

めたのに比し、 α GI剤投与によりその進展をほとんど認めなかった。以上は、 α GI剤の単に食後高血糖是正効果のみならず、食後高脂血症改善効果、インスリン抵抗性改善効果による相乗作用をみている可能性があり、今後さらなる検討が必要と考えられた。

糖尿病や境界型糖尿病には、高血圧、高脂血症などを合併する症例も多い。HMA-CoA阻害剤を狭心症や心筋梗塞の既往を持つ高脂血症合併2型糖尿病に投与した4S Studyでは、有意なCHDの減少効果を認めており、このとき、頸動脈肥厚度の進展抑制を認めた大規模疫学スタディも多数存在する。また、高血圧を合併した2型糖尿病に降圧剤を投与したUKPDS studyでも脳卒中発作や細小血管合併症の有意な抑制効果を報告している。しかし、厳格な血糖管理が2型糖尿病の糖尿病大血管障害の進展抑制に有効かどうかは、未だ十分回答が得られていない。

おわりに

軽症糖尿病患者にみられる動脈硬化の危険因子を追求することは、糖尿病患者や一般的な動脈硬化の成因に近づく有効なアプローチの一つになろう。動脈硬化のごく初期の病変は血管内皮細胞にあり、インスリン抵抗性の病変部位として内皮細胞機能障害が考えられていることから、今後さらに血管内皮細胞機能障害と動脈硬化の関連性の検討がすすむと期待されている。

動脈硬化性疾患が発生した後、糖尿病と診断される症例も多く存在することより、IGTあるいは境界型糖尿病症例の早期動脈硬化に対する有効な治療方法の確立が望まれている。

文 献

- 1) Pignoli P : Ultrasound B-mode imaging for arterial wall thickness measurement. *Atherosclerosis Review* 12 : 177—84, 1984.
- 2) Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, Morishima T, Kamada T : Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes*, 43 : 634—639, 1994.
- 3) Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kubota M, Kajimoto Y, Kamada T : Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia*, 38 : 585—591, 1995.
- 4) Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T : The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet Med*, 14 (Suppl 3) : S6—1, 1997
- 5) Nagai T, Tomizawa T, Minamide S, Nakajima K, Mori M : Serum lipid and lipoprotein metabolism after glucose ingestion in NIDDM and IGT patients. *Diabetes Care*, 19 : 365—368, 1996.

検査
診断
レビュー

糖尿病性大血管症の検査・診断

やまきよしみつ
山崎義光*

●高脂血症，高血圧，耐糖能異常者では，血管内皮細胞からの NO 産生が低下し，動脈硬化が進展すると考えられている。

○はじめに○

糖尿病性大血管症に対する二次治療は，その再発を完全には阻止できないことより，動脈硬化症の発症・進展を阻止しうる有効な一次予防法の確立が必要である。動脈硬化症の一次予防には，動脈硬化の定量的かつ低（非）侵襲的評価法が求められている。本稿では，動脈硬化の非侵襲的評価法について，近年注目を浴びている血管内皮機能検査法について，その測定法ならびに測定された指標の意義について述べたい。

○血管内皮機能診断法○

血管内皮細胞の機能障害は，血管平滑筋の弛緩応答を障害し，血管平滑筋の増殖亢進，血管内の血小板凝集を惹起し，動脈硬化を促進させる。血管内皮機能診断法は，上腕動脈の反応性充血による内皮依存性血管拡張反応（FMD：flow-mediated dilatation）を利用して検出する血管内皮機能検査法である。すなわち，正常血管に反応性充血を起こさせると，血管内皮より NO が放出され，血管平滑筋が弛緩し動脈径が増加，血流も増加する。動脈硬化血管や動脈硬化危険因子存在下（高脂血症，高血圧，耐糖能異常）では，この弛

緩反応が低下していることが報告されている。

計測方法：検査前に被検者を10分以上安静臥床させておく。超音波断層装置のプロベ（7.5～10 MHz）を肘より2～10cm上の上腕におき，上腕動脈の長軸像を描出，血管径を計測する。計測した部位をマークしておく。血圧計のマンシェットを前腕に巻き，250 mmHgの圧を4分30秒間加え，上腕の血流を途絶する。圧迫解除後50～60秒の時点でマークした部位の動脈径を計測する。さらに，10～15分安静を保った後ニトログリセリンスプレーを舌下投与してから3～4分後に再度動脈径の計測を行い，内皮細胞非依存性血管拡張反応も計測する。

