



Predictors of Gastric Myoelectrical Activity in Type 2 Diabetes Mellitus

畑, 憲幸

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2009-01-14

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙3022

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003022>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	畑 憲幸
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博ろ第 3022 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の 日 付	平成 21 年 1 月 14 日

【 学位論文題目 】

Predictors of Gastric Myoelectrical Activity in Type 2 Diabetes Mellitus(2 型糖尿病患者における胃電気活動の指標)

審 査 委 員

主 査	教 授	東 健
	教 授	黒田 嘉和
	教 授	清野 進

背景：糖尿病患者の76%に上部消化管症状を伴う胃腸障害があると報告されており、糖尿病患者に固形食を摂取させると胃からの排出遅延が生じると報告されている。さらに糖尿病患者では胃電気活動の源となる Cajal の介在細胞が減少しているとされているが、Cajal の介在細胞の減少に伴う胃電気活動の特徴については十分に解明されていない。

これまでは糖尿病性胃腸症は不可逆的な自律神経障害によると考えられていたが、最近では心血管系の自律神経障害と胃運動とは関連がなく、急性の高血糖が可逆的な因子であるとされている。

健常人では body mass index (BMI) と消化器症状や胃電気活動との関連が、また、糖尿病患者では BMI と胃排出遅延との関連があるといわれている。2 型糖尿病患者ではしばしば BMI の増加があるものの、糖尿病患者における BMI と胃運動との検討は殆ど行われていない。

また、いわゆる消化管ホルモンと胃運動との関連があると考えられているが、局所の検討はなく解明されていない。

目的：2 型糖尿病患者における胃電気活動と臨床的特徴との関連を明らかにすることである。

方法および対象：28 名の 2 型糖尿病患者と 18 名の健常人を対象におこなった。十二指腸粘膜から得た組織より cholecystokinin (CCK) と motilin の mRNA を RT-PCR 法を用いて定量化した。胃電図検査は検査食の摂取前後にわたり施行し、dominant frequency (DF)、dominant frequency instability coefficient (DFIC) や、bradycardia の割合 (%bradycardia)、normogastria の割合 (%normogastria)、tachycardia の割合 (%tachycardia) を測定した。また、胃電図検査施行中に血液を採取し、経時的に血糖値およびインスリン値を測定した。

結果：2 型糖尿病群は 28 名（男性 9 名、女性 19 名）、平均年齢 65.3 ± 13.4 歳であり、健常人群は 18 名（男性 9 名、女性 9 名）、平均年齢 64.3 ± 15.0 歳であった。糖尿病患者の治療法の内訳は 17 名が経口薬、8 名がインスリン療法、3 名が食事療法であった。両群間に年齢、性差、BMI、ピロリ菌感染、食後血糖値の和 (area under the curve : AUC_{glucose})、空腹時血清 leptin 値において有意な差はなかったが、HbA1c、空腹時血糖値は糖尿病群で有意に高値であり、食後血清インスリン値の和 (area under the curve : AUC_{insulin}) は糖尿病群で有意に低かった。糖尿病群の 17 名に対して自律神経障害の有無について検討をおこなったが、3 名に副交感神経障害を、5 名に交感神経障害を認めた。motilin mRNA は糖尿病群で有意に高値であったが、CCK mRNA は有意な差を認めなかった。

胃電図検査は糖尿病群 28 名中 20 名に、健常人群 18 名中 10 名に施行した。空腹時の DF は糖尿病群で有意に低く、DFIC は有意に高かった。空腹時 %bradycardia は糖尿病群で有意に高く、%normogastria は有意に低かった。

食後期には糖尿病群のみ DF が空腹期より有意に高値となったが、それでもなお健常人群のそれより有意に低値であった。さらに、食後期の DFIC は両群で空腹時より低下しており、DFIC は空腹時同様に糖尿病群で有意に高かった。糖尿病群では %bradycardia の減少と %normogastria の増加を認めたが、それでもなお、糖尿病群の %bradycardia は健常人群より有意に高く、%normogastria は有意に低かった。

糖尿病群における単変量解析では、空腹時には BMI は DF や %normogastria と負の相関を認め、%bradycardia と正の相関を認めた。食後期には BMI は DF と負の相関を認め、DFIC や %bradycardia と正の相関を認めた。空腹時には HbA1c は %tachycardia と有意な正の相関を認めた。空腹時血糖は空腹時の DFIC や %bradycardia と負の関係をめ、%normogastria とは正の相関を認めた。空腹時血清 leptin 値は食後期の DF と負の相関があり、食後期の DFIC と正の相関を認めた。副交感神経障害の存在は空腹期の DFIC と負の相関があった。

一方、CCK mRNA 量は食後期の %bradycardia と正の相関を認めた。治療法別では、インスリン治療患者では空腹時の %tachycardia が有意に増加していた。

糖尿病群において多変量解析をおこなうと、全期間を通して DF は BMI に依存していた。空腹時の DFIC は空腹時血糖に依存しており、食後期のそれは空腹時血清 leptin 値に依存していた。空腹時血清 leptin 値や副交感神経障害の存在は空腹時 %bradycardia の独立し

た因子であった。食後期の %bradycardia は BMI や CCK mRNA により規定されていた。空腹時 %normogastria は空腹時 leptin 値に依存しており、空腹時 %tachycardia は HbA1c に依存していた。

糖尿病群における胃電気活動と BMI、空腹時血清 leptin 値、CCK mRNA 量について解析をおこなった。BMI は空腹時血清 leptin 値、CCK mRNA 量と正の相関があるが、空腹時血清 leptin 値と CCK mRNA 量とは有意な相関がなかった。

