

機関番号：16301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590647

研究課題名（和文） 自律神経系機能と耐糖能異常に関する疫学研究

研究課題名（英文） Epidemiological study on the association between the autonomic function and glucose intolerance

研究代表者

齊藤 功 (SAITO ISAO)

愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90253781

研究成果の概要（和文）：欧米の疫学研究から循環器疾患や糖尿病に自律神経系機能が関与していることが報告されてきた。そこで、地域一般住民を対象に自律神経系機能と耐糖能異常との関連について検討した。愛媛県 T 市において糖尿病治療中等を除く 1032 人に対し 5 分間の自律神経系機能検査と 75g ぶどう糖負荷試験による耐糖能の評価を行った。結果、心拍変動や自律神経系機能を表す SDNN や HRV index の値が大きくなるに従って、耐糖能異常や糖尿病が出現するリスクは小さくなった。この関係は、BMI、拡張血圧、降圧薬内服有無、身体活動量、喫煙、飲酒を調整した後も有意であった。自律神経系機能と耐糖能が関連していることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Aim of study was to examine the association between the autonomic function and glucose tolerance in Japanese. 1032 individuals who were free of treated diabetes were studied. Indices representing the autonomic function were examined based on the R-R intervals during 5 min, and 75g oral glucose tolerance test was done for them. High levels of the standard deviation of all normal R-R intervals (SDNN) and heart rate variability (HRV) index were significantly associated with decreased odds ratios for IGT or diabetes. The significant associations were remained after adjustment of BMI, diastolic blood pressure, a use of antihypertensive agents, physical activity, smoking, and alcohol drinking. Our data suggest that autonomic nervous system may influence the glucose intolerance and diabetes among the general Japanese population.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：地域保健

1. 研究開始当初の背景

安静時心拍数は、循環器疾患の発症、生命予後、さらには新規の糖尿病発症のリスクで

あることが欧米のコホート研究において報告されてきた。また、安静時心拍数と死亡との関連は、我が国における疫学調査において

も確認され、安静時心拍数が増えるにしたがって死亡のリスクは明らかに上昇した (Okamura T, et al. Am Heart J 2004)。安静時心拍数は、自律神経によりコントロールされていることから、これまでの研究成果は循環器疾患の発症に対し、自律神経系機能が関与していることを示唆するものであった。さらに、自律神経系機能の詳細な把握方法として、一般的には心電図 RR 間隔のスペクトル解析から算出される心拍変動を表す指標が用いられている。これらの指標の意義は、European Society of Cardiology と North American Society of Pacing and Electrophysiology の両学会により推奨されており (Circulation 1996)、心拍変動指標を用いた疫学研究は、米国 Framingham Study (Tsuji H, et al. Circulation 1996)、ARIC Study (Carnethon MR, et al. Circulation 2003)、Whitehall II study (Hemingway H, Circulation 2005)、等で行われてきた。これらの研究から、安静時心拍数と同様に、循環器疾患と糖尿病の病因に自律神経系が関与していることが示唆されている。

このような自律神経系の関与の背景として、近年 hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA) の系の関与が注目されている。つまり、精神的ストレス、社会環境など、環境要因の悪化が交感神経の過緊張をもたらし、コルチゾールの血中濃度の上昇、さらに遊離脂肪酸の放出と肝臓への取り込みが加速することにより、結果として内臓への脂肪の蓄積、さらには、肥満細胞から分泌される様々なサイトカインが動脈硬化を加速させると考えられている。心拍変動は、自律神経系機能のアンバランスの結果生じるものであり、前述の機能によりそれは糖尿病や動脈硬化の進展に影響を及ぼしていると推察できる。

2. 研究の目的

本研究は、地域一般住民を対象に糖尿病や動脈硬化にかかる病因への新たな切り口として自律神経系機能評価を行う。そして、インスリン分泌を含む耐糖能異常との横断研究から、自律神経系機能と耐糖能との関連を検討することである。

