

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K19446

研究課題名（和文）自律神経機能からみた代謝疾患における左室拡張機能障害の病態に関する研究

研究課題名（英文）The association between gluco-metabolic factors and parameters of left ventricular diastolic function.

研究代表者

小阪 佳恵（Kosaka, Kae）

兵庫医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：90825663

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：代謝異常患者において自律神経機能異常は心不全発症前から左室拡張機能に影響する可能性を示した。また糖尿病患者における左室拡張機能悪化については夜間高血圧が強く関連することが示された。また、HFpEFと睡眠の関連についての検討では客観的に評価された睡眠時の無呼吸と睡眠の質の低下がそれぞれ独立して将来の心拡張機能低下と有意に関連することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では心不全の罹患率は増加しており、対策を講じることは喫緊の課題である。申請者は左室収縮機能が保たれているが、左室拡張機能のみが低下した心不全に着目し、その進展リスクについて検討した。代謝異常患者については自律神経機能異常が心不全発症前から左室拡張機能に影響する可能性があることを示した。また糖尿病患者では夜間高血圧を合併することが左室拡張機能障害へ進展のリスクとなる可能性を示した。さらに睡眠時の無呼吸と睡眠の質の低下は心拡張機能障害の進行と関連することを示した。本研究にて左室拡張機能障害を来す患者背景の特徴やリスク因子について評価したことは心不全発症抑制のために非常に意義があることと考える。

研究成果の概要（英文）：I showed that presence of glucose intolerance or diabetes, or visceral adiposity was significantly associated with reduced cardiac autonomic and diastolic functions. Higher autonomic functions were significantly associated with a parameter of better cardiac diastolic function (E/A). I also have reported that sleep problems, such as sleep apnea and poor sleep quality, were significantly associated with progression of cardiac diastolic dysfunction even in the stages without heart failure. Furthermore, it was shown that "objective" methods for assessing "sleep problems" may be more effective in assessing potential risk for progression of diastolic dysfunction than "subjective" methods, such as questionnaires. Furthermore, I showed that nocturnal hypertension was significantly associated with progressive left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients even in the stages without heart failure, while no such association was found in non-diabetic patients.

研究分野：内分泌代謝

キーワード：心不全 左室拡張機能障害 自律神経機能

1. 研究開始当初の背景

本邦では著しい高齢化に伴い心不全の罹患率は年々増加の一途であり、推定される心不全患者数は約 120 万人、年間増加人数は 1 万人程度とされている。このいわゆる「心不全パンデミック」への対策を講じることは我が国における喫緊の課題である。従来、「心不全」の病態は左室駆出率(Ejection Fraction: EF)が低下した状態を指し、EF に異常を認めない症例では心不全は否定的であるといった診断が臨床現場で行われてきた。しかし、その後の様々な基礎研究、臨床疫学研究の結果から、EF が保たれているにも関わらず従来の心不全と同様の症状を呈する病態が指摘されるようになった。この左室収縮機能が保たれているものの、拡張機能のみが低下した心不全(Heart Failure with preserved Ejection Fraction: HFpEF)の病態が定義され、HFpEF の病態を心不全の範疇としてあらためて統計をとると、我が国の心不全患者の約半数を占めていることが指摘された。そのため、現在では心不全の病態把握においては、EF が低下した心不全(Heart Failure with reduced Ejection Fraction: HFrEF)と EF が保たれている一方で拡張機能が低下した心不全である「HFpEF」に分けて考えるのが一般的となっている。HFpEF の予後は、HFrEF と同程度であると報告されており、両者それぞれの患者背景の特徴やリスク因子を把握することは心不全発症抑制のためには不可欠である。HFpEF の患者背景の特徴として、高齢や女性、高血圧や糖尿病などの合併が多いことが指摘されているが、最近では生活関連因子である睡眠との関連も指摘されている。

