

●一般演題

致死性不整脈予測心電図指標 (Transmural dispersion of repolarization) に及ぼす SGLT2 阻害薬長期投与の影響 — 冠動脈疾患合併糖尿病症例における検討 —

入間ハート病院・防衛医科大学校集中治療部 高瀬 凡平
入間ハート病院 小林友希恵・林 克己・久田 哲也
永田 雅良
防衛医科大学校集中治療部 東村 悠子・眞崎 暢之

要 約

冠動脈疾患合併糖尿病症例において SGLT2 は生命予後を改善し、致死性不整脈指標 (心電図再分極指標) の改善をするとの報告があるが、詳細は不明である。SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジン長期投与の 12 誘導心電図 TDR (Transmural dispersion of repolarization) に及ぼす影響を検討した。

方法：冠動脈疾患合併 2 型糖尿病 20 症例 (77 ± 10 歳) を対象とした。ルセオグリフロジン 2.5 mg を 39 ± 15 ヶ月間連続投与し、前後の 12 誘導心電図から TDR を算出した。TDR は T 波の peak から end まで (Tpe) の持続時間の最大値と最小値の差とした。

結果：ルセオグリフロジン投与により HBA1c は 7.4 ± 0.2 から 6.9 ± 0.2 % に低下した。RR 間隔・QT 時間の変化は認められなかった。TDR はルセオグリフロジン投与により減少が認められた (35 ± 15 vs. 24 ± 14 ms, $p < 0.05$)。

結語：ルセオグリフロジンの長期投与は冠動脈疾患合併糖尿病症例で致死性不整脈作用を抑制する可能性が示唆された。

はじめに

糖尿病治療において、Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、糖尿病症例の予後を改善すると報告されている¹⁾。とくに、冠動脈疾患を含めて心疾患の予後を改善するとされる^{2~6)}。冠動脈疾患を合併した糖尿病症例において、SGLT2 阻害薬には生命予後の改善が期待されている。

これまでの報告で、SGLT2 阻害薬が致死性不整脈予測指標である心電図再分極指標 (QT 指標) を改善するとの報告がある⁷⁾。その機序として心筋脂肪組織の減少、これに伴う心筋線維化等の心筋組織の reverse remodeling が推測されている。

また一方で、非アルコール性脂肪肝 (NASH) が心血管疾患の予後不良をきたすとの報告がある^{8,9)}。さらに、SGLT2 阻害薬が NASH の改善を介して、心血管疾患の予後改善を改善する可能性も考えられる^{2~6)}。

さらに、12 誘導心電図 TDR (Transmural dispersion of repolarization) 指標は、心疾患の致死性不整脈の指標として報告されており、TDR の増加は心疾患の予後に関与するとされている¹⁰⁾。

そこで、本研究では、糖尿病を合併した冠動脈疾患症例において、わが国で開発されたSGLT2阻害薬の一つであるルセオグリフロジン長期投与が、TDRに及ぼす影響を検討することを目的として、後向きコホート研究を実施した。

1 方 法

1) 対 象

2型糖尿病合併冠疾患でルセオグリフロジンを長期投与した53症例から、12誘導心電図の記録が投与前後で記録され、後述する方法でTDRの測定が可能であった20症例(77±10歳)を対象とした。ルセオグリフロジンは1日25mg投与し、39±15月間連続投与した。表1に示した対象症例の合併症・投薬内容を調査した。

2) 測定方法

(1) 生化学検査

ルセオグリフロジン長期投与前後の一般生化学的採血検査を実施した。検査項目は、少なくとも随時血糖、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、 γ グルタミルトランスペプチダーゼ(rGTP)、血小板(PLT)を通常の方法で測定していることを確認し、解析した。

