

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16022

研究課題名(和文) SGLT2阻害剤による急性心筋梗塞患者の予後改善効果の機序解明

研究課題名(英文) Mechanism associated with the prognostic effect of the SGLT2 inhibitor on patients with acute myocardial infarction

研究代表者

太田 慎吾(Ota, Shingo)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：30612931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：急性心筋梗塞患者におけるSGLT2阻害剤の予後改善効果の機序解明には至らなかったが、研究対象を広く「心不全患者」に拡大し、まずは拡張型心筋症における心臓MRI検査の有効性に着目し研究を行った。拡張型心筋症患者を心臓MRI遅延造影のパターンにより3群(no LGE群、mid-wall LGE群、Multiple LGE群)に分類し、心臓MRI検査施行1年後の左室リバースリモデリング(LVRR)と予後(心不全と致死的不整脈の複合心イベントの発生率)について比較検討した。結果、Multiple LGE群で有意にLVRRの達成率が低く、予後不良であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の日本社会では、心不全患者の急増、いわゆる心不全パンデミックが重要な問題となっており、心不全の病態解明およびリスク評価が急務である。心臓MRI検査により拡張型心筋症患者のリスク評価が可能となったことで、標準的薬物治療後にICD、CRT植込みを考慮する際の適切な患者選別が可能となる。また治療開始前にリスク評価を行うことで、患者個々の管理、治療戦略を立てることができ、本研究は拡張型心筋症に対するテーラーメイド医療の一助となり得る。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the frequency of left ventricular reverse remodeling (LVRR) and prognosis in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (DCM) to assess the hypothesis that that multiple late gadolinium enhancement (LGE) patterns are associated with poorer LVRR and prognosis. This study makes a significant contribution to the literature because these findings suggest that the LGE pattern, not the presence or absence of typical mid-wall LGE, may be useful to predict LVRR and prognosis in patients with DCM.

研究分野：臨床循環器類

キーワード：心臓MRI 遅延造影

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究を立案した当時、新規糖尿病治療薬である SGLT-2 阻害剤が糖尿病治療薬としての効果のみならず、心血管イベント、特に心不全イベントを減少させるというインパクトのある報告が示された (EMPA-REG 試験)。以前より急性心筋梗塞患者の来院時高血糖は、予後不良因子であると報告されており、我々は来院時高血糖を来す急性心筋梗塞患者では有意に冠微小循環閉塞 (MVO) が多く、来院時高血糖は MVO 発症の規定因子で予後を悪化させる機序の一つであることを報告した。以上の背景から、来院時高血糖を来す急性心筋梗塞患者に SGLT-2 阻害剤を投与することで、MVO 発症率を低下させ予後改善に寄与するかどうかを調査することにした。

しかし、基礎研究の段階で急性心筋梗塞モデルマウスの作成が困難であったことから研究を予定通り遂行するのは困難であった。

現在の日本社会では、心不全患者の急増、いわゆる心不全パンデミックが重要な問題となっており、心不全の病態解明およびリスク評価が急務である。心臓 MRI は、非侵襲的に心不全の病態解明およびリスク評価を可能とするモダリティとして近年注目されている。本来の研究テーマである「急性心筋梗塞患者における SGLT2 阻害剤の予後改善効果の機序解明」には至らなかったが、研究対象を広く「心不全患者」に拡大し、拡張型心筋症における心臓 MRI 検査の有用性について研究することにした。

