

急性心筋梗塞患者における血糖変動が心機能に与える影響の解明と 予後改善のための治療指標としての可能性の検討

郷 原 正 臣

横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学

要 旨: 糖代謝異常は、冠動脈硬化を引き起こす一因であり、冠血管危険因子として広く認識されている。心筋梗塞患者において、その後の血糖管理も重要であり、日本循環器学会の急性冠症候群診療ガイドライン (2018年改訂版)¹⁾の中では、急性期の血糖管理では低血糖を回避しながら血糖値180 mg/dL未滿を達成することを、二次予防のためには早期からHbA1c 7.0%未滿を達成することを目標として掲げられている。このようにHbA1cを代表とする平均血糖の指標が臨床で主に使用される中、食後高血糖についても着目されている。DECODE試験²⁾ではグルコース負荷試験後2時間値が心血管疾患や総死亡と強く関連することが示されており、STOP-NIDDM試験³⁾では α -グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボースによって食後高血糖を抑制することで心血管イベントが抑制されることも示された。また心筋梗塞においても来院時高血糖⁴⁾や、来院時低血糖⁵⁾も予後不良因子として知られており、ワンポイントの血糖値だけではなく、ダイナミックにみた血糖値の上昇や下降の重要性が示された。従来は血糖値をワンポイントで測定するか、もしくはグルコース負荷試験によって糖代謝異常を評価していたが、持続血糖測定器が使用できるようになり、より簡便に低侵襲に、またダイナミックに評価できるようになり、近年、血糖変動について循環器内科領域でも着目されるようになった。我々はこの血糖変動に着目して、血糖変動と心疾患の関連を検討した。

Key words: 心筋梗塞 (Myocardial Infarction), 急性冠症候群 (Acute Coronary Syndrome), 糖尿病 (Diabetes Mellitus), 血糖変動 (Glycemic Variability), 酸化ストレス (Oxidative Stress)

はじめに

心筋梗塞は心不全の主たる原因であり、超高齢化社会で今後来る心不全パンデミックの中では心筋梗塞に対する治療戦略の構築が重要である。急性心筋梗塞患者に対する近年のカテーテルインターベンション治療技術の進歩により、早期血行再建を代表とした急性期加療により心筋壊死を最小限にとどめることで将来的な心不全発症リスクを軽減が可能となっている。しかしながら急性心筋梗塞の院内死亡率が20%から8%まで低下⁶⁾した後は横ばいである現状からも、早期血行再建を代表とした急性期加療にも限界があり、急性期のみならず長期的予

後をさらに向上させることが可能となる新たなブレイクスルー治療の実現が期待されている。

糖代謝異常は、冠動脈硬化を引き起こす一因であり、冠血管危険因子として広く認識されている。心筋梗塞患者において、その後の血糖管理も重要であり、日本循環器学会の急性冠症候群診療ガイドライン (2018年改訂版)¹⁾の中では、急性期の血糖管理では低血糖を回避しながら血糖値180mg/dL未滿を達成することを、二次予防のためには早期からHbA1c 7.0%未滿を達成することを目標として掲げられている。このようにHbA1cを代表とする平均血糖の指標が臨床で主に使用される中、食後高血糖についても着目されている。DECODE試験²⁾ではグルコー

Glucose level
(mg/dL)

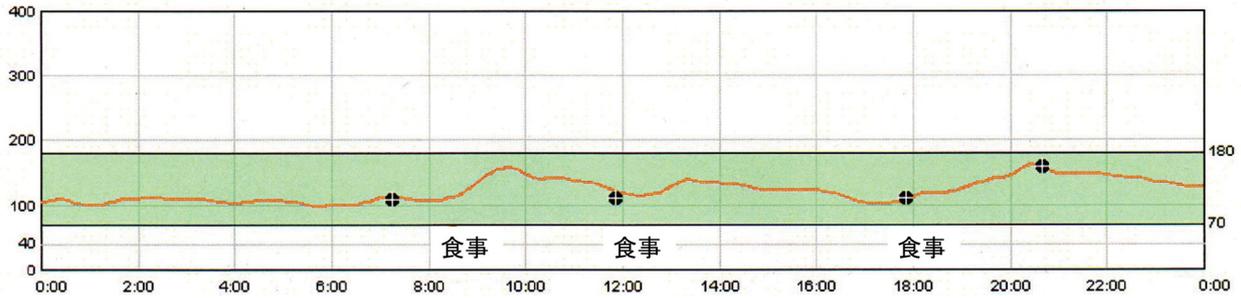


図1 CGMSによる血糖変動

CGMSでオフライン解析をした血糖変動の一例。自己血糖測定で補正して、皮下間質糖度を測定することで、血糖を間接的に24時間連続モニタリングすることで血糖変動を可視化することができる。

