

令和元年6月24日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17055

研究課題名(和文) 糖尿病合併急性心不全において血糖変動は予後を悪化させるか

研究課題名(英文) Does glucose fluctuations aggravate the prognosis of acute heart failure in diabetic patients

研究代表者

齋藤 聖多郎(Saito, Shotaro)

大分大学・医学部・病院特任助教

研究者番号：60631380

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文)：心不全患者に対し持続血糖モニタリング(CGM; continuous glucose monitoring)検査を行い、血糖変動が心不全の予後にどのような影響を与えるかを検討した。糖尿病に対し薬物加療を行っていない心不全患者に対するCGM検査の検討では、8割以上の患者で自覚症状の無い80mg/dL以下の低グルコース値の時間帯が認められ、その多くは午前0時～8時の就寝中であった。心拡大を認める患者群で、低グルコース値を示した総時間が有意に長く、検査中の最低グルコース値も有意に低かった。また低グルコース時間とNT-proBNP値の上昇との関連も認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病は、近年血糖モニタリングシステムの発達によりより長時間の持続グルコース値測定が可能となり、食後高血糖や夜間低血糖などの血糖の大きな変動が、独立して予後に悪影響を与える可能性が示唆されている。心不全は、人口高齢化に伴い患者数が年々増加している。本研究では現在までの検討により、糖尿病合併心不全患者において、糖尿病治療薬の使用がない場合でも特に夜間から早朝に低血糖のリスクがあり、生命予後を悪化させる一因となる可能性が示唆された。社会的ニーズの高い糖尿病、心不全治療において、新たに着目すべき注意点となり得るため、引き続き研究を継続する。

研究成果の概要(英文)：To assess the effect of glucose fluctuations for heart failure outcomes, we analyzed continuous glucose monitoring (CGM) records of heart failure patients with diabetes. The analysis of CGM records of patients without using diabetes drugs shows that over 80% patients spent the time at glucose < 80 mg/dL without symptoms. Longer time at glucose < 80 mg/dL and lower levels of glucose while using CGM were observed in patients with cardiomegaly. A more detailed analysis shows that correlations between time at glucose < 80 mg/dL and the levels of serum NT-proBNP are significant.

研究分野：循環器内科

キーワード：糖尿病 心不全 血糖変動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者は心不全の発症頻度が高いことが知られており、1975年のフラミンガム研究の報告では、糖尿病患者の心不全発症頻度は非糖尿病患者に比べ、男性で2.4倍、女性で5.1倍とされている。心不全で入院した患者を12年間追跡した研究では、非糖尿病群に比べ糖尿病群で有意に生存率が低く、心不全の原因別の検討では、非虚血性心疾患患者において糖尿病での生存率が有意に低下していたと報告されている(Eur J Heart Fail. 2005)。

心不全は、左室収縮能が低下した(収縮不全)心不全(HFrEF)と、左室収縮能が保持された(拡張不全)心不全(HFpEF)に分けられる。糖尿病患者は虚血性心疾患を合併しやすく HFrEF を発症することも多いが、拡張障害を主体とした HFpEF は糖尿病患者において多く認められることが知られ、糖尿病性心筋症と呼ばれる左室拡張能障害が、臨床的に左室不全に導いていると考えられている。

以前より我々は糖尿病における血糖変動と心血管疾患との関連について研究しており、過去に、糖尿病モデルラットに血糖変動負荷を3週間繰り返し、結果、有意に心筋線維化が促進され、心房細動易誘発性となるというデータを得た(Saito et al, Cardiovasc Res 2014)。糖尿病性心筋症では、病理組織学的に心筋細胞肥大、心筋内の繊維化亢進、心筋脂肪質付着増大、心筋間質の毛細血管密度低下が認められるが、我々の心房筋における検討から、同様に糖尿病合併急性心不全における血糖変動が心室筋で繊維化を促進させ糖尿病性心筋症を増悪させ、心不全予後増悪に結び付く可能性は十分に考えられる。

また、我々は過去に糖尿病モデルラットに5日間のうち2日間低血糖へ暴露する血糖変動負荷を与えると、有意に活性酸素種(ROS)が増加し、虚血再灌流障害が血糖変動負荷群でより増悪することを報告した(Saito et al, Circ J 2016)。糖尿病合併虚血性心疾患患者において、急性心不全発症時の大きな血糖変動がその後の予後増悪に関与している可能性は十分に考えられる。

さらに糖尿病において、心血管系自律神経機能障害(cardiovascular autonomic neuropathy; CAN)と呼ばれる心臓自律神経機能の低下は重要な合併症であり、交感神経と副交感神経のバランスの変化が心血管イベントを増悪させていると考えられている。他施設からの基礎研究・臨床研究報告から、血糖変動は自律神経に大きく作用するという知見が集積しており、急性心不全に影響を与える交感神経活性が、血糖変動による影響を受けてより増悪している可能性は十分に考えられる。インスリン治療を受けている心疾患リスクのある2型糖尿病患者に持続血糖モニタリング検査を施行した研究では、夜間低血糖時に徐脈が発生するリスクが高く、他の異常心拍発生リスクも有意に高いという報告もあり、突然死リスクとの関連も示唆されている(Diabetes. 2014)。