Celermajer らは¹⁾，非喫煙者，受動喫煙者，喫煙者の内皮依存性動脈拡張を検討し，受動喫煙者は，喫煙者と同等に内皮依存性動脈拡張反応が低下していることを報告した。Kawano らは²⁾，正常耐糖能者，IGT 症例（impaired glucose tolerance），2型糖尿病患者に経口ブドウ糖負荷を行い，0分，60分，120分と経時的に内皮依存性血管拡張を検索した。すべての群で，血糖上昇に応じて血管拡張反応の低下を認めた。血糖値と血管拡張反応とに負の相関関係を認めた。糖尿病患者などでは，LDL コレステロールの小粒子化

*大阪大学医学部 第1内科

●動脈硬化が進展すると壁の硬化度が増加し、大動脈の脈波伝達が速くなる。

が起こり、LDL コレステロールのサイズと血管拡張反応が相関することが報告されている。

○動脈硬化の非侵襲的診断法○

1. 脈波速度法 (PWV) による動脈硬化度の評価

動脈硬化病変は、まず大動脈に出現し、進展すると大動脈壁硬化度が増加する。大動脈脈波速度法 (pulse wave velocity)³⁾ は、大動脈の脈波伝達速度を計測し、大動脈の動脈硬化度を定量的に評価する方法である。左室収縮時に駆出された血流塊が大動脈弁口部を通過する時に振動波が発生し、大動脈血管壁を伝播し末梢動脈で脈波として捉えられる。この伝播速度は、しなやかな大動脈では遅く、動脈硬化が進展した硬い大動脈では速くなる。脈波伝播速度は、最低血圧依存性であり、圧校正表から80 mmHgに換算されPWVが算出される。

PWVと大動脈の病理所見との比較例では、PWV 7.9 m/sec以下では病的変化が認められず、9.0 m/sec以上から明らかな病的変化がみられるとされている。既往歴、現病歴をもたない3万例余りの1年半後の動脈硬化性疾患発症調査よりPWVの発症に対するリスクをみた時、TIA、RINDは2.8、脳梗塞は4.7、狭心症2.8、心筋梗塞3.8とrelative riskが高値を示した。PWVが高値になるに従って高血圧、眼底動脈病変動脈硬化性変化、虚血性心電図変化の発現頻度が有意に増加した⁴⁾。

2. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度測定法

頸動脈は皮下の浅層を走行するため高周波の超音波が到達可能であり、詳細な計測が可能である。頸動脈の動脈硬化は、大動脈に動脈硬化病変が出現する時期に一致して出現すると言われている。日本人の大動脈では10歳代から早期の動脈硬化病変である脂肪線状などが80%以上の症例にみられる。

超音波断層装置は、7.5 MHz以上の中心周波数のリニア型パルスエコープローブを有するものを使用する。被験者を坐位の状態とし、頸動脈を斜め前から観察する前斜位、横からの側面、斜め後方からの後斜位の各縦断像と横断像をルーチンに観察する。検査のはじめに側面横断像にて総頸動脈から内外頸動脈分岐部、さらに末梢側にスキャンし、病変の位置、広がり把握したうえで、縦断面を詳細に観察する。

血管壁は、血管内腔側の1層の低エコー輝度の部分と、その外の高エコー輝度の層の2層構造としてエコー像上解析される。Pignoliら⁵⁾は、116例の病理標本との比較により前者が内膜中膜複合体(IMC: intimal plus medial complex)に、後者が外膜と血管周囲の結合組織からなることを報告し、超音波的に測定したIMCの肥厚度(IMT: intima media thickness)が病的に検索したIMCの肥厚度とよく相関することより、IMTが頸動脈の動脈硬化病変の優れた定量的指標になりうることを示した。筆者らも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増加し、その肥厚

- 動脈硬化巣には、脂質を取込んだ泡沫細胞や血管平滑筋の増殖などがみられ、動脈壁の肥厚が起こる。
- 超音波的には動脈壁の内膜・中膜は一層の膜として捉えられ、超音波的に動脈壁の肥厚と捉えられる。

度は1.1mmを超えないことを確認しており、このIMTの健常人の上限は、各研究者の間でも1.0mmから1.2mmと意見が一致する。

mean IMT：左右の総頸動脈で最大の内膜中膜肥厚度(CCA-max IMT)を示す部位を中心として中枢側1cmおよび遠位側1cmの計3ポイントの肥厚度をmean IMTとする。左右の分岐部から内頸動脈で最大の内膜中膜肥厚度をICA-max IMTとする。

plaque score (PS)：頸動脈を分岐部を基準として15mmずつ4区画に区分し、各々の部位での1.1mm以上のプラーク厚の左右頸動脈両方での総和をプラークスコア plaque score とする⁶⁾。また、上述の3～4区画の各々の部位での1.1cm以上のプラークの数の総和を plaque number (PN)と呼ぶこともある。

