

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07384

研究課題名（和文）3000人規模コホートによる新世代CGMを用いたIGTの心血管病発症機構の解明

研究課題名（英文）Elucidating the Mechanisms of Cardiovascular Disease Development in IGT Using New Generation CGM in a 3000-Person Cohort

研究代表者

細田 公則（Hosoda, Kiminori）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・客員研究員

研究者番号：40271598

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）：本研究において血糖プロフィールと認知機能の関連を明らかにした。特に脳梗塞の既往のない2型糖尿病において認知機能の指標であるMoCAが血糖変動の中でも食後の高血糖を主に反映するMAGEより全体の血糖変動の指標である%CVで強い相関を認めた。一方、低血糖の時間の指標であるTBRは認知機能の低下と関連を認めなかった。その一方でアルツハイマー型の認知機能低下を反映するADASの変化に関しては血糖プロフィールと有意な関連を示さなかった。本研究から、血糖変動は脳血管性の認知機能低下と関連している可能性が示唆され、今後脳血管病変の進展と血糖変動の関連を解明していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで糖尿病や耐糖能障害が認知症と関連することが報告されてきたが、どのような血糖プロフィールが認知機能低下と関連するかは明らかではなかった。本研究において血糖変動が大きいと認知機能低下につながることを示唆されたことから、血糖変動を大きくしないライフスタイルや糖尿病であれば薬物療法が認知症発症予防につながると考えられる。高齢化社会において認知機能低下は大きな社会問題であり、本研究を更に進めることで我が国の認知症の予防戦略の確立につながる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we clarified the relationship between glycemic profile and cognitive function. In particular, MoCA, an index of cognitive function, showed a stronger correlation with %CV, an index of overall blood glucose variability, than MAGE, which mainly reflects postprandial hyperglycemia among blood glucose variability in type 2 diabetes patients without a history of cerebral infarction. On the other hand, TBR, an index of the duration of hypoglycemia, showed no association with cognitive decline. On the other hand, ADAS changes, which reflect cognitive decline in Alzheimer's patients, showed no significant association with blood glucose profile. This study suggests that blood glucose variability may be associated with cerebrovascular cognitive decline, and we plan to elucidate the relationship between the progression of cerebrovascular lesions and blood glucose variability in the future.

研究分野：内分泌・代謝学

キーワード：血糖変動 認知機能

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

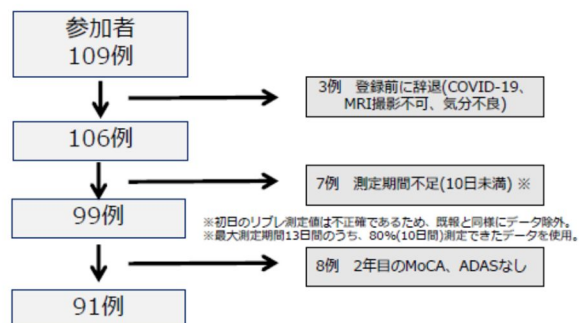
我が国において糖尿病が否定できない、すなわち IGT 患者と糖尿病患者は合わせて約 2000 万人にも達することが報告されている。糖質負荷による血糖上昇が IGT の診断は通常 75g 経口糖負荷試験によって診断されるが、これまでの疫学研究から、糖尿病を発症していない IGT の段階、すなわち負荷後 2 時間後の血糖値が 140 - 200 mg/dL の軽度の上昇であっても、IGT が無い場合 (負荷後血糖値 140mg/dL 未満) よりも心血管死が増加することが証明されている。このことは食後の軽度の血糖上昇が心血管病の進行に關与していることを示唆していると考えられるが、糖負荷検査は単純糖質のみを短時間に一気に負荷する検査であり、他の栄養素も合わせて摂取し時間もかける日常の食事においてどの程度の血糖上昇を来しているかは不明である。すなわち IGT を有している場合どのような血糖プロファイルを呈しているか、また IGT におけるどのような血糖プロファイルが心血管病の発症につながっているかはまだ証明されていない。近年血糖持続モニタリング (continuous glucose monitoring; CGM) が可能となり、糖尿病患者において血糖変動の大きさが心血管病の発症に關連していることが明らかとなってきたが、IGT の段階でどの程度の血糖変動があるかについては未だ不明である。また近年糖尿病患者において治療に伴う低血糖が合併症のリスクとなっていることが明らかになっている。IGT、軽症糖尿病ではインスリンの遅延過剰分泌に伴う反応性低血糖をしばしば認めるが、これらの軽度糖代謝異常に伴う反応性低血糖が心血管病と關連しているかについては全く明らかにされていない。

2. 研究の目的

耐糖能障害を有する患者の血糖変動をはじめとする血糖プロファイルと動脈硬化性疾患の発症、進展、認知機能、慢性腎臓病の発症、進展などにも垂らす影響を明らかにし、これらの疾患を予防するための血糖指標の開発を行なう。これまで認知機能に及ぼす血糖変動の意義については先行データが無いいため、認知症発症ハイリスクである軽度認知機能低下者を対象に血糖プロファイルと認知機能低下の關連を明らかにする研究を先行して行なう。

