

分担研究報告書

糖尿病患者における無症候性心筋虚血の早期発見に向けた自律神経障害評価

研究代表者 天野哲也 愛知医科大学医学部・教授
研究分担者 安藤博彦 愛知医科大学医学部・教授
研究分担者 下田昌弘 愛知医科大学医学部・医員助教
研究分担者 松尾幸果 愛知医科大学医学部・医員助教

研究要旨

糖尿病患者に伴う冠動脈疾患の特徴として胸部症状を呈さない無症候性心筋虚血が挙げられる。無症候性心筋虚血は冠動脈疾患の発見の遅延につながり、治療介入の遅れから重症虚血性心疾患や心不全を引き起こす可能性がある。無症候性心筋虚血には心血管自律神経障害（cardiovascular autonomic neuropathy：CAN）の関与が示唆されており、CAN を簡便に評価・検出できれば、無症候性心筋虚血の早期診断や将来的な発症予防につながる可能性がある。

今回、症状評価として患者自身の報告に基づく Seattle Angina Questionnaire (SAQ-7) を用い、CAN の評価指標として用いられている心拍変動係数(Coefficient of Variation of R-R intervals: CV_{R-R})および発汗機能評価(Electrochemical Skin Conductance: ESC) が無症候性心筋虚血の診断における有用性について検討を行った。

従来の冠動脈リスク因子に加えて、CV_{R-R} および ESC での評価を組み合わせることで無症候性心筋虚血の早期同定し、予後改善に寄与することが期待される。

A. 研究目的

糖尿病患者は冠動脈疾患（CAD）の併発率が高く、その予後に大きく影響する。CAD の早期発見は積極的な薬物療法の導入を可能にし、結果的に患者の予後を改善する可能性がある。しかしながら、心血管自律神経障害の存在により、糖尿病患者は自覚症状を欠く無症候性心筋虚血を呈することがあり、CAD の診断が困難となる場合がある。

心血管自律神経障害は CV_{R-R} および発汗機能評価 (Electrochemical Skin Conductance: ESC) によって非侵襲的に評価可能とされておりこれらの指標を用いた無症候性心筋虚血の同定は実臨床でのスクリーニング手法として有用である可能性がある。本研究は、CV_{R-R} および ESC が無症候性心筋虚血の同定に有用かどうかを検証することを目的とした。

B. 研究方法

2024 年 9 月より、虚血性心疾患が疑われ coronary angiography (CAG) を施行した症例を対象とした。CAG 施行前に、患者自身の報告に基づく Seattle Angina Questionnaire (SAQ-7) を取得した。冠動脈造影検査にて冠動脈病変(90%以上狭窄あるいは閉塞病変、冠血流予備比: FFR 0.80 未満)が確認された場合を心筋虚血ありと定義した。自律神経機能は心電図における CV_{R-R} および SudoScan®による ESC により評価した。

(倫理面への配慮)

厚生労働省・文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および個人情報保護法に準拠している。

C. 研究結果

本研究では 340 例を評価した。加齢のよる自律神経機能低下の頻度増加を考慮し、年齢 80 歳以上の症例は解析から除外した。心電図上、心房細動および期外収縮を認める症例も解析から除外した。また、腎機能障害 ($eGFR < 10$)、貧血 ($Hb < 10$) の症例および心不全が疑われる症例 ($BNP \geq 400$) については狭心症状に影響しうる因子が潜在すると考え、解析から除外した。その結果、129 例が解析対象となった(表 1)。内 88 例が非糖尿病患者であり、41 例が糖尿病患者であった。

ESC は足底において糖尿病患者で低下傾向を示した。手掌の ESC は非糖尿病群と糖尿病患者とで差を認めなかった。安静時 CV_{R-R} は糖尿病患者で低下傾向であり、深呼吸時 CV_{R-R} は糖尿病患者で有意に低下していた。既報に基づき明らかな自律神経機能低下の有

無を足底 ESC 70 μS をカットオフ値として判断したところ、129 例中 69 例が足底 $ESC < 70 \mu S$ であった(表 2)。足底 ESC の低下の有無と併存疾患等との関係性を評価したところ、糖尿病群では有意に高頻度に足底 ESC の低下を認めた。一方で、高血圧症、脂質異常症、心不全、喫煙歴とは有意な関係は認めなかった。

