目的、方法、結果と考察を口頭で発表し、それに対して主査である佐賀俊彦、副主査である伊藤彰彦教授・池上博司教授がいくつかの疑問点を質した。主査は、前向き研究および臨床研究であることを承知の上で、研究プロトコルにおいて10か月間でのフォローアップは適切なタイミングであったのか、血管内超音波検査を施行した部位と動脈硬化進展（progression）群における冠動脈の動脈硬化進展部位が一致していないことでデータ解析に問題が生じないのかなどを問うた。伊藤彰彦教授からは、VH-IVUSデータにおいて、線維性脂質組織がprogression群に多いデータとなっていることに関して、フォローアップ期間での変化よりもベースラインまでの動脈硬化進展の経緯によって差が生じているのではないかと。また血糖変動性がいかにして酸化ストレスを生み出し動脈硬化を進展させるのかなど、病理学的な視点から質問がなされた。池上博司教授からは、研究プロトコルの患者選択に関して恣意的な要素が含まれていないのか、ベースラインまでの糖尿病治療期間およびその内容がprogressionの有無に関わっているのではないかなど、臨床的視点から質問がなされた。これらの質問に対して藤田晃輔氏は、臨床研究の限界にふれつつ、具体的な例を挙げながら的確に返答を行った。また藤田晃輔氏は、本研究論文において冠動脈疾患と糖尿病領域における過去の研究および論文を十分に理解し実臨床をふまえた上で、独創的な臨床に即した研究を行っていることが確認された。従って、主査・副主査は合議の上、提出された学位論文が確かに藤田晃輔氏の研究成果であること、学位授与にふさわしい内科的知識、研究施行能力を持つことを確認し、最終試験を合格と判定した。