

論文内容の要旨

**Severity and multiplicity of microvascular complications are associated
with QT interval prolongation in patients with type 2 diabetes**

2型糖尿病患者におけるQT延長と細小血管合併症の重症度と重複度との関連

日本医科大学大学院医学研究科 内科系病態制御腫瘍内科学分野

大学院生 小林 俊介

Journal of Diabetes Investigation 掲載予定

【背景と目的】

心電図の QT 時間は心筋細胞の活動電位持続時間を表し、QT 延長は不整脈の発症や突然死の危険因子であると報告されている。糖尿病患者では一般集団と比較して QT 延長の頻度が高く、QT 延長は 2 型糖尿病患者の全死亡や冠動脈疾患による死亡と関連すると報告されている。また低血糖時に QT が延長すると報告されており、QT 延長による不整脈が糖尿病患者の死亡と関連している可能性が報告されている。このため QT 延長が認められる 2 型糖尿病の特徴を明らかにすることは重要である。大血管障害や細小血管合併症(神経障害、網膜症、腎症)を有する 2 型糖尿病患者では QT 延長が認められることが報告されているが、細小血管合併症の重症度や発症している細小血管合併症の数と QT の関連についての報告はない。このため本研究では 2 型糖尿病患者の QT と臨床背景、特に細小血管合併症の重症度や発症している細小血管障害の数との関連について検討した。

【対象と方法】

2011 年 4 月から 2013 年 3 月までに血糖コントロール不良のため当院の糖尿病内分泌代謝内科に入院となった 2 型糖尿病患者のうち、ケトアシドシス、感染症、心房細動を合併している患者、QT に影響すると考えられる薬剤(抗不整脈薬、抗精神病薬、抗真菌薬、ジギタリス、プロブコール)を内服している患者を除外した 219 名(男性 151 名、女性 68 名)を対象に、心電図補正 QT 時間(以下 QTc)と臨床背景との関連を検討した。QT は 12 誘導心電図の II 誘導の QRS の始まりから T 波の終わりまでを測定した。QTc は Bazett の補正式を用いて計算し、440 msec 以上を延長とした。

細小血管合併症の評価は以下のように行った。神経障害については糖尿病多発神経障害に基づくと思われる自覚症状の有無やアキレス腱反射の低下や消失で診断した。網膜症は眼科医による眼底検査で診断した。腎症はアルブミン尿で診断した。

【結果】

対象の平均 QTc は 430 ± 22 msec (mean \pm SD)であり、35%で QTc 延長が認められた。女性、インスリン治療、糖尿病罹病期間、BMI、収縮期血圧は QTc と有意に関連していた。細小血管合併症の有無と QTc の関連では神経障害 (435 ± 20 vs 424 ± 22 msec, $p = 0.0005$)、網膜症(438 ± 21 vs 427 ± 21 msec, $p = 0.0019$)、腎症(436 ± 24 vs 425 ± 19 msec, $p = 0.0001$)と細小血管合併症を有する群で有意に QTc は長かった。また網膜症、腎症は進行するにつれて QTc が有意に長くなり、細小血管合併症の数が増加するにつれて QTc は延長していった。多変量解析では神経障害、腎症、発症している細小血管合併症の数は QTc と有意に関連していた。

【考察】

本研究から 2 型糖尿病患者における細小血管合併症の進行や細小血管障害の重複度が QT 延長に有意に関連していることが示された。2 型糖尿病患者における QT 延長は突然死や全死亡の危険因子であり、診療においても 2 型糖尿病患者における QT 延長には注意をすべきである。QT が延長している糖尿病患者では QT 延長を起こしうる薬剤の使用を控えることが重要である。また減量や ACE 阻害薬、ARB が QT を短縮させたとの報告もあり、生活指導やこれらの薬剤使用も検討される。低血糖の時に QT が延長し不整脈を起こすとの報告もあり、細小血管合併症の進行し

た糖尿病患者では特に低血糖に注意する必要があると考えられる。

2型糖尿病患者におけるQT延長の機序としては、糖尿病に伴う動脈硬化性変化による心筋の微小梗塞、高血糖によるNO産生低下による心筋イオンチャネルの活動性の変化などが考えられる。NO産生低下は血管内皮機能の低下、酸化ストレスなどを引き起こすが、これらは細小血管合併症の原因でもありQT延長と細小血管障害には共通した病態があると考えられる。

【結論】

2型糖尿病患者においてQTcと細小血管合併症の関連が認められ、神経障害、腎症、発症している細小血管合併症の数はQTcの独立した規定因子であった。これらの結果から進行した細小血管合併症を有する2型糖尿病患者ではQT延長に関連した致死性不整脈の発症、突然死の危険が高いと考えられた。