3. 研究の方法

対象は、平成 21~22 年度、愛媛県 T 市において糖尿病治療中、安静時心電図検査から不整脈を除く 1,032 人 (男性 329 人、女性 703 人、平均年齢 59.7 歳) とした。対象者は、市の健康づくり会あるいは広報等を通じて募集した。

自律神経系機能検査は、5 分以上の安静の後、TAS-9 (YKC Co.) を用い、座位にて 5 分間示指から脈波を解析し、時間領域分析とス

ペクトラム解析による周波数領域分析を行った。自律神経系機能の指標としては、周波数領域分析 SDNN、rMSSD、HRV index を用い、また周波数領域分析として対数変換した Ln LF (0.04-0.14 Hz)、Ln HF (0.15-0.4 Hz)、Ln LF/HF を用いた。

対象者全員に 75g ぶどう糖負荷試験を行い、空腹時、負荷後 1 時間値、2 時間値の血糖値とインスリン値を測定した。共変量として拡張期血圧、降圧薬内服の有無、喫煙、飲酒、身体活動量 (JALSPAQ 質問紙) を用いた。

なお、本研究計画は愛媛大学の医の倫理委員会の承認を受け、対象者からは書面による同意を得て実施した。

4. 研究成果

対象者 1032 人の属性を表 1 に示した。平均年齢は 59.7 歳であり、男性の割合が 31.9% であった。

表 1 対象者の属性.

		Means (n=1032)	SD
Age	y	59.7	11.9
Men	%	31.9	
Body mass index	kg/m ²	23.3	3.1
Waist circumference	cm	83.3	9.0
Systolic blood pressure	mmHg	128.8	19.6
Diastolic blood pressure	mmHg	77.0	11.4
Triglycerides†	mg/dl	93.5	(68-132)
LDL-cholesterol	mg/dl	120.3	28.6
HDL-cholesterol	mg/dl	60.2	14.2
Total cholesterol	mg/dl	206.7	32.2
Fasting glucose†	mg/dl	92.0	(86-98)
1h-glucose†	mg/dl	152.0	(121-186)
2h-glucose†	mg/dl	120.5	(101-147)
Fasting insulin†	μU/ml	4.7	(3.36-6.71)
1h-insulin†	μU/ml	47.6	(32.7-68.7)
2h-insulin†	μU/ml	40.4	(27.7-60.2)
Hemoglobin A1c	%	5.09	0.41
HOMA-IR†		1.07	(0.75-1.56)
Medication for hypertension	%	22.5	
Medication for dyslipidemia	%	14.5	
Current smoker	%	7.1	
Regular drinker	%	48.5	
Physical activity	METs·h/day	35.9	4.6
†Median and interquartile			

表 2 自律神経系機能と血糖値、インスリン値との相関.

		Ln SDNN	Ln rMSSD	HRV Index	Ln LF	Ln HF	Ln LF/HF
Fasting glucose	β	-0.114	-0.106	-0.105	-0.066	-0.096	0.046
	P-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.034	0.002	0.139
1h-glucose	β	-0.116	-0.117	-0.112	-0.091	-0.118	0.028
	P-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.004	< 0.001	0.371
2h-glucose	β	-0.115	-0.109	-0.108	-0.084	-0.106	0.029
	P-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.007	< 0.001	0.359
Fasting insulin	β	-0.024	-0.083	-0.029	-0.045	-0.078	0.031
	P-value	0.439	0.008	0.350	0.147	0.012	0.317
1h-insulin	β	-0.048	-0.065	-0.067	-0.037	-0.060	0.025
	P-value	0.125	0.036	0.032	0.240	0.053	0.424
2h-insulin	β	-0.080	-0.099	-0.063	-0.061	-0.085	0.015
	P-value	0.010	0.002	0.042	0.051	0.007	0.631
HOMA-IR	β	-0.039	-0.097	-0.043	-0.052	-0.090	0.039
	P-value	0.212	0.002	0.164	0.095	0.004	0.214

