

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860552

研究課題名(和文) 運動とDPP-4阻害薬が糖尿病を有する心筋梗塞患者の心血管機能に与える効果の検討

研究課題名(英文) Effects of Exercise and DPP-4 inhibitor on Hemodynamics and Exercise Capacity in Myocardial Infarction and Type II Diabetes

研究代表者

藤本 直紀 (Fujimoto, Naoki)

三重大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80718289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、DPP-4阻害薬を運動と併用することにより、糖尿病を有する心筋梗塞患者の運動耐容能や心血管機能が改善するかを検討することである。糖尿病を有する急性心筋梗塞患者を、5カ月間の運動療法、運動とDPP-4阻害薬併用群に割り付け、併用療法の効果を検討した。予定した被験者数には達していないが、peak V02は5か月間のプログラム前後で両群とも改善し、その改善度は併用療法群で18%、運動療法群で12%であり、両群間に差はなかった(交互作用効果 $p=0.66$ )。心血管機能は両群とも不変であった。以上の結果から、DPP-4阻害薬の追加が運動耐容能や心血管機能に与える効果は少ないと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Exercise training improves exercise capacity in patients with acute myocardial infarction. DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) inhibitor was reported to improve left ventricular diastolic function. The purpose of the present study was to evaluate whether the combination of exercise training and DPP-4 inhibitor for 5 months could improve exercise capacity (peak oxygen uptake: peak V02) and cardiovascular function more than exercise training alone in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. Although the number of patients was smaller than proposed, peak V02 increased in both groups (time effect  $p=0.003$ , interaction effect  $p=0.66$ ). In exercise and DPP-4 inhibitor group, peak V02 increased by 18%, while it increased by 12% in exercise alone. No changes were observed in cardiovascular function in both groups. These results may indicate that the addition of DPP-4 inhibitor may have little effect on exercise capacity and cardiovascular function.

研究分野：循環器内科

キーワード：運動耐容能 心筋梗塞 糖尿病 DPP4阻害薬

## 1. 研究開始当初の背景

(1)運動耐容能の指標である最大酸素摂取量 (peakV02: peak oxygen uptake) は心肺運動試験での最大心拍出量 (peak CO: peak cardiac output) と動静脈酸素含量格差の積で算出され、日々の活動量と相関する。心不全患者や心筋梗塞患者において peakV02 が低値であることは予後不良の独立した危険因子である。また、有酸素運動は peakV02 だけでなく QOL や予後を改善させることから、心疾患患者では週 3 回以上の有酸素運動が推奨されている。

(2)2 型糖尿病は冠動脈疾患の危険因子であるだけでなく、急性心筋梗塞患者においては心血管死亡や再入院の独立した危険因子でもある。本邦で 2009 年に承認された糖尿病治療薬である DPP-4(dipeptidylpeptidase-4) 阻害薬は、消化管から放出されるインスリン分泌促進作用を有する glucagon-like peptide 1 が DPP-4 によって分解されることを抑制する。DPP-4 阻害薬が、ラット糖尿病モデルにおいて、心筋での毛細血管の新生や細胞内 Ca<sup>2+</sup>ハンドリングの改善を介して、血管機能、左室弛緩、左室の硬さを改善させることも知られている。

## 2. 研究の目的

2 型糖尿病を有する急性心筋梗塞患者において、退院時からの 5 カ月間の運動療法 (週 3 回以上、1 回 30 分) と DPP-4 阻害薬の併用療法が運動耐容能や心血管機能に与える効果を明らかにすることである。そこで、運動と DPP-4 阻害薬の併用は、それぞれの単独治療と比較して左室拡張機能と血管機能をより改善させる、左室-大動脈カップリングの改善を介して運動耐容能を著明に改善させる、という仮説を検証する。

## 3. 研究の方法

(1) 急性心筋梗塞に対して三重大学附属病院及び永井病院で、可及的早期再灌流療法を施行された急性心筋梗塞患者のうち、コントロール不良の 2 型糖尿病を有する患者を、性別、梗塞サイズ、HbA1c 値に隔たりが生じないように、5 カ月間の運動療法群、運動療法と DPP-4 阻害薬併用 (リナグリプチン 5mg/日) に割り付ける。

(2)心筋梗塞発症 7~14 日にすべての被験者において、心臓 MRI 検査による左室機能・形態の評価、Endo-PAT による血管内皮機能 (RHI; Reactive hyperemia index) の評価を行う。

(3)心筋梗塞発症 14 日目以降にインピーダンス法により心拍出量の計測を行いながら症候限界心肺運動負荷検査を施行し、運動耐容能 (peak V02) と peak CO を計測する。

(4) 5 ヶ月間 (週 3 回、1 回 30 分以上) の外来運動療法を施行し、観察期間の後、全ての検査を繰り返し、DPP-4 阻害薬と運動療法併用が、左室機能、左室リモデリング、左室線維化、血管機能、運動耐容能に与える効果を評価する。

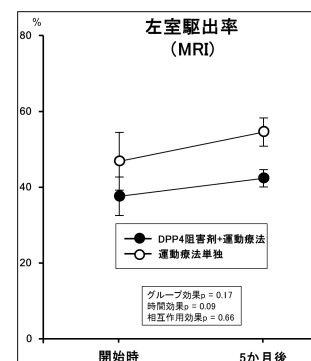
(5) DPP-4 阻害薬と運動の併用が運動単独群と比較して心血管機能、運動耐容能に相加的、または、相乗的に有益な効果をもたらすか否かを検討する。

