

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10113

研究課題名(和文) 糖尿病における循環器疾患リスクマーカーとしての微小心筋障害に関する臨床疫学研究

研究課題名(英文) Clinical epidemiological study for minute myocardial damage as a marker of cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus

研究代表者

大塚 俊昭 (Otsuka, Toshiaki)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80339374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病における循環器疾患リスクマーカーとしての血清高感度トロポニンT (hs-cTnT) の有用性について、大規模バイオバンクに登録された2型糖尿病患者の保存血清および予後情報を含む各種臨床情報を用いて検討を行った。対象者2120人(平均年齢 61 ± 9 歳、男性62%)を平均7.7年(最大11年)追跡した。健常者のhs-cTnT99パーセンタイル値である0.014 ng/mlで対象者を群分けすると、hs-cTnT上昇群において全死亡リスクおよび心血管死亡リスクの有意な上昇を認めた。以上から、本邦における2型糖尿病患者においてhs-cTnTの上昇は予後不良に関連する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米先進国と同様、我が国においても糖尿病は循環器疾患に対する確立した危険因子である。さらに近年、糖尿病患者の死亡原因第2位(21%)は循環器疾患であることも報告された。これらの点において、微小心筋障害を反映する血清マーカーである高感度トロポニンTが糖尿病患者における循環器疾患予後を含めた予後予測因子となりうることを明らかにした本研究は、今後の糖尿病診療におけるリスク層別を含めたより適切な診療を実施するうえでのガイドとなる可能性が示唆された点で意義深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We aimed to examine the utility of serum high-sensitivity troponin T (hs-cTnT) as a risk marker of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes, using the stored serum sample and diverse clinical information that were registered in large-scale biobank. A total of 2120 patients with T2DM (mean age 61 ± 9 years, 62% men) were followed for an average of 7.7 years (maximum 11 years). When patients were divided into elevated and non-elevated hs-cTnT groups according to the value of hs-cTnT (≥ 0.014 ng/ml and < 0.014 ng/ml, respectively), elevated hs-cTnT group showed an increased risk of all-cause and cardiovascular mortality. In conclusion, an elevated hs-cTnT may predict poor prognosis in patients with T2DM.

研究分野：循環器疾患の疫学

キーワード：糖尿病 バイオマーカー トロポニン 微小心筋障害 臨床疫学研究 予後

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国においても欧米先進国と同様、糖尿病は循環器疾患に対する確立した危険因子である [Diabetes Care 1999; 22: 920-, Stroke 2010; 41: 203-] さらに近年、糖尿病患者の死亡原因第 2 位(21%) は循環器疾患 (血管疾患 + 虚血性心疾患以外の心疾患) であることも報告された [糖尿病 2016; 59: 667-]。従って、循環器疾患ハイリスク状態にある糖尿病患者を効率よく識別することは、より早期からの厳格な管理に繋がり、その結果、予備群を含め約 2 千万人と推測される糖尿病患者 [厚生労働省、平成 28 年国民健康・栄養調査] の予後改善に貢献すると考えられる。

循環器領域の日常診療では生化学バイオマーカーが活用されている。心筋収縮調節蛋白の 1 つである心筋トロポニン T (cTnT) は心筋壊死に伴い血中濃度が上昇するため、その測定は急性冠症候群の診断に用いられている [Circulation 2012; 126: 2020-]。近年、cTnT の高感度測定系 (hs-cTnT) が開発され、従来測定系では検出が困難な、心筋細胞質可溶性分画に僅かに存在する cTnT の血中への遊出を検出することが可能となった。可溶性分画中の cTnT は、循環器危険因子等による冠動脈硬化の進展 潜在性心筋虚血 心筋細胞膜傷害の機序により血中に遊出すると考えられる [Am Heart J 2010; 159: 972-]。従って、hs-cTnT は、心筋壊死には至らない微小な心筋障害を示すバイオマーカーと位置づけられる。

糖尿病患者における循環器疾患リスク予測に関して、十分な予測能を満たす循環器バイオマーカーは現在のところ確立していない [Diabetologia 2017 Sep 28. doi: 10.1007]。一方、糖尿病は冠動脈硬化を進展させ潜在性心筋虚血を惹起し、その結果、微小心筋障害を引き起こすと考えられる。近年、2 型糖尿病患者における hs-cTnT の循環器リスク予測に関する報告が海外からなされた [N Engl J Med 2015; 373: 610-]。しかしながら、我が国の 2 型糖尿病患者における、循環器疾患リスク予測マーカーとしての hs-cTnT の有用性については未だ検討されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、全国医療機関の 2 型糖尿病患者データベースを用い、2 型糖尿病患者患者における予後予測因子としての血中 hs-cTnT の有用性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