自律神経系機能指標のうち SDNN と rMSSD は右に伸びる分布をしていた。HRV index、

Ln LF、Ln HF、Ln LF/HF は、それぞれほぼ正規分布をしていた (図 1)。

性年齢調整済みのスピアマン偏相関係数を求めたところ、Ln rMSSD、Ln rMDS、HRV index は血糖値との相関が有意であったが、一方、Ln rMSSD と Ln HF はインスリン値もしくは HOMA 指数との相関が有意に認められた (表 2)。相関係数は必ずしも大きくはなく、いずれも -0.1 前後であった。

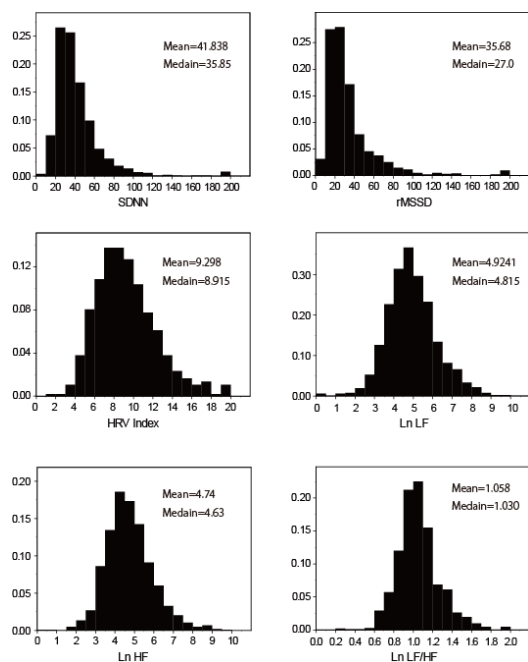


図 1 自律神経系機能評価指標の分布。

次に、自律神経系機能指標をそれぞれ四分位に分け、第 1 四分位を基準とした耐糖能異常 (IGT/IFG)、あるいは糖尿病型に対するオッズ比を算出した。オッズ比は、性、年齢、拡張期血圧、降圧薬内服の有無、喫煙、飲酒、身体活動量を調整した (図 2)。

IGT/IFG あるいは糖尿病型を従属変数とした場合、SDNN、rMSSD、HRV index のオッズ比は、これらの値が高くなるにしたがって有意に低下した (図 2 上)。傾向性の検定を行ったところ SDNN において傾向性 P 値=0.016、rMSSD において 0.018、さらに、HRV index において 0.044、といずれも有意な関連を認めた。

同様に糖尿病型を従属変数にした場合の SDNN、rMSSD、HRV index、Ln LF、Ln HF、Ln LF/HF の各第一四分位に対する、第 2 から第 4 四分位のオッズ比を示した (図 2 下)。SDNN では有意に第 3、ならびに第 4 四分位のオッズ比が低下した (傾向性 P 値=0.034)。さらに、HRV index の指標とも有意な関連を認めた。

75g ぶどう糖負荷前、ならびに負荷後 1 時間後、2 時間後の血糖値とインスリン値について、時系列でみた縦断的な分析から、自律

神経系機能検査の各指標のレベル別における反応性の検討を行った。SDNN の四分位別に血糖値とインスリン値について反応性の差異について検討したところ、SDNN の群間、あるいは時間との交互作用項がいずれも統計学的に有意であり、SDNN のレベルによって反応性が有意に異なることが示された (図 3)。SDNN の第 1 四分位では、血糖値ならびにインスリン値の 1 時間値が上昇していた。

血糖値に関しては、rMSSD、HRV index、Ln LF、Ln HF の各指標において反応性の有意な違いを認めた。インスリン値に関しては、Ln LF のレベルで有意な反応性の違いを認めたが、Ln LF 自体との関連は有意ではなかった。