そこで研究者は、HFpEF を来す左室拡張機能障害のリスク因子を明らかにするために、まず糖尿病患者に着目した。糖尿病患者では、動脈硬化性障害とは異なる機序で左室拡張機能が障害され、心不全に至ることが明らかとなり大変注目されている。その病態の十分な解明には至っていないが、近年の研究において、慢性的な交感神経機能亢進の関与が指摘されている。しかしながら、心機能障害を発症していない代謝異常を有する患者において自律神経機能が左室拡張機能にもたらす意義を臨床的に明らかにした研究は無い。申請者は申請者の研究グループが実施している Hyogo Cardio-Autonomic Atherosclerosis(HSCAA)研究を元に代謝異常を有する患者における自律神経機能と左室拡張機能の関連を耐糖能異常、インスリン抵抗性、肥満の関連から横断的に検討することを計画することとした。

さらに糖尿病が左室拡張機能障のリスク因子であることについて、夜間高血圧にも着目した。夜間高血圧は糖尿病患者に合併しやすく、心不全の発症にも関与する。本来、血圧には日内変動があり、夜間血圧が昼間血圧に比べ収縮期血圧で 10~20%低くなるのが正常である。これを満たさない場合を non-dipper、昼間血圧よりも夜間血圧が高くなるものを riser と呼び、いずれも血圧日内変動の異常である。これらの夜間高血圧は、HFpEF 患者における有害事象の重要な予測因子であることが過去の報告で示されている。さらに、糖尿病患者では夜間血圧が高く、朝の血圧上昇も高いことが報告されていることから、糖尿病と夜間の血圧変動における相互作用は、糖尿病性心筋症、特に拡張機能障害の進行に寄与する可能性がある。しかし、これまで糖尿病の有無にかかわらず、夜間高血圧が心不全未発症の段階で左室拡張機能障害への進行に寄与するかは不明であり、これらの関連を検証することが必要であると考えた。

そこで、申請者は HSCAA Study に登録された対象者のうち、心不全未発症の患者 422 名の登録時点における夜間高血圧が左室拡張機能へ与える影響について糖尿病の有無に分けて前向きに検討することとした。夜間高血圧の評価は登録時に 24 時間血圧測定を用いて行い、心拡張能の評

価は心エコーを用いて登録時とその後基本的に1-2年毎に5年間追跡して行うこととした。一方近年指摘され始めた睡眠の問題と心不全との関連については、心不全患者では睡眠時無呼吸症候群の合併率が高くこの傾向はHFpEF患者においても同様であったことが報告されている。また、心不全未発症の患者を対象とした前向き研究において、40歳以上の男性では睡眠時無呼吸症候群を有した群ではHFpEFを含めた心不全の発症と有意に関連することが報告されている。また周期性の四肢運動やむずむず脚症候群などによる睡眠関連運動障害、すなわち睡眠の「質」の低下が同様にHFpEFを含めた心不全の予後悪化と関連することも報告されている。さらに、睡眠の「時間」の短縮と心血管疾患との関連が報告されているなど、「睡眠の問題」は多様な病態生理学的条件において心血管疾患との関連が指摘されており、ここには交感神経機能の活性化が関与することも想定されていた。しかし、これまでの「睡眠とHFpEF」との関連を検討した報告には、睡眠時の「無呼吸」、睡眠の「時間」及び「質」をそれぞれ個々に評価しているものばかりで、「睡眠の問題」全体を統合的に評価し、且つ、自律神経機能も同時に検討しているものは存在していなかった。そこで申請者は、心機能障害を発症していない段階から「睡眠の問題」が左室拡張機能へ与える影響を検証することも必要であると考えた。申請者はHSCAA Studyに登録された対象者のうち、心不全未発症の患者452名の登録時点における「睡眠の問題」が心拡張機能へ与える影響について前向きに検討することとした。

2. 研究の目的

- (1)心不全を発症していない代謝異常患者における自律神経機能と左室拡張機能の関連を耐糖能異常、インスリン抵抗性、肥満の関連から横断的に検討すること。
- (2)心不全を有さない糖尿病患者における左室拡張機能の指標の増悪と夜間高血圧との関連を縦断的に非糖尿病患者と比較検討すること。
- (3)睡眠時間、睡眠の質、および睡眠時無呼吸と左室拡張機能障害との関連、並びにこれらの関連における自律神経機能の潜在的な関与について縦断的に検討すること。