(2) TDR測定法

TDR測定は、12誘導心電図;前胸部誘導から算出することとした。図1に示したように、前胸部誘導の少なくとも4誘導の測定が可能な症例を対象とした。1.6倍拡大鏡を使用し、接線法にてT波の終末を同定し、T波の頂点からT波の終末までの間隔を各々の誘導で盲検測定(Blind measure)した。3心拍の測定値を平均してTpe持続時間(Tpe)とした。各々の12誘導心電図にて、最大Tpe持続時間と最小Tpe持続時間の差をTDRとした。すなわち、 $TDR = T\text{波 peak-end (Tpe) 持続時間 (Max Tpe - Min Tpe)}$ として致死性不整脈予測指標とした。

(3) NASHの判定と重症度指標の測定

本研究では、以下の基準を満たしたとき

表1 Summarized clinical characteristics of the study population (n = 20)

Age (years)	77±10
Male/Female	13/7
Complications or comorbidities	
Hypertension (%)	20 (100%)
Hypercholesterolemia (%)	17 (85%)
Hyperuricemia (%)	4 (20%)
Combination treatment	
Anti-platelet agents (%)	20 (100%)
ARB (%)	19 (95%)
β blocker (%)	15 (75%)
Nitrates (%)	4 (20%)
CCB (%)	19 (95%)
Statin (%)	16 (80%)
Hypoglycemic agents	
Oral Hglats (other than below)	3 (15%)
DPP4	8 (40%)
Insulin therapy	0

Hypertension : >160 mmHg (systolic blood pressure) or >95 mmHg (diastolic blood pressure), hypercholesterolemia : total cholesterol > 220 mg/dL, Hyperuricemia : >7.0 mL/dL, ARB : Angiotensin II Receptor Blocker, CCB : calcium channel blocker, DPP4 : dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, data are expressed as mean ± SD or % in parenthesis

NASHありと判定した。すなわち、①s-AST, s-ALT, rGTP等血液化学的肝機能検査異常値の存在、②非アルコール摂取(アジア基準:男性で<14単位/週, 女性で<7単位/週:1単位は純アルコール換算20g)、③B型およびC型肝炎指標陰性^{8,9)}。

また、NASHの重症度の指標として、FIB-4 Indexが報告されている¹¹⁾。以下の式で、ルセオグリフロジン投与前後でFIB-4 Indexを算出した。

$$\text{FIB-4 Index} = (\text{年齢[歳]} \times \text{ALT[IU/L]} / \text{PLT}[10^9/\text{L}] \times \sqrt{\text{AST[IU/L]}})$$

3) 統計学的検討

各測定指標は、平均±標準偏差で表した。ルセオグリフロジン投与前後で、Paired Student-t検定を実施した。合併症や投薬内容等の定性的2分類でその頻度の検定には χ^2 検定法を実