## 4. 研究成果

研究立案時は、各群 12 名 (平均 65±10 歳、男性 9 名、女性 3 名) の患者において、5 か月間のプログラム前後での計測を予定していた。しかし、近年、DPP-4 阻害薬が日常臨床に広く使用されるようになったために、DPP-4 阻害薬未内服の急性心筋梗塞患者が著しく減少した。そのような理由で、当初の予定より患者のエントリーが遅延し、3 年目終了時で DPP-4 阻害薬と運動療法併用群で 5 名、運動療法単独群で 7 名の患者でのプログラム前後での計測にとどまっている。現在も患者リクルートを継続しているが、本報告では、現時点での解析結果の報告を行う。

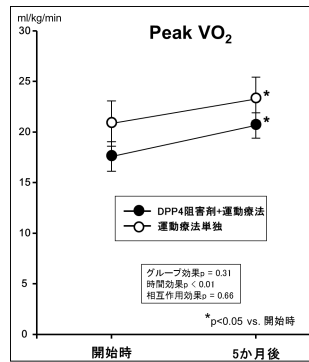
### (1)左室形態・左室機能への効果

急性期 (開始時) に MRI により測定した左室拡張末期容積、左室重量-容積比は両群間に差はなかった。5 か月間のプログラム終了時、開始時と比較して有意な変化は DPP-4 阻害薬と運動療法の併用群と運動療法群の両群とも認めなかった (時間効果  $p \geq 0.19$ , 相相互作用効果  $p \geq 0.37$ )。左室収縮力の指標の一つである左室駆出率は右図のように改善する傾向にあったが、統計学的には有意ではなかった (時間効果  $p=0.09$ )。



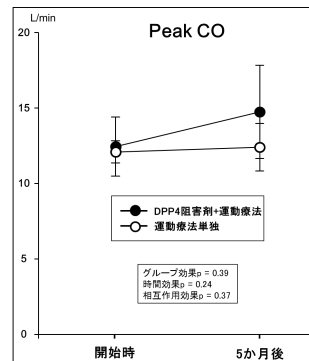
(2) 運動耐容能と最大心拍出量への効果  
5 か月間のプログラム開始前に症候限界心

肺運動負荷試験を施行し、最高酸素摂取量 (peak VO<sub>2</sub>) とインピーダンス式心拍出量計を用いて peak CO を計測した。開始前の peakVO<sub>2</sub> は両群間に差は認めなかった



(p=0.25) また、図に示すように、DPP-4 阻害薬と運動療法の併用群では、peakVO<sub>2</sub> は 18% (17.6±3.3 vs. 20.6±2.8 ml/kg/min, p<0.05) し、一方、運動療法単独群では 12% (20.8±5.3 vs. 23.3±5.7 ml/kg/min, p<0.05) 増加した。

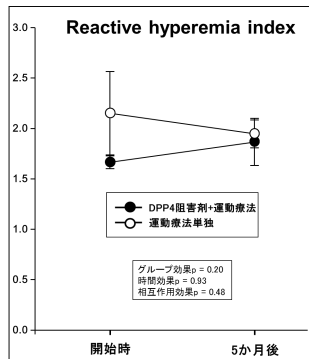
最大運動時の心拍出量 (peak CO) は併用群では、プログラム前後で 13.0±3.6 vs. 14.7±6.2



ml/kg/min、また、運動療法単独群で 12.1±1.96 vs. 12.4±4.2 L/min であり、時間効果 p=0.24、相互作用効果 p=0.37 と両群とも有意な変化を認めなかった。

(3) 血管内皮機能への効果

5 か月間のプログラム前に、Endo-PAT により計測した reactive hyperemia index (RHI) は、DPP-4 阻害薬と運動の併用群、運動単独群で 1.67±0.14、2.15±1.01 と有意差は認めなかった (p=0.30)。図に示すように、5 か月間のプログラム前後で RHI は両群とも不変であり (時間効果 p=0.93、相互作用効果 p=0.48) 両群とも血管内皮機能の改善は認めなかった。



(4) DPP-4 阻害薬の併用による相加的、相乗的効果の検討

試験立案時には、DPP-4 阻害薬を運動療法に追加することにより相加的・相乗的効果が peak VO<sub>2</sub> に観察されることを予想していた。しかし、左室拡張末期容積、左室重量-容積比、左室駆出率、運動耐容能 (peak VO<sub>2</sub>)、最大心拍出量、血管内皮機能とも、相互作用効果 p 値 (それぞれ、0.39、0.37、0.66、0.66、0.37、0.48) から判断すると、DPP-4 阻害薬の併用による増強効果は認められなかった。

以前より、有酸素運動療法が心筋梗塞患者や心不全患者の運動耐容能を改善させることは報告されているが、本研究でも以前の報告と同様に、運動療法単独群で 12% の運動耐容能の改善を認めた。しかし、動物実験で報告された左室機能改善効果は、糖尿病を有する急性心筋梗塞患者では確認されなかった。以上の結果から、少ない症例数での解析ではあるが、診療ガイドラインで推奨されている有酸素運動療法に、DPP-4 阻害薬を追加することにより得られる運動耐容能に対する臨床的効果は少ないことが予想される。

これらの研究結果の解析は、当初の予定より少ない被験者での解析であり、今後、目標症例数に達した時点で、同様の解析を行う予定である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

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

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

藤本 直紀 (FUJIMOTO, Naoki)  
三重大学大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：80718289

### (2)研究協力者

伊藤 正明 (ITO, Masaaki)  
三重大学大学院医学系研究科・教授  
研究者番号： 00223181

土肥 薫 (DOHI, Kaoru)  
三重大学医学部附属病院・講師  
研究者番号：50422837