3. 研究の方法

- (1)HSCAA Studyに登録された605名の心不全、心疾患、不整脈などを有さない代謝異常患者を対象とした。左室拡張機能は心臓超音波検査を用いて拡張早期波(E)、心房収縮期波(A)、E/A比などを測定した。自律神経機能は心拍変動係数をアクティブトレーサーを用いて測定し、SDNN、HF、LF、HF/LFを算出した。インスリン非使用患者(n=568)のインスリン抵抗性はHOMA-IRにより、また腹部CTによる内臓脂肪定量を404名で実施した。
- (2)糖尿病、高血圧など心血管リスクを1つ以上有するものを対象とし、睡眠や自律神経機能の様々な影響を前向きに追跡したHSCAA studyに登録された患者のうち登録時に心疾患を有していたものを除いた糖尿病患者154名、非糖尿病患者が268名の計422名に対して心エコーによる拡張機能の追跡を行った。心拡張機能の評価はE/e'を算出しこれを経年的に追跡した。主要アウトカムは観察期間中にE/e' >14を認めた時点とした。血圧の日内変動における評価は、携帯型自動血圧計TM-2431で48時間測定し、後半の24時間記録されたデータをTM-9503 Doctor Pro 3 ソフトウェア(イー・アンド・デイ、東京)を用いて解析した。さらに、夜間血圧下降度(%) = $100 \times [1 - \text{睡眠中の収縮期血圧} / \text{覚醒時の収縮期血圧}]$ の式を用いて算出し、夜間血圧の型をそれぞれextreme-dipper型、dipper型、non-dipper型、riser型に分類した。睡眠と覚醒の判別は、体動による加速度を検出するアクティグラフ(マイクロモーションロガー時計型アクティグラフ、米国A.M.I社)を用いて行った。分類した夜間高血圧と心拡張機能障害のアウトカムとの関連を糖尿病の有無に分けて検討した。

(3)HSCAA studyに登録され、登録時点で心不全を認めていなかった452名を対象とした。拡張機能の指標である $E/e' > 14$ を主要アウトカムとし、睡眠時間および睡眠の質の他覚的評価としてはアクティグラフィを施行した。睡眠時無呼吸の評価にはアプノモニターを使用し、自律神経機能の評価にはアクティブトレーサーを用いた。睡眠時間においては6時間未満を短時間睡眠群とし、睡眠の質はactivity indexの四分位の最上位群を睡眠の質の低下群とした。睡眠時無呼吸についてはAHI20以上を睡眠時無呼吸とし、主要アウトカムとの関連を Kaplan-Meier 解析およびCox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

4. 研究成果

【研究結果】

(1)耐糖能異常・糖尿病患者では左室拡張機能の有意な低下を認めた。内臓脂肪面積 100cm^2 以上の内臓肥満患者も、有意な左室拡張機能低下を認めた。一方、自律神経機能(SDNN, HF)は左室拡張機能指標(E/A)と有意な正の相関関係を示し(SDNN: $r=0.306$, $p<0.01$; HF: $r=0.341$, $p<0.01$)、この関連はHFpEFとの関連が知られている、年齢、性別、喫煙、高血圧、脂質異常症、腎機能に加えて、HbA1c、BMI、内臓脂肪面積、HOMA-1Rなどに独立して有意に認められた。代謝異常患者において、自律神経機能異常、特に副交感神経機能低下は、他のリスク因子と独立して、心不全発症前から左室拡張機能に影響する可能性が示唆された。

(2)心拡張機能障害のアウトカムとの関連を糖尿病の有無に分けて検討した結果、Kaplan-Meier 解析において糖尿病患者の non-dipper 型および riser 型は、血圧における日内変動が保たれている dipper 型と比較し、将来の左室拡張機能障害発症に対するリスクが有意に高かった。さらに、患者背景も含めた多変量 COX 比例ハザードモデルを用いた解析においても、糖尿病患者の non-dipper 型および riser 型は、dipper 型と比べ、古典的リスク因子とは独立してアウトカムの上昇に大きく関連していた。一方、非糖尿病患者においては、同様の有意な関連は認めなかった。心不全未発症の段階から糖尿病患者における夜間高血圧が患者背景と独立して将来の心拡張機能低下と有意に関連していたことから、心不全未発症の糖尿病患者において、夜間高血圧の合併が HFpEF のリスクに関する新たな標的因子として認められた。糖尿病患者に夜間高血圧を合併することが左室拡張機能障害へ進展のリスクとなる可能性が示された。

