

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17096

研究課題名（和文）1型糖尿病の心機能低下の早期発見と運動処方による改善の試み

研究課題名（英文）Early marker to detect cardiac dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus and effect of exercise

研究代表者

磯 武史（Iso, Takeshi）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：80868191

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）：本研究では心不全発症率や心血管イベントによる死亡率が高い1型糖尿病患者の糖尿病性心筋症を、新しい心臓超音波検査指標と終末糖化産物を検討し、発症メカニズムと早期発見可能なマーカーを同定し、運動療法の介入が予後改善に寄与するかを明らかとすることを目的とした。しかしCOVID-19の流行により、長時間接触する心臓超音波や運動処方が困難となり、新たな心機能評価方法として心拍変動と活動量を、新たな解析方法として機械学習を取り入れて研究を進めることとした。各評価方法および解析方法の有用性の検証は終了し、今後は心臓超音波検査を再開し従来の計画を含めて多角的に心機能の評価と運動処方による変化を確認していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病は生活習慣病として現在でも発症患者は増加してきている。発症後は継続的な血糖コントロール治療だけでなく合併症に対する治療が必要になり、多くの社会的資源が注ぎ込まれている。合併症の一つとして心血管イベントがある。今回の研究で(1)心臓超音波のどの指標が早期に心機能低下を反映するか、(2) AGEsは心機能評価の代用となりうるか、(3)運動療法の心機能に寄与するか、を明らかにし、心合併症の早期発見および運動療法の効果についての重要なデータを提供できる。その結果、T1DM患者の生命予後が改善し、社会的には医療費の削減に結びつくことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate diabetic cardiomyopathy in type 1 diabetic patients with high incidence of heart failure and mortality from cardiovascular events by examining new echocardiographic indices and terminal glycation products to identify pathogenic mechanisms and markers for early detection, and to determine whether exercise therapy intervention contributes to improved prognosis. However, the prevalence of COVID-19 made echocardiography and exercise prescription difficult, so we decided to proceed with the study by incorporating heart rate variability and activity as new methods of cardiac function evaluation and machine learning as a new analysis method. The validation of the usefulness of each evaluation and analysis method has been completed, and we will resume echocardiographic examinations to confirm changes in cardiac function evaluation and exercise prescription from various angles, including the conventional plan.

研究分野：循環器学

キーワード：1型糖尿病 糖尿病性心筋症 心臓超音波検査 心拍変動解析 機械学習

1. 研究開始当初の背景

1 型糖尿病 (T1DM) 患者は心不全発症と心血管疾患による死亡のリスクが高いことが 20,000 人を超える大規模研究で報告されている (Lind M et al. Lancet 2011)。さらに T1DM 患者において心血管疾患の死亡率は罹患年数とともに上昇し、罹患 20 年を超えると最も多い死因となり、臨床上の大きな問題となっており、心血管疾患の重要性は明らかである。(Morimoto A et al. Diabetologia 2013)。糖尿病患者の心不全に関して、近年、冠動脈疾患や高血圧を原因とせず心機能が低下する糖尿病性心筋症(DCM)による心不全が注目されている。DCM は糖尿病が引き起こす高血糖と高インスリン血症が糖毒性及び脂肪毒性の病因となり、これらが心臓毛細血管障害と心筋ミトコンドリア障害を引き起こし、DCM をきたす。しかしながら、近年血糖コントロールの管理は大きく進歩したが、血糖コントロールが良好な糖尿病患者においても 60% に DCM を発症するため (Bell D.S. et al. Diabetes Care 2003)、これだけでは説明がつかず、まだ病態が不明な点も多い。T1DM 患者でも心機能低下の報告が散見され、DCM を発症していることが推察される (Jedrzejewska I et al. Euro Heart J Cardiovasc Imaging 2016, Gul K et al. Eur J Echocardiogr 2009)。2 型糖尿病(T2DM)においては、DCM 発症例は DCM を発症していない症例とと比較して、心不全発症率が高く死亡率も高い (From AM et al. J Am Coll Cardiol 2010)。T1DM 患者においても T2DM 患者と同様に DCM 発症が生命予後および心予後に関与すると考えられ、DCM の発症早期を捉えて治療介入を行うことで、患者の生命予後の改善を期待できる。しかしながら、心機能低下の早期発見と正確な評価方法が明らかにされていないことが根本的な問題であり、早期発見後の治療効果も不明で、この研究の核心となる疑問点であった。