ESC は正常域付近に症例が集中し、低値側に裾を引く非正規分布を示したため、尺度を反転した上で対数変換 [$\ln(ESC_{max} + 10 - ESC)$] を行い解析に用いたところ、反転 log 変換後の手掌 ESC と足底 ESC の比(手掌 ESC/足底 ESC)は糖尿病群で有意に低く ($p = 0.019$)、糖尿病群では手掌 ESC と比較して足底 ESC が低値であることが示唆された。

SAQ-7 の physical limitation (PL) score、angina frequency (AF) score、quality of life (QOL) score および総計である summary score の 4 つの score に対する相関解析の結果(表 3)、糖尿病群では手掌 ESC/足底 ESC 比が AF score, QOL score, summary score と有意な正相関を示した。安静時 CV_{R-R} および深呼吸時 CV_{R-R} /安静時 CV_{R-R} 比は QOL score と有意な正相関を示した。非糖尿病群では ESC および CV_{R-R} の各種指標と有意な相関関係は認めなかった(表 4)。Mann-Whitney の U 検定では中央値は同一であったものの、糖尿病群では非糖尿病群に比べ全体として高値を示した(表 5)。また、糖尿病群において安静時 CV_{R-R} の定価の有無別と比較すると、安静時 CV_{R-R} 低下群 ($CV_{R-R} < 2\%$ 群) では非低下群と比較して AF score, QOL score, summary score の分布が全体として高値を示した(表 6)。

D. 考察

糖尿病患者では心血管自律神経障害 (cardiovascular autonomic neuropathy: CAN) が進行することにより、虚血性心疾患を発症しても典型的な胸部症状を呈しにくくなるとの仮説があり、無症候性心筋虚血の重要な機序の一つと考えられている。本研究では、CAN を含めた糖尿病性自律神経障害を簡便に評価できる指標として CV_{R-R} および SudoScan® による ESC に着目し、狭心症症状との関連を検討した。

まず、自律神経機能評価では、糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して深呼吸時 CV_{R-R} が有意に低値を示し、足底 ESC も低下傾向を認めた。また、反転 log 変換後の手掌 ESC と足底 ESC の比では糖尿病患者において有意な低下を認め、発汗機能障害が手掌よりも足底でより顕著であることが示唆された。糖尿病性神経障害は神経線維長依存性に進行し、下肢末梢から障害が出現することが知られており、本研究結果はその特徴と矛盾しない。

さらに、糖尿病患者では ESC 比 (手掌/足底) が SAQ-7 の AF score、QOL score および Summary score と有意な相関を示し、安静時 CV_{R-R} や CV_{R-R} 比についても QOL score との関連を認めた。一方、非糖尿病患者ではこれらの関連は認められなかった。また、糖尿病患者のうち安静時 CV_{R-R} 低下例では、AF score、QOL score および Summary score が有意に高値であった。SAQ-7 では高スコアほど狭心症症状が少ないことを意味することより、自律神経障害が進行した糖尿病患者ほど虚血症状を自覚しにくい可能性が示唆された。これは、CAN における求心性

神経障害が心筋虚血に伴う疼痛等の侵害情報伝達を障害するという仮説を支持する結果と考えられる。

同様に、糖尿病群では非糖尿病群と比較して SAQ-7 の PL score が有意に高く、他のスコアも高値傾向を示した。一般に糖尿病患者は冠動脈疾患のリスクが高いにもかかわらず、自覚症状は必ずしも強くないことが報告されており、本研究結果もその特徴を反映している可能性がある。すなわち、症状のみを契機とした冠動脈疾患の診断では、糖尿病患者において虚血病変の発見が遅れる危険性がある。

本研究の臨床的意義は、 CV_{R-R} や SudoScan® による ESC が、いずれも短時間かつ非侵襲的に実施可能な検査であり、従来の冠危険因子評価に加えることで、症状に乏しい糖尿病患者の抽出に役立つ可能性を示した点にある。特に足底 ESC の低下や CV_{R-R} 低下を認める糖尿病患者では、自覚症状のみでは冠動脈疾患リスクを過小評価する可能性があり、積極的な虚血評価や画像検査を検討する指標となり得る。

一方、本研究は単施設での横断研究であり、対象症例数、特に糖尿病患者数が限られている。また、症状との関連を評価した研究であり、 CV_{R-R} および ESC が無症候性心筋虚血そのものを予測できるかについては今後の前向き研究による検証が必要である。しかしながら、本研究は糖尿病患者において自律神経機能低下と狭心症症状の乏しさとの関連を示した点で、 CV_{R-R} および ESC を用いた無症候性心筋虚血スクリーニングの有用性を支持する知見が得られたと考えられる。