2. 研究の目的

拡張型心筋症患者に対して心臓 MRI 検査を施行し、遅延造影パターンによりリスク評価を行う事を目的とした。

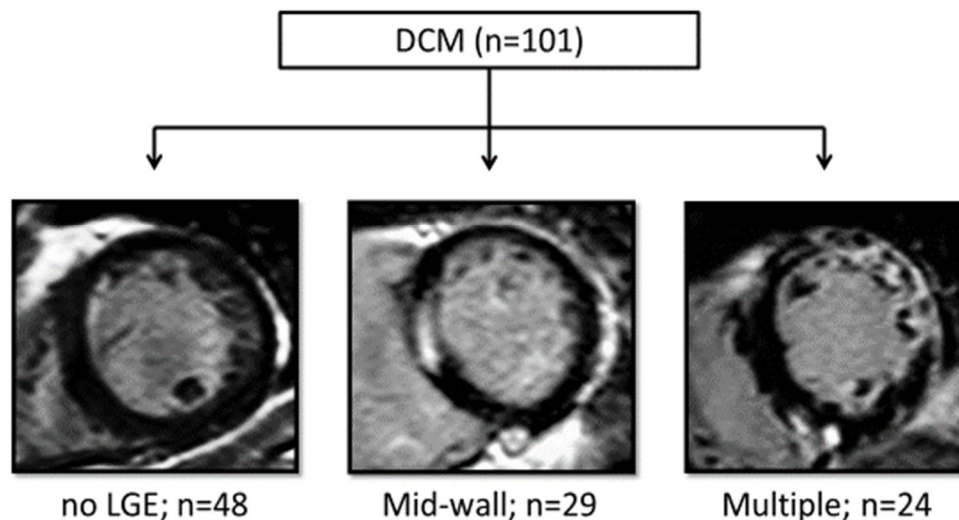
3. 研究の方法

拡張型心筋症患者を心臓 MRI 遅延造影のパターンにより 3 群 (no LGE 群、mid-wall LGE 群、Multiple LGE 群) に分類し、心臓 MRI 検査施行 1 年後の左室リバースリモデリング (LVRR) と予後 (心不全と致死的不整脈の複合心イベントの発生率) について比較検討した。

4. 研究成果

(1) 患者分類: 101 人の拡張型心筋症患者を遅延造影パターンにより 3 群に分類したところ、no LGE 群は 48 人、mid-wall LGE 群は 29 人、Multiple LGE 群は 24 人であった。