筆者らは1型および2型糖尿病患者のIMTを測定し、糖尿病患者では同年代の健常人に比し著明に動脈壁肥厚が促進することを認めている。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⁷⁾。Suzukiら⁸⁾は、本態性高血圧患者の頸動脈肥厚度とSSPG (steady state plasma glucose)法でインスリン抵抗性を検索し、 $r=0.69$ とIMTと収縮期血圧の相関性($r=0.46$)よりもさらに強い相関性を認めている。Salonenら⁹⁾は、北欧の高脂血症患者の頸動脈肥厚度の経年変化とLDLコレステロールの関連性を検索し、LDLコレステロールが高くなるにつれ、IMTの年平均肥厚度が大となることを報告している。

糖尿病症例でMRIによりラクナ梗塞像を検索し、IMTとの関連性を検討した。IMTが0.9～1.1mmの症例では、脳梗塞像の出現率は18.2%であったが、1.1mm以上の症例では61%から81%と著しく出現率が増加することを認めた。60歳未満の症例でも、IMTが0.9～1.1mmの症例では13%にすぎないにもかかわらず、IMTが1.1mmを超えると48.7%と急激に増加することを認めた。

Hultheらは¹⁰⁾、総頸動脈および頸動脈球部の壁肥厚度を評価し、頸動脈球部の壁肥厚度と冠動脈硬化は強い($r=0.68$)相関を示すことを報告した。小杉らは、CAG上の狭窄を示した分枝数と頸動脈肥厚度の関連性を検討し、最大肥厚度やプラークの高さが分枝数とより強く相関することを認めている。

O'Learyら¹¹⁾は、高齢者(65歳以上、5,858名)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た。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。筆者ら¹²⁾もIMTの3年間の経年変化を観察し、はじめに測定したIMT値が3年間の冠動脈硬化症発症のOdds比が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。

○まとめ○

糖尿病大血管症の診断に必要な検査法を表1にまとめた。PWVは、ニホンコーリン社製APIフォルムが市販され、施設間誤差の少ない計測が可能となっている。血管内皮機能検査や頸動脈肥厚度測定は、測定術者間

●糖尿病大血管合併症の診断法は多岐にわたることから、総合的評価が重要である。

表1 糖尿病大血管症診断法

1. 血管内皮機能診断法 FMD : (flow-mediated dilatation)
2. 動脈硬化診断法 PWV (pulse wave velocity) 頸動脈エコー
3. 脳血管障害診断法 CT MRI, MRA 頸動脈エコー (頸動脈の狭窄, 閉塞, 椎骨動脈の狭窄, 閉塞, 壁血栓) 経頭蓋ドプラ超音波 (TCD : transcranial doppler). SPECT (single photon emission computer tomography) PET (positron emission tomography) 脳血管撮影, DSA
4. 冠動脈硬化診断法 心電図, 負荷心電図 心エコー検査 ホルター心電図 心筋シンチグラフィ 心臓カテーテル検査
5. 末梢動脈閉塞症診断法 ABI (ankle brachial pressure index) MRA 血管撮影, DSA

の誤差が未だ存在する。後者に関し、筆者らは早期動脈硬化研究会を立ち上げ、ホームページ (<http://www.imt-ca.com/>) 上でその計測方法の統一化に努めており、またコンピュータソフトウェアによる計測を可能とした超音波機器 (島津製作所製 SDU-1200/2200) を開発しており、これらが各施設に普

及すれば施設間・術者間誤差を少なくすることができると期待されている。

文 献

- 1) Celermajer DS et al : Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 334 : 150-154, 1996
- 2) Kawano H et al : Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 34 : 146-154, 1994
- 3) 鈴木賢二 他 : 健常日本人都市住民における各種血清脂質の疫学的研究 (II) 1984年各種血清脂質 level, 虚血性心電図変化, 大動脈脈波速度の関連. *動脈硬化* 15 : 1547-1556, 1987
- 4) 鈴木賢二 他 : 動脈硬化に関する疫学的研究 (I) 大動脈脈波速度と高血圧, 眼底動脈病変動脈硬化性変化, 虚血性心電図変化との関連. *動脈硬化* 23 : 715-720, 1996
- 5) Pignoli P : Ultrasound B-mode imaging for arterial wall thickness measurement. *Atherosclerosis Review* 12 : 177-184, 1984
- 6) Hougaku H et al : Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 25 : 566-570, 1994
- 7) Yamasaki Y et al : Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 38 : 585-591, 1995
- 8) Suzuki M et al : Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening. *Hypertension* 28 : 593-598, 1996
- 9) Salonen R, Salonen JT : Progression of carotid atherosclerosis and its determinants : a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 81 : 33-40, 1990
- 10) 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

