

CDE-CHIBA NEWS LETTER



内 容

- ◇ 講義：「糖尿病と循環器疾患」
橋本 尚武 先生
- ◇ CDE-Chiba 事務局だより



No. 9

2024 8
August

講 義

「糖尿病と循環器疾患」

千葉県糖尿病対策推進会議代表理事

国保旭中央病院 予防医学研究センター 橋本 尚武

はじめに

我が国における糖尿病死因アンケートの2011～2020が発表になった（糖尿病67；（2）106-128, 2024）。それによると疾患の死因に占める割合は、悪性新生物が 38.9%、次に感染症 17.0%、虚血性心疾患、腎不全、脳血管障害などの血管障害が 10.9%、それに続くのは虚血性心疾患以外の心疾患が 9.0%であった。とくに心不全は 6.0%であり虚血性心疾患や脳血管障害よりも単独で上位になる。循環器疾患のなかで虚血性心疾患については循環器専門医の執筆の他書（『糖尿病診療ハンドブックVer.6』など）を参考にいただき、今回は心不全の原因となる糖尿病と心筋症の診療の進歩を糖尿病専門医の立場からお話したい。また糖尿病の発症の原因にもなるミトコンドリア異常症による心筋症についても記載した。ファブリ病とアミロイドーシスについては、診断や治療の進歩もあるが、別の機会を話したい。

2型糖尿病での心不全の合併は、非糖尿病患者に比較し 男性で約2.4倍 女性では約5倍多いことが報告されている。心不全全体の患者数も我が国を含め世界的に増加している。また糖尿病では心房細動の発症も多くしかも症状が出にくいことが報告されている。

糖尿病性心筋症の頻度に関しては、欧米において、糖尿病の存在、糖尿病の診断後の収縮または拡張不全の存在、心不全既往なし、冠動脈疾患なし、高血圧の既往なしなどの定義のもとで、一般人口の約 1.1%、糖尿病患者のなかで 16.9%であり、その中で 54.4%は拡張不全であるという報告がある。ここでは、近年心不全治療薬の進歩もあり、糖尿病と心不全、心房細動について糖尿病専門医の立場から考えてみたい。

お問い合わせ

〒260-0026 千葉市中央区千葉港 4-1
千葉県医師会館内
(一社) 千葉県糖尿病対策推進会議 事務局



「糖尿病と循環器疾患」 国保旭中央病院 橋本 尚武

糖尿病と心筋障害の疫学と機序

糖尿病合併心不全の入院は、非糖尿病患者の約2倍との報告もあり、その誘因としては肥満によるインスリン抵抗性、高血糖による酸化ストレス、糖化、脂質異常などが考えられているが、多くは高血圧なども合併しており、またその中には遺伝子診断が進んでいる肥大型心筋症や拡張型心筋症なども診断されず隠れている場合も多いと推測される。また糖尿病心筋症の診断基準は一定のものではなく臨床的には診断が困難な場合も少なくない。

今回糖尿病と心筋障害として心筋線維化、心筋の細胞死、炎症、酸化ストレス、小胞体ストレス、ミトコンドリア機能異常を原因とする糖尿病の心機能障害ということで話を進めていきたい。臨床的に糖尿病と心臓疾患については、虚血による病変と心機能低下が存在するが両者が合併することを念頭に置く必要がある。

狭心症と心筋虚血

糖尿病患者における狭心症では、胸痛を感じにくいなどが言われており、動脈硬化病変に起因するプラークの破綻による急性冠動脈症候群については、他書を参照されたい。

近年、安定狭心症の患者に冠動脈造影を行っても有意な狭窄が認められない症例も多く存在することがいわれてきており、男性33% 女性65% におよぶことが報告されている。これらの非閉塞性冠動脈虚血 (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries, INOCA) には、主に冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina, VSA) と微小循環狭心症に分類され、糖尿病・肥満や女性の場合の約50%は微小循環狭心症であるとの報告がある。

またその多くは代謝性の異常から生じる微小血管の血流障害 (Coronary Microvascular Dysfunction, CMD) が原因と考えられている。

心不全

心不全の症状には息切れ、浮腫などがあり、初期の診断には、診察所見、胸部X P、心電図、BNP、NT-proBNP測定、心臓超音波検査にてEF、E/e'、心房心室充満計測定などが用いられる。

日本心不全学会ではBNP 100pg/ml以上やNT-proBNP 300pg/ml以上では、循環器専門医のコンサルトを推奨している(図1A)(腎機能低下の場合にはNT-proBNPは高く出やすい)。

