

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460767

研究課題名(和文) 自律神経系機能の低下と糖尿病発症に関するコホート研究

研究課題名(英文) A prospective study on the association between declined autonomic nervous system function and onset of diabetes

研究代表者

斉藤 功 (Saito, Isao)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90253781

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：自律神経系機能を表す心拍変動(HRV)とインスリン抵抗性、ならびに糖尿病発症との関連について地域住民を対象に検討した。HRVの低下は、腹囲、血圧、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖の各リスク因子の集積、およびメタボリックシンドロームの割合の増加と関連した。糖尿病を除く1001人を5年間追跡したところ、58人の新たな糖尿病型を把握したが、HRVの糖尿病発症に対する性年齢調整済みオッズ比は有意ではなかった。副交感神経系機能の低下は、相対的に交感神経系活動を優位にさせ、結果として、インスリン抵抗性の増大やインスリン分泌能の低下、さらにはメタボリックシンドロームの出現に強く関連した。

研究成果の概要(英文)：We examined the association of heart rate variability (HRV), which expresses an autonomic nervous system function, with insulin resistance and incident diabetes in a general population. Declined HRV was related to the accumulation of each risk factor of waist circumference, blood pressure, HDL cholesterol, triglycerides, and fasting glucose; and an increase in percentage of the metabolic syndrome. During the follow-up of five years, we identified 58 new diabetes onsets among 1001 participants, but sex and age-adjusted odds ratios of low HRV for diabetes onset were not significant. Decreased parasympathetic nervous system function, which elevated the sympathetic nervous activity, was associated with increased insulin resistance, low insulin sensitivity, and presence of the metabolic syndrome.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：疫学 糖尿病 自律神経系機能 心拍変動 メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

1980年代以前のわが国のコホート研究では、循環器疾患に対する糖尿病のリスクはほとんど認めなかった。循環器疾患に対しては高血圧の影響が極めて強く、肥満や糖尿病等、いわゆるメタボリックシンドロームの影響は非常に小さい。ところが、1990年代以降の様々なコホート研究では、糖尿病・耐糖能異常が脳卒中や虚血性心疾患のリスクを上昇させることが示されてきた。このことは、高血圧のリスクの寄与が減少し、身体活動量の低下や欧米型の食生活の影響を受け、糖尿病の影響が相対的に大きくなったと推察される。さらに厚生労働省の糖尿病実態調査における糖尿病有病率の増加は、糖尿病が循環器疾患発症に対して集団の中でより大きな寄与になりつつあることを示唆している。このような背景を考え合わせると、糖尿病対策は今後ますます重要な健康課題になることは言うまでもない。しかしながら、我が国の糖尿病に関しての疫学研究は必ずしも十分ではなく、従来の栄養や運動といった基本的な生活習慣の枠を超えた研究は少ないことが現状である。

自律神経系の循環器系疾患あるいは糖尿病発症へ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考えられる。

本研究は自律神経系機能の低下が独立して耐糖能の悪化、もしくは糖尿病の発症リスクになるかどうか、地域住民を対象に検討を行うことを目的とした。肥満の健康への影響が比較的小さい日本人において、自律神経系機能の低下は耐糖能異常を引き起こす要因として欧米で観察されている以上に深い関与があるかもしれない。将来、懸念されている糖尿病有病率の増加はこれからの循環器疾患発症の寄与を高めることが考えられており、運動や栄養といった従来の枠を超え、新しい糖尿病対策の手がかりを見出すことは今後の生活習慣予防の観点からも重要である。

2. 研究の目的

本研究は自律神経系機能の指標として心拍変動 (HRV, heart rate variability) の各パラメーターとインスリン抵抗性、メタボリ

ックシンドローム、ならびに糖尿病発症との関連を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

平成 21 年～23 年度に愛媛県 T 市 (人口約 35,000 人) において心拍変動に基づく自律神経系機能検査、ならびにその他の生活習慣に関する調査を実施した 2,032 人を研究対象とした。

