

図1 経食道心エコーによる左心耳内血栓  
左心耳内に血栓を認める。心房細動あり。

また心房細動の除細動も心腔内血栓が存在する場合は、抗凝固療法を先に行い血栓消失を確認した後に施行する。

#### b. 奇異性脳梗塞

##### 1) 原因、頻度

奇異性脳塞栓症とは、静脈または右房内に存在する血栓が右左シャントを経て、動脈側に流入し塞栓症を起こすものと定義される。奇異性脳塞栓症の原因としては、卵円孔開存(patent foramen ovale)、心房中隔欠損症、肺動静脈瘻などがあげられるが(表1)、なかでも卵円孔開存の頻度が高く、欧米では原因不明の脳梗塞の約半数に卵円孔開存が存在し<sup>8)</sup>、脳塞栓症の約1.8-12.8%に伴うこと<sup>9)</sup>、特に若年者無症候性脳梗塞の原因として高頻度を占めることなどが報告されている。また、現在のところ糖尿病と奇異性脳塞栓症を直接関連づける報告はみられないが、尿蛋白陽性の糖尿病患者において血清蛋白低下、凝固能亢進ならびに線溶系低下に伴う深部下肢静脈血栓症は日常遭遇するケースであり、そのような症例においては肺塞栓症のみならず奇異性脳塞栓症の発症に注意を要する。

また発症は突発的なことが多い。スポーツ、排便時、咳などのValsalva負荷のかかる状態でも発症するが、Valsalva負荷のかからない状態でも発症し得る。

##### 2) 経食道心エコーの適応、実際

原因不明の脳梗塞があり右左シャントが疑われる際に施行する。まずはカラードプラ法により右左短絡を検索する。その際Valsalva負荷も試みる。しかしながらカラードプラ法ではシャント部位を直接観察する必要があるため、必ずしも感度が高いといえない。そこで現在は微小気泡を用いたコントラストエコー法の有用性が注目されている。Valsalva負荷時に生食9mlと空気1mlを攪拌したものを右肘正中静脈にボラス注入し、3心拍以内に5個以上の微小気泡を左房内に認めた場合を卵円孔開存と診断する。この際Valsalva負荷をかけずにコントラストエコー法を施行したものをコントロールとし、コントロールと比し差がない場合は陰性として扱い、4心拍以上経過後に微小気泡を認める場合は肺動静脈瘻を疑う<sup>8)</sup>。

### 3) 治 療

根本的な治療としては卵円孔の閉鎖術がある。開胸下で直接卵円孔を閉鎖する方法のほかに経カテーテル閉鎖術が試みられている。現在日本国内ではあまり行われていないが欧米では広く施行され良好な成績を示している。

内科的治療としては、ワーファリンによる抗凝固療法が中心であり、アスピリンより再発率を抑制する。経過観察時には塞栓源である静脈血栓症の検索も同時に行う。

#### c. 大動脈病変

##### 1) 原因, 頻度

脳梗塞の原因となり得る大動脈病変を表1に示す。

経食道エコーにより大動脈弓部の壁構造の詳細な観察が可能となり、同部位の脳梗塞の塞栓源としての重要性が指摘され始め、なかでも高齢者における大動脈のアテローム硬化性病変を伴う脳梗塞が注目されている<sup>10)</sup>。4mm以上のプラークが脳梗塞の独立した危険因子とされており、脳梗塞発症症例の多数のretrospective studyにおいて、脳梗塞発症群は大動脈弓部の4mm以上のプラークを14.4-33%の症例で認め、コントロール群の2-13%に比し有意に高頻度と報告されている。またprospective studyにおいても4mm以上のプラークが脳梗塞発症、再発の予知因子であることが示されている。またその性状では潰瘍化の有無は危険度に影響を与えず可動性を有すること、石灰化を有さないことの順に脳梗塞の危険度を増加するとされている<sup>11)</sup>。

清水らによると、慢性期虚血性脳血管障害患者に対し頸動脈エコーおよび経食道エコーを施行したところ、大動脈中膜内膜肥厚は頸動脈肥厚と相関しており、年齢、男性、喫煙が危険因子となるも糖尿病は大動脈硬化の独立した危険因子になり得ていない<sup>12)</sup>。

欧米の疫学研究でも収縮期血圧が大動脈動脈硬化性プラークの危険因子となるものの糖尿病はなり得ていない<sup>13)</sup>。しかしながら国内でも、糖尿病を伴う症例の大動脈動脈硬化性プラークを起源とする脳梗塞に関する症例報告が散見さ

れる。また従来から多数報告されている糖尿病の大血管障害として、頸動脈プラークと大動脈動脈硬化性プラークの相関が国内外で報告されていることから<sup>12,14)</sup>、糖尿病患者における大動脈動脈硬化性プラークの存在が示唆され、更にはそれを誘因とする脳梗塞発症に対し今後更なる注目を要する。

##### 2) 経食道エコーの適応, 実際

原則として原因不明の脳梗塞に対しては、大動脈動脈硬化性プラークも鑑別診断に含め経食道エコーを施行する。また頭部CTまたはMRIにて脳梗塞を認めつつ胸部X線写真で石灰化が著しい症例、胸部CTで大動脈動脈硬化性プラークが示唆される症例、頸動脈エコーにて頸動脈肥厚の著しい症例に対しても経食道エコーの適応を検討する。ただし頸動脈肥厚を伴わずに大動脈アテローム硬化を有する症例に遭遇することも多いため、慎重に適応を検討する。またblind zoneである遠位上行大動脈と近位弓部大動脈の所見を補足するため胸部CT検査を施行する。

心房細動を有する症例においても大動脈動脈硬化性プラークが高率に存在し、心腔内血栓とは独立して脳梗塞の原因となることが示されており<sup>15)</sup>、塞栓源の検索を目的として経食道心エコーを施行する際には必ず大動脈部も観察する(図2)。

### 3) 治 療

治療は血小板剤を投与する。

### 3. 禁忌と合併症

#### a. 禁 忌

①食道狭窄, ②食道裂孔, ③食道穿孔, ④食道憩室などは、経食道エコー法施行の禁忌となる。

#### b. 相対的禁忌

①食道静脈瘤, ②上部消化管出血, ③上部消化管手術直後, ④原因不明の嚥下困難, ⑤胸部外傷など、リスクと経食道エコーを施行することで得られる有用性を照らし合わせて適応を判断する。

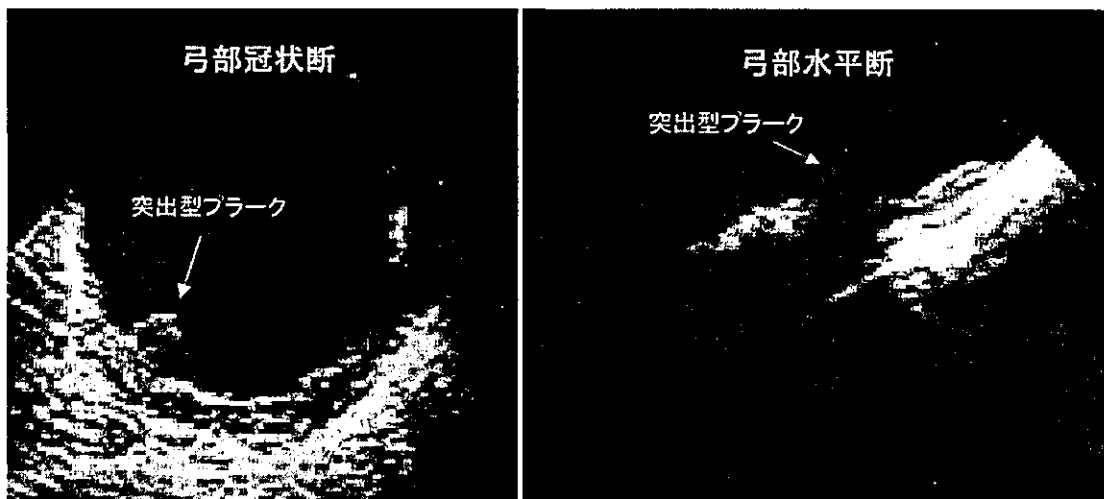


図2 経食道心エコーによる大動脈弓部突出型プラーク  
大動脈弓部の突出型プラークを認める。潰瘍および石灰化は伴わない。

### c. 合併症

最も高頻度に遭遇する合併症は、プローブに耐えられず検査中止となるケースである。その他の合併症としては気管支痙攣、嘔吐、不整脈、出血などである。

### おわりに

脳梗塞の塞栓源検索を目的とした経食道(心)