ス負荷試験後2時間値が心血管疾患や総死亡と強く関連することが示されており、STOP-NIDDM試験³⁾では α -グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボースによって食後高血糖を抑制することで心血管イベントが抑制されることも示された。また心筋梗塞においても来院時高血糖⁴⁾や、来院時低血糖⁵⁾も予後不良因子として知られており、ワンポイントの血糖値だけではなく、ダイナミックにみた血糖値の上昇や下降の重要性が示された。従来は血糖値をワンポイントで測定するか、もしくはグルコース負荷試験によって糖代謝異常を評価していたが、持続血糖測定器 (continuous glucose monitoring system : CGMS) が使用できるようになり、より簡便に低侵襲に、またダイナミックに評価できるようになった。さらに血糖変動が大であることは、持続高血糖よりも酸化ストレスを惹起することが示されており⁷⁾、近年、血糖変動について循環器内科領域でも着目されるようになった。

また糖代謝異常は冠動脈硬化のみならず、冠微小循環障害や左室拡張能低下を来すことで心不全発症を引き起こすことが広く知られているが、糖代謝異常と心不全の関連については依然として不明な点も多い。前述のように血糖変動が大であることは持続高血糖よりも酸化ストレスが惹起されるため、虚血再灌流障害を増大させることや、心不全を引き起こすことが推測される。本総説では血糖変動が心臓に与える影響に焦点を当てて解説する。

血糖変動

血糖変動をより簡便に低侵襲に、またダイナミックに評価するためには、CGMSが有用である。CGMSは皮下の腹部脂肪組織にCGMSセンサーを留置することで皮下の間質糖度を5分前に記録することができる。これを簡易自己血糖測定で測定した指先での血糖値を用いて適宜補正することで、血糖値を間接的に連続的に、CGMSの

本体に記録することができる。この記録データを呼び起こして解析することで血糖変動は計測することができる(図1)。

ところで血糖変動にはいくつかの指標がある。日差変動としてはmean of daily differences (MODD)、日内変動としては簡便なstandard deviation (SD) やcoefficient of variation (CV)、mean amplitude of glycemic excursions (MAGE)などが過去に報告されている⁸⁾。Monnier Lらは糖尿病患者において、持続高血糖よりも血糖変動が大であることが酸化ストレスを惹起する⁷⁾ことを示しており、この際に使用した血糖変動の指標がMAGEであることもあり、その後、循環器内科領域においても血糖変動の指標としてMAGEが広く使用されている。MAGEは記録された連続した24時間において、各血糖変動の頂点から底までの差が平均血糖の1SDを超えるものに限って平均した値である⁹⁾。我々もMAGEを血糖変動の指標として、これまでに血糖変動と心臓の関係について以下を報告してきた。

血糖変動と慢性期左室リモデリング

急性心筋梗塞の急性期には心筋壊死した部位の収縮能低下による心拍出量低下を補うために、左室が大きくなることで代償される。これを急性期における左室リモデリングという。左室リモデリングにはアンジオテンシンII、エンドセリン、ノルエピネフリンなどの神経体液因子や、tumor necrosis factor- α やinterleukin-6などのサイトカイン、酸化ストレスなどが関与する。これらによりmatrix metalloproteinaseが活性化されて、心筋壊死領域における間質線維化が促進されて左室リモデリングを来す¹⁰⁾。薬物療法により慢性期には左室が小さくなる、いわゆるリバース・リモデリングを呈する症例もあるが、一方で慢性期にも左室リモデリングが進行する症例があり、これ

を慢性期における左室リモデリングという。これにより左室壁応力が増大することで心筋酸素消費量が増加され、心内膜下血流の低下により心筋虚血が誘発され、収縮能がさらに低下する悪循環に陥る。

我々は12時間以内に発症した初回ST上昇型急性心筋梗塞69例で、入院後の安定期にCGMSでMAGEを計測した¹¹⁾。抗糖尿病薬の影響を排除するために抗糖尿病薬（経口抗糖尿病薬もしくはインスリンなど）を使用している患者は除外とした。また心臓磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging: MRI）を発症早期と、7カ月後の慢性期に行き、心筋梗塞サイズや左室容量解析を行った。慢性期左室リモデリングは、発症早期と比較して、慢性期に行った心臓MRIで左室拡張末期容積係数が20%以上上昇していることと定義した。その結果、MAGE値で3分位に分けてMAGEが高値である最上位群は、56%と他の2群（11%）と比較して高率に慢性期左室リモデリングを呈して、平均血糖の指標であるHbA1cで補正後も、慢性期左室リモデリングと関連していることを報告した。血糖変動に対する治療介入の必要性を示唆する結果であったといえる。さらに検証するためには平均血糖目標を同じとして、血糖変動を改善する群と改善しない群に分ける介入試験が必要であり、今後の検討課題である。

