

平成30年 8月28日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860701

研究課題名(和文)2型糖尿病患者における重症低血糖が及ぼす臨床的影響

研究課題名(英文)Clinical effects of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes

研究代表者

辻本 哲郎(Tsujimoto, Tetsuro)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・医員

研究者番号：60721743

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病患者の重症低血糖や 遮断薬の使用に関連する研究結果を報告した。早朝の重症低血糖とQT延長(Ann Med.2015;47:238)、 遮断薬の重症低血糖時の有効性(Medicine. 2015;94:e1629)、遮断薬使用中の2型糖尿病患者に対する厳格な血糖管理の有効性(Diabetes Care. 2016;39:1818)、MI/HFrEF併存時の 遮断薬の有効性(Diabetes Obes Metab.2017;19:800)、糖尿病患者における 遮断薬のリスク(Hypertension.2017;70:103)などの研究成果は今後の糖尿病診療に大きく貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have reported the following studies regarding severe hypoglycemia and use of beta-blockers in patients with diabetes:

“The incidence of abnormal QT prolongation during severe hypoglycemia may be significantly higher in the early morning (Ann Med. 2015;47:238-44),” “Prior use of beta-blockers may prevent adverse influences during severe hypoglycemia in diabetic patients (Medicine. 2015;94:e1629),” “Intensive glycaemic therapy may be effective in patients with type 2 diabetes receiving treatment with -blockers (Diabetes Care. 2016;39:1818-26),” “In patients with diabetes and coronary heart disease, the use of -blockers may be effective in reducing all-cause mortality in those with myocardial infarction/heart failure with reserved ejection fraction but not in those without (Diabetes Obes Metab. 2017;19:800-808),” and “The use of -blockers in patients with diabetes may be associated with an increased risk for cardiovascular events (Hypertension. 2017;70:103-110).”

研究分野：糖尿病

キーワード：重症低血糖 糖尿病 遮断薬 心血管イベント

## 1. 研究開始当初の背景

重症低血糖はけいれん、意識障害、死につながりうる危険な状態である。最近になり重症低血糖に関するさまざまな検討が行われ、糖尿病患者において重症低血糖が心血管疾患や死亡のリスクを上昇させる可能性が指摘されていた(N Engl J Med 2010;363:1410-8. BMJ 2010;340:b4909)。また、重症低血糖が致死的不整脈を誘発する可能性も示唆されており、重症低血糖の危険性がより一層注目されていた。しかしながら、重症低血糖時の全身状態や同時に出現する合併症などに関し詳細な報告がなく、重症低血糖について不明な点が多いことが临床上の大きな問題であった。我々は1型糖尿病と2型糖尿病における重症低血糖時の全身状態と短期的な臨床経過に関する研究結果をアメリカ糖尿病学会機関誌である Diabetes Care に報告した(Tsujimoto et al. Diabetes Care 2013)。今まで詳細が不明であった重症低血糖患者の全身状態やその後の臨床経過について、1型糖尿病と2型糖尿病に分類し詳細に調査したことで、1型糖尿病と2型糖尿病で重症低血糖時の全身状態が大きく異なり、それぞれの重症低血糖時の病態の一端を解明することができた。そして、2型糖尿病患者の重症低血糖の危険性がより明らかとなり、高率に重症高血圧を合併することやQT延長、新規発症の心血管疾患の合併など循環動態の変化はその後の臨床経過に大きな影響をあたえうる著明な心血管ストレスであると考えられた。しかし、重症低血糖が2型糖尿病患者の細小血管症や大血管症、認知機能に及ぼす影響などについて臨床経過を詳細に調査した研究がないのが現状であり、重症低血糖時の全身状態と合わせてさらなる調査が必要であった。

## 2. 研究の目的

重症低血糖が心血管疾患や死亡と関連している可能性が指摘されているが、不明な点が多く、本研究において重症低血糖が関連する臨床的影響を明らかにすることが目的である。

## 3. 研究の方法

本研究は重症低血糖時の詳細なデータがあり調査が可能と考えられる国立国際医療研究センター病院を中心に施行した。また、施行した研究結果から大規模なデータベースを用いた検証も行った。

## 4. 研究成果

### 早朝の重症低血糖とQT延長のリスク

2型糖尿病において重症低血糖が心血管疾患や死亡リスクを上昇させる可能性が示唆されている。1型糖尿病においては心血管疾患との関連を示唆する報告は少ないが、「dead-in-bed syndrome」と呼ばれる睡眠中の突然死が重症低血糖と関連している可能性が指摘されている。その原因としては重症低血糖がQTを延長させ、致死的不整脈を誘発する可能性が考えられている。しかし、睡眠中の重症低血糖の危険性について十分に解明されておらず、不明な点が多かった。我々は重症低血糖発症の時間帯によりQT延長を呈する割合に違いがあるか調査した。国立国際医療研究センターに救急搬送され、重症低血糖と診断された患者287人を対象とした。多重ロジスティック回帰分析の結果、早朝に発症した重症低血糖はQT延長の独立したリスク因子であった。この結果は低血糖の原因に関係なく、早期の重症低血糖そのものがQT延長のリスク因子であることが示唆された。

### 遮断薬の重症低血糖時に与える影響

重症低血糖は心血管疾患や死亡リスク上昇と関連することが示されているが、重症低血糖による交感神経系の亢進・活性化が一因と考えられている。実際、重症低血糖時には重症高血圧や低カリウム血症を高率に伴うことが知られている。我々は国立国際医療研究センターに救急搬送されてきた重症低血糖患者を対象に、遮断薬の重症低血糖時に与える影響を調査した。重症低血糖時に遮断薬使用者は非使用者と比べ著明な血圧上昇を示す割合が有意に少なく、多変量解析の結果でもその関係は同様であった。また遮断薬使用者には低カリウム血症を認めなかった。遮断薬を服用している糖尿病患者は重症低血糖時にその悪影響が出現しにくい可能性が示唆された。

Medicine (Baltimore).2015;94(39):e1629.