考察：2 型糖尿病患者における胃電気活動は全測定期間を通して DF、DFIC、%bradycardia において障害を受けていることが明らかになった。

糖尿病患者に内圧計を併用した胃電図の検討が 1 つあり、それによると前腹部の運動低下に食後期の電位上昇が低くなることや DFIC が随伴すると報告している。さらに胃排出遅延のある糖尿病患者には胃の不整脈の割合が増加しており、食後期の電位の増高が有意に低いことが報告されている。それゆえにわれわれの胃電図所見は糖尿病患者における胃運動障害を反映していると考えられた。

今回の研究では糖尿病患者において BMI は全測定期間を通して DF と負の相関があり、食後期の %bradycardia とは正の相関があった。過去に BMI と胃運動の関係については報告がなく、糖尿病患者における BMI の増加が胃電気活動を障害するメカニズムを明らかにするために血清 leptin 値の検討を追加した。leptin は脂肪細胞だけでなく胃粘膜からも分泌され、食物摂取やエネルギーバランスを調節するホルモンであり、BMI と相関し胃運動を減少させるとされている。この研究では空腹時の %bradycardia と食後期の DFIC は空腹時血清 leptin 値との間に正の相関が判明した。さらに空腹時血清 leptin 値は BMI と有意に相関していた。ゆえに leptin 分泌を介して BMI の増加が胃運動を障害していると考えられた。

一方、CCK は生理学的に胃排出を遅延させることが既知であり、直接迷走神経を調節する局所の CCK を評価するために CCK mRNA を定量化した。糖尿病患者において CCK mRNA は食後期の %bradycardia と正の相関が認められたが、CCK mRNA と胃電気活動の関係を検討した報告はこれまでなく、われわれの結果はさらに検討を要する。糖尿病患者における CCK mRNA 量は BMI と正の相関があった。ラットによる検討では胃液内に分泌された leptin は CCK の分泌を促進し、さらに正のフィードバック機構があると報告されている。しかしながら、われわれは胃液内の leptin 濃度を測定することができなかったため、増加した BMI が CCK mRNA 量を増加させる正確なメカニズムを明らかにできなかった。

結論：空腹時、食後期を通して 2 型糖尿病では DF が低値であり、%bradycardia が高く、DFIC が高値となる。血糖値、BMI、空腹時血清 leptin 値、十二指腸内の CCK mRNA は 2 型糖尿病患者における胃電気活動に影響をおよぼす独立した因子である。2 型糖尿病患者では BMI が増加すると胃電気活動を障害し、増加した CCK が二次的に高 leptin 血症を引き起こすのかもしれない。それゆえ、減量により 2 型糖尿病患者の胃運動の改善を図ることができる可能性があり、より一層検討をおこなう必要がある。

論文審査の結果の要旨

受付番号	乙 第2047号	氏 名	畑 憲幸
論文題目 Title of Dissertation	Predictors of Gastric Myoelectrical Activity in Type 2 Diabetes Mellitus 2型糖尿病患者における胃電気活動の指標		
審査委員 Examiner	主 査 東 健 Chief Examiner 副 査 黒田嘉和 Vice-examiner 副 査 清野 進 Vice-examiner		
審査終了日	平成20年12月17日		

糖尿病患者の76%に上部消化管症状を伴う胃腸障害があると報告されており、糖尿病患者に固形食を摂取させると胃からの排出遅延が生じると報告されている。さらに糖尿病患者では胃電気活動の源となるCajalの介在細胞が減少しているとされているが、Cajalの介在細胞の減少に伴う胃電気活動の特徴については十分に解明されていない。これまでは糖尿病性胃腸症は不可逆的な自律神経障害によると考えられていたが、最近では心血管系の自律神経障害と胃運動とは関連がなく、急性の高血糖が可逆的な因子であるとされている。健常人ではbody mass index (BMI) と消化器症状や胃電気活動との関連が、また、糖尿病患者ではBMIと胃排出遅延との関連があるといわれている。2型糖尿病患者ではしばしばBMIの増加があるものの、糖尿病患者におけるBMIと胃運動との検討は殆ど行われていない。また、いわゆる消化管ホルモンと胃運動とに関連があると考えられているが、局所の検討はなく解明されていない。

本研究では、2型糖尿病患者における胃電気活動と臨床的特徴との関連を明らかにするために、28名の2型糖尿病患者と18名の健常人を対象に以下のことを検討した。1) 十二指腸粘膜組織のcholecystokinin (CCK) とmotilinの発現を定量的RT-PCR法で測定した。2) 検査食の摂取前後における胃電図を測定し、dominant frequency (DF)、dominant frequency instability coefficient (DFIC) や、bradygastriaの割合(% bradygastria)、normogastriaの割合(% normogastria)、tachygastriaの割合(% tachygastria)を検討した。3) 胃電図検査施行中に血液を採取し、経時的に血糖値およびインスリン値を測定した。

本研究の解析の結果、空腹時、食後期を通して2型糖尿病では有意に

DF が低値であり、% bradygastria が高く、DFIC が高値であった。また、血糖値、BMI、空腹時血清 leptin 値、十二指腸内の CCK mRNA は 2 型糖尿病患者における胃電気活動に影響をおよぼす独立した因子であった。したがって、2 型糖尿病患者では BMI が増加すると胃電気活動を障害し、増加した CCK が二次的に高 leptin 血症を引き起こすことが示唆された。それゆえ、減量により 2 型糖尿病患者の胃運動の改善を図ることができる可能性が考えられた。

本研究は、2 型糖尿病患者における胃電気活動とその臨床的特徴について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった、2 型糖尿病における胃運動と肥満との関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。