

令和元年5月28日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2018

課題番号：25461063

研究課題名(和文) 心筋梗塞後急性期における血糖日内変動の心筋救済に及ぼす影響とその治療法の確立

研究課題名(英文) Influence of diurnal blood glucose fluctuation on myocardial salvage in acute phase after myocardial infarction and establishment of its treatment

研究代表者

寺口 郁子 (Teraguchi, Ikuko)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：70549782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病急性心筋梗塞症例急性期の血糖日内変動が心筋救済及び、慢性期左室リモデリングに及ぼす効果について、またそれらに関連する機序を明らかにすること、DPP4阻害剤による治療介入効果について研究を進めてきた。『急性期のストレス高血糖は急性心筋梗塞患者における心筋救済の因子である』、『急性期の平均血糖変動幅は急性心筋梗塞患者における心筋救済の因子である』について発表した。また、『平均血糖変動幅は冠動脈プラーク破裂に影響を与える』についても発表した。さらに、DPP4阻害剤の介入による血糖変動幅の改善、末梢単球サブセット、活性型グルカゴン様ペプチド1の改善を介して心筋救済率が改善することを報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心筋梗塞後の心筋救済率は、慢性期の左室モデリングに悪影響を与え、長期予後に関与する。特に心筋梗塞急性期の高血糖のみならず、血糖日内変動の増大は心筋救済率に悪影響を及ぼすことが明らかとなった。心筋梗塞急性期の血糖変動の増大への治療介入が心筋救済率改善に影響する可能性があるとして、本研究を行ってきた。急性心筋梗塞症例のうち2型糖尿病罹患症例のうち、心筋梗塞発症急性期のビルダグリプチン投与例で有意な血糖変動の平定化が認められ、薬剤介入群では心筋救済率は高いものであった。心筋梗塞発症急性期のビルダグリプチン投与は、急性期血糖変動を平定化させ、心筋救済率に良い影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The effect of diurnal blood glucose fluctuation in type 2 diabetes acute myocardial infarction cases acute phase on myocardial salvage and chronic left ventricular remodeling, clarifying the mechanism related to them, and the therapeutic intervention effect by DPP4 inhibitor I have been researching. We announced that "stress hyperglycemia in the acute phase is a factor for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction" and "average blood glucose fluctuation in acute phase is a factor for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction". He also announced that "average blood glucose variability affects coronary plaque rupture". Furthermore, we reported that the myocardial rescue rate is improved through the improvement of blood glucose fluctuation range by the intervention of DPP4 inhibitor, the improvement of peripheral monocyte subsets, and the active glucagon-like peptide 1.

研究分野：虚血性心筋障害

キーワード：血糖日内変動 急性心筋梗塞 心筋救済率 DPP4阻害剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

最近、高血糖のみならず、急激な血糖日内変動が心血管イベントの発症や予後に関連すると報告され、注目されているが、その詳細は未だ不明な点が多い。

一方、急性心筋梗塞(acute myocardial infarction:AMI)後の急性期の心筋救済率の低下は、慢性期における不適切な左室リモデリングを惹起し、慢性期の心不全発症の基盤となることが知られており、AMI 予後改善治療の課題である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、1AMI 後急性期における血糖日内変動の多寡は心筋救済および心室リモデリングにどのように影響するかを検討し、2両者に連関する諸因子を同定し、3治療法を確立することである。