エコーの臨床応用を糖尿病症例の特徴を交えて紹介した。急性期の施行はもちろんのこと、糖尿病患者の特徴である直接生命予後には影響しないものの、明らかに患者のQOLを低下させる中小の脳梗塞の予測または早期の病態把握においても積極的に臨床の場で利用されることが期待される。

### ■ 文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向・厚生指標、特集・第38巻，1991。
- 2) 坂本信夫ほか：アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1981-1990年の10年間，11648名での検討—。糖尿病 39: 221-236, 1996。
- 3) Kannel WB, et al: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 241: 2035-2038, 1979。
- 4) Asinger EW, et al: Cardiogenic brain embolism. The second report of the cerebral embolism task force. Arch Neurol 46: 727-743, 1989。
- 5) Cerebral Embolism Task Force: Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 43: 71-84, 1986。
- 6) No authors listed: ELAT study(embolism in left atrial thrombi): baseline clinical and echocardiographic data. Cardiology 86: 457-463, 1995。
- 7) 半田伸夫ほか：超音波法による加齢と脳循環の評価。総合臨牀 40: 1931-1936, 1991。
- 8) Homma S, et al: Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A bi-plane transesophageal echocardiographic study. Stroke 25: 582-586, 1994。
- 9) Gautier JC, et al: Paradoxical cerebral embolism with a patent foramen ovale. Cerebrovasc Dis 1: 193-202, 1991。
- 10) Amarenco P, et al: The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Engl J Med 326: 221-225, 1992。
- 11) Cohen A, et al: Aortic plaque morphology and vascular events: a follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS investigators French Study of Aortic Plaque in Stroke. Circulation 96: 3838-3841, 1997。
- 12) 清水義臣ほか：頸動脈及び胸部大動脈動脈硬化病変の相互関連：超音波法による脳梗塞症例での検

討. 第24回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集, 日本高血圧学会, 52, 2001.

- 13) Agmon Y, et al: Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis. A population-based study. *Circulation* 102: 2087-2093, 2000.
- 14) Kallikazaros IE, et al: Closed relation between carotid and ascending aortic atherosclerosis in cardiac patients. *Circulation* 102(19 Suppl 3): III263-268, 2000.
- 15) Blackshear JL, et al: Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 30: 834-840, 1999.

## C. 糖尿病の疫学・病態・診断学の進歩

### 画像検査

## 頸動脈エコー検査の糖尿病診療における有用性

Clinical usefulness of echo-tomography of carotid artery

山崎義光 片上直人

**Key words** : 内膜中膜複合体, IMT, プラーク, 早期動脈硬化

### はじめに

頸動脈エコー検査は、血管の壁内、表面、内腔の状態から動脈硬化を視覚的かつ定量的にとらえる方法で、非侵襲的なため、特にスクリーニングに適している。頸動脈における動脈硬化性病変は、脳血管障害や冠動脈疾患との関係が深いことも明らかにされているため、頸動脈エコー検査は欧米を中心として動脈硬化診断のツールとして汎用されている。我が国でも平成13年度より、労災保険検診の生活習慣病対策の一環として、高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満を有する人やその前段階と考えられる人の二次健康診断項目として頸動脈エコー検査が取り上げられるようになった<sup>1)</sup>。本稿では、糖尿病患者に高頻度に認められる頸動脈早期動脈硬化病変の評価法に関する知見を中心として述べる。

### 1. 検査機器と検査方法

超音波断層装置は、7.5MHz以上の中心周波数のリニア型プローブを有するものを使用することにより高解像度(距離分解能0.1mm)を得ることができる。横断像で総頸動脈起始部から頸動脈洞、内、外頸動脈にかけて走査した後、前斜位、側面、後斜位の各縦断像で病変を観察する。引き続き椎骨動脈を観察する。断層画像

により血管走行、血管径、血管壁厚、血管壁病変性状、血管内腔面性状などを観察し、ドプラ所見により総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈の最高流速、平均流速、最低流速などを測定する。どの指標にも一長一短があり、測定する対象、疾患により用いる指標が異なる。いまだ一定の指標は決定されておらず、現在、厚生労働省循環器委託研究班会議を中心にガイドライン(案)の作成が進行中である。測定の手技・計測方法については、早期動脈硬化研究会のホームページを参照していただきたい(<http://www.imt-ca.com>)。

#### a. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)

血管壁は、血管内腔側の1層の低エコー輝度部分と、その外の高エコー輝度層の2層構造として解析される。内腔側の低エコー輝度部分は内膜中膜複合体といわれ、外膜を除いた血管壁に相当する。糖尿病患者や高脂血症患者では、頸動脈壁は比較的均一に肥厚することが多く、IMTの測定は定量的な早期動脈硬化病変の指標としてその有用性が確定しつつある。

IMTの計測は、総頸動脈(common carotid)から頸動脈分岐部(bifurcation)、内頸動脈(internal carotid)の3縦断面の皮膚に対する近位壁および遠位壁で行う。ガイドライン(案)ではプラークを含めた最も厚い部分のIMTを指標とし、

総頸動脈 (IMT-Cmax), 頸動脈洞 (IMT-Bmax), 内頸動脈 (IMT-Imax)のうち最も大きい値を代表値(max-IMT)として用いる。また, 総頸動脈での最大肥厚部を中心として中枢側および遠位側1cmの計3ポイントの平均肥厚度を求めてmean-IMTとする。

#### b. Plaque score (PS)

分岐部を基準として15mmずつ頸動脈を4区画に区分し, 各区画での1.1mm以上のIMTの左右頸動脈両方での総和をplaque score (PS)とする。またIMT 1.1mm以上の数の総和をplaque number (PN)と呼ぶこともある<sup>2)</sup>。

#### c. プラークの性状診断

プラークの表面性状は平滑か不規則か, 潰瘍形成があるかを評価する。組織性状はその輝度分布が均質か不均質かの2つとエコー輝度から低, 等, 高の3つの組み合わせで表現されることが多い。病理との対比において粥腫の破綻やプラーク内出血は均質の低エコー輝度病変であることが多く, 低エコー輝度病変が脳血管障害の独立した危険因子であることが示されている<sup>3)</sup>。

## 2. 耐糖能異常者の頸動脈肥厚度

著者らは104例の健常例の観察より, IMTが10歳代より70歳代まで加齢とともにほぼ直線的に増加し, その肥厚度は1.1mmを超えないこと, 糖尿病患者では同年代の健常人に比し著明にIMTが増加することを認めている<sup>4)</sup>。1型糖尿病患児では, 既に10歳代から非糖尿病の同世代に比し有意にIMTが大きく, 2型糖尿病患者では, 30歳以上の年代で非糖尿病患者に比べ著しくIMTが大である。また, 耐糖能異常者でも同年代の糖尿病患者とほぼ同等にIMTの上昇を認めている<sup>5)</sup>。