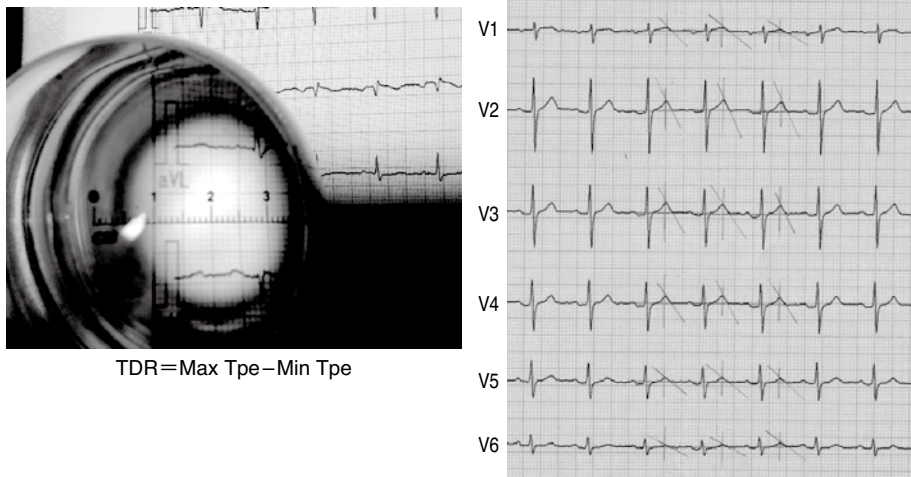


図1 TDR測定法

前胸部誘導Tpe測定, Blind測定, 3心拍平均, 1.6倍拡大鏡使用

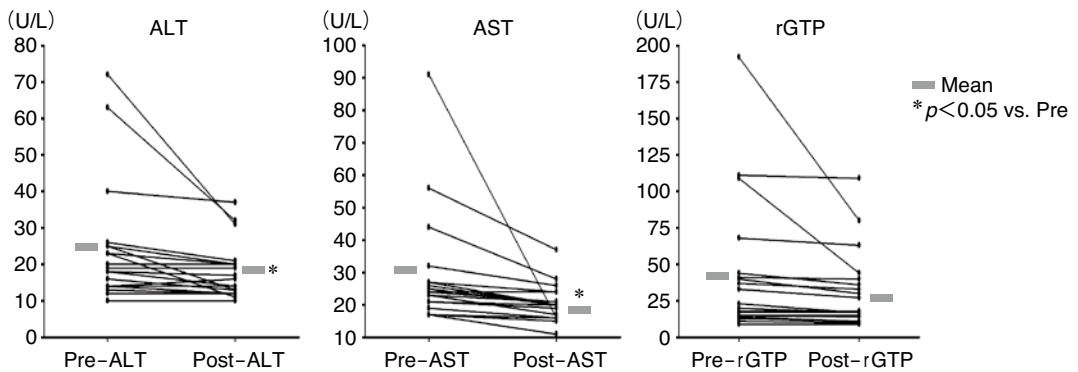


図2 ALT, AST, rGTP：ルセオグリフロジンの影響

施した。相関関係の検討には、ピアソン相関分析を実施した。 $p < 0.05$ を推計学的に有意とした。

2 結果

1) 対象症例の臨床的特徴

表1に対象症例の臨床像のまとめを示した。全症例に高血圧症の合併が認められ、85%の症例に脂質異常症が認められた。全症例に抗血小板薬が処方され、75～95%の症例にスタチン製剤, ARB, β 遮断薬, カルシウム拮抗薬が処方されていた。糖尿病治療に関する本症例群の特

徴は、SGLT2阻害薬以外の経口糖尿病薬の投与頻度が比較的低いことであり、インスリン使用症例はなかった。ルセオグリフロジンの投与期間は既述のごとく平均39ヵ月間であった。

2) ルセオグリフロジンの血糖値および肝機能値に及ぼす影響

ルセオグリフロジンの投与により、随時血糖値は 146 ± 43 から 131 ± 41 mg/dLまで、HbA1cは 7.4 ± 0.2 から $6.9 \pm 0.2\%$ までそれぞれ有意に低下した。ルセオグリフロジン投与のAST, ALT, rGTPに及ぼす影響を図2に示した。ASTは 29 ± 17 から 21 ± 6 U/Lに、ALTは 24 ± 16 から