本研究は医療機関ベースの過去起点コホート研究で、バイオバンク・ジャパン (BBJ) 第 1 コホート (2003 年 ~ 2007 年) に登録された 40 ~ 79 歳の 2 型糖尿病の男女のうち、2 次性糖尿病、糖尿病以外の代謝性疾患、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、悪性腫瘍、および循環器疾患の現病 / 既往を有するもの、および本研究に必要な試料・情報が欠損しているものを除外した 2120 人 (平均年齢 61 ± 9 歳、男性 62%) を対象とした。BBJ とは、2003 年に開始された文部科学省「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」で収集された医療情報や各種試料 (血清、DNA サンプル等) の保管目的で設立された、世界最大規模のバイオバンクである。登録患者は追跡調査 (人口動態調査) とリンクし、死因情報を参照することができる大きな特徴の一つである。

対象患者の保存血清の提供を BBJ より受け、これを用い hs-cTnT (エクルーシス®試薬トロポニン T hs、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社) の測定を行った。

本検討の主要評価項目は全ての心脳血管疾患による死亡、副次評価項目は全死亡とし、対象者を 2014 年まで平均 7.7 年の追跡を行った。

統計解析は、主要評価項目および副次評価項目の各々を目的変数、血清 hs-cTnT 値および各医療情報を説明変数とした多変量 Cox 比例ハザードモデル解析および Kaplan-Meier 曲線解析を行った。統計解析ソフトは STATA (Ver15) を用い、有意水準は両側検定 $p < 0.05$ とした。

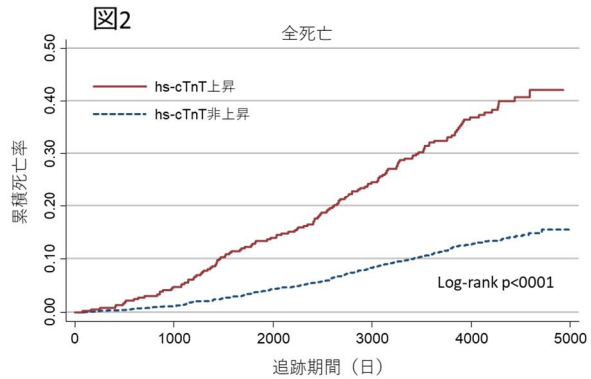
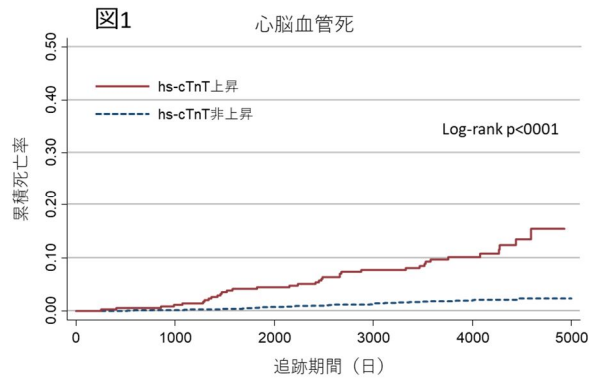
4. 研究成果

対象者背景を表 1 に示す。肥満者は約 4 割、現在喫煙者は約 3 割、HbA1c は 7.4%、随時血糖は 198mg/dl であった。hs-cTnT は左に偏った分布を示し、平均値 0.010 ng/ml、中央値 0.006 ng/ml であった。

追跡期間中に 366 人の死亡を認め、うち 70 人の心脳血管疾患死亡を認めた。健常者の hs-cTnT99 パーセンタイル値である 0.014 ng/ml で対象者を群分けすると、Kaplan-Meier 曲線解析において hs-cTnT 上昇 (≥ 0.014 ng/ml) 群 ($n=357$) は hs-cTnT 非上昇群と比べ有意な全死亡および心脳血管死亡累積死亡率の上昇を認めた (図 1、図 2)。各種交絡