- 11) O'Leary DH et al : 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

- 12) 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

日常診療における動脈硬化疾患の診かた考え方

● 動脈硬化の診断法
**動脈硬化疾患スクリーニング評価のための
 超音波診断**

やまきよみつ
 山崎 義光*

Key Words

* 大阪大学大学院病態情報内科学

頸動脈エコー
 動脈壁肥厚
 経食道エコー
 経胸壁心エコー
 プラーク

はじめに

超音波診断法は、血管や心臓の壁内、表面、
 内腔の状態から動脈硬化を視覚的かつ定量的
 に捉える方法で、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。
 わが国でも平成 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¹⁾。また、経食道心エコーの登場により従
 来までの胸壁心エコーでは描出が困難であ
 った左房内血栓、右左短絡、大動脈病変の
 描出が容易となりその適応、有用性が注
 目されつつある。本稿では、動脈硬化疾患
 スクリーニング評価のための頸動脈エコー
 検査ならびに経食道エコー法の有用性、
 検査の留意点などについて述べたい。

頸動脈エコー検査

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 0.1 mm)
 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。未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>)。

1) 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。

2) 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1.1mm以上のIMTの数の総和をplaque number (PN) と呼ぶこともある²⁾。

3) 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³⁾。

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動脈壁肥厚が促進することを認めている⁴⁾。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歳代～60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⁵⁾。

3. 動脈硬化症との関連性

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⁶⁾。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非肥厚群でECG上の心筋虚血の所見を殆ど認めなかったが、肥厚群 (≥1.1mm) では10%に認めた⁷⁾。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。

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

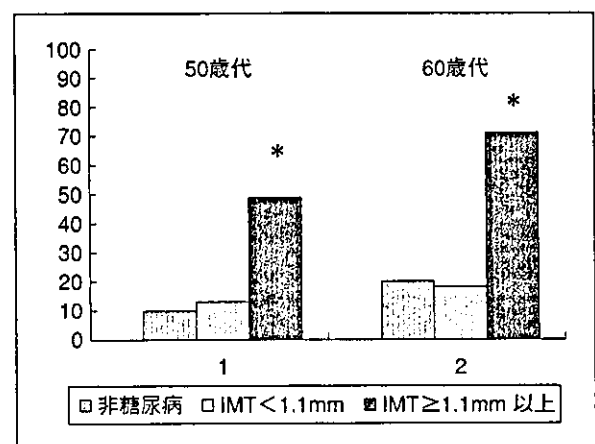


図1 50歳代、60歳代の健常人、早期動脈硬化病変の有無 (IMTが1.1mm未満、以上) 別の糖尿病患者の無症候性脳梗塞の頻度

* : $p < 0.05$ vs IMT < 1.1 mm.

が0.9～1.1 mmの症例に比較して1.1 mm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±0.7 mm)は、脳梗塞像を認めない糖尿病患者のIMT(1.36±0.45 mm)に比し有意に大きく、脳梗塞を示した群のIMT(1.92±0.75 mm)はさらに大であった²⁾。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みられることを示した²⁾。

4. 動脈硬化症の予測指標としてのIMT

O'Learyらは、5,858名の高齢者を対象に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³⁾(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¹⁰⁾。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³⁾。

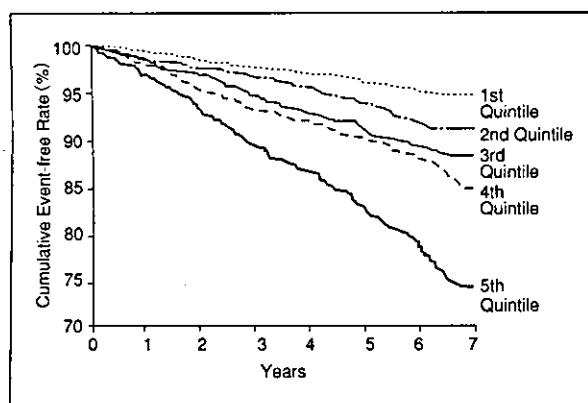


図2 高齢者における頸動脈肥厚度と心血管死
頸動脈肥厚度を軽微なもの(1st quintile)から重度なもの(5th quintile)の5段階までにわけ7年間の生存率の変化を観察した。