血糖変動と冠動脈硬化

糖代謝異常は冠動脈硬化の重要な危険因子である。食後高血糖の重要性も認識されてから、冠動脈硬化予防に対して、血糖変動も踏まえた血糖管理の質に注目が集まっている。

冠動脈硬化は冠動脈内膜下にプラークが蓄積されることで起こるが、冠動脈プラーク量のみならず冠動脈プラーク性状が臨床的に重要である。冠動脈プラークの性状としては脂質プラーク、線維性プラーク、石灰化プラークに分類されるが、特に脂質プラークを代表とする不安定プラークが多い場合は、プラーク破綻を来しやすく、その結果として血栓形成されることで、急性心筋梗塞発症時に心筋梗塞サイズが大きくなることが知られている¹²⁾。我々は血糖変動とプラーク性状の関連を検討するために、急性冠症候群57例で冠インターベンション（percutaneous coronary intervention: PCI）時に用いられる血管内超音波（intravascular ultrasound: IVUS）で責任血管の冠動脈プラーク性状を評価して、後日行ったCGMSから計測したMAGEとの関連を調べた¹³⁾。その結果、MAGEは様々な因子で補正した上でも脂質プラーク成分比率と強く正の相関を示していた。

加えて冠動脈硬化は責任血管のみならず、非責任血管においても同様に起こることが考えられる。そこで我々は非責任血管にも光断層撮影法（optical coherence

tomography: OCT）を用いて冠動脈プラーク性状を評価した急性冠症候群46例を対象に、MAGEと線維性被膜の厚さの関係や、薄い線維性被膜の存在との関係を検討した¹⁴⁾。冠動脈内膜下に脂質プラークが蓄積されることで、脂質成分を覆う線維性被膜が薄くなり、不安定プラークとなる。OCTで90度を超える脂質プラークを有して線維性被膜が65 μ m未満のプラークをthin-cap fibroatheroma (TCFA) と言うが、我々の検討でMAGEが、非責任血管におけるプラークの線維性被膜の厚さと負の相関を示して、様々な因子で補正しても非責任血管におけるTCFAを予測する因子であった。またこれは非糖尿病患者に限定した解析でも同様の結果であった。つまり血糖変動が強い場合には責任病変のみならず、非責任血管における冠動脈硬化も不安定プラークである可能性が高く、より積極的な薬物療法が重要となることを示す結果であった。さらに我々は、急性冠症候群88例で、急性冠症候群を引き起こす原因となった冠動脈病変（責任病変）以外の、非責任病変における冠動脈硬化の短期間における急速な進展の有無を検討した¹⁵⁾。急性冠症候群から平均11カ月後に冠動脈造影を繰り返して、急性冠症候群の際の冠動脈造影所見と比較した。冠動脈硬化の急速な進展はこれまでの報告のように、①もともと50%狭窄以上の病変がさらに10%狭窄以上進行した場合、②もともと50%狭窄未満の病変がさらに30%狭窄以上進行した場合、③もともと正常であった部が30%狭窄以上進行した場合、④もともとの狭窄病変が完全閉塞に進行した場合として定義した。以前から冠動脈硬化の急速な進展を予想する因子として、炎症マーカーである高感度C反応性蛋白が知られているが¹⁶⁾、本研究でこれに加えてMAGEも冠動脈硬化の急速な進展を予想する因子であることが明らかとなった。実際に血糖変動を抑制することで、冠動脈硬化のプラーク性状改善や、急速な進展を抑えられるかについては、今後の検討課題である。

血糖変動と予後

これまでの結果から血糖変動は左室リモデリングや冠動脈硬化と関連することが示唆された。血糖変動が大きいことで、左室リモデリングや冠動脈硬化が進んで、予後不良となることが考えられる。そこで我々は急性冠症候群417例を、MAGE値で3分位に分けてMAGEが高値である最上位群と、その他の2群に分けて、脳心血管イベントの有無について約3年間フォローした¹⁷⁾。その結果、MAGEが高値である最上位群では、その他の2群と比較して高率に脳心血管イベントを起こしていた（23.5%対11.6%、 $p=0.002$ ）。また平均血糖の指標であるHbA1cで補正後も、MAGEが高値である群は脳心血管イベントの予測因子であった。このように血糖変動は予後指標と

