

2型糖尿病合併慢性心不全患者における、ダパグリフロジンによる 心血管リスクファクターと左室拡張機能の改善に関する観察研究

はじめに

神戸大学医学部附属病院循環器内科では、2型糖尿病合併慢性心不全の患者さんを対象に研究を実施しております。内容については下記のとおりとなっております。

尚、この研究についてご質問等ございましたら、最後に記載しております[問い合わせ窓口]までご連絡ください。

1. 研究概要および利用目的

神戸大学医学部附属病院循環器内科では、2型糖尿病合併慢性心不全の患者さんを対象として、心機能の詳細な解明を行っております。

心臓は常に休むことなく、体の隅々まで血液を送り出すポンプとして活躍しています。しかし、さまざまな心臓病をそのまま放置しておくと、脳、肝臓、腎臓などの臓器に十分な血液、栄養を送ることができなくなります。この状況を「心不全」と呼びます。さらにこの状態が長期間にわたって起こり、次第に進行していく時、この病気を「慢性心不全」といいます。慢性心不全になると心臓だけではなく、息切れや脱力感など全身に様々な症状が強く起こり、日常生活に支障が生じます。代表的な症状は、動悸(ドキドキ感)、動作時の息切れ、呼吸困難、体のむくみ、体重増加などがあります。

心臓のポンプ機能は大きく二つに分けられます。心臓の筋肉の働きが低下して、ポンプの馬力が落ちると心不全になりますが、この状態の心不全を左室収縮不全といいます。一方、心臓は血液を送り出す以上に、血液を受け取るという重要な働きもしています。この血液を受け取る働きが低下しても心不全になり、この状態の心不全を左室拡張不全といいます。この左室拡張不全は高血圧、糖尿病、肥満、脂質異常症、メタボリックシンドローム、不整脈(心房細動)を持った高齢女性に多く発生する傾向にあり、加齢とともに増加します。そして、様々な慢性心不全において、左室拡張不全の存在は生命予後(寿命)と関連しています。左室拡張不全に対しては、現在確立された治療法はありませんので、前述の左室拡張不全に関連する病態(高血圧、糖尿病、肥満、不整脈など)の管理が重要です。特に、左室拡張不全は高血圧との関わりが強く、普段から高血圧の治療をしっかり行っておくことが重要です。さらに、糖尿病も左室拡張機能と関わりが強く、糖尿病の状態が悪いほど左室拡張機能は悪いことが知られています。しかし、糖尿病治療によって左室拡張機能障害が改善するかどうかに関しては明らかではありません。よって、糖尿病と左室拡張不全は密接に関連しており、生命予後を左右する因子の一つであり、現在左室拡張不全に合併した糖尿病治療に関する治療指針はありませんが、早期の治療介入と適切な糖尿病コントロールが重要であると考えられています。

本研究で用いたダパグリフロジンはSGLT-2阻害薬に分類される新規糖尿病治療薬であります。日本では2014年3月に発売され、現在まで数多くの糖尿病患者に処方されています。SGLTは日本語ではナトリウム・グルコース共輸送体とよばれており、細胞の表面に存在するタンパク質の一つです。このSGLTはブドウ糖やナトリウムを細胞内に取り込むという働きを持っています。そして、SGLT-2が尿の中に含まれる糖を認識し、血液中へと移行させます。そのため、SGLT-2の働きを阻害(ブロック)すれば、血液中へ糖が移行しにくくなり、血糖値が下がります。また、ダパグリフロジンの投与により、血糖値の改善以外にも、様々な効果があることが証明されています。具体的には血圧の低下、尿酸値の低下、中性脂肪の低下、

善玉コレステロール値の上昇、ならびに体重減少です。よって、ダパグリフロジンは血糖値の改善のみならず、左室拡張不全の増悪に関連している高血圧、肥満の改善にも関与しており、糖尿病合併の左室拡張不全患者に投与することにより、左室拡張不全（慢性心不全）の改善効果が期待されます。我々はダパグリフロジンを2型糖尿病を合併した慢性心不全患者58人に投与し、投与6か月後に左室拡張機能が改善したという論文を発表しました（Soga et al. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:132）。