平成 26 年～28 年度に同一対象者に対して 5 年後の追跡調査を実施し、ベースライン時の糖尿病を除く 1001 人について、新規の糖尿病発症について分析を行った。

本研究では、75g ぶどう糖負荷試験 (OGTT, oral glucose tolerance test) により、空腹時、1 時間値、2 時間値血糖値、ならびにインスリン値から、インスリン抵抗性とインスリン感受性の指標を算出した。インスリン抵抗性は HOMA-1R を、インスリン感受性は Gutt の式に基づいて算出した。糖尿病の判定は空腹時血糖値 126mg/dl 以上、2 時間値血糖値 200mg/dl 以上、または糖尿病治療ありの者とした。

自律神経機能検査は安静の後、5 分間示指より脈波を記録し、時間領域解析から SDNN (standard deviations of NN intervals) と RMSSD (root mean square of successive differences) を、周波数領域解析から LF (low frequency)、HF (high frequency)、LF/HF を指標として使用した。

分析は、横断的研究と縦断的研究から HRV とインスリン抵抗性との関連、ならびに糖尿病発症にかかる影響を検討した。加えて、HRV とメタボリックシンドロームとの関連について、相乗作用と相加作用 (RERI, relative excess risk due to interaction) を含んだ分析を行った。縦断的研究は 5 年間の新規糖尿病発症者に対する累積発症率に基づき、ロジスティック回帰分析を用いて HRV のオッズ比と 95% 信頼区間を求めた。

4. 研究成果

HRV の低値は、インスリン抵抗性の増大、ならびにインスリン感受性の低下と有意に関連した。HRV の指標の中でも RMSSD と HF が強く関連し、特に BMI が 25kg/m² 未満である非肥満群においてより明らかな関連を認めた。RMSSD と HF はいずれも副交感神経系機能の指標であり、つまり副交感神経系機能の低下がインスリン分泌と関連していることが示唆された。

また、メタボリックシンドロームの構成要素である腹囲、血圧、HDL コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖の平均値は HRV の低下とともに有意に上昇した。これら構成要素の集積数、ならびにメタボリックシンドロームの割合も同様に HRV と強い関連を認めた。さらに、低 HF と高 HOMA-1R の相加作用は、

RERI=3.3 (95%CI: -0.2-6.3, P=0.062)、低ISI とは RERI=2.3 (95%CI: -0.01-4.7, P=0.051)であった。高 LF/HF とは、それぞれ 5.5 (95%CI: 1.0-10.0) 3.6 (95%CI: 0.8-6.4)であり、有意な相加作用を認めた。高 LF/HF とは相乗効果も有意であった。低 HF や高 LF/HF はインスリン抵抗性あるいはインスリン感受性の低下とメタボリックシンドロームとの関連を修飾している可能性が示唆された。

ベースラインの糖尿病を除く 1001 人を 5 年間追跡したところ 58 人の新たな糖尿病発症を把握した。HRV の各指標の Q2-Q4 に対する Q1 の糖尿病発症性年齢調整済みオッズ比を算出した(LF/HF のみ Q1-Q3 に対する Q4 のオッズ比)(表)。各 HRV 指標のオッズ比は、SDNN が 1.33 (95%CI: 0.74-2.37) RMSSD が 1.44 (95%CI: 0.80-2.59) LF が 0.87 (95%CI: 0.46-1.63) HF が 1.47 (95%CI: 0.82-2.61) LF/HF が 0.81 (95%CI: 0.41-1.60)であった。RMSSD や HF はオッズ比が上昇する傾向を認めしたが、いずれも統計学的に有意ではなかった。