## 3. 頸動脈肥厚の危険因子

#### a. 古典的危険因子

耐糖能異常者におけるIMTの危険因子として, 空腹時血糖値, 食後血糖値, 空腹時インスリン値, 食後インスリン値, HbA1c値など種々報告されている<sup>16)</sup>。冠動脈疾患の危険因子とさ

れるインスリン抵抗性/高インスリン血症がIMTの危険因子であることを示す報告がある<sup>7)</sup>。更に2型糖尿病患者において, Lp(a), small dense LDL,  $\beta$  トロンボグロブリン, 血小板第4因子, 細胞接着因子VCAM-1などがIMT増加に関与するとの報告がある<sup>8-11)</sup>。身体活動の低下, 喫煙歴, cytomegalovirusの抗体価, 閉経などがIMTを促進するとの報告もある。

#### b. 遺伝因子

糖尿病患者でACE遺伝子D/DおよびD/I型を示す症例では, 頸動脈壁が有意に肥厚しているとの報告がある<sup>12)</sup>。2型糖尿病患者において, 凝固線溶系にかかわるPAI-1遺伝子, 酸化ストレスにかかわるNADPH oxidase, ホモシスチン代謝にかかわるmethylenetetrahydrofolate reductase遺伝子の多型とIMTの関連性を見いだしている<sup>13,14)</sup>。長寿命症例にみられるミトコンドリア遺伝子多型が日本人2型糖尿病のIMT肥厚に関与するとの報告がある<sup>15)</sup>。

## 4. 動脈硬化症との関連性

#### a. 冠動脈疾患

Hultheらは, 頸動脈球部の壁肥厚度とCAGで検索された冠動脈硬化は強い相関を示すことを報告した<sup>16)</sup>。小杉らは, CAG上の狭窄を示した分枝数と頸動脈壁最大肥厚度やプラークの高さが強く相関することを報告している。著者らの検討では, IMT 1.1mm未満群でECG上の心筋虚血の所見をほとんど認めなかったが, IMT 1.1mm以上群では10%に認めた<sup>5)</sup>。これらの事実は, IMTの進展度と冠動脈の動脈硬化所見とが密接な関連性を有することを示している。

#### b. 脳梗塞

著者らは糖尿病症例におけるMRI上のラクナ梗塞像とIMTとの関連性を検討し, IMTが0.9-1.1mmの症例に比較して1.1mm以上の症例では, 梗塞像の出現率の著しい増加を認めた(図1)。無症候性脳梗塞例のIMT(1.70±0.7mm)は, 脳梗塞像を認めない糖尿病患者のIMT(1.36±0.45mm)に比し有意に大きく, 脳梗塞を示した群のIMT(1.92±0.75mm)は更に大であった<sup>17)</sup>。

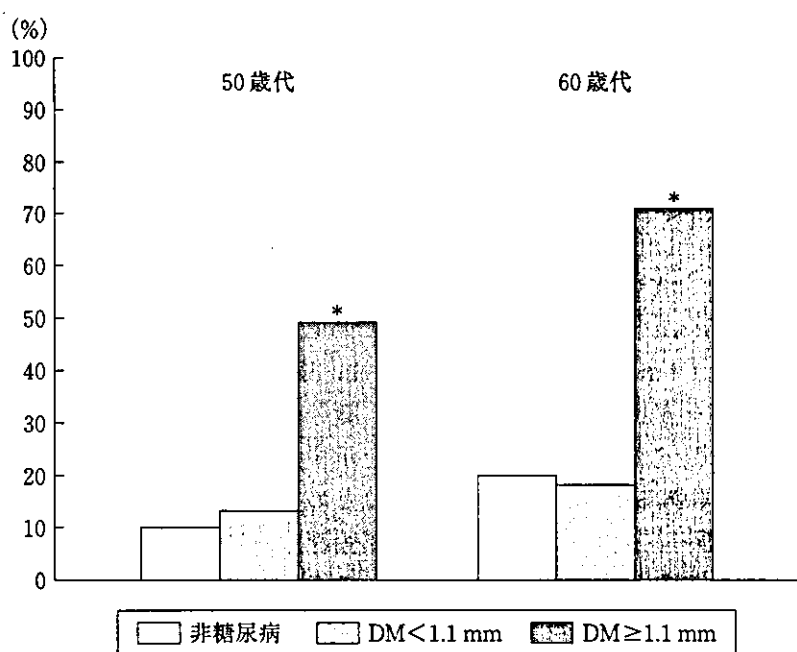


図1 無症候性脳梗塞を示す年代別頻度

50歳代, 60歳代の健常人, 早期動脈硬化病変の有無(IMTが1.1mm未満・以上)別の糖尿病患者の無症候性脳梗塞の頻度.

\* $p < 0.05$

Hougakuらは, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症など動脈硬化の危険因子を有する者を対象とする検討で, PSが高い症例あるいは高度な狭窄や潰瘍病変を示す症例に無症候性脳梗塞が高頻度に見られることを示した<sup>18)</sup>.

#### c. 動脈硬化症の予測指標としてのIMT

O'Learyらは, 5,858人の高齢者を対象にIMTを計測し, 以後6.2年の心血管イベント発生との関連性を検索し, IMTが高いほど心筋梗塞および脳卒中の発症率が高いことを報告した<sup>19)</sup>(図2). 著者らも, IMTの3年間の経年変化を観察し, IMT初回計測値が冠動脈硬化症発症のodds比6.9と極めて強い予測因子であることを見いだしている<sup>20)</sup>. Handaらは, 1つ以上の動脈硬化危険因子を有する214例を平均16カ月観察し, 新規の脳梗塞発症の予測因子として, 頸動脈の高度な閉塞と潰瘍病変が重要であることを示した<sup>3)</sup>.

### 5. IMTの経年変化

著者らは, 287例の日本人2型糖尿病のIMTを平均3年間経年観察し, 抗血小板剤非投与時

の年平均進展率は, 0.03mmであること, IMT初回計測値に強く正相関を示し加速度的に進展する可能性を報告した. 年平均進展率がHbA1cの観察期間の平均値と有意に正相関することから, 厳格な血糖管理によりその進展を抑制し得る可能性も報告した<sup>20)</sup>. またSalonenらは, LDLコレステロールが高くなるにつれ, IMTの年平均進展率が大きくなることを報告している<sup>21)</sup>.

### 6. IMTに対する治療効果

#### a. 糖尿病の治療

著者らは, 2型糖尿病患者のIMTの経年変化を平均3年間観察し, 1日1-2回中間型インスリン注射群でIMTの進展が最大であり, SU剤治療群, 強化インスリン療法群では, IMTの進展が半減することを認めた. また,  $\alpha$ GI剤をSU剤投与群に追加するとIMTの進展をほぼ阻止し得ることも見いだし, IMT進展抑制に対して食後血糖上昇抑制が極めて有効であることを示した. また, Minamikawaらは, インスリン抵抗性改善剤が2型糖尿病患者の早期動脈硬化病変進展抑制に有効であることを示した<sup>22)</sup>. 一