3. 研究の方法

軽度認知機能低下を有する糖尿病患者 109 名において、ベースライン、1 年後、2 年後にリブレ Pro を用いた 2 週間の血糖持続測定にて血糖変動の指標である coefficient of variation [CV]、mean amplitude of glycaemic excursions [MAGE]、血糖値が 70mg/dl-180mg/dl の至適目標域にある割合 (%) を示す time in target glucose range (TIR)、血糖値が 180mg/dl 以上の高血糖域にある割合を示す time above target glucose range (TAR) の評価、認知機能の評価として MOCA、ADAScog を行なった。またベースラインと 2 年後において腎機能の評価、頸動脈エコーを用いた動脈硬化の進展の画像的な評価を行なった。また観察期間中の心血管イベント発症の情報についても収集した。



	登録時	1年後	2年後
被験者同意 (書面)	○		
被験者背景 1)	○		
身体所見 2)	○	○	○
持続血糖モニタリング 3)	○	○	○
認知機能評価 4)	○	○	○
頭部MRI/MRA 5)	○	○	○
抑うつ・意欲の評価 6)	○	○	○
血液一般検査 7)	○	○	○
代謝関連検査 8)	○	○	○
炎症バイオマーカー 9)	○	○	○
尿化学検査 10)	○	○	○
心血管イベント発症		—	
腎イベント発症		—	

4. 研究成果

患者背景	Total (N=91)
M/F, (%)	62/29(68.1/31.8%)
Age, years	76.3 ± 5.4
BMI, kg/m ²	24.9 ± 3.9
糖尿病罹病期間	21.1 ± 11.3
HbA1c, %	7.49 ± 0.95
SBP	130 ± 17.2
DBP	70.0 ± 11.2
平均eGFR	56.1 ± 14.8
MoCA	22.3 ± 2.0
ADAS	5.5 ± 2.6
MAGE(mg/dl)	92.8 ± 23.1
%CV(mg/dl)	29.3 ± 6.4
脳梗塞既往	17.5%(16)
TIR(%)	77.3±14.6
TAR(%)	17.9±16.4
TBR(%)	4.74±7.93

同意を得られた 109 名のうち、データがきちんと収集できた 91 例において解析を行なった。観察集団は男性 68%、年齢 76 ± 5 歳、BMI 24.9 ± 3.9、

血糖変動指標とADASの変化の関連

	β	95%CI	P value
ADAS(2年目-登録時)			
(単変量)			
%CV	-0.08574	-0.116~0.049	0.4190
%CV2分位	0.099883	-0.276~0.781	0.3462
MAGE	0.033426	-0.019~0.026	0.7586
MAGE2分位	-0.04018	-0.633~0.434	0.7117
TIR	-0.03786	-0.042~0.029	0.7216
TAR	0.072282	-0.021~0.043	0.4959
TBR	-0.07961	-0.092~0.041	0.4532
(多変量：年齢・A1c)			
%CV	-0.10093	-0.01237~0.0439	0.3470
%CV2分位	1.0129426	-0.2460~0.8228	0.2864
MAGE	0.058284	-0.0185~0.0311	0.6169
MAGE2分位	-0.04344	-0.6533~0.4382	0.6961
TIR	-0.07743	-0.0537~0.0269	0.5114
TAR	0.159873	-0.0146~0.0640	0.2154
TBR	-0.12647	-0.1133~0.0324	0.2734

HbA1c 7.49 ± 0.95% であった。認知機能の指標である MoCA は 22.3 ± 2.0 点、ADAS-Cog は 5.5 ± 2.6 点であった。また血糖変動の指標は %CV 29.3 ± 6.4、MAGE 92.8 ± 23.2 点であった。2 年後の MoCA の低下と血糖変動の %CV、MAGE は関連する傾向を認めたが、有意ではなく、TIR、TAR、TBR に関してな関連を認めなかった。ADAScog の変化については有意な関連を示す CGM 指標は認められなかった。しかし、脳梗塞の既往のない 75 名による解析において、MoCA の低下は %CV の高値と有意な関連を認め、年齢、HbA1c を含めた多変量解析でも有意であった。一方 MAGE については有意な関連を認めなかった。

脳梗塞既往がない被験者におけるMoCA低下と血糖変動の関連

脳梗塞既往なし [n=75]	95%CI	P value
MoCA低下の有無		
(単変量)		
%CV	0.01588~0.22781	0.0294
%CV2分位	-1.9114~-0.23298	0.0200
MAGE	-0.0050244~0.04962	0.1209
(多変量：年齢・A1c)		
%CV	0.01563~0.23332	0.0308
%CV2分位	0.4630~3.9041	0.0210
MAGE	-0.01135~0.0485	0.2547

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
研究分担者	猪原 匡史 (IHARA MASAFUMI) (00372590)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404)	
研究分担者	野口 倫生 (NOGUTI MICHIO) (00432394)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・室長 (84404)	
研究分担者	小久保 喜弘 (KOKUBO YOSHIHIRO) (20393217)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・特任部長 (84404)	
研究分担者	富田 努 (TOMITA TSUTOMU) (50402897)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・客員研究員 (84404)	
研究分担者	吉原 史樹 (YOSHIHARA FUMIKI) (70393220)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404)	
研究分担者	野口 暉夫 (NOGUCHI TERUO) (70505099)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・副院長 (84404)	

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	泉 知里 (IZUMI CHISATO) (70768100)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部門長 (84404)	
研究分担者	横野 久士 (MAKINO HISASHI) (80399609)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (84404)	
研究分担者	椽谷 真由 (TOCHIYA MAYU) (80778697)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師 (84404)	
研究分担者	肥塚 諒 (KOEZUKA RYO) (90791864)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師 (84404)	

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