前述したように、左室拡張能の悪化には糖尿病のほかに、高血圧、肥満、脂質異常症、メタボリックシンドローム、不整脈（心房細動）、心臓病の家族歴という複数の心血管リスクファクターが関与しています。そこで我々は、昨年発表した論文（『2型糖尿病合併の慢性心不全患者におけるダパグリフロジンによる左室拡張能改善効果に関する検討（No.270026）』）のなかで、2016年6月15日から2017年12月19日の期間に登録されている58人の2型糖尿病を合併した慢性心不全患者を用いて、どのような心血管リスクファクターを有する糖尿病患者が、ダパグリフロジンを投与することにより、より左室拡張機能が改善するかどうかを調べる研究を行うことしました。

2. 研究期間

この研究は、神戸大学大学院医学研究科 研究科長承認日から2021年3月31日まで行う予定です。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

・患者基本情報：年齢、性別、身長、体重、服薬状況、高血圧の有無

・血液検査

赤血球数、白血球数、血小板数、

糖尿病の指標：HbA1c

脂質異常症の指標：LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪

腎機能の指標となるもの（eGFR、尿素窒素、クレアチニン）

・身体所見（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）

・経胸壁心エコー図検査

心臓の大きさに関する指標：左室拡張末期径、左室収縮末期径、心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、左房容積、左室一回拍出量（左心室が一回収縮するとき流れる血液の量）

左心室の収縮力（動く力）に関する指標：左室駆出率

左心拡張機能の指標：E/e'

弁膜症の精査：僧帽弁閉鎖不全症、僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症

・心電図所見（QRS幅、心房細動の有無）

4. 研究機関

この研究は以下の研究機関と責任者のもとで実施いたします。

研究機関

神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野（研究責任者：田中 秀和）

5. 外部への試料・情報の提供

当院で資料・情報を管理するため、外部への資料・情報の提供はありません。

6. 個人情報の管理方法

プライバシーの保護に配慮するため、患者さんの試料や情報は直ちに識別することができないよう、対応表を作成して管理します。収集された情報や記録は、インターネットに接続していない外部記憶装置に記録し、神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科分野の鍵のかかる保管庫に保管します。

7. 試料・情報等の保存・管理責任者

この研究の試料や情報を保存・管理する責任者は以下のとおりです。

神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野 責任者：田中秀和

8. 研究へのデータ提供による利益・不利益

利益・・・本研究にデータをご提供いただく事で生じる個人の利益は、特にありません。

不利益・・・カルテからのデータ収集のみであるため、特にありません。

9. 研究終了後のデータの取り扱いについて

患者さんよりご提供いただきました試料や情報は、研究期間中は神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野において厳重に保管いたします。ご提供いただいた試料や情報が今後の医学の発展に伴って、他の病気の診断や治療に新たな重要な情報をもたらす可能性があり、将来そのような研究に使用することがあるため、研究終了後も引き続き神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野で厳重に保管させていただきます。（保管期間は最長で10年間です。）

なお、保存した試料や情報を用いて新たな研究を行う際は、医学倫理委員会の承認を得た後、情報公開文書を作成し病院のホームページに掲載します。

ただし、患者さん又はその代理人が本研究に関するデータ使用の取り止めに申出された場合には、申出の時点で本研究に関わる情報は復元不可能な状態で破棄いたします。

10. 研究成果の公表について

研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合には、患者さんを特定できる情報は利用しません。

11. 研究へのデータ使用の取り止めについて

いつでも可能です。取りやめを希望されたからといって、何ら不利益を受けることはありませんので、データを本研究に用いられたくない場合には、下記の[問い合わせ窓口]までご連絡ください。取り止めの希望を受けた場合、それ以降、患者さんのデータを本研究に用いることはありません。しかしながら、同意を取り消した時、すでに研究成果が論文などで公表されていた場合には、結果を廃棄できない場合もあります。

12. 問い合わせ窓口

この研究についてのご質問だけでなく、ご自身のデータが本研究に用いられているかどうかをお知りになりたい場合や、ご自身のデータの使用を望まれない場合など、この研究に関することは、どうぞ下記の窓口までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障

がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することができますのでお申出下さい。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野 担当者：田中秀和

神戸市中央区楠町 7-5-1

078-382-5846 tanakah@med.kobe-u.ac.jp