

学位授与番号：乙 3223 号

氏 名：伊東 哲史

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 4 月 25 日

学位論文名：

**Possible Increase in Insulin Resistance and Concealed Glucose-coupled
Potassium-lowering Mechanisms during Acute Coronary
Syndrome Documented by Covariance Structure Analysis.**

（急性冠症候群急性期のインスリン抵抗性増大と潜在性グルコース - カリウム
連関代償に関する検討—共分散構造分析を用いた解析）

学位論文審査委員長：教授 横尾隆

学位論文審査委員：教授 佐々木敬 教授 宇都宮一典

論 文 要 旨

氏 名	伊東 哲史	指導教授名	吉村 道博
主論文			
Possible Increase in Insulin Resistance and Concealed Glucose-coupled Potassium-lowering Mechanisms during Acute Coronary Syndrome Documented by Covariance Structure Analysis (急性冠症候群急性期のインスリン抵抗性増大と潜在性グルコース - カリウム連関代償に関する検討—共分散構造分析を用いた解析)			
Satoshi Ito, Tomohisa Nagoshi, Kosuke Minai, Yusuke Kashiwagi, Hiroshi Sekiyama, Akira Yoshii, Haruka Kimura, Yasunori Inoue, Kazuo Ogawa, Toshikazu D. Tanaka, Takayuki Ogawa, Makoto Kawai, Michihiro Yoshimura PLOS ONE.2017; 12(4):e0176435.			
要旨			
【背景】 虚血再灌流傷害に対する Glucose-Insulin-Potassium (GIK) 療法は実験系で心保護作用が報告されている。しかし、臨床治験で ACS に対する GIK 療法の有効性は示されていない。有効性が見出されない要因として、虚血発作時のインスリン抵抗性の存在が考えられるが詳細は全く不明である。本研究ではまず、ACS の虚血発作時にインスリン抵抗性が増大しているのか否かを検討した。さらに、虚血発作時にインスリン抵抗性が存在する状況下でも糖利用を促進するような内因性のメカニズムの存在の可能性について検討した。			
【方法】 ACS で緊急入院した連続 104 症例において、虚血発作時と虚血寛解期の血清 K 値、血糖値、インスリン値を含む生化学データおよびインスリン抵抗性を比較検討した。			
【結果】 虚血発作時の HOMA-IR は寛解期と比較して有意に上昇していた ($P<0.001$)。一方、血清 K 値は虚血発作時に有意に低下していた (3.9 ± 0.4 vs. 4.3 ± 0.4 mmol/l, $P<0.001$)。一過性の K 値の低下の程度 (ΔK : 退院時の血清 K 値から入院時の血清 K 値を引いた値) に影響を及ぼしうる様々な因子を多変量解析にて検討したところ、虚血発作時の血糖値のみが正の相関を示した ($P=0.026$)。また、HOMA-IR は有意な影響を及ぼさなかった。さらに、共分散構造分析でも ΔK と血糖値が正の相関を示した ($\beta: 0.398, P=0.015$)。また、 ΔK が大きいほど、心筋梗塞の症例が多く、入院期間が長く、重症度を反映していることが示唆された。			
【結論】 本研究にて ACS の虚血発作時にインスリン抵抗性が増大することが示された。一方、虚血発作時の ΔK と血糖値とは正の相関を示したが、HOMA-IR は有意な影響を及ぼさなかった。この結果から、ACS の虚血発作時に上昇したインスリン抵抗性が存在する状況下でも糖利用を促進する、内因性のグルコース-カリウム連関を活性化させる他のシステムの存在の可能性が示唆された。			

学位論文審査結果の要旨

伊東哲史氏の学位申請論文は、Possible Increase in Insulin Resistance and Concealed Glucose-coupled Potassium-lowering Mechanisms during Acute Coronary Syndrome Documented by Covariance Structure Analysis（急性冠症候群急性期のインスリン抵抗性増大と潜在性グルコース・カリウム連関代償に関する検討—共分散構造分析を用いた解析）と題する内科学講座 循環器内科吉村道博教授指導による研究である。以下に論文内容の要旨と審査委員会の結果を報告する。

心臓のエネルギー代謝は定常状態では脂肪酸代謝経路が最もエネルギー産生効率が高いため優先されるが、虚血性心疾患などのストレス状況下では当代謝が亢進する。そこで虚血再灌流障害時にはグルコース・インスリン・カリウム(GIK)療法が理論的に糖代謝を活性化させるため理想的な治療法であると考えられるが、いまだにその有効性は確立していない。循環器内科の研究グループは心筋虚血急性期にカリウムが下がることを見出しており、伊藤氏はこれに基づいてインスリン代謝の変化が GIK 療法抵抗性につながると仮定し検証した。結果は ACS の虚血発作時にはインスリン抵抗性が増大することが示され ACS 時に GIL 療法が有効性を示さない原因の一つと考えられた。一方、虚血発作時の一過性の K 値の低下の程度は、血糖値とは正の相関を示したが、HOMA-IR とは関連がないことから、ACS の虚血発作時に上昇したインスリン抵抗性が損じする状況下でも糖利用を促進する、何らかの内因性のグルコース・カリウム関連を活性化させるシステムの存在が示唆された。

本論文に対し平成 30 年 4 月 9 日、宇都宮一典教授、佐々木敬教授ご臨席のもと公開学位論文審査会を開催した。席上、1) カリウムの低下は細胞内への取り込みで説明つくが細胞内シグナル伝達と関係するのか、2) HOMA-R は肝臓でのインスリン抵抗性の指標であるので心臓の代謝を説明するのに乖離はないのか、3) 低カリウムがインスリン抵抗性を増やすと言われているが、カリウム値によるインスリン抵抗性の変化は検証したのか、5) 体重、血ガスは調べていないのか、6) 入院前のデータがない状況で、退院時の ARB などの薬物治療が開始された後のカリウム値をベースラインとして良いのか、7) 利尿剤を投与した群の方がどうしてカリウムが高いのか、など数多くの質問コメントがあった。これに対し伊藤氏は丁寧に適切にこれまでのデータを用いて説明、解説した。本研究は心筋虚血環境下におけるエネルギー代謝変化のメカニズムに迫る意義のある成果であると評価され慎重審議の結果、学位請求論文として十分な価値があるものと認めた。