

## 4) 糖尿病と虚血性心疾患

木戸病院循環器内科 津田 隆志・山口 利夫  
 木戸病院内科 津田 昌子・千葉 泰子  
 矢田 省吾・浜 斉

## Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease

Takashi TSUDA, Toshio YAMAGUCHI, Akiko TSUDA,  
 Yasuko CHIBA, Shogo YATA and Hitoshi HAMA

*Division of Internal Medicine,  
 Kido Hospital, Niigata, JAPAN.*

Clinical and epidemiologic studies have shown an increased risk of coronary artery disease (CAD) among patients with diabetes mellitus (DM). Hyperglycemia has atherogenic action on the vessel wall due to several mechanisms, which include change of glycosylation and gene expression. Microalbuminuria is not only a prediction of clinical nephropathy but also cardiovascular disease. Insulin resistance has another atherogenic action. Syndrome X is a status related to insulin resistance which includes hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance (IGT), hypertension, hypertriglyceridemia and low HDL cholesteremia. Asymptomatic myocardial ischemia may be commoner in diabetic patients. Exercise testing showed a low exercise capacity in diabetic patients, but false positive rate is high. Dipyridamole loading thallium myocardial scintigraphy is highly sensitive in a detection of CAD in DM. Diabetic patients have more coronary artery disease than nondiabetics, but no more diffuse or inoperable disease.

In medical treatment, the choice of drugs must be determined by the severity of symptom, tolerance of specific side effects, likelihood of adverse effects and presence of coexisting disease.

DM is a strong risk factor for restenosis after PTCA. Compared to non-diabetics, CABG mortality rate in diabetics is consistently higher. Acute myocardial infarction is a major complication of diabetes. In-hospital mortality is approximately doubled in three of four studies which described acute infarction in diabetics.

We conclude that more early blood sugar and risk factor control in IGT is protection of cardiovascular disease.

---

Key words: coronary artery disease, microalbuminuria, hyperinsulinemia, syndrome X, dipyridamole loading thallium myocardial scintigraphy  
 冠動脈疾患, 微量アルブミン尿, 高インスリン血症, シンドローム X, ジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラフィ

---

Reprint requests to: Takashi TSUDA,  
 Division of Internal Medicine, Kido  
 Hospital, Niigata City, 950, JAPAN.

別刷請求先: 〒950 新潟市上木戸5丁目2番1号  
 木戸病院循環器内科 津田隆志

### 1. はじめに

糖尿病は脳梗塞、心筋梗塞などの大血管症のリスクファクターとして極めて重要である。1987年に米国で発表された Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) によると、中年男性の心筋梗塞による死亡率は、高コレステロール、喫煙、拡張期高血圧の3種のリスクファクターが増えるにつれて増加した。しかし、糖尿病患者においては、他にリスクファクターがないにもかかわらず、非糖尿病患者で2種のリスクファクターを有する群と死亡率が同等であった。

今回、糖尿病あるいは耐糖能異常者 (IGT) における動脈硬化症である大血管症の成因について検討する。更に大血管症としての冠動脈疾患の診断と治療について述べる。

### 2. 高血糖による大血管症の促進

糖尿病患者では、非糖尿病患者に比し、動脈硬化がより早く、より高度に伸展してくることが知られている。高血糖それ自体が大血管症合併の原因になる証拠として、① 大血管症の重症度と血糖管理状況が相関する、② IDDM, NIDDM いずれにおいても同等の大血管症が発症する、③ 高血糖にした豚機能正常動物においても、大血管症があらわれる、などが挙げられている。

高血糖が細胞機能、臓器機能に異常を惹起する最初の生化学反応として、ポリオール経路活性化、糖化反応、

protein kinase C 活性化、遺伝子発現の変化などが研究されている。図1に示す如く、高血糖が遺伝因子、環境因子の影響を受けて、一連の変化を遂げて糖尿病の典型的な合併症である細小血管症、更には大血管症へと伸展すると考えられている。したがって細小血管症のある時期より大血管症が伸展することとなる。

網膜症や蛋白尿の程度の強いものでは、虚血性心疾患、脳血管疾患による死亡率が高く、従来より糖尿病細小血管症と大血管症の間に相関があることが示唆されてきた。Mogensen<sup>1)</sup> は NIDDM の患者において、微量アルブミン尿の存在が腎症伸展への危険因子となり、更には大血管症による死亡の予測因子となることを報告している。私達<sup>2)</sup> も胸痛を認めない NIDDM の患者において、微量アルブミン尿の存在を認めると、虚血性心疾患の頻度が有意に増加することを報告している。

### 3. 耐糖能異常とシンドローム X

1988年に Reaven ら<sup>3)</sup> は、インスリン抵抗性を基盤として耐糖能異常、高血圧、高トリグリセライド血症、低 HDL 血症、高インスリン血症が合併し、動脈硬化症に伸展するという仮説を発表した。高血圧合併に関しては、高インスリン血症が重要な意義を有している。インスリンは腎尿細管に作用して水の再吸収を促進して、水の体内貯留を起こし高血圧を招く。さらに、インスリンにより交感神経系の緊張の増加を生じ、また血管平滑筋細胞の Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> 交換反応を促進して血管の収縮性を