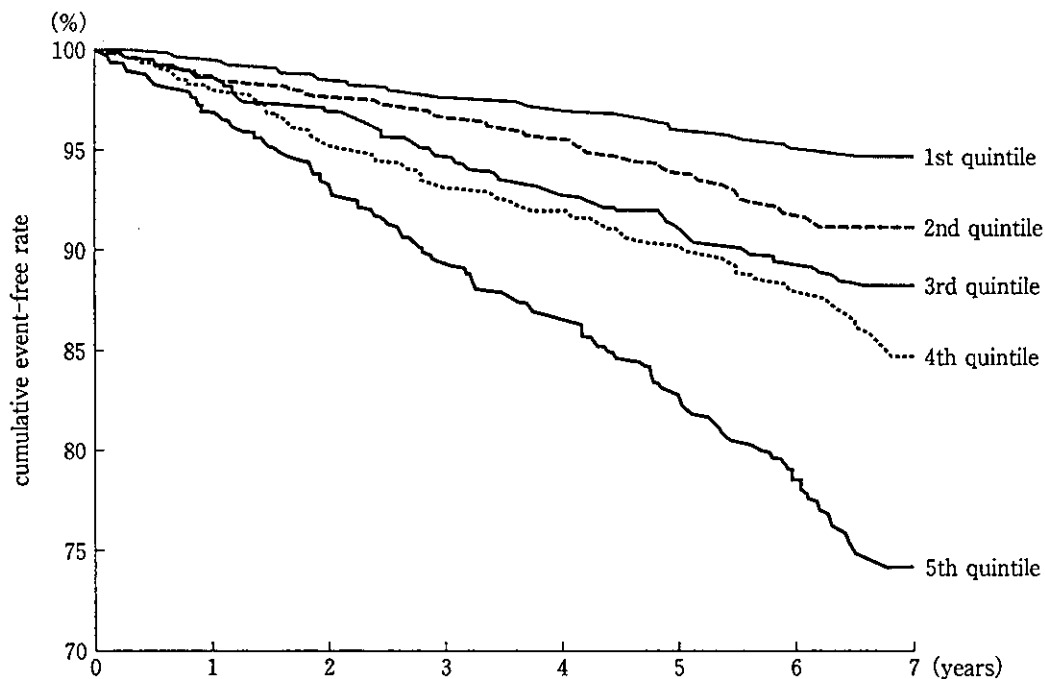


図2 高齢者における頸動脈肥厚度と心血管死  
頸動脈肥厚度を軽微なもの(1st quintile)から重度なもの(5th quintile)の5段階までに分け、7年間の生存率の変化を観察した。

方 EDIC Study では、DCCT コホートの IMT を計測し、強化インスリン療法や HbA1c 値と関連性を認めなかったと報告している。

#### b. 抗血小板剤

糖尿病患者頸動脈の壁肥厚度やプラーク病変に関して、抗血小板剤がその進展を有意に抑制し得ることを示す報告がある。著者らは、2型糖尿病患者に対する抗血小板剤(バファリン、チクロピジン)の投与により IMT の年平均進展率を半減することを示した<sup>23)</sup>。そのほかシロスタゾール、アンプラーク、アスピリン、picotamide の投与が糖尿病患者の頸動脈肥厚の進展を有意に抑制し得たとの報告もある<sup>24,25)</sup>。

#### c. 抗高脂血症剤

CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study) では、冠動脈バイパス手術を受けた症例に colestipol/niacin 投与が行われ、投与群では IMT 肥厚の進展が有意に抑制された<sup>26)</sup>。REGRESS Study では、HMG-CoA reductase 阻害剤の冠動脈疾患を有する男性患者に対する投与で、心血管イベント発生の抑制および IMT

の退縮が認められた<sup>27)</sup>。

#### d. その他

ホルモン補充療法の IMT 進展抑制効果については一定の見解は得られていない。抗酸化剤の vitamin E が冠動脈バイパス手術を受けた症例の IMT 進展を有意に抑制したとの報告がある<sup>28)</sup>。

### 7. 早期動脈硬化検討の課題

頸動脈エコー検査、特に早期動脈硬化の定量的指標として確立されつつある IMT と、糖尿病を中心としたその危険因子を中心に述べた。危険因子の中で高脂血症に対する抗高脂血症剤の治療効果は明らかであるが、降圧剤、血糖降下剤の動脈硬化進展抑制効果はいまだ明らかではなく、今後抗酸化剤や抗生物質などとともにその有効性の有無が解明されることが期待される。また、IMT 進展に関与する遺伝子因子の検索は、糖尿病性大血管合併症のみならず動脈硬化症発症阻止を目指した tailor-made 医療への道筋を明らかにするであろう。



## ■ 文 献

- 1) 厚生省の二次検診通達(基発第233号), 厚生労働省の労災保険給付の手引き.
- 2) Handa N, et al: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 21: 1567-1572, 1990.
- 3) Handa N, et al: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis(the OSAKA Study). *Stroke* 26: 1781-1786, 1995.
- 4) Yamasaki Y, et al: Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 43: 634-639, 1994.
- 5) Yamasaki Y, et al: Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 38: 585-591, 1995.
- 6) Temelkova-Kurktschiev TS, et al: Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 23: 1830-1834, 2000.
- 7) Watarai T, et al: Insulin resistance contributes to carotid arterial wall thickness in patients with non-insulin dependent-diabetes mellitus. *Endocr J* 46: 629-638, 1999.
- 8) Yamamoto M, et al: Carotid atherosclerosis and serum lipoprotein(a) concentrations in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 20: 829-831, 1997.
- 9) Skoglund-Andersson C, et al: LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 2422-2430, 1999.
- 10) Kawamori R, et al: Platelet activation in diabetic patients with asymptomatic atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 24: 89-95, 1994.
- 11) Otsuki M, et al: Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients. *Diabetes* 46: 2096-2101, 1997.
- 12) Kogawa K, et al: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with carotid arterial wall thickness in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 46: 682-687, 1997.
- 13) Arai K, et al: Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid arterial wall thickening and myocardial infarction risk in NIDDM. *Diabetes* 46: 2102-2104, 1997.
- 14) Mansfield MW, et al: Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes. *Thromb Haemost* 74: 1033-1035, 1995.
- 15) Matsunaga H, et al: Antiatherogenic mitochondrial genotype in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 500-503, 2001.
- 16) Hulthe J, et al: Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 28: 1189-1194, 1997.
- 17) 山崎義光ほか: 無症候性脳梗塞と頸動脈肥厚度との関連性の検討. *糖尿病大血管障害* 5: 73-78, 1996.
- 18) Hougaku H, et al: Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 25: 566-570, 1994.
- 19) O'Leary DH, et al: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340: 14-22, 1999.
- 20) Yamasaki Y, et al: Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: Predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 23: 1310-1315, 2000.
- 21) Salonen R, Salonen JT: Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 81: 33-40, 1990.
- 22) Minamikawa J, et al: Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1818-1820, 1998.
- 23) Kodama M, et al: Antiplatelet drugs attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Thromb Res* 97: 239-245, 2000.
- 24) Cocozza M, et al: Effects of picotamide, an antithromboxane agent, on carotid atherosclerotic evolution. A two-year, double-blind, placebo-controlled study in diabetic patients. *Stroke* 26: 597-601, 1995.

- 25) Ranke C, et al: Dose-dependent effect of aspirin on carotid atherosclerosis. *Circulation* 87: 1873-1879, 1993.
- 26) Mack WJ, et al: One-year reduction and longitudinal analysis of carotid intima-media thickness associated with colestipol/niacin therapy. *Stroke* 24: 1779-1783, 1993.
- 27) Jukema JW, et al: Effect of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 91: 2528-2540, 1995.
- 28) Azen SP, et al: Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 94: 2369-2372, 1996.

