

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 18 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22500668

研究課題名（和文）圧受容体反射による 2 型糖尿病患者のリスク層別化と魚油製剤により心血管イベント抑制

研究課題名（英文）Eicosapentaenoic acid supplementation on baroreflex sensitivity in patients with coronary artery disease.

研究代表者

油布 邦夫（YUFU KUNIO）

大分大学・医学部・助教

研究者番号：00437930

研究成果の概要（和文）：

①器質的心疾患を持たない 2 型糖尿病患者を baroreflex sensitivity (BRS) 正常グループと BRS 低値グループに分けて検討すると、平均 4.7 年間のフォローアップで有意に主要心血管イベント (MACE) が BRS 低値グループで多かった。器質的心疾患を持たない軽症の糖尿病患者であっても、いかに心臓自律神経機能が将来的な心血管系疾患発症を含む予後に強い影響を与えるかがわかった。

②器質的心疾患を持たない 2 型糖尿病患者を 6.0 msec/mmHg をカットオフ値として BRS が保たれているかどうかを男女で各々分別し、Preserved BRS Male、Depressed BRS Male、Preserved BRS Female、Depressed BRS Female の 4 グループに分けて検討した。MACE 発症は Depressed BRS Female で有意に多かった。心臓-迷走神経反射の機能低下は 2 型糖尿病患者のなかで、特に女性においての MACE 発症に影響が強いため、糖尿病の経過を見ていくうえで性差に目をむけることが重要であるとわかった。

③Eicosapentaenoic acid supplementation（魚油）の摂取は冠動脈疾患患者の血清 Eicosapentaenoic acid (EPA) レベルを上昇させ、BRS を改善した。この効果が EPA が冠動脈疾患患者の MACE を減少させる理由の一つと考えられた。

研究成果の概要（英文）：

①BRS value could predict cardio- and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes. Therapeutic preventive strategies targeting the improvement of BRS should be considered in this population.

②Depressed BRS value could predict cardiac cerebrovascular events especially in female patients with type 2 diabetes. Once diabetic, a female who developed an impaired BRS had a worse prognosis than similar male. Intensive management and/or therapy might be needed in this population.

③Dietary EPA supplementation might increase serum levels of EPA and BRS value in patients with coronary artery disease. These effects might be one of reason why EPA had been associated with a reduced incidence of adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	1,600,000	480,000	2,080,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心臓自律神経、魚油、baroreflex sensitivity、Eicosapentaenoic acid、心血管イベント

1. 研究開始当初の背景

私たちは1998年から2型糖尿病患者の圧受容体反射 (Baroreflex Sensitivity: BRS) に関する臨床研究を開始し、平均4.7年の追跡調査で、“BRSが低下している2型糖尿病患者は心血管イベント発症が多い”ことを明らかにした。

イコサペント酸エチル (EPA-E) は魚油から精製された薬剤で、本邦の臨床試験 (JELIS) で脂質異常症患者の心血管イベントを抑制することが明らかになった。興味深いことに最近のサブ解析で、“EPA-Eは糖代謝異常患者において、より効果的に冠動脈イベントを抑制する”ことが判明した。私はこのEPA-Eの有効性にBRS改善が関与している可能性が高いと考えた。

2. 研究の目的

本課題では、BRSが低下している2型糖尿病患者に6ヶ月間EPA-Eを投与し、BRSが改善するか、また、長期フォローで心血管イベントを抑制できるかを検証し、“EPA-E (魚油) による心血管イベント抑制が期待できる患者層”を同定したい。

3. 研究の方法

大分大学附属病院を受診し、2型糖尿病が判明した男女 (男性は45-70歳、女性は閉経後-70歳)、計200例を対象とする。自主臨床試験の説明を行い同意を得たうえで、外来でBRS測定を行う。データをコンピュータ解析し、Depressed BRS群 (<6 mmHg/s) と Preserved BRS群 (≥6 mmHg/s) に分ける。Depressed BRS群のうち、投与基準に合致する患者に対しEPA-Eを1800 mg/日で投与開始する。有害事象に注意しながら6ヶ月間投与し、再度外来でBRS測定を行う。これによって、Depressed BRS群の各患者のBRSがEPA-E投与によってどの程度改善するかを検証す