E. 結論

CV_{R-R} および ESC による自律神経障害評価は、従来の冠動脈リスク因子と併用することで、無症候性心筋虚血の早期発見および予後改善につながる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：あり

“Cases of Silent Myocardial Ischemia Utility of Autonomic Dysfunction Assessment for

Diagnosis”

(第 89 回 日本循環器学会学術集会)

“無症候性心筋虚血の早期発見に向けた自律神経機能評価の有用性”

(第 73 回 日本心臓病学会学術総会)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表 1. 対象患者の背景因子および自律神経機能評価の比較（非糖尿病群 vs. 糖尿病群）

項目	n = 129	非糖尿病群 (n = 88)	糖尿病群 (n = 41)	p 値
年齢 (歳)	66.95 ± 10.02	65.86 ± 10.10	69.27 ± 9.55	0.072
身長 (cm)	164.7 ± 9.6	163.2 ± 9.5	167.8 ± 9.2	0.012
体重 (kg)	66.0 ± 14.8	62.8 ± 13.5	72.8 ± 15.4	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.12 ± 3.81	23.38 ± 3.61	25.70 ± 3.80	0.001
Hb (g/dL)	13.87 ± 1.70	13.70 ± 1.70	14.25 ± 1.66	0.086
Cre (mg/dL)	0.92 ± 0.30	0.85 ± 0.21	1.08 ± 0.39	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	65.2 ± 17.2	68.3 ± 15.6	58.5 ± 18.6	0.002
HDL-C (mg/dL)	52.3 ± 14.7	54.8 ± 15.2	47.0 ± 12.1	0.004
LDL-C (mg/dL)	103.1 ± 38.6	104.2 ± 36.2	100.7 ± 43.7	0.631
TG (mg/dL)	140.7 ± 141.4	123.8 ± 64.4	176.7 ± 229.3	0.116
CK (U/L)	183.9 ± 257.1	200.4 ± 302.1	148.5 ± 105.6	0.288
CK-MB	19.5 ± 23.5	21.3 ± 27.1	15.7 ± 11.6	0.259
HbA1c (%)	6.33 ± 0.98	5.91 ± 0.50	7.20 ± 1.14	<0.001
TSH (μIU/mL)	2.30 ± 2.78	2.30 ± 3.20	2.30 ± 1.70	0.991
Free T3 (pg/mL)	2.56 ± 0.37	2.57 ± 0.39	2.53 ± 0.30	0.553
Free T4 (ng/dL)	1.12 ± 0.21	1.12 ± 0.23	1.13 ± 0.19	0.818
CRP (mg/dL)	0.30 ± 0.53	0.30 ± 0.56	0.29 ± 0.45	0.956
足底 ESC (μS)	61.87 ± 20.01	63.20 ± 20.80	59.08 ± 18.17	0.099
手掌 ESC (μS)	57.71 ± 21.65	57.35 ± 22.36	58.46 ± 20.35	0.969
ESC 比(手掌/足底)	0.958 ± 0.327	0.929 ± 0.340	1.020 ± 0.291	0.075
安静時 CV _{R-R} (%)	2.61 ± 1.87	2.75 ± 1.93	2.31 ± 1.74	0.073
深呼吸時 CV _{R-R} (%)	4.00 ± 2.14	4.24 ± 2.14	3.49 ± 2.06	0.034
QTc (sec)	0.428 ± 0.028	0.426 ± 0.028	0.433 ± 0.029	0.155
ABI	1.12 ± 0.15	1.12 ± 0.16	1.11 ± 0.15	0.606
baPWV (cm/sec)	1672 ± 395	1657 ± 381	1704 ± 426	0.562

表 2. 足底 ESC 低下 (<70 μ S) の有無と患者背景・併存疾患との関連

Variable	足底 ESC ≥ 70 (n=52)	足底 ESC <70 (n=69)	p value
Hypertension	38 (73.1%)	50 (72.5%)	0.94
Dyslipidemia	41 (78.8%)	52 (75.4%)	0.653
Diabetes mellitus	10 (19.2%)	29 (42.0%)	0.0079
Heart failure	6 (11.5%)	6 (8.7%)	0.605
Smoking history	33 (63.5%)	49 (71.0%)	0.379