本研究は、地域住民を対象に自律神経系機能検査と 75g ぶどう糖負荷試験に基づく血糖値とインスリン値の値から自律神経系機能が耐糖能に及ぼす影響を検討した。自律神経系機能の 5 分間測定のプロトコールは、欧米の学会でスクリーニングとして推奨されている方法であり簡便な方法といえる。

本研究では、一般集団を対象に負荷後 1 時間値を含めた詳細な耐糖能の検討から、SDNN を指標とする自律神経系機能の低下と血糖値あるいはインスリン値との関連を認めた。両者の関連は、BMI、高血圧、身体活動量などの要因を調整しても有意に認められた。

一般的に、糖尿病患者では自律神経系機能が低下することはよく知られているが、本研究からは交感神経や副交感神経の活動性の低下が、むしろ耐糖能異常をもたらす原因として関与している可能性を示唆する結果といえる。

横断的な研究であるため因果関係は必ずしも明らかではないが、運動不足等による自律神経系機能の低下は、インスリン抵抗性を高め、ひいては負荷後 1 時間あるいは 2 時間後の血糖値の上昇をもたらしていることが推察された。今後、縦断的な研究からこれらの因果関係について明らかにすることが必要である。

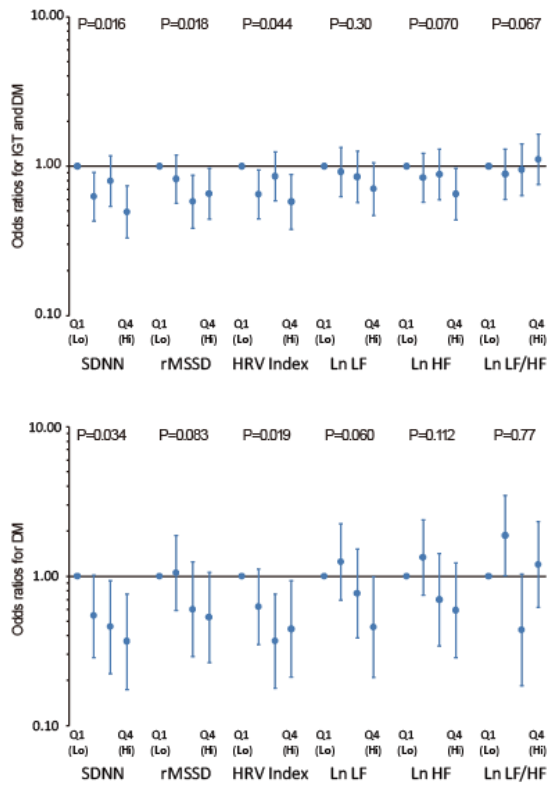


図 2 IGT/IFG あるいは糖尿病型に対する自律神経系機能評価指標のオッズ比。P 値は傾向性を示す。

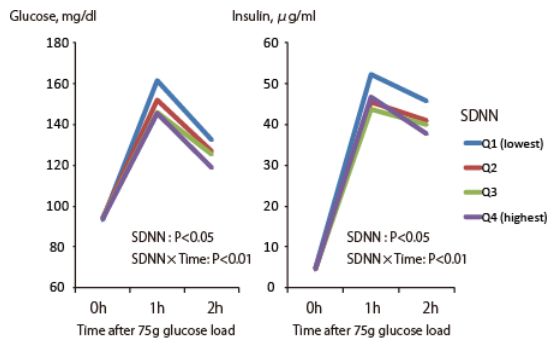


図 3 SDNN 四分位別にみた反応性の違い。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

斉藤 功 (SAITO ISAO)

愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90253781

(2) 研究分担者

内藤 義彦 (NAITO YOSHIHIKO)

武庫川女子大学・生活環境部・教授

研究者番号：90388801

森脇 千夏 (MORIWAKI CHINATSU)

中村学園大学・短期大学部・准教授

研究者番号：90280289

谷川 武 (TANIGAWA TAKESHI)

愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80227214

櫻井 進 (SAKURAI SUSUMU)

愛媛大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：50375515