また、1 型糖尿病患者を外来診察している糖尿病内分泌内科医師は超音波検査による心機能の評価は困難であり、より簡便にスクリーニングが可能な指標が求められる。

DCM の大きな要因として終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products; AGEs) が考えられている。AGEs は慢性的な高血糖や酸化ストレス環境下で還元糖や果糖による蛋白や脂質、拡散のアミノ基の非酵素的糖化反応が進み、循環血液中や組織で促進的に形成、蓄積されていく。蓄積された AGEs は、コラーゲンやフィブリノーゲンなどの生体内蛋白を架橋させ、高次構造を変化させてその機能を劣化させるだけでなく、細胞表面に存在する受容体に結合して酸化ストレスや炎症反応を惹起させることで血管リモデリングを引き起こす。T1DM 患者の AGEs の血清レベルは、左心室拡張機能障害のマーカーとして、左心室の等容性弛緩時間と関連しており、心機能との関連が示唆されているものの、心臓超音波による心機能評価に置き換わるものかどうかは未だ不明である。

さらに、日常の身体活動量が T1DM 患者の合併症の発症や生命予後と関連することが報告されている。身体活動が比較的高い若年 T1DM 患者では血液中の抗酸化能が保たれており、成人でも有酸素運動を数カ月続けると血管内皮機能が改善することから、運動は長期的には直接的に心血管合併症を抑制する可能性が示唆されるが、直接的に心機能改善に寄与するかは未だ不明である。

2. 研究の目的

前述の背景より、心機能低下の早期発見と予防法の解明が重要な研究課題となっている。これらを明らかにすることにより、T1DM 患者の予後の改善の方法への手がかりを提供し、患者の生命予後の改善、また医療経済の負担を減らすことが本研究の目的である。

3. 研究の方法

計画当初は 順天堂大学順天堂醫院およびその関連施設の小児科・思春期科と糖尿病・内分泌内科に受診している T1DM 患者に対して、従来の方法、層別心室壁運動解析、左室内圧較差による心機能評価を行い、同時に血糖、HbA1c、AGEs (カルボキシメチルリジン、3-デオキシグルコソソ、ペントシジン) を測定する。この段階での横断的な心機能評価と AGEs の関連を評価する。様々な患者の状態に合わせて運動処方ができるよう、段階を踏んだ運動プログラムを作成し、実際に T1DM 患者に行ってもらい、血糖推移を確認しながら、プログラムの調整とプロトコルを作成する。実際に運動処方を患者に行う。患者ごとに運動中の血糖の推移を確認し、配信システムでトレーナーと、受診時には主治医と運動処方の調節を行う。運動処方後に再度超音波による心機能評価と AGEs の測定を行い、前方視的に運動療法と心機能との関連を評価する。以上の方法を予定していたが、COVID-19 の流行に伴い、患者との接触が長時間となる心臓超音波検査と運動処方を行うことが困難となった。

そのため新たな心機能評価方法として心拍変動と活動量を、また新たな解析方法として機械学習を取り入れることとした。心拍変動解析は、心機能を制御するシステムである自律神経の状態を評価することにより、心機能よりも上位の循環動態指標を評価する方法である。しかし旧来の心拍変動解析用機器は、固定の方法がテープやバンドを使用しており、動きが多彩な小児には適さないことが判明した。そこで直接胸に密着して貼り付け、シャワーも可能な新たな

心拍変動計である COR-VIT-R を使用することとし、今回の研究期間では、T1DM 患者に先立って既に経時的な心機能低下や健常人と比較して予後不良であることが数多く報告されている先天性心疾患術後患者の Fallot 四徴症術後患者および Fontan 術後患者の解析を行った。また近年アクチグラフという、小児でも情報収集可能な活動量計が開発されている。心拍変動解析機器のみでは、どのような状態でデータを収集したかが不明であり、また心拍変動のデータは、活動用の影響を大きく受ける。そのため等研究では心拍変動と活動量計を両方装着することにより、より精度の高い研究とすることを目指した。