## C. 糖尿病の疫学・病態・診断学の進歩

## 機能検査

## 大動脈脈波速度

Aortic pulse wave velocity

山崎義光 河盛 段

**Key words** : 圧脈波, 動脈硬化度, 動脈硬化, ABI

## はじめに

糖尿病, 脂質代謝異常, 高血圧などは強力な動脈硬化促進因子となり, 実際の臨床の場においてもこれらの基礎疾患を有する患者では, 動脈硬化性病変の合併を高頻度に認めるのみならず, これらによる動脈硬化性疾患がその予後やQOLに大きな影響を及ぼす。このため, これら基礎疾患を有する患者では, 動脈硬化性病変の症状出現前よりの早期診断, および適切な対応および治療開始が必要となってくる。

動脈硬化病変の指標となり得るパラメーターは多種報告されているが, このうち動脈脈波速度(脈波伝播速度, pulse wave velocity: PWV)は比較的簡便かつ非侵襲的に検査が可能であり, 動脈硬化性病変の存在や程度の診断において有用である。また, 冠動脈疾患との関連を認め<sup>1,2)</sup>, 心血管疾患死に関する独立した予測因子となることが示されている<sup>3)</sup>。

PWVは心臓より駆出される血液による圧力波動が血管壁を通じて伝達される速度であり, 動脈の弾性率, すなわち伸展性とstiffness(硬化度)の指標となり, 動脈硬化が進展するとともにその値は大きくなっていく。PWVは, 総頸動脈脈波, 大腿動脈脈波, 末梢動脈脈波, 心電図および心音図などを同時に測定することに

より計測が可能となる。また, 同時に測定した血圧により補正を行い動脈硬化の程度の評価を行う。

## 1. PWVの測定(図1)

PWVは総頸動脈および大腿動脈において脈波を同時に測定し, その間の距離および脈波伝達時間により算出される。現在では総頸動脈および大腿動脈に圧波検知センサー(ドップラー超音波プローベやトノメトリーセンサー)を装着し, 心電図, 心音図を同時に, 四肢の血圧と圧変動とともに測定する方法が主流となっているが, より正確な測定を行う場合には動脈内カテーテルを使用した圧波測定が必要となる。

心音図により計測されたII音成分と動脈脈波切痕との間隔(図1, tc)が大動脈弁より頸動脈拍動部までの脈波伝達時間となる。大腿動脈の場合は, 頸動脈と大腿動脈の脈波立ち上がり時間差(図1, t)にこの頸動脈時間を加えた時間が脈波伝達時間となる。測定に必要な大動脈長は, 胸骨右縁第2肋間と大腿動脈拍動部との直線距離(D)の1.3倍をもって近似する。この近似値は解剖学的補正值であるが, 大動脈のelongationや蛇行などにより実際の距離と大きくはずれる場合もあり, このような例では胸部X線などによる測定を必要とする。

Yoshimitsu Yamasaki, Dan Kawamori: Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学

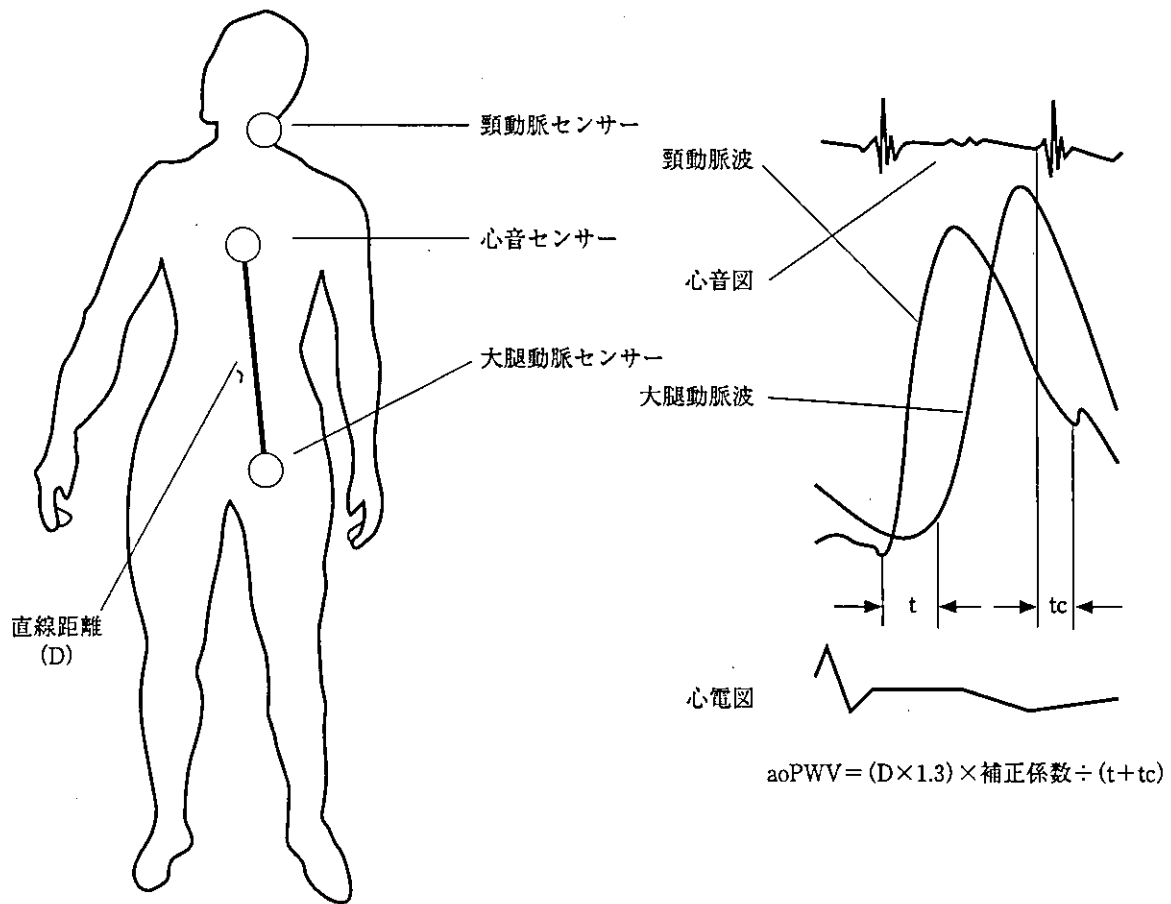


図1 大動脈脈波の測定

吉村正蔵：脈波と血管弾性—脈波速度法の原理と本質—。  
呼吸と循環 24: 376-387, 1976 より(一部改変)

## 2. PWVの測定法

測定に当たり、被検者を安静臥床させ各パラメーターセンサーを装着のうえ、脈波計測を行う。脈波測定部位としては、センサーの種類にもよるが、一般的には圧脈波の測定が容易な頸動脈、大腿動脈、腹部大動脈、上腕動脈および下腿動脈などを使用する。また、上腕動脈および下腿動脈のカフ測定圧により測定したPWV (baPWV)より中枢性PWVを推定する方法もある(日本コーリン form PWV/ABI)。測定部位の具体例としては、頸動脈・大腿動脈による大動脈PWV、頸動脈・上腕動脈による上肢PWVおよび大腿動脈・下腿動脈による下肢PWVなどの測定が行われる。

## 3. PWV値の評価(表1, 2)

頸動脈と大腿動脈での脈波計測によるPWVは大動脈のPWVの指標となり、その正常値は若年者では500-700 cm/secといわれ<sup>4)</sup>、その値は年齢とともに増加する。PWVが900 cm/sec以上において冠動脈硬化などの動脈硬化性疾患有病率が増加してくることより、その正常上限を900-1,000 cm/secに設定している施設が多い。

前述のbaPWVによる中枢性PWVの推定では、baPWVと中枢性PWVとに正相関を認め、baPWV 1,400 cm/secがPWV 900 cm/secに相当することより、baPWVの正常上限値を1,400 cm/secと設定している(日本コーリンによる)。