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、0.03 mm/yr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HbA_{1c}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うる可能性も報告した¹⁰⁾。またSalonenらは、LDLコレステロールが高くなるにつれ、IMTの年平均肥厚度が大なることを報告している¹¹⁾。

経食道エコー

1. 経食道エコー検査の特徴

脳梗塞の塞栓源として、心原性または大動脈病変が疑われる場合や脳梗塞が存在するが塞栓源が不明の際には経食道エコーの適応となる。従来からの経胸壁心エコーは非侵襲的に心機能の評価や弁疾患、心室(中隔)瘤等の検索には適しており左心室の心尖部および右心室の描出については経食道エコーよりも優れるが塞栓源の検索においては有用といえない。一方経食道心エコーは胸壁心エコーでは描出困難な胸壁より遠位に位置する肺静脈や大動脈弓部および下行大動脈、左房、左心耳、右房を容易にとらえ、塞栓源の検索に適する。また最近塞栓源として重要視されている大動脈のアテローム硬化性病変の検索にも威力を発揮する。ただし遠位上行大動脈と近位弓部大動脈は解剖学的にプローベと大動脈の間に気管および気管支が位置するために像が得られず、いわゆる経食道心エコーのblind zoneであり大動脈造影CTやMRIによりblind zoneの追加検索を要する。

2. 心原性脳塞栓

急性期の心原性脳塞栓症または原因不明の脳梗塞症における塞栓源の検索に対して、発症3日以内に施行する。また頭部CT、MRIに

て脳梗塞は認めないが心電図上心房細動・粗動，徐脈または頻脈，ST-T変化，ペースメーカー調律機能不全等を有しかつ凝固線溶系異常を認めることにより，今後の心原性脳塞栓症発症の危険が高いと判断される症例に対しても積極的に施行する。

また，心原性脳塞栓症の原因として重要な心房細動には弁膜症性と，非弁膜症性があるが双方において左房内血栓が高率に存在し，特に非弁膜症性心房細動においては左心耳内

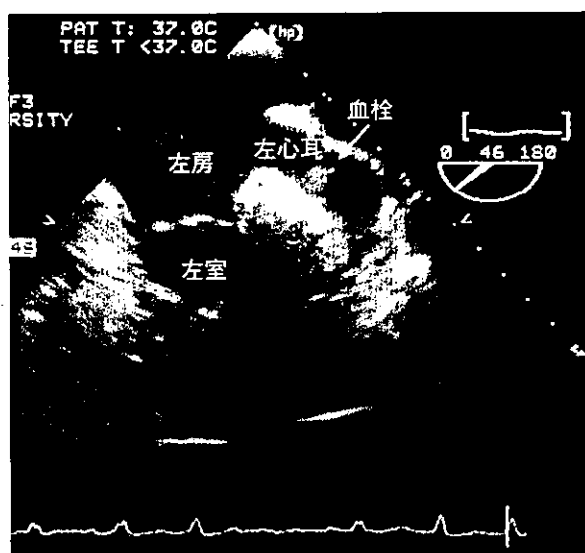


図3 経食道心エコーによる左心耳内血栓
左心耳内に血栓を認める。心房細動あり。
(大阪大学大学院病態情報内科学，増山 理助教授提供)

血栓の検索が重要である(図3)。この際，経食道心エコーが有用であり経胸壁心エコーと比較して飛躍的に高率な検出率を有する¹²⁾。

左房内血栓の成因は，左房収縮力の低下と左房拡大に伴う血流うっ滞と考えられている。左房の大きさの評価は経胸壁心エコーで行い，血流うっ滞の評価は経食道心エコー所見におけるモヤモヤエコー(spontaneous echo contrast)ならびに左心耳血流速度の低下(25 cm/sec以下)の有無で行う。モヤモヤエコーとは高輝度の細かい煙状のエコーが左房内をゆるやかに旋回している様子を指し，心房細動以外では僧帽弁狭窄症において多くみられる。

3. 奇異性脳梗塞

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9 mlと空気1 ml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



図4 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。

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¹³⁾。

4. 大動脈病変

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はじめ、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¹⁴⁾。4 mm 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 4 mm 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 4 mm 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¹⁵⁾。