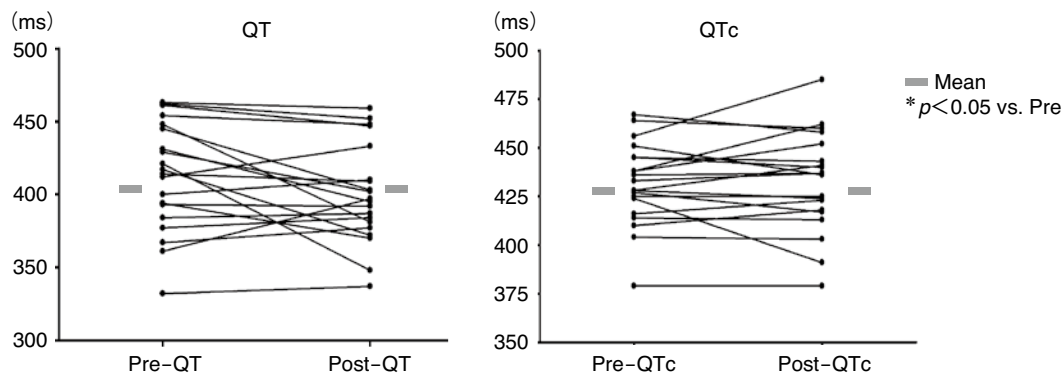


図3 心電図指標：ルセオグリフロジンの影響-1

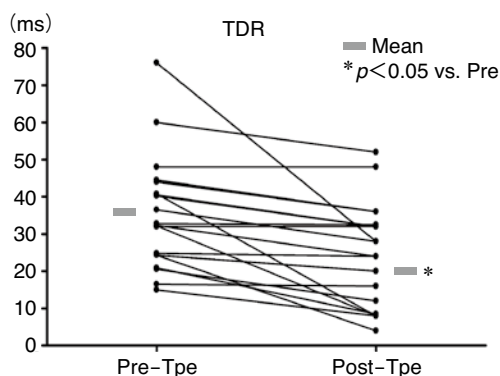


図4 心電図指標：ルセオグリフロジンの影響-2

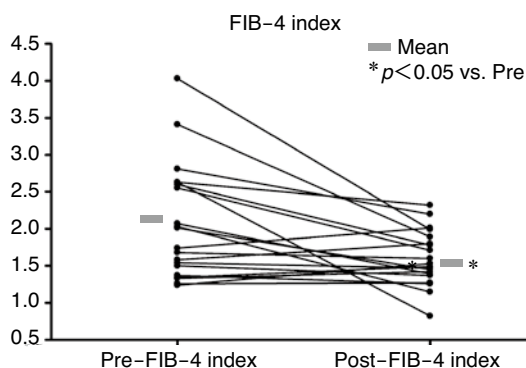


図5 ルセオグリフロジン：FIB-4 indexへの影響

17±7 U/Lにそれぞれ有意に低下したものの、rGTPは42±46から30±26 U/Lへの変化にとどまり、有意差は認められなかった。

3) ルセオグリフロジンの不整脈関連心電図指標に及ぼす影響

ルセオグリフロジンの心電図指標に及ぼす影響を図3, 4に示した。ルセオグリフロジンは心電図のQT指標(QT: 413±37から400±33 ms, QTc: 431±21から432±25 ms, NS)およびRR間隔(928±201から869±192 ms, NS)には影響を及ぼさなかったものの、TDR指標を35±15から24±14 msまで有意に短縮させた(図4)。

4) ルセオグリフロジンのFIB-4 Indexに及ぼす影響

ルセオグリフロジン投与によるFIB-4 Indexに及ぼす影響を図5に示した。ルセオグリフロ

ジンはFIB-4 Indexを2.1±0.8から1.6±0.4まで有意に低下させた。

なお、ルセオグリフロジンによる生化学的指標およびFIB-4 Indexの改善とTDR改善との間に相関傾向は認められるものの、有意ではなかった。

3 考 察

本研究では、NASHの基準を満たす冠動脈疾患合併2型糖尿病患者において、ルセオグリフロジン2.5 mg長期投与の肝機能・致死性不整脈心電図指標(TDR)およびNASH重症度指標であるFIB-4 Indexに及ぼす影響を検討した。その結果、ルセオグリフロジンの連続長期投与(平均39ヵ月間)により肝機能生化学的血清検査指標・FIB-4 Indexの改善にともない致死性不整

脈予測指標であるTDRの改善が認められた。すなわち、ルセオグリフロジンの長期投与は、ALT, ASTおよびFIB-4 Indexを有意に改善するとともにTDRを低下させた。ルセオグリフロジンの長期投与は、催不整脈性を示すQT間隔指標には影響しなかった。

先行研究では、SGLT2阻害薬が、TDR類似の致死性不整脈予測心電図指標であるTpe持続時間やQT/Tpe指標の改善を示したとする報告がある⁷⁾。また、ルセオグリフロジン投与は、催不整脈作用の心電図指標であるQT間隔に影響しなかったとする報告もある¹²⁾。本研究のルセオグリフロジンによるQT間隔やTDR改善効果は、これらの報告に一致するものである。