表1 健常者360例の年齢、血圧と大動脈脈波速度

年齢群 (歳)	例数 (人)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	脈波速度 (cm/sec)
-19	45	121	54.6	542.8±79.7
20-29	92	118.5	68.6	595.5±90.4
30-39	59	119.2	71.4	637.7±108.9
40-49	39	116.1	71.1	658.0±120.4
50-59	59	124.3	78.4	736.3±118.6
60-69	44	132.3	78	832.0±159.8
70-	22	127.1	65.1	842.3±161.5

表2 末梢動脈脈波速度の健常値

年齢群 (歳)	例数 (人)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	上肢動脈脈波 速度(cm/sec)	下肢動脈脈波 速度(cm/sec)
-29	23	116.3	66.2	750.0	870.0
30-44	16	119.8	77.8	808.0	980.3
45-59	22	126.1	82.0	875.0	965.3
60-	14	131.1	85.7	913.4	1,071.2

増田善昭ほか：動脈脈波の基礎と臨床，p19，共立出版，2000。

#### 4. PWVの影響因子

PWVに影響を与える因子としては、血管要因として弾性率、血管径と血管壁厚があげられ、循環要因としては血圧、心拍数、心拍出量などがあげられる。これらの影響因子を左右するものとしては、加齢、肥満、喫煙、運動不足といった環境因子、糖尿病、脂質代謝異常、高血圧や血小板機能異常といった疾患因子が認められる。

##### a. 年齢

加齢とともに進展する動脈肥厚、硬化や器質的変化がPWVを上昇させる。実際に年齢とPWVとは正相関が認められ<sup>5)</sup>、影響因子としては最大のものとなっている。

##### b. 高血圧

動脈硬化促進疾患である高血圧においても、PWVの上昇が認められる。血圧補正により高血圧による動脈弾性増大を補正しても、高血圧患者ではPWVの有意な上昇が認められる。比較検討においても、拡張期血圧とPWVとの正相関、降圧治療によるPWV値の低下<sup>6)</sup>が認められている。また、約10年間の経過観察により

高血圧患者におけるPWV変動が予後に大きな影響を及ぼすことも報告されており、注意が必要である<sup>7)</sup>。

##### c. 脂質代謝異常

同じく動脈硬化促進疾患である脂質代謝異常(高コレステロール血症)においては、有意なPWVの上昇が認められた報告<sup>8)</sup>や、HMG-CoA還元酵素阻害剤による高脂血症治療がPWVを低下させた<sup>9)</sup>報告もあるが、その他の研究結果では相関が弱い、もしくは相関を認めないものも多く、脂質の血管弾性に対する作用の不明瞭さを物語っている。

##### d. その他

生活習慣といったその他の影響因子としては、喫煙者におけるPWVの上昇を確認したevidenceが報告されており、ほかにも肥満、運動習慣、閉経、カルシウム代謝など種々の因子によるPWVへの影響が認められている。

#### 5. PWVと糖尿病

糖尿病もまた動脈硬化促進因子として強力なものであるが、実際に糖尿病患者では同年代の非糖尿病患者と比して明らかにPWVが高値を示

している<sup>10)</sup>。また、糖尿病罹病期間、血糖コントロールとPWVとの正相関<sup>11)</sup>が認められ、糖尿病悪化に伴った動脈硬化進展とPWVとの密接な関係を示唆するものである。また、グルコースクランプにて評価されたインスリン抵抗性と動脈硬化度との相関も示されている<sup>12)</sup>。

また、糖尿病による細小血管合併症を有する場合でのPWVの有意な上昇<sup>13)</sup>や、R-R変動係数(CVR-R)とPWVとの相関<sup>14)</sup>が報告されるなど、合併症進展との関連も認められる。

## 6. PWVと動脈硬化

PWVと動脈硬化との直接の関連として、頸動脈内膜中膜複合体や粥状硬化との相関を示す報告が数多くなされている<sup>15)</sup>。また、従来の動脈硬化検査と比し、PWVは血管壁の構造的変化を初期より反映するため、早期動脈硬化のスクリーニングにも使用可能である。

PWVにより評価される動脈のstiffnessは、心血管疾患による死亡の独立した危険因子となることが示されている<sup>3)</sup>。PWV測定の結果より、動脈硬化によるstiffness増大を早期に発見し、生活習慣の改善や原因疾患の治療を行うことが大切となってくる。またPWVは動脈stiffness変化も鋭敏に感知し変化するため、定期的に測

定を行うことによりこれら原因疾患に対する治療効果の判定や逆に悪化の程度の評価が可能となってくる。降圧治療などにより一見正常血圧を呈している症例でも実際のPWVの低下が認められないことも多く、このような症例では心血管疾患の危険が高いため、従来の動脈硬化検査に追加してPWVの測定を行うことも臨床的に有用であるとも考えられる。血管内皮機能改善により抗動脈硬化作用を発揮する薬剤の治療効果判定にも、PWVによる血管stiffnessの評価が応用可能である。

## おわりに

PWVは高血圧や脂質代謝異常といった種々の病態のみならず、糖尿病やその合併症とも関連や相関を認めることより、糖尿病における動脈硬化性病変診断に有用であると考えられる。糖尿病患者において動脈硬化性疾患はその予後やQOLにおいても大きな影響をもつため、症状出現前の早期診断および治療が必要となってくるが、これに際してもPWVは臨床的に有用と考えられる。最近、検査法および機器の進歩により、比較的簡便かつ正確にPWVを測定することが可能となり、臨床応用の更なる広がりを認めている。

## ■ 文 献

- 1) Lehmann ED, et al: Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 350(Suppl 1): 14-19, 1997.
- 2) Blacher J, et al: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 33: 1111-1117, 1999.
- 3) Lehmann ED, et al: Clinical value of aortic pulse-wave velocity measurement. *Lancet* 354: 528-529, 1999.
- 4) 孫 可竹, 増田善昭: 脈波速度. 血管無侵襲診断の実際(血管無侵襲診断法研究会将来構想委員会編), p111-120, 文光堂, 2001.
- 5) Amar J, et al: Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 19: 381-387, 2001.
- 6) Makki T, et al: Increased arterial distensibility induced by the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, in normotensive rats. *Br J Pharmacol* 111: 555-560, 1994.
- 7) Laurent S, et al: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37: 1236-1241, 2001.
- 8) Levenson J, et al: Hypercholesterolaemia alters arterial and blood factors related to atherosclerosis in hypertension. *Atherosclerosis* 95: 171-179, 1992.
- 9) Muramatsu J, et al: Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin. *Atherosclerosis* 130(1-2): 179-182,

- 1997.
- 10) Taniwaki H, et al: Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. *Vessel wall properties in type 2 diabetes. Diabetes Care* 22: 1851-1857, 1999.
  - 11) Sutton-Tyrrell K, et al: Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study group of health, aging, and body composition. *Hypertension* 38: 429-433, 2001.
  - 12) Emoto M, et al: Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 21: 1178-1182, 1998.
  - 13) 小暮晴一郎ほか: 大動脈脈波速度. *日本臨牀* 48(増刊: 糖尿病(上)): 607-612, 1990.
  - 14) Okada S, et al: Role of pulse wave velocity for assessing autonomic nervous system activities in reference to heart rate variability. *Med Inf(Lond)* 21: 81-90, 1996.
  - 15) Popele NM, et al: Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam study. *Stroke* 32: 454-460, 2001.