心不全の重症度は米国心臓病学会と米国心臓協会によるステージ分類によりA~Dに分類されているが、ステージCから症状がありとされ早期の治療が求められる。

一方NYHAによる心機能評価があり、I度からIV度の分類がなされている。II度から日常的な身体活動にて疲労、動悸、呼吸困難などが生じ、心不全は増悪緩解を繰り返し進行していくことが知られている。

臨床的には Ejection Fraction (EF) を基に以下のように区別されている。(表)

- heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)
- heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF)
- heart failure with preserved ejection fraction (HEpEF)

これらはそれぞれに臨床研究がされてきた。糖尿病や肥満者では心不全に至った場合、心拍出量が保たれ HEpEF

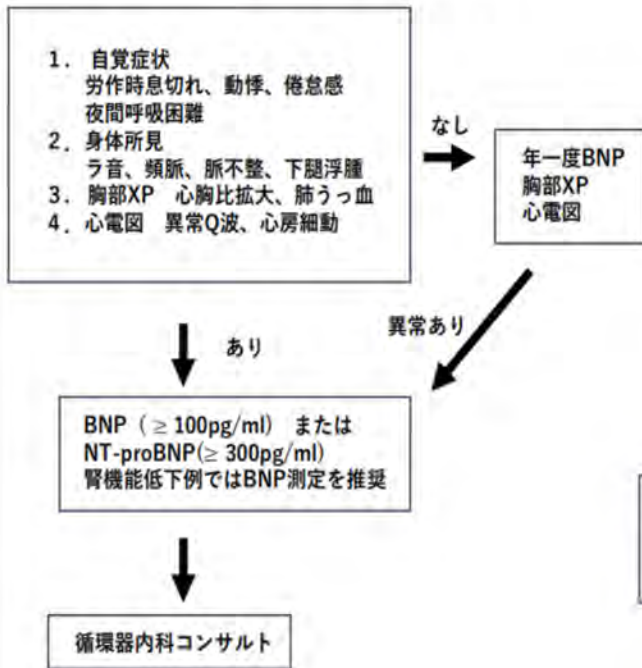
	HFrEF	HEpEF
定義	EF ≤40	EF ≥50
性別	男>女	男<女
患者数	横ばい	近年増加傾向
年齢	比較的若年	高齢者
合併疾患	高血圧 糖尿病 CKD 動脈硬化性疾患	高血圧 肥満 糖尿病 心房細動 CKD SAS
病態	左室収縮機能障害が主体	左室拡張機能障害が主体 日本では心房細動やフレイルとの合併が多いとされる
糖尿病患者の最小血管障害	多くない	多くない
心筋のアポトーシス	見られる	見られない

Simmonds, SJ et al. Cells 2020;9:242, Tromp J et al. Diabetes Care 2019; 42: 1792, Margaret M et al. JAMA 2023; 329: 827

図 1

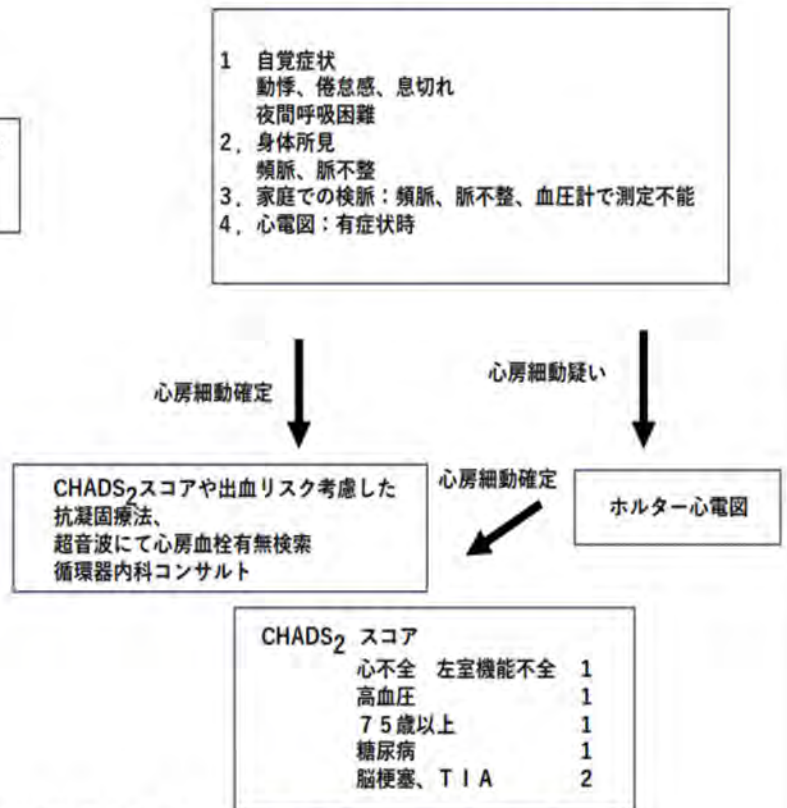
A

糖尿病患者における心不全の診断フローチャート



B

糖尿病患者における心房細動と対処のフローチャート



糖代謝異常者における循環器病の診断予防治療に関するコンセンサスステートメント
改変 (日本循環器学会日本糖尿病学会 合同委員会) 日本心不全学会ステートメント2023年版

