

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09398

研究課題名(和文) 血糖値変動は冠攣縮性狭心症発症の危険因子となりうるか

研究課題名(英文) Relationship between coronary spastic angina and glycemc fluctuation

研究代表者

秋岡 秀文(Akioka, Hidefumi)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：80795914

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)：本研究では冠攣縮性狭心症と血糖変動、不飽和脂肪酸との関係を明らかにすることを目標とした。血糖変動と冠攣縮性狭心症の関係は症例数の関係で明らかにできなかった。しかし不飽和脂肪酸と冠攣縮性狭心症の関係は副交感神経を優位にするDHAが高いと冠攣縮性狭心症を発症していた。不飽和脂肪酸と冠攣縮性狭心症の関係を日本循環器学会で発表し、心臓で報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

冠攣縮性狭心症は急性心筋梗塞や心室細動の原因となり突然死を来すため本疾患の克服は重要である。我々は血糖変動と冠攣縮性狭心症の関係は明らかにできなかったが、不飽和脂肪酸のDHAが高いと冠攣縮に影響を及ぼしていることを明らかにした。欧米人と比較し冠攣縮性狭心症は日本人に多いと考えられている。DHAは青魚に多く含まれ、副交感神経を優位にする働きがあることが報告されていることから、冠攣縮性狭心症が日本人に多いとされる原因の解明につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)： This study was to clarify the relationship between glycemc fluctuations and unsaturated fatty acids in coronary spastic angina. The relationship between glycemc fluctuations and coronary spastic angina could not be clarified due to the small number of cases. We reported at the Japanese Circulation Society that the omega-3 unsaturated fatty acid DHA, which predominates parasympathetic nerves, affects the development of coronary spastic angina. We also reported the relationship between unsaturated fatty acids and coronary spastic angina at SHINZO.

研究分野：循環器内科

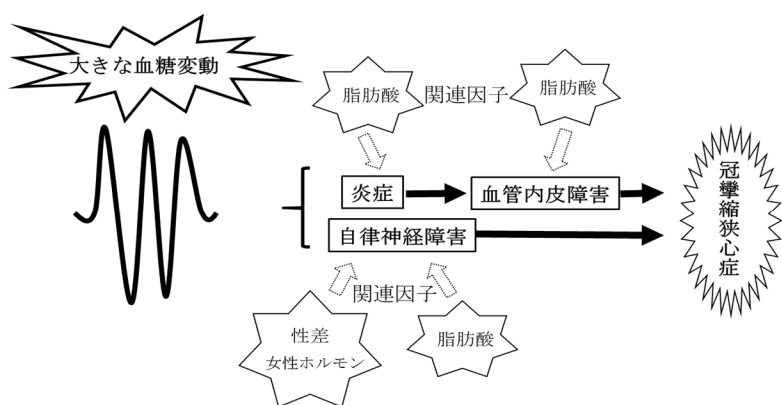
キーワード：冠攣縮性狭心症 血糖変動 不飽和脂肪酸

1. 研究開始当初の背景

我々は平成 24 年より多施設共同で大分県における急性心筋梗塞患者 403 例を対象とした登録研究を行い、気温と湿度が季節性の急性心筋梗塞発症率に影響することを発見し報告した (Akioka et al, Heart Vessels, 2018)。さらに、性差による気温・湿度への反応の違いが急性心筋梗塞の発症に大きく影響することを発見し、その機序として女性ホルモンの関与を考察し報告した。2012 年から 2018 年に当院で薬剤誘発冠攣縮試験 (エルゴノピン負荷試験) を行った 301 症例を対象とした研究では、冠攣縮性狭心症を有する女性は 6 系脂肪酸のアラキドン酸 (AA) が上昇し発症の要因となっている可能性があり、女性ホルモンの影響が考えられた。冠攣縮性狭心症は主に喫煙、飲酒、脂質異常症、性差、ストレスによる自律神経機能異常、遺伝的要因が発症に関与すると考えられている。今回我々は、病因の一つとして血糖変動が重要である、という仮説をたてた。我々はこれまで基礎研究、臨床研究にて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を行ってきた。糖尿病モデルラットに低血糖と高血糖の血糖変動を繰り返すことにより心筋線の線維化が促進され、心房細動が誘発されやすくなることや、同様の動物モデルで心筋内の活性酸素種量が増加し、虚血再灌流障害が増悪することを見出し報告した。また糖尿病患者のデータを用いた臨床研究において、血糖変動 (MAGE) の大きい患者群では有意に心臓自律神経機能の低下を認め報告した。他施設からも血糖変動は自律神経に作用することが報告されており、自律神経障害の悪化を介して冠攣縮性狭心症を誘発する可能性は十分に考えられる。血糖変動による活性酸素種量の増加、炎症、性ホルモン、心臓自律神経障害が冠攣縮を誘発し冠攣縮性狭心症の発症リスクが高まるのではないかとこの着想に至った。