## D. 糖尿病治療学の進歩

### 2型糖尿病の薬物療法 経口抗糖尿病薬

## ビグアナイド薬の副作用とその対策

Adverse effect of biguanides

山崎義光 黒田暁生

**Key words** : 乳酸アシドーシス, フェンホルミン, インスリン抵抗性, DPP Study, 糖尿病発症予防

### 1. 歴 史

ビグアナイド薬の歴史は古く、1950年代から糖尿病治療に使われている。元来グアニジンに血糖降下作用があることが知られていた。現在までにグアニジンの誘導体としてフェンホルミン、ブホルミン、メトホルミンの3剤が治療薬として臨床応用されてきた。しかし、1970年代後半にビグアナイド薬の中でも主としてフェンホルミンによる乳酸アシドーシスによる死亡が問題となり、多くの国でフェンホルミンの発売が中止された。以後ビグアナイド薬はほとんど使用されなくなり、スルホニルウレア(SU)薬が経口血糖降下薬として汎用されるようになった。しかしながらSU薬はインスリン分泌を介して血糖値を低下させる作用があるため、近年増加の著しい、肥満を伴う2型糖尿病患者の肥満を更に助長することが危惧される。

2型糖尿病の原因としてインスリン分泌不全とインスリン抵抗性があるが、ビグアナイド薬はインスリン抵抗性を改善して血糖降下作用を発揮することが知られている。インスリン抵抗性は糖代謝のみならず高血圧、高脂血症など動脈硬化性疾患の基盤として知られており、これを改善するビグアナイド薬の有用性が見直されるようになった。

### 2. 薬物動態

ビグアナイド薬は小腸から速やかに吸収され、そのbioavailabilityは50-60%である。小腸では、蛋白と結合せず、代謝されることなく服用12時間以内に約90%が腎臓の近位尿細管より排泄される。500-1,000mgのメトホルミンを内服後2時間で血中濃度は最大1-2 $\mu$ g/mlに達する。ほとんどの臓器においては血中濃度と同程度の薬物濃度であるが、肝臓や腎臓では血中の約2倍の濃度である。特に小腸壁においては血中濃度の10-100倍の高濃度である。

### 3. ビグアナイド薬の作用機序

ビグアナイド薬の作用部位は腸管、肝臓、筋肉と膵外作用であるとされている。

#### a. 腸 管

小腸壁に高濃度に存在するメトホルミンが腸管での嫌氣的解糖の亢進により、糖利用を亢進させ、乳酸の産生が亢進し、門脈中の乳酸濃度を2倍ほどに高め、肝臓での乳酸からの糖新生を亢進させることが知られている。またメトホルミンは消化管からのブドウ糖の吸収を遅延させ、食後過血糖を抑制する作用も報告されている<sup>1)</sup>。

Yoshimitsu Yamasaki, Akio Kuroda: Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学



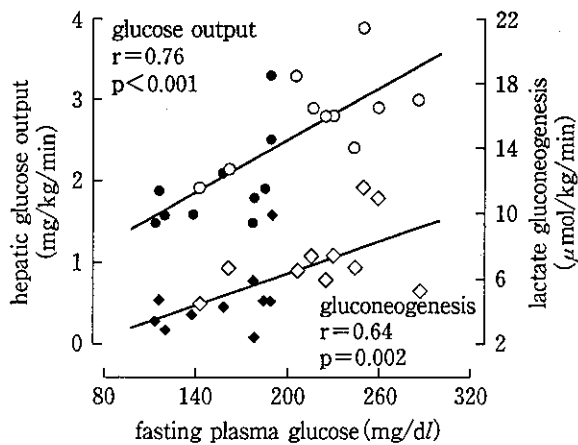


図1 メトホルミン投与前後の2型糖尿病患者での空腹時血糖と肝糖放出量(○, ●)と乳酸からの肝糖新生量(◇, ◆)の相関

メトホルミン投与は肝糖放出の低下, 乳酸からの肝糖産生の低下をもたらし, またそのいずれの低下も空腹時血糖の低下とは相関がある。○, ◇はメトホルミン投与前, ●, ◆はメトホルミン投与後。

### b. 肝 臓

ビグアナイド薬は肝臓で肝糖新生を抑制し, 血糖降下作用を示す。Stumvollらは, 数種類のトレーサーを用いて肥満2型糖尿病患者でメトホルミンの肝臓での作用を詳細に検討した<sup>2)</sup>。その結果, メトホルミンは肝臓における乳酸からの糖産生を37%抑制するとともに, 乳酸の酸化を25%増加させる。この両者により肝臓からの空腹時の糖新生および糖産生が有意に低下し, 空腹時血糖が低下することを明らかにした(図1)。

一方Cusiらは, 2型糖尿病患者と健常人を対象に15週間メトホルミンあるいはプラセボをdouble blindで投与し, トレーサーを用いて肝糖産生, 肝糖新生について正常血糖高インスリンクランプ法を用いて検討した<sup>3)</sup>。その結果, メトホルミンは肝糖産生を抑制したが肝糖新生に対する改善効果は認めなかったと報告しており, いまだ議論の一致をみない。また更にメトホルミンは肝細胞においてAMP-activated protein kinase (AMPK)を活性化し脂肪合成系の酵素であるacetyl-CoA carboxylaseの活性化を抑制することが報告された<sup>4)</sup>。

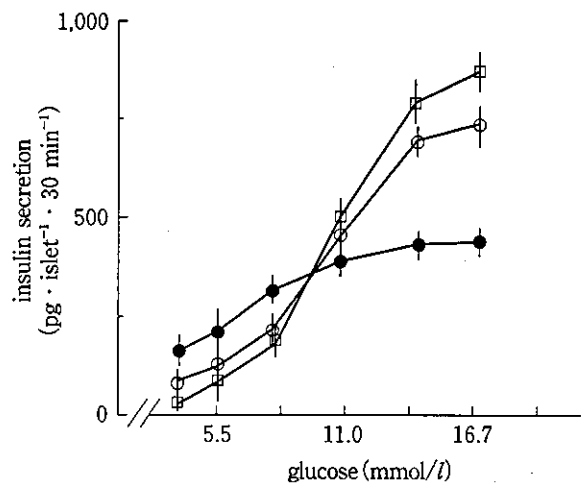


図2 メトホルミンはラット膵島のブドウ糖応答性インスリン分泌反応を正常レベルに保つ無処置で培養した状態(□), 遊離脂肪酸(2mmol/l)に48時間培養した状態(●), 遊離脂肪酸(2mmol/l)に48時間培養して後, 更に24時間メトホルミン(2.5 μg/ml)で培養した状態(○)。

### c. 筋 肉

Inzucchiらは, 2型糖尿病患者を対象として正常血糖高インスリンクランプ法を用いた検討で, メトホルミンは肝臓からの糖産生を19%低下し筋肉での糖取り込みを13%改善したと報告している<sup>5)</sup>。in vitroにおいてもメトホルミンがAMPKを介して培養筋肉細胞の糖摂取を亢進することが報告されている<sup>4)</sup>。

### d. その他の作用

SU薬との併用では肝臓からの糖新生減少により血糖値が低下したが, インスリン投与では6%の体重増加がみられたのに対しメトホルミンでは体重増加がみられなかった。最近Linらは, メトホルミンが肥満糖尿病モデルマウスのob/obマウスの肝臓のtumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )発現を抑制することにより脂肪肝を改善することを報告した<sup>6)</sup>。

また最近メトホルミンは遊離脂肪酸や高グルコースにさらされたラットの膵島でインスリン分泌反応を正常に保ったとの報告がある(図2)<sup>7)</sup>。

#### 4. 副作用の種類とその対策

##### a. 乳酸アシドーシス

最も重篤な副作用として乳酸アシドーシスがあげられる。いったん発症すると乳酸アシドーシスは致命率も高く十分な注意を要する。メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症率は年間1,000人当たり0-0.064人と報告されている<sup>8)</sup>。