しても有用であることが示されたが、血糖変動を抑制することで予後改善できるかは、今後の検討課題である。

おわりに

本総説で血糖変動と心疾患の関連について解説させていただいた。我々の観察研究で血糖変動と、左室リモデリングや冠動脈硬化、予後との関連が認められて、血糖変動がそれらの予測因子となりうることは示されたと考ええる。しかし血糖変動が予測因子にすぎないのか、それとも新たな治療介入指標としてなりうるのかは、依然として不明である。血糖変動が酸化ストレスを惹起して、悪循環を引き起こしているのか病態の解明が必要である。さらには血糖変動に介入することで左室リモデリングや冠動脈硬化、予後を改善する可否かを検討する介入研究が必要である。今後の検討課題としたい。

文 献

- 1) Kimura K, Kimura T, Ishihara M, et al: JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circ J*, **83**: 1085-1196, 2019.
- 2) The DECODE study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet*, **354**: 617-21, 1999.
- 3) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*, **290**: 486-94, 2003.
- 4) Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al: Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*, **111**: 3078-3086, 2005.
- 5) Yang SW, Zhou YJ, Hu DY, et al: Association between admission hypoglycaemia and in-hospital and 3-year mortality in older patients with acute myocardial infarction. *Heart*, **96**: 1444-1450, 2010.
- 6) Takai T, Yasuda S, Takahashi J, et al: Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J*, **74**: 93-100, 2010.
- 7) Monnier L, Mas E, Ginet C, et al: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, **295**: 1681-1687, 2006.
- 8) Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, et al: Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev*, **31**: 171-82, 2010.
- 9) Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, et al: Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*, **19**: 644-55, 1970.
- 10) Hori M, Nishida K: Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, **81**: 457-64, 2009.
- 11) Gohbara M, Iwahashi N, Kataoka S, et al: Glycemic Variability Determined by Continuous Glucose Monitoring System Predicts Left Ventricular Remodeling in Patients With a First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ J*, **79**: 1092-1099, 2015.
- 12) Kusama I, Hibi K, Kosuge M, et al: Impact of plaque rupture on infarct size in ST-segment elevation anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, **50**: 1230-7, 2007.
- 13) Okada K, Hibi K, Gohbara M, et al: Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol*, **14**: 111. doi: 10.1186/s12933-015-0275-3, 2015.
- 14) Gohbara M, Hibi K, Mitsuhashi T, et al: Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Correlates With Non-Culprit Vessel Coronary Plaque Vulnerability in Patients With First-Episode Acute Coronary Syndrome – Optical Coherence Tomography Study –. *Circ J*, **80**: 202-210, 2016.
- 15) Kataoka S, Gohbara M, Iwahashi N, et al: Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Predicts Rapid Progression of Non-Culprit Lesions in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circ J*, **79**: 2246-54, 2015.
- 16) Nakachi T, Kosuge M, Hibi K, et al: C-reactive protein elevation and rapid angiographic progression of nonculprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circ J*, **72**: 1953-9, 2008.
- 17) Takahashi H, Iwahashi N, Kirigaya J, et al: Glycemic variability determined with a continuous glucose monitoring system can predict prognosis after acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*, **17**: 116. doi: 10.1186/s12933-018-0761-5.

Abstract

CLINICAL IMPACT OF GLYCEMIC VARIABILITY ON CARDIAC FUNCTION OR
PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Masaomi GOHBARA

*Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine,
Yokohama City University Graduate School of Medicine*

Abnormal glucose metabolism is one coronary risk factor. The target for secondary prevention of acute coronary syndrome (ACS) is a hemoglobin A1c (HbA1c) level < 7.0% according to the JCS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of ACS. Although the HbA1c level is one index of the average glucose level, the DECODE study demonstrated that fasting glucose concentrations alone did not identify individuals at increased risk of death, but impaired glucose tolerance (IGT) determined by the oral glucose tolerance test did. In addition, the STOP-NIDDM trial demonstrated that treating IGT patients with acarbose was associated with a significant reduction in the risk of cardiovascular disease and hypertension. Moreover, admission hyperglycemia or hypoglycemia was also associated with a poor prognosis in patients with acute myocardial infarction. Thus, not only one time-point measurement of the glucose level, but also glycemic variability (GV), which indicates the dynamic change of glucose levels, has been the focus in the field of cardiovascular diseases. Recently, a continuous glucose monitoring system (CGMS) has been available to measure GV accurately and less invasively. The CGMS sensor is inserted into subcutaneous abdominal fat tissue, and then blood glucose levels are checked at least 4 times per day with a blood glucose self-monitoring device during CGMS monitoring to calibrate the CGMS data. We previously reported the association between GV and cardiovascular diseases, and this paper reviews the clinical impact of GV on cardiac function or prognosis in patients with ACS.