また、NASHの存在は、新たな心房細動の発症に関与すると報告されている^{13~15)}。さらに、NASHはいくつかの先行研究で、心血管事故の発症頻度を増加させるとされている^{16,17)}。最近の報告では、SGLT2阻害薬は2型糖尿病患者の心疾患事故の頻度を低下させ、予後を改善している^{2~6)}、本研究におけるルセオグリフロジンのNASH重症度指標の改善や致死性不整脈指標であるTDRの改善は、これらの報告におけるSGLT2阻害薬による心血管事故回避の機序の一部を示唆するものと考えられる。

本研究は、後ろ向き観察研究であるので、本結果の解釈や臨床的意義について論じるには限界がある。今後、ルセオグリフロジンを含めたSGLT2阻害薬のNASH重症度指標への影響やTDRのような致死性不整脈予測指標に及ぼす影響を前向き多施設ランダム試験にて検証することが重要と考えられる。本研究結果は、冠動脈合併2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬の有用性を示唆するものであり、将来の研究に向けたpilot studyとして重要であると考えられる。

文 献

- 1) Rao S. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Clinical Practice for Heart Failure Prevention and Treatment: Beyond Type 2 Diabetes. A Narrative Review. *Adv Ther* 2022; 39:845-61. doi: 10.1007/s12325-021-01989-z.
- 2) Elserafy AS, et al. Egyptian Atherosclerosis and Vascular Biology Association Consensus on the Use of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Clin Drug Investig* 2021;41:1027-36. doi: 10.1007/s40261-021-01095-6.
- 3) McMurray JJV, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- 4) Petrie MC, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Heart Failure with and without Diabetes. *JAMA* 2020;323:1353-68. doi: 10.1001/jama.2020.1906.
- 5) Packer M, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
- 6) Zannad F, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Trials. *Lancet* 2020;396:819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
- 7) Duran M, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors as an Add-on Therapy to Metformin on Electrocardiographic Indices of Ventricular Repolarization. *Acta Cardiol Sin* 2020;36:626-32.
- 8) Ballestri S, et al. Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. *Diagnostics(Basel)* 2021;11:98. doi: 10.3390/diagnostics11010098.
- 9) Lee J, et al. Association Between Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis and Coronary Artery Calcification Progression in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2020;10:18323. doi: 10.1038/s41598-020-75266-4.
- 10) Okutucu S, et al. Prolonged Tp-e Interval and Tp-e/QT Correlates Well with Modified Rodnan Skin Severity Score in Patients with Systemic Sclerosis. *Cardiol J* 2016;23:242-9. doi: 10.5603/CJ.a2016.0021.
- 11) Chun HS, et al. Association Between the Severity of Liver Fibrosis and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36: 1703-13. doi: 10.1111/jgh.15387.
- 12) Kumagai Y, et al. Randomized, Controlled, Thorough QT/QTc Study Shows Absence of QT

Symposium : 第58回埼玉不整脈ペーシング研究会

- Prolongation with Luseogliflozin in Healthy Japanese Subjects. *PLoS One* 2015;10:e0139873.
- 13) Jin JL, et al. Liver Fibrosis Scores and Coronary Atherosclerosis: Novel Findings in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Hepatol Int* 2021;15:413-23. doi: 10.1007/s12072-021-10167-w.
 - 14) Kang MK, et al. Association between Atrial Fibrillation and Advanced Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Yonsei Med J* 2020;61:860-7. doi:10.3349/ymj.2020.61.10.860.
 - 15) Käräjämäki AJ, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study). *PLoS One* 2015;10:e0142937. doi:10.1371/journal.pone.0142937.
 - 16) Park HE, et al. The Risk of Atrial Fibrillation in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and a High Hepatic Fibrosis Index. *Sci Rep* 2020;10:5023. doi: 10.1038/s41598-020-61750-4.
 - 17) Akuta N, et al. PNPLA3 Genotype and Fibrosis-4 Index Predict Cardiovascular Diseases of Japanese Patients with Histopathologically-Confirmed NAFLD. *BMC Gastroenterol* 2021;21:434. doi: 10.1186/s12876-021-02020-z.