一方ホルミンでは更に乳酸アシドーシスの発症率が高い。

この発症頻度の違いは乳酸アシドーシスの原因はフェンホルミンやブホルミンがミトコンドリア膜に結合し、酸化リン酸化の連鎖を崩すことにより引き起こされるとされている。メトホルミンはミトコンドリア膜への結合が弱いいため乳酸アシドーシスの発症率が低かったと考えられている。

事実、最近報告された英国で2型糖尿病患者を対象として行われたUKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)では乳酸アシドーシスの発症は1例もみなかった<sup>9)</sup>。臨床で実際に使用する際に注意をしなければならないのは血清乳酸濃度である。開始前と開始時より数カ月は毎月血清乳酸値を測定する方が望ましい。乳酸値が上昇傾向を示すようならば投薬を中止するべきである。特に腎機能低下症例(血清クレアチニン1.4mg/dl以上)では使用禁忌である。またミトコンドリア遺伝子3243番目のDNAがアデニンからグアニンに変異したミトコンドリア脳筋症(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: MELAS)ではミトコンドリア機能異常のため血清乳酸値が高値を呈することが多いので使用を避ける方が望ましい。

##### b. 腹部症状

悪心、嘔吐、食思不振、下痢は高頻度(20-30%)に認められるが、一過性であることが多い。このような場合は、休薬する、あるいは投与量を減量すると軽快することが多い。

##### c. ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸の吸収低下

長期服用時、ビタミンB<sub>12</sub>や葉酸の吸収低下がみられるが、臨床上の重要性は低く、1年に1度

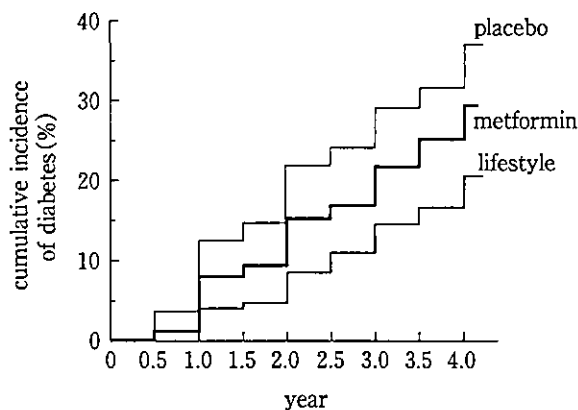


図3 生活改善とメトホルミンによる糖尿病発症抑制効果

メトホルミンの投与は糖尿病発症を有意に抑制するが、生活習慣改善は更にその効果が大きい。

貧血の有無を検索することが勧められている。

#### 5. 糖尿病発症予防効果

糖尿病発症予防効果を目的として、Bedford Studyにおいて糖尿病および心血管合併症の発症抑制が可能かフェンホルミン50mg/dayあるいは炭水化物の制限で5年間にわたり検討されたが有意な効果は報告されていなかった<sup>10)</sup>。最近、空腹時およびブドウ糖負荷後の血糖高値を呈した非糖尿病3,234人を対象として2.8年にわたりメトホルミン850mg/day、プラセボ薬、生活習慣改善の糖尿病発症抑制効果が比較検討された<sup>11)</sup>。その結果、メトホルミン群、生活改善群ではいずれも糖尿病発症抑制効果はプラセボ薬群よりも明らかに効果的であった。しかしメトホルミンを投薬された群よりも生活習慣改善群では更に糖尿病発症抑制効果は大であった(図3)。

#### 6. 糖尿病合併症に対する効果

UKPDSにおいて120%を超える肥満を合併した2型糖尿病患者にメトホルミン単独で投与した場合、他の治療群に比して、糖尿病に関連したすべての死亡率はSU剤治療群、インスリン治療群よりも低かった<sup>11)</sup>。

## おわりに

メトホルミンをはじめとしたビグアナイド薬はインスリン抵抗性を改善して血糖降下作用を発揮するため、特に肥満インスリン抵抗性を伴う糖尿病患者で効果的であり、第一選択薬とし

て使用されるべきであると考えられる。しかし日本でのビグアナイド薬の投与量は少なく海外でのデータがそのまま日本人に当てはめられるわけではない。今後日本独自の大規模スタディーのデータが出ることを待たれる。

## ■ 文 献

- 1) Jackson RA, et al: Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 36: 632-640, 1987.
- 2) Stumvoll M, et al: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333(9): 550-554, 1995.
- 3) Cusi K, et al: Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 81(11): 4059-4067, 1996.
- 4) Zhou G, et al: Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 108(8): 1167-1174, 2001.
- 5) Inzucchi SE, et al: Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 338(13): 867-872, 1998.
- 6) Lin HZ, et al: Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 6(9): 998-1003, 2000.
- 7) Patane G, et al: Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 49: 735-740, 2000.
- 8) Berger W: Incidence of severe sideeffects during therapy with sulfonylureas and biguanides. *Horm Metab Res Suppl* 15: 111-115, 1985.
- 9) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352(9131): 854-865, 1998.
- 10) Jarrett RJ, et al: Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance ("borderline diabetes"). *Diabetologia* 16(1): 25-30, 1979.
- 11) Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346(6): 393-403, 2002.

## D. 糖尿病治療学の進歩

### 新規開発糖尿病治療薬の現況と今後の展望 インスリン製剤開発動向

### 経粘膜的投与インスリン製剤

Insulin absorption from mucosal membrane

山崎義光 宮塚 健

**Key words** : 経粘膜吸収, drug delivery system, 吸収率, 吸収促進剤

#### はじめに

インスリンの絶対的不足により発症する1型糖尿病(インスリン依存型糖尿病)に対する究極的な治療法は、膵臓(膵ラ島)移植か‘最適化’されたインスリン治療である。また、インスリンの相対的不足により発症する2型糖尿病(インスリン非依存型糖尿病)においても、インスリン分泌障害が進行したときインスリン治療が必要となる。糖尿病の治療目的は、長期にわたる高血糖の持続による細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)および心筋梗塞や脳梗塞などの大血管合併症の発症予防・進展阻止にある。このためには、厳格な血糖管理を長期間遂行することが必要である。

本目的のために、理想的なinsulin delivery deviceである人工膵臓が開発され、臨床応用された。この結果、実用可能なインスリン療法として、頻回自己血糖測定(1日4回以上)に基づき速効型インスリンを毎食前に1日3回注射し、眠前に中間型インスリンを注射する強化インスリン療法が導入された。この療法を7年継続することにより、1型糖尿病患者や2型糖尿病患者の細小血管合併症の発症予防および早期病変の進展阻止が可能となった。

本法は1日8回以上も採血針および注射針を皮下に刺入する必要がある、患者に多大な苦痛を強いており、インスリン療法を導入すべき患者にインスリン療法の導入が遅れる一因となっている。もし、インスリンを注射によらず生体内に注入することができれば、針刺入による多大の苦痛を強いることなくインスリン療法の導入、遂行が可能となる。針刺入によらないインスリン投与方法として種々の方法が考案されている。

本稿では、最も確実で効率が良いことが知られている経粘膜的インスリン製剤と、その効率・解決すべき問題点などについて、著者らの知見を中心として考えてみたい。最新の噴霧(吸引)インスリンに関しては別稿を参照していただきたい。

#### 1. 注射によらないインスリン投与方法

インスリン発見・臨床応用後、注射によらずに投与可能なインスリン製剤(表1)の開発、あるいは注射によらないインスリン投与方法の開発が種々試みられている。多層の細胞とケラチン層からなる表皮と比べ、単層の細胞からなる粘膜はインスリンなどの低分子蛋白の投与部位として古くから着目されてきた。