(3)睡眠の問題別に心拡張機能障害のアウトカムとの関連を検討した結果、Kaplan-Meier 解析において中等症以上の睡眠時無呼吸群と Activity index 高値群、すなわち睡眠の「質」が低下した群はアウトカムと有意に関連し、特に中等症以上の睡眠時無呼吸群では観察3年以降においてアウトカムとの関連が強くなる傾向が認められた。一方で、睡眠の時間とアウトカムとの有意な関連は認められなかった。さらに、患者背景も含めた多変量 COX 比例ハザードモデルを用いた解析においても、中等症以上の睡眠時無呼吸群と Activity index 高値群はアウトカムとの有意な関連が認められた。さらに中等症以上の睡眠時無呼吸群と Activity index 高値群を先ほどのモデルに同時投入し、これらのアウトカムに対する相互の関連性を検討した結果、両者のアウトカムとの有意な関連性は保たれており、睡眠時の無呼吸と睡眠の質の低下は互いに独立して心拡張機能障害の進行と関連することが明らかとなった。一方で、睡眠の質の低下の心拡張機能障害への進行に及ぼす影響において、自律神経機能障害との交絡は認められなかった。心不全未発症の段階から客観的に評価された睡眠時の無呼吸と睡眠の質の低下はそれぞれが独立して将来の心拡張機能低下と有意に関連していたことから、高血圧や糖尿病など既知の HFpEF のリスク因子に加え、睡眠の問題が新たなリスク因子として認められた。さらに睡眠障害と心拡張機能障害の関係においては、睡眠の問題を「自覚的」ではなく「他覚的」に評価し

た場合にのみ有意な関連を認めた。自覚的な「睡眠の問題」を評価するのみでは潜在的な「睡眠の問題」を十分に把握することができない可能性があると考えられた。逆に言うと、無自覚であるものの既存している「睡眠の問題」を評価し得るためには、客観的に睡眠状況の把握を行うことが、「心拡張機能低下の予防」に極めて有用である可能性があることを示唆している。一方、睡眠の「質」が心拡張機能に及ぼすメカニズムに関する検討では、自律神経機能の関与は明らかとはならなかったが、一般的に自律神経機能の評価方法には心拍変動以外に、Schellong 試験や MIBG 心筋シンチグラフィ、胃機能検査、膀胱エコー、ウロフローメトリー、定量的軸索反射性発汗検査、赤外線電子瞳孔計が汎用されている。本研究における自律神経機能の指標は心拍変動による評価のみであったことから、自律神経機能の影響を完全には否定できていないと考えられ、今後のさらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kidawara Yonekazu, Kadoya Manabu, Morimoto Akiko, Daimon Takashi, Kakutani Hatayama Miki, Kosaka Hamamoto Kae, Miyoshi Akio, Konishi Kosuke, Kusunoki Yoshiki, Shoji Takuhito, Goda Akiko, Asakura Masanori, Ishihara Masaharu, Koyama Hidenori	4. 巻 11
2. 論文標題 Sleep Apnea and Physical Movement During Sleep, But Not Sleep Duration, Are Independently Associated With Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Prospective Hyogo Sleep Cardio Autonomic Atherosclerosis Cohort Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.121.024948	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akiko Morimoto, Manabu Kadoya, Miki Kakutani-Hatayama, Kae Kosaka-Hamamoto, Akio Miyoshi, Takuhito Shoji, Akiko Goda, Masanori Asakura, Hidenori Koyama	4. 巻 100025
2. 論文標題 Subclinical decrease in cardiac autonomic and diastolic function in patients with metabolic disorders: HSCAA study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metabolism Open	6. 最初と最後の頁 1-9
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木俣 米一、 小阪佳恵
2. 発表標題 疲労と関係する睡眠の質の低下は左室拡張機能障害の進行を予測する 前向きコホートによるHSCAA研究
3. 学会等名 日本疲労学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森本晶子、角谷 学、角谷美樹、三好晶雄、小阪佳恵、小西康輔、楠直樹、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 血糖関連指標と左室拡張機能との関連 -HSCAA研究-
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会学術集会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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