

## 論文審査の結果の要旨

### 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 2018 年掲載予定

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。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。低血糖時には QT は延長し、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。しかし、2 型糖尿病患者で細小血管合併症（神経障害、網膜症、腎症）と QT 時間の関係についての詳細な報告はない。本研究では 2 型糖尿病患者の QT 時間と臨床背景、特に細小血管合併症の数や重症度との関連について検討した。

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した 219 名（男性 151 名、女性 68 名）の 2 型糖尿病患者を対象に、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 時間は 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、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、腎症はアルブミン尿で診断した。

対象患者の平均 QTc は  $430 \pm 22$  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 と関連していた。細小血管合併症の有無と QTc の関係では神経障害 ( $435 \pm 20$  vs.  $424 \pm 22$  msec,  $p = 0.0005$ )、網膜症 ( $438 \pm 21$  vs.  $427 \pm 21$  msec,  $p = 0.0019$ )、腎症 ( $436 \pm 24$  vs.  $425 \pm 19$  msec,  $p = 0.0001$ ) を有する群で QTc は長かった。

また網膜症、腎症は進行するにつれて QTc が長くなり、細小血管合併症の数が増加するにつれて QTc は延長していた。多変量解析では神経障害、腎症の有無、細小血管合併症の数が QTc と関連していた。

以上より進行した細小血管合併症を有する 2 型糖尿病患者は QT 延長に関連した致死性不整脈の発症、突然死の危険性が高いことが示唆された。

第二次審査では QT 延長について、心臓、自律神経のいずれが関与しているか、血糖によるイオンチャンネルの変化、心筋障害について、多変量解析で網膜症が規定因子とならなかった理由、合併症の組み合わせによる QTc の違い、突然死の危険性、改善する手段などについて質疑された。いずれも過去の報告、ガイドライン、自験例の結果などをふまえて的確な応答を行った。

本論文は 2 型糖尿病患者の診療において細小血管合併症を有する場合には QT 延長に注意を喚起する臨床研究と考えられた。以上より本論文は学位論文として価値あるものと認定した。