表 1

因子	単位	
年齢	歳	61.4±9.3
男性	%	62.8
BMI	kg/m ²	24.7±3.9
肥満 (BMI 25kg/m ² 以上)	%	42.9
現在喫煙歴	%	29.9
運動習慣	%	20.3
心脳血管疾患の家族歴	%	28.8
収縮期血圧	mmHg	135.0±17.6
拡張期血圧	mmHg	78.5±11.4
総コレステロール	mg/dl	180.7±79.9
HDLコレステロール	mg/dl	51.8±17.1
トリグリセリド	mg/dl	140.3±128.9
(中央値、四分位範囲)		116 (65, 174)
HbA1c	%	7.4±1.6
随時血糖	mg/dl	198.3±102.7
クレアチニン	mg/dl	0.88±0.90
eGFR	mg/ml/1.73m ²	78.0±26.5
CRP	mg/l	0.32±1.22
hs-cTnT	ng/ml	0.010±0.016
(中央値、四分位範囲)		0.006 (0.004, 0.011)
NT-proBNP	pg/ml	272.8±1849.4
(中央値、四分位範囲)		50 (25, 103)
血圧降下薬の使用	%	39.5
血糖降下薬 (インスリン以外) の使用	%	56.7
インスリンの使用	%	13.3
脂質低下薬の使用	%	24.1
高血圧の診断	%	60.7
脂質異常症の診断	%	77.9
慢性腎臓病の診断	%	15.9



因子（年齢、性別、BMI、現在喫煙、心脳血管疾患の家族歴、HbA1c、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病および NT-proBNP）で調整したコックス比例ハザードモデルでは、hs-cTnT 非上昇群を参照とした hs-cTnT 上昇群において、全死亡および心脳血管死に対する有意なハザード比の上昇を認めた（1.77、95%信頼区間 1.38-2.89 および 2.59、95%信頼区間 1.49-4.53、表 2）。hs-cTnT を 3 分位に分類（<0.004 ng/ml、0.005-0.009 mg/ml、0.010-0.273 ng/ml）し同様の検討を行ったところ、各種交絡因子で調整したモデルにおいて、hs-cTnT 第 1 分位を参照としたとき、全死亡については第 2 分位および最高分位両群で、心脳血管死については最高分位において有意なハザード比の上昇を認めた（表 3）。

表2	未調整モデル			多調整モデル		
	ハザード比	95%信頼区間	P値	ハザード比	95%信頼区間	P値
全死亡						
hs-cTnT 上昇 (≥0.014 ng/ml)	3.36	2.70-1.13	<0.001	1.77	1.38-2.89	<0.001
心脳血管死						
hs-cTnT 上昇 (≥0.014 ng/ml)	6.00	3.75-9.58	<0.001	2.59	1.49-4.53	0.001

表3	未調整モデル			多調整モデル		
	ハザード比	95%信頼区間	P値	ハザード比	95%信頼区間	P値
全死亡						
hs-cTnT 第1分位 (<0.004 ng/ml)	1.00	reference		1.00	reference	
hs-cTnT 第2分位 (0.005-0.009 ng/ml)	2.30	1.66-3.17	<0.001	1.50	1.07-2.10	<0.018
hs-cTnT 第3分位 (0.010-0.273 ng/ml)	5.07	3.74-6.87	<0.001	2.21	1.57-3.11	<0.001
P for trend	2.24	1.95-2.58	<0.001	1.49	1.27-1.76	<0.001
心脳血管死						
hs-cTnT 第1分位 (<0.004 ng/ml)	1.00	reference		1.00	reference	
hs-cTnT 第2分位 (0.005-0.009 ng/ml)	4.57	1.55-13.5	0.006	2.91	0.96-8.81	0.059
hs-cTnT 第3分位 (0.010-0.273 ng/ml)	16.6	6.00-46.1	<0.001	6.47	2.19-19.14	0.001
P for trend	3.87	2.62-5.72	<0.001	2.43	1.59-3.73	<0.001

以上から、本邦における 2 型糖尿病患者において hs-cTnT は予後予測マーカーとして有用であり、その上昇は予後不良に関連する可能性が示唆された。今後は、2 型糖尿病患者の診療における予後評価指標としての hs-cTnT の測定およびその活用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Otsuka T, Kato K, Kodani E, Seino Y, Kawada T.
2. 発表標題 High-sensitivity cardiac troponin T and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and hypertension: Results from the BioBank Japan Project
3. 学会等名 Joint Meeting of the European Society of Hypertension and International Society of Hypertension 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本医科大学 衛生学公衆衛生学講座HP http://www2.nms.ac.jp/nms/dhph/index.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川田 智之 (Kawada Tomoyuki) (00224791)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授 (32666)	
研究分担者	小谷 英太郎 (Kodani Eitaro) (10287708)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	加藤 活人 (Kato Katsuhito) (40409157)	日本医科大学・医学部・講師 (32666)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関