る。

4. 研究成果

(1) CANの存在と長期の心血管イベントには強い関連がある。184名の器質的心疾患を持たない2型糖尿病患者をBRS正常グループ (BRS ≥ 6, n=99, 平均56歳) とBRS低値グループ (BRS < 6, n=85, 平均61歳) に分けて検討すると、平均4.7年間のフォローアップで有意に主要心血管イベント (MACE) がBRS低値グループで多かった。(表1)

表1：エンドポイントに至った人数

	BRS 正常グループ (n=99)	BRS 低値グループ (n=85)
心臓死	1	3
非死亡の心筋梗塞	0	3
冠動脈 PCI/CABG	1	3
脳卒中 (脳梗塞・脳出血)	1	4
うっ血性心不全	1	2
心臓死	4	15

またこれを Kaplan-Meier 曲線で評価したものが Figure1 である。

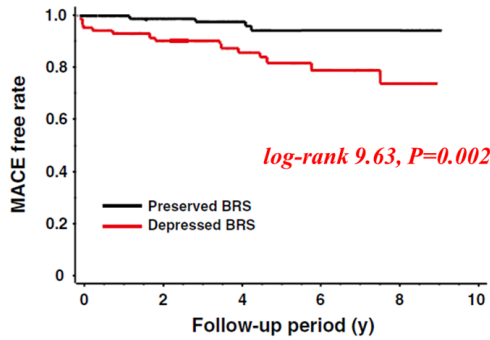


Figure1: 2型糖尿病患者のMACE発症におけるKaplan-Meier曲線
黒線; 正常BRS群、赤線; 低値BRS群

また多変量解析を行うとMACE発症を予測する独立した因子として、年齢・性別・BMI・糖尿病歴・血糖値・HbA1c・高脂血症の存在・高血圧症の存在などよりも低値BRS (6ms/mmHg未満)が有意に抽出された。たとえ器質的心疾患を持たない軽症の糖尿病患者であっても、いかに心臓自律神経機能が将来的な心血管系疾患発症を含む予後に強い影響を与えるかがわかった。

(2) 圧受容体反射 (baroreflex sensitivity; BRS) は交感神経緊張に拮抗する生体の重要な迷走神経反射である。我々はBRSの低下が2型糖尿病患者において、脳・心血管イベントの予測因子としてのBRSに性差の関連があるかどうかを検証した。BRSは有意に男性より女性のほうが低値であった (9.26 ± 6.0 vs. 5.97 ± 5.0 msec/mmHg, $p < 0.0001$)。BRS正常男性、BRS低下男性、BRS正常女性、BRS低下女性の4群に分けて検討してみた。Figure2のようにKaplan-Meier分析ではDepressed BRS Femaleが有意にmajor adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE)を多く発症していた (log-rank 15.63, $p = 0.0013$)。比例ハザード分析ではMACCEに影響する因子として、男性においては有意なものは抽出されず、女性においては高尿酸血症とBRS低値が独立した寄与因子として抽出された。本研究において、女性でBRSが有意に低値となった明かな理由は不明であるが、BRSは2型糖尿病患者の特に女性の脳心血管イベントを予測できることが示された。魚油製剤投与の効果を調査するに先んじて、男女差について調べることは重要と考えた。なぜ糖尿病患者の虚血性心疾患の予後に性差が関与するのか、自律神経機能における性差、女性ホルモンの自律神経機能に与える影響など近年話題になっている研究に解明のヒントを与えるために重要性を持った調査と考えた。

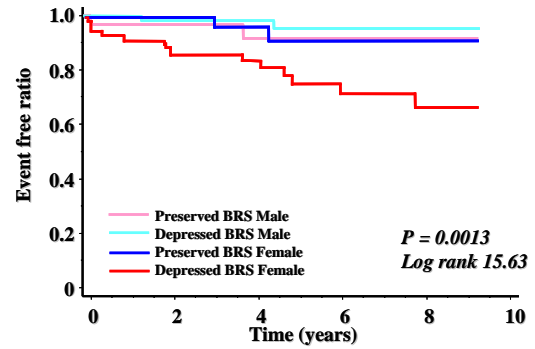


Figure2: 2型糖尿病患者のMACE発症におけるKaplan-Meier曲線

(3)