以上のように、糖尿病における心不全予後増悪の原因として、糖尿病性心筋症による拡張不全の増悪や、虚血性心疾患の増悪、自律神経障害の関与などがその一因として考えられる。そこで我々は、糖尿病患者の中でも、急性心不全における血糖変動がより大きい群では、心不全の予後が増悪しているのではないかという着想に至った。

## 2. 研究の目的

急性心不全を発症した糖尿病患者において、血糖変動が心不全の予後をより増悪させるかを検討することを目的とする。糖尿病は心不全の発症リスクであり、また糖尿病を合併した心不全は予後が悪い。近年、糖尿病患者において持続的な血糖高値のみならず、血糖値の大きな変動自体が独立して心血管疾患の危険因子となりうるということが指摘されているが、急性心不全との

関連については明らかでない．そこで本研究では，糖尿病合併急性心不全患者における大きな血糖変動が予後悪化と関連しているかを検討し，急性心不全の病態別にその影響を，その機序も含めて明らかにする．

### 3．研究の方法

当院に入院または外来受診した糖尿病合併心不全患者に対し，持続血糖モニタリング(CGM; continuous glucose monitoring)検査を施行した．検査の同意が得られた対象患者の左上腕にCGM 検査装置を装着し，15分ごとの皮下間質液のグルコース濃度を測定し，最高・最低グルコース値，MAGE(mean amplitude of glycemic excursions)，標準偏差(SD)，平均グルコース値(AG; average glucose)を記録した．薬物療法(強心薬・血管拡張薬・利尿薬・遮断薬・ACE阻害薬)とアドヒアランス，入院・通院期間，心不全死亡率，総死亡率，退院後2年以内の再入院率，再入院までの期間を追跡記録し，CGM の上記パラメータとの相関を検討した．また，心不全重症度(体重，バイタルサイン，血清 NT-proBNP，血中・尿中 Na 濃度)，耐糖能障害(血糖，尿糖，インスリン，HbA1c，1,5-AG，グリコアルブミン)，心筋障害(Troponin T, Troponin I)，臓器障害(T-BIL, AST, ALT，-GTP, BUN, Cr, LDH, UA)，栄養状態(総蛋白，アルブミン，コレステロール，中性脂肪)，炎症(高感度 CRP)，RAAS(ACE，アルドステロン)，交感神経活性(血中・尿中カテコラミン 3 分画)について各種項目を測定し，また単純胸部レントゲン写真による心不全所見の有無，標準 12 誘導心電図による不整脈や心臓負荷所見の有無，経胸壁心エコー図検査による収縮能・拡張能・心腔径・心筋壁厚・右室機能の測定を行い，それぞれ血糖変動との関連を検討した．

### 4．研究成果

糖尿病を合併した心不全患者に対し，CGM 装置を 1-2 週間装着し測定した結果から，糖尿病に対し薬物加療を行っていない患者において，8 割以上の患者で，80mg/dL 以下の低グルコース値を示した時間帯が認められた．低グルコース値を認めた時間帯は，多くは午前 0 時から午前 8 時までの就寝中であり，明らかな低血糖症状の自覚はなかった．

心不全重症度との関連について検討した結果，胸部単純レントゲン写真において，心胸郭比 60%以上の心拡大所見を認めた場合に，CGM 記録中に 80mg/dL 以下の低グルコース値を示した総時間が有意に長かった．また，同患者群では，CGM 記録中の最低グルコース値も有意に低値であった．また，80mg/dL 以下の低グルコース値を示した総時間と，血清 NT-proBNP 値の上昇との間に相関関係が認められた．一方，胸部単純レントゲン写真において心胸郭比が 60%未満の群では，60%以上の群と比較して，平均グルコース値(AG)が有意に高く，CGM 記録中の最低グルコース値も高値であった．

これらの結果から，心不全患者においては糖尿病治療薬の使用が無い場合でも，特に夜間から早朝にかけて低血糖のリスクがあり，これが心不全重症度や生命予後を悪化させる一因となる可能性が示唆された．しかし未だ小規模の症例数での検討にとどまっており，さらなる症例の蓄積と検討を要する．

#### <引用文献>

Varela-Roman A, et al. Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: A 12-year study. *Eur J Heart Fail* 7, 2005, 859-864

Saito S, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res.* 104(1), 2014, 5-14

Saito S, et al. Glucose Fluctuations Aggravate Cardiac Susceptibility to Ischemia/Reperfusion Injury by Modulating MicroRNAs Expression. Circ J. 80(1), 2016, 186-95

Chow E, et al. Risk of Cardiac Arrhythmias During Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：池邊 有希

ローマ字氏名：(IKEBE, Yuki)

研究協力者氏名：滋賀 良介

ローマ字氏名：(SHIGA, Ryosuke)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。