### 2型糖尿病患者における 遮断薬使用下の厳格な血糖管理の有効性

ACCORD 試験では厳格な血糖管理が標準的な血糖管理より死亡のリスクが有意に上昇したが、低血糖が一因と考えられている。一方で厳格な血糖管理により虚血性心疾患のリスクは低下したことも報告されており、厳格な血糖管理にも一定の効果を認めると考えられる。我々の研究結果から遮断薬は低血糖時の悪影響を減弱できる可能性が考えられたことから、遮断薬使用中の2型糖尿病患者においては厳格な血糖管理が有効ではないかと考え、NIH にデータ利用について申請し、許可を得た上で解析した。結果は遮断薬使用中の患者において厳格な血糖管理は標準的な血糖管理よりも死亡のリスクを上昇させることなく心血管イベントのリスクを減らしていた。一方、遮断薬使用して

いない患者においては厳格な血糖管理で有意に死亡のリスクを増加させており、心血管イベントリスクは低下していなかった。

Diabetes Care. 2016;39(10):1818-26

### 冠動脈疾患合併2型糖尿病患者における遮断薬の有効性

冠動脈疾患合併2型糖尿病患者において遮断薬が有効かどうかについて BARI2D study のデータベースを用い検証した。その結果心筋梗塞か収縮不全型心不全を併存している場合において遮断薬の使用は全死亡リスクの低下と有意に関連していたが、それらの併存がない患者にとっては有効性を認めなかった。

Diabetes Obes Metab. 2017;19(6):800-808

### 糖尿病患者に対する 遮断薬と心血管リスク

糖尿病患者のマネージメントは糖尿病関連合併症を予防することが主要な目的である。適切な血糖コントロールが合併症を予防するが、ACCORD試験において厳格な血糖管理が全死亡や心血管死を増加させることが明らかになった。その結果は、血糖を低下させることで心血管イベントや死亡リスク上昇と関連する低血糖頻度が増加することが原因として考えられている。我々の研究において遮断薬が重症高血圧や低カリウム血症などの重症低血糖発症後の悪影響を予防もしくは減弱させ、重症低血糖が関連する不整脈や死亡が減らせる可能性を示唆した。しかし、遮断薬は重症低血糖の発症リスクになりうることから、この結果は必ずしも遮断薬の使用が糖尿病患者に有効であるということの意味しない。そのため、我々は遮断薬の使用が糖尿病患者にとって有効かどうか、また、遮断薬の使用が重症低血糖の発症リスクを上昇させる

かどうかについて調査した。ACCORD試験のデータを用いて糖尿病患者において 遮断薬の使用と心血管イベント、全死亡や心血管死、重症低血糖との関係性を評価した。その結果、心血管イベントリスクは 遮断薬使用群が非使用群より有意に高かった。また、全死亡リスクに関しては有意な差は認めなかったが、心血管死のリスクに関しては 遮断薬使用群が非使用群より有意に高かった。本研究の結果から 遮断薬の使用は心血管イベントのリスクを増加させる可能性が示唆された。今回の我々の研究結果は糖尿病診療に大きく貢献すると考えられる。

Hypertension. 2017;70(1):103-110

## 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 5 件)

#1.

Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M. High risk of abnormal QT prolongation in the early morning in diabetic and non-diabetic patients with severe hypoglycemia. Ann Med. 2015 May;47(3):238-44.

#2.

Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M. Effectiveness of Prior Use of Beta-Blockers for Preventing Adverse Influences of Severe Hypoglycemia in Patients With Diabetes: An Observational Study. Medicine (Baltimore). 2015 Sep;94(39):e1629.

#3.

Tsujimoto T, Sugiyama T, Noda M, Kajio H. Intensive Glycemic Therapy in Patients With Type 2 Diabetes on  $\beta$ -Blockers. Diabetes Care. 2016 Oct;39(10):1818-26.

#4.

Tsujimoto T, Sugiyama T, Kajio H. Effects of  $\beta$ -blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. Diabetes Obes Metab. 2017 Jun;19(6):800-808.

#5.

Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk of Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus on  $\beta$ -Blockers. Hypertension. 2017 Jul;70(1):103-110.

[学会発表](計 6 件)

辻本哲郎. 1型と2型糖尿病における重症低血糖の病態と心血管リスク. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム.

辻本哲郎. 重症低血糖の季節変動. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会.

辻本哲郎. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム

辻本哲郎. 糖尿病患者における重症低血糖に対する 遮断薬の有効性. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会

辻本哲郎. 糖尿病患者における低血糖と血圧上昇、QT延長、心血管イベントとの関係. 第38回日本高血圧学会総会(招待講演)

辻本哲郎. 糖尿病患者における 遮断薬のリスクとベネフィット. 第60回日本

糖尿病学会年次学術集会シンポジウム  
(招待講演)

〔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：

〔その他〕

なし

## 6 . 研究組織

(1)

- ・ 研究代表者：辻本哲郎
- ・ 研究者番号：60721743
- ・ 所属機関名称：国立研究開発法人国立国際医療研究センター
- ・ 部局：その他部局等
- ・ 職名：医員