

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K13037

研究課題名(和文) SGLT2阻害薬による心外膜下脂肪厚への影響と将来の心血管イベント発症との関連

研究課題名(英文) Effects of Epicardial Adipose Tissue and Heart Function in Type 2 Diabetic Patients Initiated with SGLT-2 Inhibitors

研究代表者

平田 有紀奈 (HIRATA, Yukina)

徳島大学・病院・臨床検査技師

研究者番号：90747817

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、SGLT2阻害薬を新規投与する2型糖尿病患者を対象として、投与開始前後の心外膜下脂肪(EAT)の厚みの変化と心機能の変化との関連について検討した前向き観察研究である。全てのデータが記録できた22例(平均年齢 62 ± 14 歳、男性10例)を対象として、EAT厚が10%以上軽減した例を臨床的効果ありと定義した。結果、EAT厚は16例(73%)で10%以上の軽減を認めた。EAT厚が10%以上軽減している患者では、軽減していなかった患者と比べて左房容積係数が有意に低下した。加えて、スペックルトラッキング法を用いた左房ストレイン値が改善する傾向があることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SGLT2阻害薬は糖尿病合併心不全を中心とした心血管イベントを抑制する効果があると注目されている。そのメカニズムは未だ十分に明らかではないが、可能性の1つとしてEAT厚の軽減が心機能障害の改善と関与することが示唆されており、本研究を立案した。対象者数が少ないため統計学的検討が十分ではないものの、その結果からEAT厚がSGLT2投与により軽減する傾向が高かった。さらにEATが軽減した患者では、そうでない患者と比べて心機能指標・特に拡張指標に関与する指標が改善する傾向がみられた。この分野においては、今後さらなる研究が望まれる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to assess the effects of epicardial adipose tissue (EAT) thickness in a group of patients with type 2 diabetes and also analyze the relation between EAT thickness, heart diastolic function, and body composition, during a period of up to three months of treatment.

This prospective, observational study included 22 patients with type 2 DM who received SGLT-2 inhibitors for 3 months. We considered a decrease of more than 10% in EAT as being clinically significant.

In results, 16 patients (73%) presented more than 10% decrease in EAT thickness. Patients with a reduction in EAT thickness of more than 10% had a reduction in left atrial volume index compared to patients who did not have a reduction. In addition, there was a trend toward improvement in left atrial strain values using speckle tracking methods.

研究分野：超音波検査

キーワード：心外膜下脂肪 SGLT2阻害薬 心機能改善

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) 阻害薬は、糖尿病合併心不全を中心とした心血管イベントを抑制する効果があると注目されている。そのメカニズムは未だ十分に明らかではないが、可能性の一つとして心外膜下脂肪組織 (EAT) から分泌される炎症性サイトカイン、代謝異常、インスリン抵抗性が SGLT-2 阻害薬介入によって軽減することが心機能改善と関連すると推察されている。また、サイトカインの分泌等のみならず、EAT 蓄積量 (EAT 厚) は、SGLT-2 阻害薬の介入により軽減することが報告されている。しかし、SGLT-2 阻害薬の介入による EAT 厚の変化が、心機能と関連するかについてはエビデンスがほとんどない。

2. 研究の目的

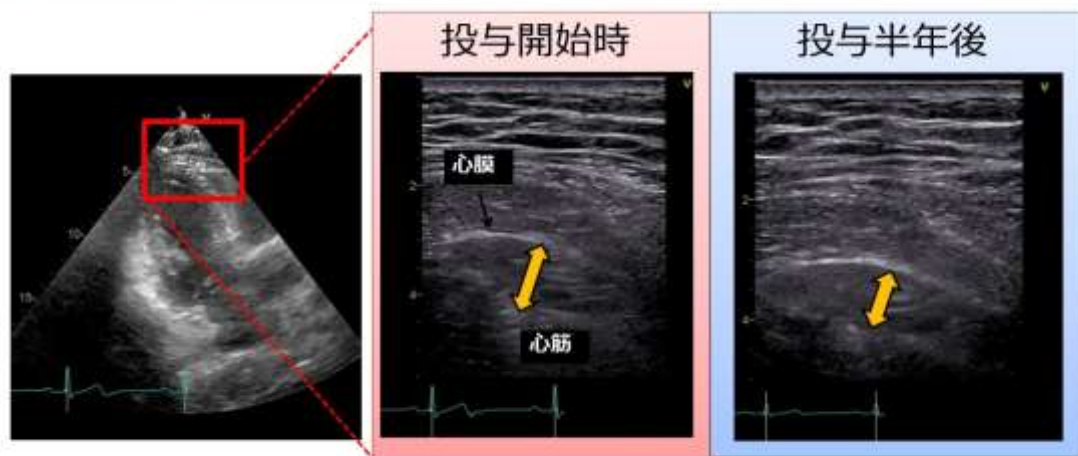
EAT の軽減が心機能改善と関連するという仮説を立て、SGLT-2 阻害薬投与による EAT 厚の変化と、心機能指標との関連について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は単施設前向き観察研究である。SGLT-2 阻害薬を新規に投与する 2 型糖尿病患者で、投与開始時および投与半年後に超音波検査および脂肪測定を施行することに同意が得られた患者 30 例のうち、内服を中止した 5 名、投与半年後に必要な検査が施行できなかった患者 3 名を除外した 22 例 (平均年齢 62 ± 14 歳、男性 10 例) を対象とした。