表 糖尿病発症に関連する HRV の性年齢調整済みオッズ比

HRV		Non-DM	DM	Sex- and age-adjusted OR	95% CI	P
SDNN	Q2-Q4	719	39	1.00		
	Q1	224	19	1.33	0.74-2.37	0.34
RMSSD	Q2-Q4	737	40	1.00		
	Q1	206	18	1.44	0.80-2.59	0.22
LF	Q2-Q4	711	43	1.00		
	Q1	232	15	0.87	0.46-1.63	0.66
HF	Q2-Q4	732	39	1.00		
	Q1	211	19	1.47	0.82-2.61	0.20
LF/HF	Q1-Q3	734	47	1.00		
	Q4	209	11	0.81	0.41-1.60	0.54

RMSSD や HF との関連で認められる副交感神経系機能の低下は、相対的に交感神経活動を優位にさせ、インスリン抵抗性の増大やインスリン分泌能の低下、さらにはメタボリックシンドロームの出現に強く関連していた。本研究では糖尿病発症の危険因子として HRV の低下は統計学的に有意ではなかったが、HRV の低下により、およそ 1.4 倍糖尿病発症リスクが高まる。今後対象者をさらに増やして再解析が必要と考えている。

これまで自律神経系機能と耐糖能異常との関連はいずれが原因で結果であるのか意見が分かれるところではあったが、様々な動物実験等により自律神経系機能の低下が耐糖能異常の上流にあることが示されており、その機序に関しても整合性が示されている。

自律神経系機能のさらなる上流には、日常の身体活動量や精神的あるいは身体的なストレスが存在している。好ましくない生活習慣から糖尿病発症に至るパスを考える上で、HRV は両者をつなぐカギになるのかもしれない。

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3件)

Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, Okamoto A, Kawamura R, Takata Y, Onuma H, Osawa H, Tanigawa T. Low heart rate variability and sympathetic dominance modifies the association between insulin resistance and the metabolic syndrome: the Toon Health Study. *Circ J*, 2017 (in press) (査読あり)

Saito I, Hitsumoto S, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, Okamoto A, Kawamura R, Takata Y, Nishida W, Nishimiya T, Onuma H, Osawa H, Tanigawa T. Impact of heart rate variability on C-reactive protein concentrations in Japanese adult nonsmokers: the Toon Health Study. *Atherosclerosis*, 244:79-85, 2016. (査読あり)

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.112>

Saito I, Hitsumoto S, Maruyama K, Nishida W, Eguchi E, Kato T, Kawamura R, Takata Y, Onuma H, Osawa H, Tanigawa T. Heart rate variability, insulin resistance and insulin sensitivity in Japanese adults: the Toon Health Study. *J Epidemiol*, 25:583-91, 2015. (査読あり)

DOI:

<http://doi.org/10.2188/jea.JE20140254>

[学会発表](計3件)

斉藤功, 丸山広達, 江口依里, 加藤匡宏, 谷川武. 心拍変動がインスリン分泌能とメタボリックシンドロームとの関連に及ぼす交互作用. 日本公衆衛生学会総会(グランフロント-大阪、大阪府大阪市), 2016年10月27日

斉藤功, 丸山広達, 江口依里, 加藤匡宏, 谷川武. 心拍変動と循環器疾患のリスクファクター集積との関連について: 東温スタディ. 日本疫学会学術総会(米子コンベンションセンター、鳥取県米子市), 2016年1月23日.

斉藤功, 丸山広達, 江口依里, 加藤匡宏, 谷川武. 地域住民における心拍変動と血清 CRP に関する横断的研究: 東温スタディ. 日本公衆衛生学会総会(長崎ブリックホール、長崎県長崎市), 2015年11月5日.

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.toon-study.jp/>

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・教授

研究者番号：90253781

(2) 研究分担者

山内 加奈子 (Yamauchi, Kanako)

愛媛大学・教育学部・研究員

研究者番号：20510283

加藤 匡宏 (Kato, Masahiro)

愛媛大学・教育学部・准教授

研究者番号：60325363

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()