を呈することが多いとの報告がある。またCoronary Flow Reserve (CFR) で診断したCMDが臨床的に女性や耐糖能異常に関係するという報告やHFpEF につながりやすいとする報告もある。

またHFpEFとHFrEFでは予後が変わらないとする報告もある。心不全治療薬として近年の進歩としては以前より使用されているアルドステロン受容体拮抗薬 (利尿薬を省く)、βブロッカーに加え Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (ARNI) とSodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)阻害薬の登場が大きい。

SGLT2阻害薬と心不全

SGLT2阻害薬による臨床試験では EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI58 という大規模ランダム化試験において、一次、二次予防の対象者の比率が違うにもかかわらず心血管イベント抑制効果が証明され、心不全の発生も各試験で35%、33%、27%と有意に抑制され、心不全の予防効果が際だった結果が得られた。これらから糖尿病以外の疾患を含めた HFrEF や HFpEF に対する効果をみる大規模試験が発表されてきた。HFrEFに対する試験では、EMPEROR-Reducedと DAPA-HF試験があげられる。それぞれ25%、26%、死亡も含め3 point MACE が有意に抑制された。

HFpEFに対する試験では、EMPEROR-Preserved と DELIVER試験が発表された。

SGLT2阻害薬の慢性心不全に対する作用機序として、ナトリウム利尿効果、血圧低下作用、慢性炎症や線維化の抑制、左室前後負荷の低下、血管内皮機能の改善、酸化ストレスの抑制、心房の硬化抑制作用などが推測されている。

心房細動

心房細動は心原性脳塞栓症などの可能性のある病態であり糖尿病診療において遭遇することはまれではない。非弁膜症性心房細動に対するメタ解析では非糖尿病に対し糖尿病で1.2~1.3倍の報告がある。しかも罹病期間とともに上昇し10年以上では1.6倍、またHbA1cも9%以上では1.96倍との報告もある（J Gen Intern Med 2010; 25: 853）。

不整脈心臓学会合同ガイドラインによれば（図1B）、心房細動に対してCHADS2スコア1点以上に対しては、すべてのDirect Oral Anticoagulant（DOAC）が推奨され、ワルファリンは考慮可で、年齢によらずINR 1.6~2.6に維持する。また心拍を毎分110以下にするためβブロッカーが使用される。とくに心不全合併例ではカテーテルアブレーション療法の方が有用と報告されてきており循環器専門医への紹介コンサルトも必要である。アブレーション後の心房細動再発に血糖コントロールが関連するという報告もある。近年、SGLT2阻害薬に心房細動抑制効果があるとする報告も散見されるようになってきた。

ミトコンドリア心筋症

ミトコンドリア異常症は、臓器別の程度の差はあるが全身のミトコンドリアの異常で各臓器の異常を表す疾患で、膵臓β細胞ではインスリン分泌低下を呈し糖尿病が発症する。ミトコンドリア遺伝子は子に女性由来の遺伝子が引きつがれるので母系遺伝になり100%遺伝する。糖尿病患者の1~2%程度がミトコンドリア異常症によるといわれている。

最も高頻度に見られる3243AがGに変異することによるMELASなどミトコンドリア遺伝子異常による心筋症であれば、変異ミトコンドリアが一定のヘテロプラスミー（変異型遺伝子と正常型遺伝子が混在する）比率を超えると心筋症が発症する。まだ根本的な治療はなく対症療法にて対応する。

事務局便り

行事名称	時 期
千葉県糖尿病対策推進会議会計監査	4月16日
令和6年度理事会 第1回第2回	5月14日 7月16日
令和6年度定時社員総会	書 面 決 議

CDE-Chiba認定更新

→詳しくはホームページで

名 称	日 付
第17回 千葉県糖尿病対策推進会議夏期学術講演会	9月17日
CDE-Chibaフェスティバル2024	10月 6日
第12回 CDE-Chiba 認定試験	10月13日
第97回 千葉糖尿病スタッフ研究会定例会	11月30日
第17回 千葉県糖尿病対策推進会議冬期講習会	1~2月
第101回 千葉県糖尿病懇話会	未 定
第98回千葉糖尿病スタッフ研究会定例会	未 定
第7回 CDE-Chiba講話	未 定
第8回 CDE-Chiba講話	未 定