評価項目である EAT は超音波検査を用いて評価した (図 1)。

図 1. 評価項目：心外膜下脂肪厚



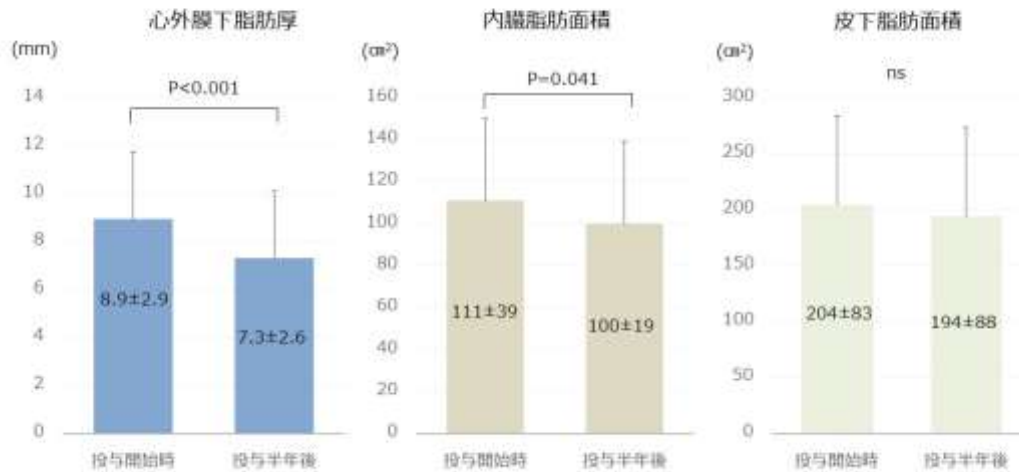
まず、セクタプローブで斜め心尖部の断面を描出し、リニア探触子に切り替え、冠動脈をメルクマールとして心膜と垂直に測定した。また、半年後の評価では、他の情報をマスクされた状態で、同一の技師が、投与時と同じ装置で測定した。

その他、Inbody では体水分量、筋肉量、体脂肪量、骨格筋量を測定し、Dualscan では臍レベルでの内臓脂肪および皮下脂肪面積を測定した。そして心エコー図検査では各種ルーチン項目で施行している拡張機能指標に加えて、スペックルトラッキング法を用いた左房および左室 global longitudinal strain (GLS) を評価とした。

4. 研究成果

SGLT-2 投与半年後は、投与前と比べて、収縮期血圧、HbA1c、血糖および BNP が有意に低下した。Inbody では、SGLT2 阻害薬半年後で、体重、体脂肪量、水分量、骨格筋量に有意差を認めた。投与開始時と比較して、投与半年後では EAT は有意に低下し (8.9 ± 2.9 vs. 7.3 ± 2.6 mm, $p < 0.01$)、内臓脂肪面積 (111 ± 39 vs. 100 ± 19 mm², $p = 0.04$) で有意な軽減を認めた。皮下脂肪面積では投与前・後で有意差は認めなかった (図)。

図2. 投与開始時および投与半年後の変化



EAT 厚が投与開始時に比べて 10%以上低下している患者を臨床的に有意な軽減と定義して 2 群に分けて各指標の変化率との関連について評価したところ、16 例 (73%) が該当した。EAT 有意低下群では非低下群と比べて HgA1c が投与開始後に有意に低下していた (Δ HgA1c: 11 ± 10 % vs. -0.2 ± 3.8 %, $p = 0.002$)。また、心エコー指標では左房容積係数 (LAVi) の有意な低下を認めた (Δ LAVi: -18 ± 26 % vs. 10 ± 11 %, $p = 0.011$)。その他、統計学的に有意差はないものの、e' は増高し、E/e' は低下する傾向を認めた。また、スペックルトラッキング法を用いた指標では、左室 GLS に両群で有意な変化を認めなかったが、左房 GLS は EAT 有意低下群で有意な上昇を認めた (Δ LA GLS: 9 ± 2 % vs. -3 ± 4 %, $p = 0.03$)。