魚油の摂取が冠動脈疾患患者の血清EPAレベルとBRSに与える影響を調査した。冠動脈疾患患者にPCIを行った3か月後に血清EPA値とBRSを測定し、EPA低値患者にはEPA1800mg/day投与 (EPA群12名、女性2名、平均 68 ± 8 歳)、EPA正常患者には投与せず (non-EPA群11名、女性2名、平均 71 ± 7 歳)、さらに3か月後両群で再度血清EPA値とBRSを測定した。患者背景は年齢、性別、血圧、内服薬、血清脂質等に両群間で有意差はなかった。EPA群では血清EPA値 ($49 \pm 12 \mu\text{g/ml}$ → $177 \pm 84 \mu\text{g/ml}$, $P < 0.05$) と BRS (3.0 ± 2.4 ms/mmHg → 6.0 ± 4.1 ms/mmHg, $p < 0.001$) が有意に上昇した。non-EPA群では血清EPA値にもBRS値にも有意な上昇は認められなかった。(Figure3)

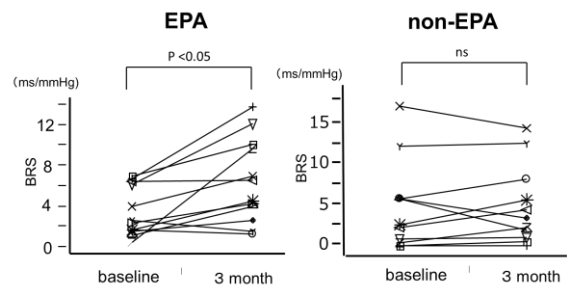


Figure3: EPA群とnon-EPA群におけるBRSの変化

このような効果がEPAが冠動脈疾患患者のMACEを減少させる理由の一つと考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① 油布邦夫、糖尿病と心臓自律神経障害、月刊糖尿病 糖尿病と心疾患 -基礎と臨床- : 65-71, 2013
- ② Yufu K, Takahashi N, Okada N, Wakisaka O, Shinohara T, Nakagawa M, Hara M, Yoshimatsu H, Saikawa T. Gender difference in baroreflex sensitivity to predict cardiac and cerebrovascular events in type 2 diabetic patients. Circ J. 75(6) : 1418-1423, 2011.
- ③ Okada N, Takahashi N, Yufu K, Murozono Y, Wakisaka O, Shinohara T, Anan F, Nakagawa M, Hara M, Saikawa T, Yoshimatsu H, Baroreflex sensitivity predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus without structural heart disease. Circ J 74(7) : 1379-1383, 2010.

[学会発表] (計3件)

- ① Norihiro Okada, Naohiko Takahashi, Yuki Ebata, Tetsuji Shinohara, Kunio Yufu, Mikiko Nakagawa, Masahide Hara, Tetsunori Saikawa. Eicosapentaenoic acid supplementation on baroreflex sensitivity in patients with coronary artery disease. 第77回日本循環器学会学術集会 3.16-18, 2013. 神奈川
- ② 油布邦夫、高橋尚彦、江畑有希、綾部礼佳、岡田憲広、篠原徹二 中川幹子、原政英、犀川哲典心臓自律神経の2型

糖尿病患者における脳心血管イベントの予測～性差について～第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会 7.19-20, 2012. 福岡

- ③ 油布邦夫、高橋尚彦、岡田憲広、脇坂収、中川幹子、原政英、犀川哲典心臓自律神経機能低下を伴う2型糖尿病患者の性差と脳心血管イベントの関連第27回日本心電学会学術集会 10.8-9, 2010. 大分

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

油布 邦夫 (YUFU KUNIO)
大分大学・医学部・助教
研究者番号 : 00437930

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし