

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	循環病態科学領域 循環病態内科学教育研究分野 氏名 濱舘 美里
(論文題目) Prognostic Impact of Diabetes Mellitus on Clinical Outcomes in Lean Patients with Acute Myocardial Infarction (体重別にみた急性心筋梗塞患者の臨床転帰における糖尿病の影響)	
(内容の要旨：和文で 2,000 字程度) 【背景】 肥満は糖尿病や心血管疾患を合併するだけでなく、生命予後とも関連することが報告されている。一方、急性心筋梗塞 (AMI) を含む心血管疾患患者においては、低体重患者は肥満患者と比較し、糖尿病を含む冠危険因子保有が少ないにもかかわらず、臨床転帰が不良であると報告されている。 本研究の目的は、AMI 患者の臨床転帰に対する糖尿病の影響を BMI で層別化して検討することである。 【方法】 2007 年 1 月から 2017 年 1 月までに弘前大学医学部附属病院に入院し、発症から 24 時間以内に緊急経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を受けた AMI 患者連続 1,282 例を対象とし、後方視的に検討した。入院時 BMI により低体重群 (BMI 18.5 kg/m ² 未満、n=61) と非低体重群 (BMI 18.5 kg/m ² 以上、n=1,221) の 2 群に分類した。主要評価項目は全死亡で、副次評価項目は、心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心不全入院の複合イベント (MACCE) とした。追跡期間の中央値は 3.8 年 (1.7～5.0 年) であった。 【結果】 平均年齢は 66 歳で、1,011 例 (79%) が男性であった。低体重群は、非低体重群と比較して高齢女性が多く、糖尿病を含む冠危険因子の保有率は低かった。 主要および副次評価項目の発生率はいずれも低体重群で有意に多かった (全死亡 : 51% vs 18%、MACCE : 36% vs 18%)。副次評価項目のうち、心血管死および心不全による再入院の頻度は低体重群で有意に多かった (心血管死 : 21% vs 9%、心不全による再入院 : 15% vs 7%)。非低体重群において糖尿病合併例は、非糖尿病合併例と比較して MACCE の発生が有意に多かった。しかし低体重群では、糖尿病合併の有無で MACCE 発生率に有意差を認めなかった。年齢・性別・糖尿病・脂質異常症・高血圧を調整因子として多変量解析を行った結果、年齢と糖尿病は臨床転帰と関係することが示された。年齢は体重別の群分けのいずれでも有意な危険因子であったが、糖尿病は非低体重群でのみ全死亡および MACCE の独立した危険因子であり、低体重群では糖尿病と臨床転帰との関連は認められなかった。 【考察】 本研究において、低体重 AMI 患者は非低体重 AMI 患者と比較して臨床転帰が不良であることが確認された。低体重群で臨床転帰が不良となる原因として、癌や肺炎などの併存疾患が影響している可能性が報告されている。また過剰に存在する脂肪細胞は種々のホルモンを介し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化、交感神経の活性化、インスリン成長因子の調節などに影響し、心血管疾患や糖尿病などの誘因となることも報告されている。一方で、心保護作用を有する脂肪細胞由来のホルモンも存	

在するが、過剰な体脂肪がその心保護作用を抑制する可能性が示唆されている。本研究では肥満の指標として現在広く用いられている BMI を採用したが、BMI は脂肪や筋肉などの体組成を厳密に反映しておらず、脂肪細胞による影響については検討が不十分である可能性がある。

糖尿病は肥満と関連し、さらに心血管疾患発症の危険因子であることが報告されている。また低体重患者は糖尿病などの冠危険因子の保有率が少ないことが報告されている。本研究において、低体重 AMI 患者は糖尿病の有病率が低いにも関わらず、正常体重または肥満 AMI 患者と比較して全死亡および MACCE が多かった。一般に糖尿病患者は非糖尿病患者より短命である。糖尿病患者の死亡リスクは加齢に伴い減少することや、糖尿病の罹病期間の延長が加齢よりも臨床転帰の悪化に強く影響することが報告されている。ある一定の年齢で評価した場合に、若年発症の糖尿病患者では罹病期間が長くなる。高齢糖尿病例から、死亡リスクが高く罹病期間が長い糖尿病例が除外され、結果として生存している高齢糖尿病例は罹病期間の短い低リスク群となった可能性が考えられる。本研究において高齢者が多く含まれた低体重 AMI 患者において、糖尿病が臨床転帰の悪化に有意な影響を及ぼさなかった結果と一致している。また高齢発症の糖尿病では、インスリン抵抗性の機序として、体組成の変化や除脂肪体重の減少、身体活動の低下など、中年発症の糖尿病とは異なる特徴がある可能性が示唆されている。このように糖尿病の罹病期間は臨床転帰と複雑に関連している可能性がある。本研究においては糖尿病の罹病期間のデータは解析に含まれておらず、糖尿病の影響についてはさらなる検討を要する。

【結論】

低体重 AMI 患者は、正常体重または肥満 AMI 患者と比較し臨床転帰が不良であった。糖尿病は、正常体重または肥満 AMI 患者において臨床転帰と関連していたが、低体重 AMI 患者においては関連がないことが示された。