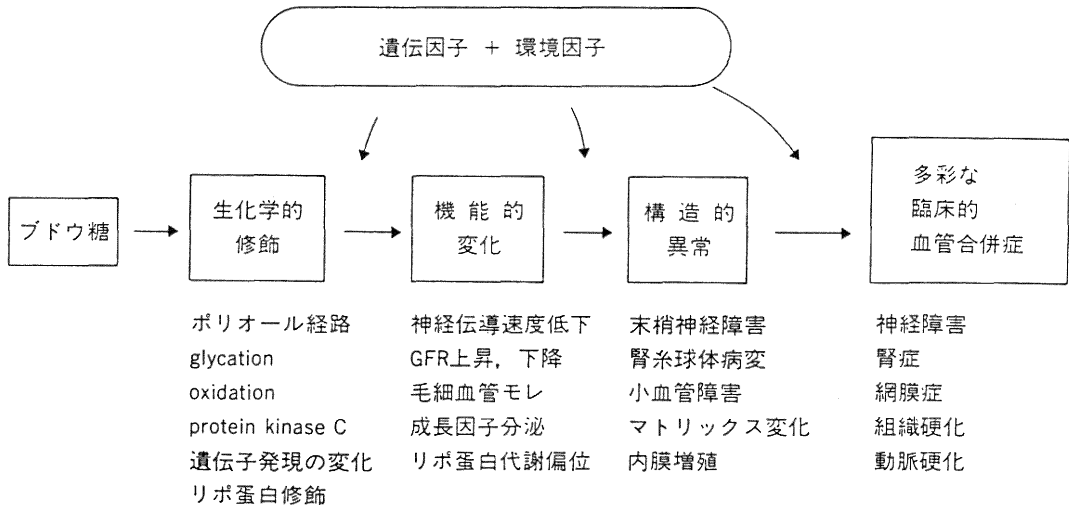


図1 高血糖が細胞・臓器機能に異常を惹起する生化学反応

高めることにより昇圧作用を示すといわれている。インスリン抵抗性の発症要因としては、遺伝的素因が大であるが、過食に伴う肥満や運動不足などの後天的要因によっても生じることが知られている。

日本でも耐糖能異常者のうち、かなりの部分がシンドロームXに類似した病態であることが確認されている。1989年にKaplanらは、耐糖能低下、高トリグリセライド血症、高血圧、上半身肥満の4つの危険因子を合併する病態をdeadly quartetとして提唱した。危険因子が重複して相乗的に虚血性心疾患の発症を促進してくる病態であり、病態の共通する背景はインスリン抵抗性である。上半身肥満というのは、内臓脂肪型肥満ともよばれ腹腔内内臓脂肪の蓄積が特徴と考えられており、虚血性心疾患を合併しやすいことが知られている。

耐糖能異常者におけるインスリン分泌はheterogenousであり、確実な糖尿病で認められる低インスリン血症から、単純肥満者で認められる高インスリン血症まで幅広く分布している(図2)。この内、高インスリン血症の群の中にシンドロームXなる病態が認められるため、冠動脈疾患合併の早期診断が必要となる。

#### 4. 糖尿病における冠動脈疾患の診断

##### ① トレッドミル運動負荷試験

糖尿病患者における冠動脈疾患を早期に診断し治療することが必要であるが、糖尿病患者には無痛性の心筋虚血が多く、その早期診断を困難にしている。運動負荷心電図は日常臨床で最も多用される冠動脈疾患の非侵襲的検査法であり、トレッドミル負荷試験は十分な負荷が自然な労作に近い運動で比較的容易に得られる。糖尿病患者は非糖尿病患者に比し陽性率は高い(20%~30%)が、偽陽性率も高い(40%)のが問題である。有意狭窄を有する群では有意狭窄を有さない群に比較して、明らかに運動耐容能が低いとの報告が多い。

##### ② ジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラフィ

トレッドミル負荷試験の偽陽性を減少させる方法として心筋シンチグラフィの利用がある。糖尿病患者では時々、十分な運動負荷が困難な症例があり、ジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラフィが用いられている。私達<sup>4)</sup>の検討では、狭心症や心筋梗塞の既往のない糖尿病患者44例(平均年齢62歳)にジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラフィを施行し、21例(48%)に虚血所見を認めた。2例は2枝病変、19例は1枝病変を疑う所見であった。ジピリダモール負荷試験により、症状出現7例