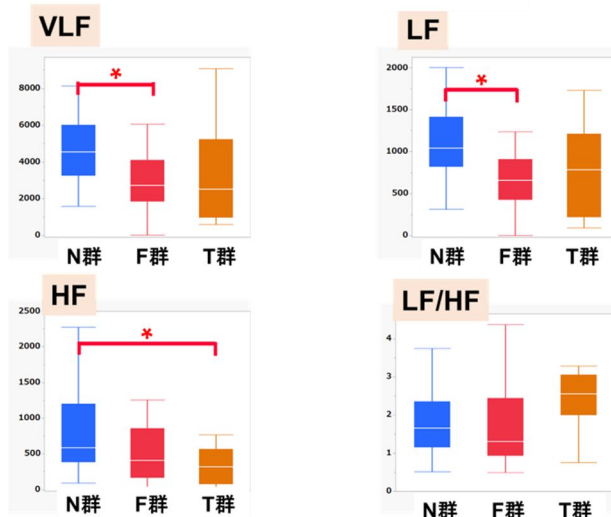
機械学習は広義の人工知能である新しい解析方法であり、研究レベルで使用され始めている。機械学習の利点は、従来の様な心機能指標のピーク値のみではなく、1心周期全てのデータを使用して、人間が認識不可能な異常パターンを抽出することが可能となる。こちらも経時的な心機能低下やそれに伴う心不全や予後不良であることが数多く報告されている化学療法後の小児がん経験患者の心機能解析データを当研究室が保有しており、そのデータを利用して機械学習の有用性を T1DM 患者のデータ解析に先立って解析し、有用性の検討を行った。

4. 研究成果

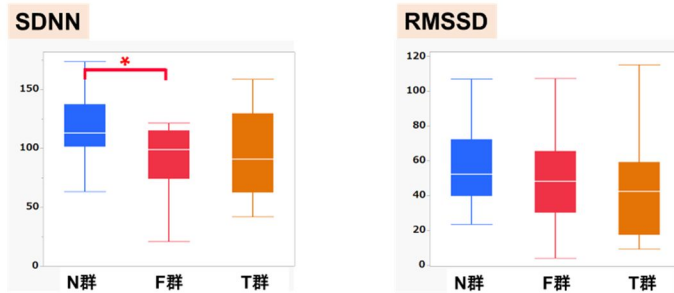
(1) 心拍変動解析

対象はファロー四徴症術後:T群 13例(平均年齢 19.9歳|14.3-44.9|)及びフォンタン術後:F群 16例(平均年齢 21.8歳|14.3-32.8|)と、正常対照:N群 26例(30.8歳|14.0-45.1|)。心電計を24時間装着し、睡眠中の心拍データから解析を行った。周波数領域の解析から得られる指標として超低周波成分(0.003-0.04 Hz)のパワー(ms²)の VLF、低周波成分(0.04-0.15 Hz)のパワー(ms²)の LF、LF/HF 比、時間領域の解析から得られる指標として24時間の心拍間隔の標準偏差(ms)の SDNN(ms)及び隣り合った心拍間隔の差の二乗の平均値の平方根(ms)の RMSSD(ms)を求めた。非線形解析はフラクタル解析として時系列波形を1次元の幾何構造とみなしたときの形状的な複雑さの程度を示し、変動が激しいほど大きな値となる Higuchi Fractal Dimension (HFD) を求めた。幾何学的解析として、連続する RR 間隔を交互に XY 軸にプロットした時の散布図であるポアンカレプロット法を求めた。プロットに合わせた楕円の短径が SD1、長径が SD2 として、SD2 の低下は心拍変動が少ないことを意味する。結果としては VLF 及び LF は T 群が N 群より低値であり(p=0.022, p=0.001,)、LF/HF は有意差を示さなかった(図1)。長時間心拍変動では HF や LF は周期性変動、VLF や ULF は非周期性変動に分類され、非周期性変動は循環器系の複雑性や柔軟性、予備能を反映するとされており(早野ら. 臨床病理. 2002) VLF の低下は臨床転帰において比較的強い予後予測力をもつ(Bigger JT et al. Circulation. 1992)と報告されている。今回の結果からも VLF は予後予測の指標として有用である可能性が高いと考えられた。また、SDNN は T 群及び F 群共に N 群より低値であった(p<0.001, p=0.0005)(図2)。SDNN の低下は進行性心不全による死亡と強く相関することが報告されており(Noran J et al. Circulation. 1991)心不全リスクの層別化に役立つ可能性があると考えられた。HFD は T 群で低下し(p=0.019)、SD1/SD2 比も T 群で低値であった。(p=0.043, p=0.042)(図3)。この指標も T 群での有意差を認めており、重症うっ血性心不全患者においての心室頻拍発症の予測指標であるなどの報告もあるが(Baumert M et al. Ann Bio Engineer. 2007)他の非線形解析指標との組み合わせによる評価が求められるであり、今回はリスク層別化に有用である可能性のあるのみと判断した。以上のことから先天性心疾患術後患者において非線形解析は心拍変動低下の鋭敏な指標であり、方法を確立できたため今後 T1DM 患者のデータを収集・評価を進めていくこととした。また、心拍変動解析は活動量に大きく影響を受けるため、小児にも対応しているアクチグラフを購入し活動量を測定することで、更に詳しい解析を可能にしていく予定である、