## 3. 研究の方法

【臨床研究】対象:初回の ST 上昇型急性心筋梗塞に対し発症 12 時間以内に再灌流療法に成功した症例で、2 型糖尿病を有する症例(目標 50 例:研究開始後連続 25 例は血糖日内変動と単球サブセット及び心筋救済、慢性期左室 リモデリングとの関係を検討する。以降引き続き 25 例で DPP-4 阻害薬の薬剤介入による上記項目への影響を検討する) 研究プロトコール:1 急性期単球サブセットの測定 2 急性期血糖日内変動の測定 3 血中反応性活性型 GLP-1 の測定 4 薬剤介入例は発症急性期より 1 週間ビルダグリプチン 50mg × 2/日を投与する。5 発症 7 日目に心臓 MRI による心筋救済率の評価を行う。【基礎研究】動物実験モデルを用いて、冠微小循環障害と梗塞サイズ及び梗塞心筋の組織学的変化と単球サブセットの関係及び DPP-4 阻害薬投与による上記項目の影響を検討する。対象:非肥満 2 型糖尿病モデルラット(GK ラット)の食後高血糖モデル(1 日 2 食群)20 匹。対照群:GK ラットの持続高血糖モデル(自由食群)20 匹。モデルラットの作成法は既報論文(Azuma K, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:2275)に準ずる。(うち各 10 匹は DPP-4 阻害薬の投与を行う) 研究プロトコール:1 対象を用いて、左冠動脈を 30 分間結紮遮断した後再灌流を行い、心筋梗塞再灌流モデルを作成する。2 単球サブセットの測定 3 心筋の組織学評価:Hematoxyline Eosin 染色及び elastic von Gieson 染色を施行し、壊死心筋の組織性状を検討する。4 薬剤投与(薬剤投与対象:食後高血糖ラット 10 匹、持続高血糖ラット 10 匹):左冠動脈再灌流直後にビルダグリプチン 30mg/kg の投与を行い、上記と同様の項目を評価する。臨床研究と同様にデータの包括的解析を施行する。

#### 4 . 研究成果

心筋梗塞後の心筋救済率は、慢性期の左室モデリングに悪影響を与え、長期予後に関与する。特に心筋梗塞急性期の高血糖のみならず、血糖日内変動の増大は心筋救済率に悪影響を及ぼすことが明らかとなった。心筋梗塞急性期の血糖変動の増大への治療介入が心筋救済率改善に影響する可能性があるとして、本研究を行ってきた。急性心筋梗塞症例のうち、24時間以内に再灌流が可能であった2型糖尿病連続60症例を対象とした。入院時から3日間連続して持続血糖測定器を用いて血糖日内変動を評価した。また、入院時から5日間連続して単球サブセットを測定し、炎症性単球を評価した。薬剤介入群は、入院時よりビルダグリプチン100mg投与群と対照群（グリメピリド2～4mg投与群）に交互に割付を行い、発症後7日以上継続投与を行なった。発症後7日後にガドリニウム造影MRI画像を用いて心筋救済率を評価した。結果、ビルダグリプチン投与群は対照群と比較し、心筋救済率が有意に高いことが示された（ $p=0.076$ ）。また、血糖日内変動の指標であるMAGEは、ビルダグリプチン投与群で有意に低い値が示された（ $p=0.04$ ）。また、炎症性単球の動員はビルダグリプチン投与群において低い傾向にあったが有意差は認められなかった（ $p=0.07$ ）。急性心筋梗塞症例のうち2型糖尿病罹患症例のうち、心筋梗塞発症急性期のビルダグリプチン投与例で有意な血糖変動の平定化が認められ、薬剤介入群では心筋救済率は高いものであった。心筋梗塞発症急性期のビルダグリプチン投与は、急性期血糖変動を平定化させ、心筋救済率に良い影響を与える可能性が示唆された。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

(1) Acute-Phase Glucose Fluctuation Is Negatively Correlated With Myocardial Salvage After Acute Myocardial Infarction Circulation Journal 2014. (78) 170-179.

(2) Impact of Glucose Fluctuation and Monocyte Subsets on Coronary Plaque Rupture Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease 2014. (24) 309-314.

〔学会発表〕(計6件)

(1) Impact of glucose fluctuation and monocyte subsets on coronary plaque rupture ESC 2013

(2) 急性期の平均血糖変動幅(MAGE)は急性心筋梗塞(AMI)患者における心筋救済の因子である.

第 61 回日本心臓病学会学術集会 2013

(3)平均血糖変動幅(MAGE)は冠動脈プラーク破裂に影響を与える. 第 61 回日本心臓病学会学術集会

(4)平均血糖変動幅(MAGE)は冠動脈プラーク破裂に影響を与える. 第 27 回日本冠疾患学会学術集会

(5) 血糖変動と心血管病 第 2 回若手医師のためのハンズオンセミナー

(6)急性期の平均血糖変動幅(MAGE)は急性心筋梗塞(AMI)患者における心筋救済の因子である第 21 回日本血管生物医学会学術集会

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：今西 敏雄

ローマ字氏名：Toshio Imanishi

所属研究機関名：和歌山県立医科大学

部局名：医学部

職名：博士研究員

研究者番号(8桁)：00285389

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。