表 3. 糖尿病患者における SAQ-7 各スコアと自律神経機能指標との相関解析

	相関係数				<i>p</i> value			
	PL score	AF score	QOL score	Summary score	PL score	AF score	QOL score	Summary score
年齢	-0.166	-0.298	-0.234	-0.268	0.381	0.109	0.214	0.151
足底 ESC	-0.126	-0.308	-0.144	-0.271	0.515	0.104	0.455	0.156
手掌 ESC	0.101	-0.037	0.182	0.093	0.601	0.847	0.346	0.63
ESC 差 (手-足)	0.266	0.296	0.356	0.373*	0.163	0.119	0.058	0.046
ESC 比 (手/足)	0.313	0.368*	0.439*	0.450*	0.099	0.05	0.017	0.014
安静時 CV _{R-R} (%)	-0.176	-0.237	-0.384*	-0.338	0.353	0.208	0.036	0.068
深呼吸時 CV _{R-R} (%)	-0.198	-0.206	-0.187	-0.205	0.294	0.274	0.322	0.278
CV _{R-R} 差 (深呼吸-安静)	-0.137	-0.078	0.138	0.067	0.472	0.682	0.466	0.726
CV _{R-R} 比 (深呼吸/安静時)	0.003	0.132	0.386*	0.324	0.986	0.488	0.035	0.081
QTc	0.129	-0.031	-0.062	0.035	0.498	0.872	0.746	0.856

PL, Physical Limitation; AF, Angina Frequency; QOL, Quality of Life.

表 4. 非糖尿病患者における SAQ-7 各スコアと自律神経機能指標との相関解析

	相関係数				<i>p</i> value			
	PL score	AF score	QOL score	Summ ary score	PL score	AF score	QOL score	Summ ary score
年齢	0.124	0.132	0.077	0.192	0.358	0.325	0.566	0.148
足底 ESC	0.151	0.022	0.119	0.017	0.289	0.875	0.4	0.905
手掌 ESC	0.044	-0.01	-0.042	-0.082	0.761	0.944	0.767	0.563
ESC 差 (手-足)	-0.156	-0.077	-0.173	-0.164	0.275	0.586	0.219	0.246
ESC 比 (手/足)	-0.128	-0.116	-0.143	-0.161	0.371	0.413	0.313	0.255
安静時 CV _{R-R} (%)	-0.004	-0.213	0.001	0.006	0.974	0.108	0.997	0.967
深呼吸時 CV _{R-R} (%)	0.076	-0.182	-0.041	-0.05	0.575	0.172	0.759	0.71
CV _{R-R} 差 (深呼吸 -安静)	0.126	-0.084	-0.091	-0.066	0.351	0.531	0.497	0.621
CV _{R-R} 比 (深呼吸 /安静時)	0.127	-0.042	-0.127	-0.089	0.347	0.752	0.344	0.508
QTc	-0.131	-0.043	-0.091	-0.063	0.332	0.749	0.496	0.64

PL, Physical Limitation; AF, Angina Frequency; QOL, Quality of Life.

表 5. SAQ-7 スコアの比較（非糖尿病群 vs. 糖尿病群）

項目	非糖尿病群(n = 88)	糖尿病群 (n = 41)	p 値
SAQ7 PL score	99.99 [83.33–99.99]	99.99 [97.91–99.99]	0.044
SAQ7 AF score	100 [70–100]	100 [90–100]	0.292
SAQ7 QOL score	62.50 [50.00–81.25]	68.75 [50.00–90.63]	0.291
SAQ7 Summary score	80.83 [68.47–91.66]	85.41 [77.29–96.87]	0.078

Data are presented as median [interquartile range].

表 6. 糖尿病患者における安静時 CV_{R-R} 低下の有無別 SAQ-7 スコアの比較

	安静時 CV _{R-R} 低下なし ($\geq 2\%$)	安静時 CV _{R-R} 低下あり ($< 2\%$)	P 値
SAQ7_PL score	75.0 [46.7–100.0]	100.0 [100.0–100.0]	0.157
SAQ_AF score	90.0 [70.0–100.0]	100.0 [100.0–100.0]	0.043
SAQ_QOL score	50.0 [50.0–68.8]	87.5 [62.5–100.0]	0.005
SAQ7_summary score	80.0 [71.5–83.3]	95.8 [82.6–100.0]	0.002

Data are presented as median [interquartile range].