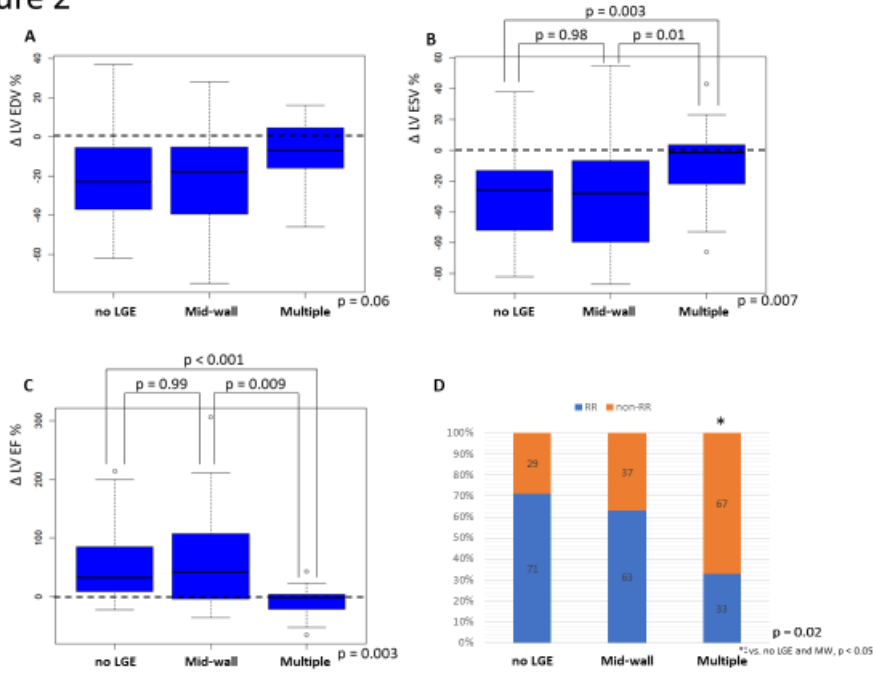
Figure 1



(2) 患者背景: 性別、年齢、NYHA 分類、高血圧罹患率、糖尿病罹患率、推定糸球体濾過率 (eGFR)、心房細動罹患率、12 誘導心電図での QRS 幅、研究開始時の内服薬、左室拡張末期容積 (LVEDV) に有意差はなかった。血中脳性利尿ペプチド (BNP) とクレアチニン値は mid-wall 群で有意に高値であった (no LGE vs. MW vs. MP: 602.7 ± 567.3 pg/dL vs. 897.8 ± 646.6 pg/dL vs. 461.3 ± 974.4 pg/dL, $p < 0.001$, and 0.8 ± 0.2 mg/dL vs. 1.0 ± 0.3 mg/dL vs. 0.8 ± 0.2 mg/dL, $p = 0.02$)。左室収縮末期容積 (LVESV) は mid-wall 群で有意に大きかった (no LGE vs. MW vs. MP: 126.0 ± 43.5 mL vs. 144.3 ± 63.6 mL vs. 106.3 ± 29.4 mL, $p = 0.02$)。左室駆出率 (LVEF) は mid-wall 群で有意に低値であった (no LGE vs. MW vs. MP: $31.1 \pm 10.0\%$ vs. $28.6 \pm 10.3\%$ vs. $36.7 \pm 8.2\%$, $p = 0.007$)。

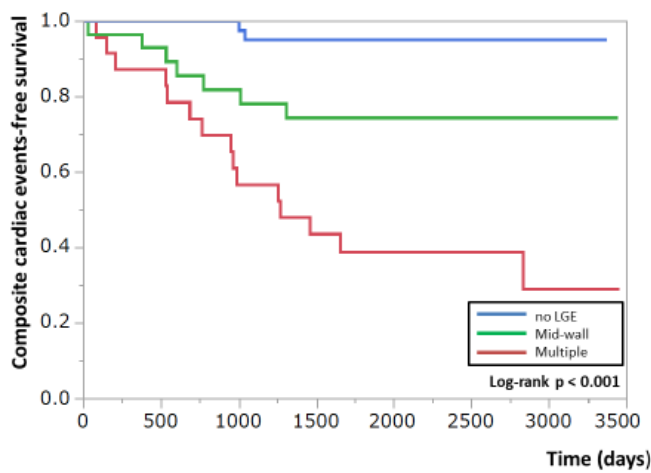
(3) 1年後の左室リバースリモデリング：研究開始時の心エコーと1年後の心エコーを比較した結果、LVEDVの変化率は3群間で有意差なく、LVESVの変化率（縮小率）はMultiple群で有意に低く、LVEFの変化率（改善率）もMultiple群で有意に低かった。LVRRの頻度はMultiple群で有意に低かった（no LGE vs. MW vs. MP: 71% vs. 63% vs. 33%, $p = 0.02$ ）。

Figure 2



(4) 予後：追跡期間の中央値は1972日であり、心不全と致死的不整脈の複合イベントをエンドポイントとした。結果、Multiple群で有意にイベントが多く、心臓MRI遅延造影検査におけるMultiple LGE patternが独立した予後規定因子であった。

Figure 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Shingo Ota
2. 発表標題 Association between Late Gadolinium Enhancement on Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and Left Ventricular Longitudinal Systolic Dysfunction in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy.
3. 学会等名 Euro CMR 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shingo Ota
2. 発表標題 Association between Hyperglycemia at Admission and Microvascular Obstruction in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction
3. 学会等名 Euro CMR 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shingo Ota
2. 発表標題 The Pattern of Myocardial Fibrosis Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Provides Prognostic Information in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy
3. 学会等名 ESC Congess 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017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
---------------------------	-----------------------	----