対象者数が少ないため統計学的検討が十分ではないが、EAT が軽減していた患者では、そうでない患者と比べて心機能指標、特に拡張指標に関与する指標が改善する傾向があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Hirata Yukina, Kusunose Kenya, Miki Hirokazu, Yamada Hirotetsugu	4. 巻 3
2. 論文標題 Improvement of global longitudinal strain following high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with amyloid light-chain cardiac amyloidosis: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjcr/ytz225	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 Hirata Yukina, Kusunose Kenya, Yamada Hirotetsugu, Morita Sae, Torii Yuta, Nishio Susumu, Zheng Robert, Saijo Yoshihito, Fukuda Daiju, Yagi Shusuke, Soeki Takeshi, Sata Masataka	4. 巻 -
2. 論文標題 Left atrial functional response after a marathon in healthy amateur volunteers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	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） 10.1007/s10554-018-1502-2	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 -
1. 著者名 Hirata Yukina, Yamada Hirotetsugu, Sata Masataka	4. 巻 82
2. 論文標題 Epicardial Fat and Pericardial Fat Surrounding the Heart Have Different Characteristics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2475~2476
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-18-0923	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 -
1. 著者名 Yagi S, Hirata Y, Ise T, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, Salim HM, Maimaituxun G, Nishio S, Takagawa Y, Hama S, Matsuura T, Yamaguchi K, Tobiume T, Soeki T, Wakatsuki T, Aihara K, Akaike M, Shimabukuro M, Sata M	4. 巻 9
2. 論文標題 Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetol Metab Syndr	6. 最初と最後の頁 78 85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13098-017-0275-4	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 平田有紀奈
2. 発表標題 SGLT-2阻害薬による心外膜下脂肪厚への影響と心機能指標との関連
3. 学会等名 第44回日本超音波検査学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田有紀奈
2. 発表標題 Usefulness of Epicardial Adipose Tissue Thickness for Predicting Coronary Artery Disease and its Relation to Body Mass Index
3. 学会等名 AHA2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田有紀奈
2. 発表標題 心外膜下脂肪厚と性差および年齢との関連
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田有紀奈
2. 発表標題 超音波検査を用いた心外膜下脂肪厚の測定精度の検討
3. 学会等名 日本心エコー学会 第30回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田有紀奈, 西尾 進, 原田 修, 宮里尚美, 原國 督, 楠瀬賢也, 伊藤敦彦, 山田博胤, 佐田政隆
2. 発表標題 心外膜下脂肪厚計測の有用性の証明～多施設共同研究～
3. 学会等名 第43回日本超音波検査学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平田有紀奈, 山田博胤, 楠瀬賢也, 坂東美佳, 西條良仁, 瀬野弘光, 西尾 進, 鳥居裕太, 佐田政隆
2. 発表標題 各種脂肪組織厚とメタボリックシンドロームとの関連～超音波検査を用いた検討～
3. 学会等名 第91回日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平田有紀奈, 楠瀬賢也, 山田博胤, 鳥居裕太, 西尾 進, 西條良仁, 坂東美佳, 伊勢孝之, 山口浩司, 添木 武, 若槻哲三, 佐田政隆
2. 発表標題 過度に蓄積した心外膜下脂肪は薬剤溶出性ステント留置後の再狭窄を予測するマ-カ-となる
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukina Hirata, Kenya Kusunose, Hirotsugu Yamada, Susumu Nishio, Osamu Harada, Naomi Miyasato, Atsushi Harakuni, Atsuhiko Ito, Koji Yamaguchi, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, Masataka Sata
2. 発表標題 Epicardial Adipose Tissue Thickness Measured by Echocardiography is Useful Marker for Predicting Coronary Artery Disease: A Multicenter Study
3. 学会等名 AHA2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukina Hirata, Kenya Kusunose, Hirotsugu Yamada, Yuta Torii, Susumu Nishio, Robert Zheng, Yoshihito Saijo, Mika Bando, Koji Yamaguchi, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, Masataka Sata
2. 発表標題 Epicardial Adipose Tissue Thickness Measured by Echocardiography is a Useful Marker for Predicting In-Stent Restenosis
3. 学会等名 Euro Echo imaging2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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
---------	---------