2. 研究の目的

冠攣縮性狭心症は急性心筋梗塞発症や生命予後に関わる重要な疾患である。我々は心臓カテーテル法を用いて冠攣縮性狭心症の診断を行っているが、薬剤誘発冠攣縮試験陽性症例の中に冠攣縮性狭心症の明らかな危険因子がないにもかかわらず重症の冠攣縮をきたす症例が存在し、原因が不明のまま薬物療法を継続していることがある。本研究では血糖変動と冠攣縮性狭心症との関連を明らかにし、危険因子として確立したい。それが可能となれば血糖変動を小さくするような食事指導、運動療法、薬物療法を行うことで冠攣縮性狭心症の発症を防ぐことができ、新しい治療戦略となり得る。さらに酸化ストレス、炎症、心臓自律神経機能、血管内機能、脂肪酸への影響を調べ機序の解明を図りたい。特に性差に注目したい。女性の性周期は自律神経状態に影響するため冠攣縮性狭心症患者の血糖変動と女性ホルモンの関係を明らかにする。



3. 研究の方法

対象：大分大学医学部付属病院に冠攣縮性狭心症が疑われ心臓カテーテル検査で器質的有意狭窄がない患者さんでエルゴノピン負荷試験を行った患者さん。

方法：心臓カテーテル検査で冠動脈に器質的有意狭窄のない患者さんに対して冠攣縮誘発試験エルゴノピン負荷試験を行い、エルゴノピン負荷陽性群とエルゴノピン負荷陰性群の 2 群間に分ける。血糖変動については 24 時間持続血糖測定値を装着し血糖変動を 2 群間で比較する。また入院前の血液検査を用いて不飽和脂肪酸を測定し、AA、DHLA、EPA、DHA の値を 2 群間で比較する。

4 . 研究成果

冠攣縮性狭心症は急性心筋梗塞や心室細動の原因となり突然死をきたすため本疾患の克服は重要である。我々は血糖変動と冠攣縮性狭心症の関係は調べたが、コロナ感染の影響を受けカテテル患者が少なく、また血糖変動の同意が得られなかった症例が多く、血糖変動は5例しか同意が得られず解析ができなかった。このため過去のデータを含め379人を対象に -3 不飽和脂肪酸である DHA が冠攣縮の関係について解析を行った (エルゴノピン負荷陽性群 62 人、エルゴノピン負荷陰性群 317 群)。

エルゴノピン陽性群では陰性群と比較して有意に DHA が高かった ($142 \pm 51 \mu\text{g/ml}$ vs. $130 \pm 40 \mu\text{g/ml}$, $p=0.030$)。今回有意差があった DHA、喫煙、尿酸値で多変量解析を行い、DHA と喫煙が冠攣縮に影響を及ぼす因子であることを明らかにした。DHA は青魚に多く含まれ、副交感神経を優位にする働きがあることが報告されていることから、日本食が冠攣縮性狭心症に関係している可能性がある。現在不飽和脂肪酸と冠攣縮性狭心症の関係について英語論文を作成している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Akioka Hidefumi, Yufu Kunio, Hara Masahide, Abe Ichitaro, Kondo Hidekazu, Saito Shotaro, Fukui Akira, Okada Norihiro, Shinohara Tetsuji, Teshima Yasushi, Nakagawa Mikiko, Takahashi Naohiko	4. 巻 2
2. 論文標題 Impact of Age on Gender Differences in the Acute Myocardial Infarction Onset? Weather Association Oita AMI Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 152 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-19-0134	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 秋岡秀文、油布邦夫、原田泰輔、米津圭佑、安部一太郎、齋藤聖多郎、福井 暁、岡田憲広、篠原徹二、手嶋泰之、中川幹子、高橋尚彦	4. 巻 52
2. 論文標題 冠攣縮性狭心症と多価不飽和脂肪酸の関係における性差	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 706 ~ 714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akioka H, Yufu K, Teshima Y, Kawano K, Ishii Y, Abe I, Kondo H, Saito S, Fukui A, Okada N, Nagano Y, Shinohara T, Nakagawa M, Hara M, Takahashi N.	4. 巻 34
2. 論文標題 Seasonal Variations of Weather Conditions on Acute Myocardial Infarction Onset: Oita AMI Registry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 9 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1213-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 秋岡 秀文、油布 邦夫、矢野 雄大、原田 泰輔、高野 正幸、廣田 慧、米津 圭佑、安部 一太郎、齋藤 聖太郎、福井 暁、岡田 憲広、篠原 徹二、秋好 久美子、手嶋 泰之、中川 幹子、高橋 尚彦
2. 発表標題 中年者の冠攣縮性狭心症と不飽和脂肪酸の関係
3. 学会等名 日本心血管インターベンション治療学会CVIT2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	手嶋 泰之 (Teshima Yasushi) (10457608)	大分大学・医学部・講師 (17501)	

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
---------	---------