

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：84404
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2021
課題番号：18K15436
研究課題名(和文)高精度持続皮下測定での血糖変動と左室拡張障害の関連の検討 心筋微小循環での意義

研究課題名(英文) Investigation of the association between blood glucose variability and left ventricular diastolic dysfunction in high-precision continuous subcutaneous measurements

研究代表者
椽谷 真由 (TOCHIYA, MAYU)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：80778697

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：何らかの心疾患を合併する2型糖尿病患者に、HFpEF予防効果が示されているSGLT2阻害薬を投与すると、6か月後の左室拡張末期径の低下と血流依存性血管拡張反応の上昇が認められた。また、左室拡張能(E/e比)の改善とケトン体(アセト酢酸と3ヒドロキシ酪酸)の上昇に相関関係が認められたことにより、SGLT2阻害薬によるケトン体の上昇が左室拡張能の改善に関連していることが示唆された。これらのことから、SGLT2はケトン体上昇を介して心臓に予防的に作用している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
近年増加し続ける糖尿病患者において、心不全合併を予防することは糖尿病患者の生命予後改善のために重要な課題である。ケトン体上昇は心筋微小循環を介した心筋代謝の改善効果も示されていることから、本研究の成果により、未だ有効な治療法が確立していないHFpEF全体に対する治療戦略解明へと発展する可能性が高まると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In type 2 diabetic patients with some cardiac complications, treatment with an SGLT2 inhibitor, which has been shown to prevent HFpEF, resulted in a decrease in left ventricular end-diastolic diameter and an increase in flow-dependent vasodilatory response after 6 months. The study also showed a decrease in left ventricular end-diastolic diameter and an increase in flow-dependent vasodilation response after 6 months. In addition, a correlation was observed between improvement in left ventricular diastolic performance (E/e ratio) and increases in ketone bodies (acetoacetic acid and 3-hydroxybutyric acid), suggesting that the increase in ketone bodies caused by SGLT2 inhibitors is associated with improvement in left ventricular diastolic performance. Further studies will examine the relationship between sustained blood glucose levels and left ventricular end-diastolic diameter in type 2 diabetes mellitus.

研究分野：糖尿病・脂質代謝

キーワード：2型糖尿病 心不全 HFpEF ケトン体

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者は心不全の有病率が高く、また糖尿病合併心不全では心不全入院や総死亡のリスクが高くなる。そのため、糖尿病患者では心不全発症を予防することが肝要となる。近年心収縮不全がない状態であっても心不全を生じる病態(Heart Failure With Preserved Ejection Fraction : HFpEF)が増加している事が注目されている。HFpEF は心不全全体の約半数を占め、心収縮不全のある心不全(Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : HFrEF)は動脈硬化予防の治療の発展と共に発症率が減少している一方、HFpEF の発症率は増加している。HFpEF は HFrEF と同程度に予後不良であるが、HFrEF に対して有効だった薬剤の有効性が証明されておらず、HFpEF の病態を正確に把握して治療法を確立することは重要な課題である。糖尿病は HFpEF の主要なリスク因子の一つであり、また糖尿病患者においても HFpEF が多いことが示されているが、糖尿病における HFpEF の発症メカニズム、病態はまだ不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、2型糖尿病患者における血糖変動を含む血糖プロファイル等と左室拡張障害の程度や進行、微小循環障害の程度、また HFpEF 発症との関連を明らかにすることで、HFpEF 発症のリスク因子を同定し、心不全予防のための最適な血糖コントロール目標の確立を目的とする。

3. 研究の方法

当院通院加療中の2型糖尿病患者で、血糖プロファイルと心臓の拡張能、微小循環障害、心拡張障害や HFpEF 発症との関連を解析する。さらに、その他の糖尿病患者における残余リスクと HFpEF との関連を検討する。さらに同時期にバイオバンク試料を採取し、残余リスクを抽出、新たな HFpEF 発症のリスクマーカー同定を行う。

米国 Dexcom 社が開発した Dexcom G6 は、従来の CGMS よりも測定精度が高く、唯一測定誤差 9%以内を達成した CGMS 機器である。まだ日本には保険収載されていないが、米国において最も使用されている。

本研究では外来患者において、この Dexcom 器を使用することで、より日常生活に即した正確な血糖変動の評価が可能となる。

糖尿病患者では冠動脈病変がないにも関わらず心筋障害が認められ、心不全を発症することが分かっており、微小循環障害との関連が示唆されている。13NH3 心筋 PET では、13N-ammonia が心筋に良好に移行し、グルタミン酸-グルタミン代謝に取り込まれ、細胞内にトラップされる。血中からの消失速度が速く、組織内での生物学的半減期が長いことから、心筋・血液プール比が高く、優れた心筋血流像を示し、従来の検査に比べて精度が高いため、心筋の微小循環障害の検出に有用である。

4 . 研究成果

何らかの心疾患を合併する 2 型糖尿病患者に、HFpEF 予防効果が示されている SGLT2 阻害薬を投与すると、6 か月後の左室拡張末期径の低下と血流依存性血管拡張反応の上昇が認められた。また、左室拡張能(E/e 比)の改善とケトン体(アセト酢酸と 3 ヒドロキシ酪酸)の上昇に相関関係が認められたことにより、SGLT2 阻害薬によるケトン体の上昇が左室拡張能の改善に関連していることが示唆された。これらのことから、SGLT2 はケトン体上昇を介して心臓に予防的に作用している可能性が示された。

心不全の既往のない 2 型糖尿病患者において、糖尿病性網膜症や腎症の進行度は、心不全の中でも特に HFpEF 発症との有意な関連を認めた。これにより、糖尿病微小血管障害と心不全の発症のメカニズムに微小循環障害を介した共通のメカニズムが存在し、HFpEF の病態である内皮障害、左室拡張障害、心筋代謝障害を引き起こしている可能性が示唆された。

今後さらに 2 型糖尿病における持続血糖値による血糖プロフィールと左室拡張能の関連を検討していく。

本研究の成果により、未だ有効な治療法が確立していない HFpEF 全体に対する治療戦略解明へと発展する可能性が高まると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 MAYU TOCHIYA	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of tofogliflozin on cardiac and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes and heart diseases: A pilot study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 400-404
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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 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
研究協力者	宮本 恵宏 (MIYAMOTO YOSHIHIRO)		
研究協力者	槇野 久士 (MAKINO HISASHI)		

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