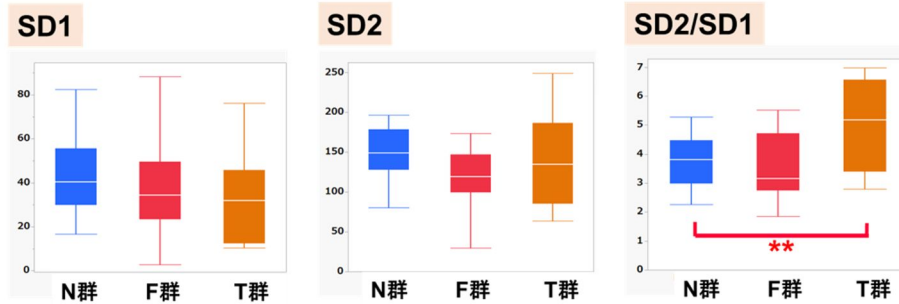
(図1) 周波数解析



(図 2) 時間領域解析



(図 3) 非線形解析 Poincare plot



(2) 機械学習

対象はアントラサイクリン系薬剤を用いた化学療法を行い、治療終了後1年以上経過した時点で心臓超音波検査を行った4歳から36歳(平均15.5歳)の小児がん経験者121例と年齢の近似した正常対象115例とした。心臓超音波検査では一般計測および層別心室壁運動解析を長軸方向(LS)、左室心基部、乳頭筋部及び心尖部の層別円周方向(BCS、PCS及びACS)を計測した。層別心室壁運動解析の全心周期のデータを100個の位置データに変換し、小児がん経験者のデータを用いて教師なし機械学習を行い、最も明確に正常類似群と相違群に分類されたクラスター分類により群分けをし、比較検討を行った。また1年以上間隔をあけて複数回の計測を行った44症例について、経時的な変化を評価した。

【結果】LS及びBCSの層別心室壁運動解析を特徴量として機械学習を行うことで、最も明確に正常類似群と相違群の2群に分類され、ピーク値の低値と遅いタイミング及びBCSの遅い立ち上がりが反映された。初回評価において相違群は正常類似群に比べ、有意に心拍数が高値、E/A、e'が低値であったが、EF、LS及びBSCに有意差は認めなかった。経時的評価においては、相違群のみLS及びEFが有意に低下した。機械学習による全心周期心室壁運動解析は微細な拡張機能低下を捉え、経時的に心機能低下をきたす患者群を分類することが可能となり、今後T1DMに対して応用する準備は完了した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Akimoto Satoshi, Fukunaga Hideo, Akiya Azusa, Hosono Yu, Iso Takeshi, Shigemitsu Sachie, Tanaka Noboru, Tabuchi Haruna, Hayashi Hidemori, Sekita Gaku, Takahashi Ken, Shimizu Toshiaki	4. 巻 36
2. 論文標題 Deep insight into cardiac dysfunction in children and young adults with Wolff-Parkinson-White syndrome using speckle tracking imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1712 ~ 1720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01848-5	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 該当する

1. 著者名 Matsuura Katsuhiko, Shiraishi Kenjiro, Mandour Ahmed S., Sato Kotomi, Shimada Kazumi, Goya Seiji, Yoshida Tomohiko, Kitpipatkun Pitipat, Hamabe Lina, Uemura Akiko, Yilmaz Zeki, Ifuku Mayumi, Iso Takeshi, Takahashi Ken, Tanaka Ryou	4. 巻 11
2. 論文標題 The Utility of Intraventricular Pressure Gradient for Early Detection of Chemotherapy-Induced Subclinical Cardiac Dysfunction in Dogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animals	6. 最初と最後の頁 1122 ~ 1122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ani11041122	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 該当する

1. 著者名 Ifuku Mayumi, Takahashi Ken, Hosono Yu, Iso Takeshi, Ishikawa Akimi, Haruna Hidenori, Takubo Noriyuki, Komiya Kouji, Kurita Mika, Ikeda Fuki, Watada Hirotaka, Shimizu Toshiaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Left atrial dysfunction and stiffness in pediatric and adult patients with Type 1 diabetes mellitus assessed with speckle tracking echocardiography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Diabetes	6. 最初と最後の頁 303 ~ 319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pedi.13141	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------