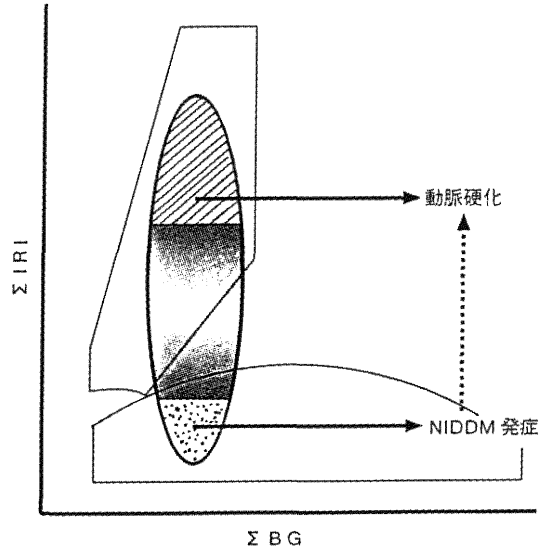


図2 IGTにおけるインスリン反応と動脈硬化および糖尿病発症

(胸痛3例)、ST低下11例に認めたが、いずれも心筋虚血の指標となりえなかった。また、ジピリダモールの拮抗薬であるアミノフィリン使用は1例であり、本試験は安全に施行できる。

##### ③ 冠動脈造影

一般に、糖尿病患者の冠動脈病変の特徴としては、より重篤で、末梢まで及ぶびまん性病変が多いとされている。これを支持する報告もあるが、否定する報告も少なくない。これらの異なった報告の原因としては、①対象としての糖尿病患者の重症度(細小血管症の程度、発症からの期間など)が一定していない、②冠危険因子の関与が一定していないなどが考えられます。また糖尿病の程度が軽いにも拘らず、冠動脈硬化が進行している症例は、高インスリン血症を伴ったシンドロームXの関与を検討する必要がある。

#### 5. 糖尿病における虚血性心疾患の治療

##### ① 薬物療法

亜硝酸剤、β遮断剤、Ca拮抗剤が虚血性心疾患治療の3本柱であるが、糖尿病患者においては症状の重症度、合併症の存在、副作用等を考慮しながら薬剤の選択をしなければならない。また、インスリン感受性や脂質代謝への影響も考慮する必要がある。

## ② 経皮的冠動脈形成術 (PTCA)

糖尿病患者に対する PTCA についての初期成績、遠隔成績の報告は少ない。糖尿病は PTCA 後早期閉塞を起こす因子のひとつと考えられ、糖尿病合併例が有意に再狭窄率が高率であった。PTCA 後も厳重な血糖管理が必要である。

## ③ 冠動脈バイパス術 (CABG)

CABG については、糖尿病合併例はバイパス枝数が多く、短期ならびに長期予後ともに悪かった。

## ④ 急性心筋梗塞の治療

糖尿病患者の心筋梗塞はいくつの特徴がある。① 女性例、若年例が比較的多く、② 冠動脈硬化がより高度かつより慢性の傾向があり、③ 無痛性、無症候例の頻度が高く、④ 重症例が多くて急性期の死亡率が高く、⑤ 長期予後もより不良で再発率も高いなどである。急性期、また回復後にインスリン必要量が変化するので注意する必要がある。

## 7. ま と め

糖尿病患者における、虚血性心疾患発症の成因、冠動脈疾患の診断と治療について述べた。

① 糖尿病患者では、高血糖が動脈硬化に促進的に働く。更に微量アルブミン尿を合併する段階になると、冠動脈疾患を始めとする心血管障害が多く合併する。また、インスリン抵抗性を共通の病因として生じるシンドローム X は、動脈硬化を伸展させる。

② 糖尿病患者の冠動脈病変の検出には、ジピリダモール負荷心筋シンチが有用である。冠動脈造影所見は糖尿

病非合併例と比較して有意差を認めなかった。

③ 糖尿病患者の PTCA では再狭窄率が高率であり、CABG ではバイパス枝数が多く、短期及び長期予後共に悪い。糖尿病患者の急性心筋梗塞は、重症例が多くて急性期の死亡率が高く、長期の予後も悪い。

以上より、耐糖能異常 (IGT) の段階からの動脈硬化合併を予防する血糖管理と冠動脈疾患の早期診断が必要である。

## 参 考 文 献

- 1) **Mogensen, C.E.:** Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Eng. J. Med.*, **310**: 356~360, 1984.
- 2) **Ishiguro, J., Tsuda, T., Izumi, T., Ito, S. and Shibata, A.:** Diabetic albuminuria and ischemic heart disease. *Cardiovascular disease in diabetes*. 53~59, 1992.
- 3) **Reaven, G.M.:** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, **37**: 1595, 1988.
- 4) 津田隆志, 浜 齊, 津田晶子, 矢田省吾, 三谷 享, 粟津原淳: 糖尿病症例におけるジピリダモール負荷心筋 SPECT について, 第15回新潟核医学懇話会記録集: 38~42, 1993.

司会 ありがとうございます。引き続きまして、糖尿腎症について第二内科の鈴木先生お願い致します。