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心エコーを施行する。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心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¹⁶⁾、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4)。

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) 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
- 7) 山崎義光・他: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
- 8) Hougaku H et al.: Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 25:566-570, 1994
- 9) O'Leary DH et al.: 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
- 10) 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
- 11) Salonen R et al.: Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 81:33-40, 1990
- 12) 半田伸夫・他:超音波法による加齢と脳循環の評価. *総合臨牀* 40:1931-1936, 1991
- 13) Homma S et al.: Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. *A biplane*

- transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 25: 582-586, 1994
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Blackshear JL et al.: Aortic Plaque in Atrial

Fibrillation. Prevalence, Predictors, and Thromboembolic Implications. *Stroke* 30:834-840, 1999

著者連絡先

(〒565-0871)
吹田市山田丘 2-2 (A8)
大阪大学大学院病態情報内科学
山崎義光
[E-mail: yamasaki@medone.med.osaka-u.ac.jp]

● 病態と疫学

糖尿病：

糖尿病大血管障害の成因

大阪大学大学院 病態情報内科学 助教授

山崎 義光

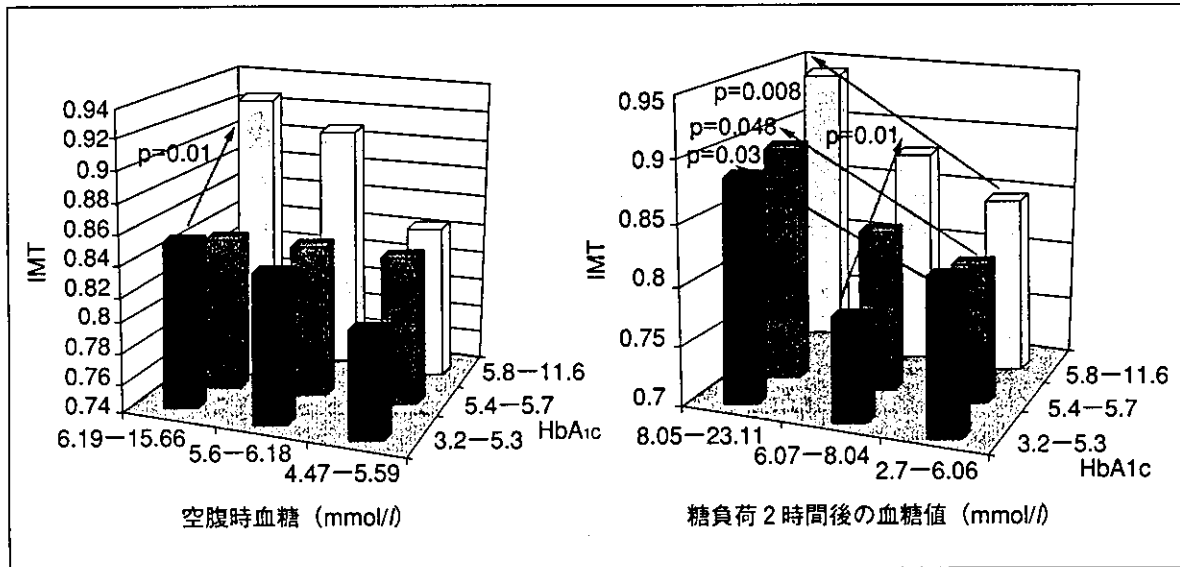
|| 要旨 ||

糖尿病大血管障害の成因として、従来の危険因子の詳細な解明が進み、食後高血糖、食後高脂血症や LDL コレステロールの組成変化（異脂質血症）の新たな関与が明らかとなってきた。これらの種々の危険因子は、血管内皮障害（NO 産生障害、血管拡張障害、凝固線溶系異常）を惹起することも明らかとなってきた。新たな危険因子として炎症反応や遺伝因子の関与が明確になり、この面からの治療戦略の進展が期待されている。

はじめに

糖尿病性大血管合併症は、動脈硬化症を糖尿病が修飾した病態であり、その病因は極めて多岐にわたる。従来の高血糖、高脂血症、高血圧、喫煙などの病因の詳細な解析が進むとともに、高血糖よりも食後高血糖、高脂血症よりも食後高中性脂肪血症や異脂質血症、高血圧よりも局所シェアストレス、喫煙よりも酸化ストレスなどに話題が移りつつある。また、従来遺伝因子として片付けられていたものが、動脈硬化の成因にかかわる遺伝子多型としてその関与が明らかとなってきた。本項では、これら新しく解明されつつある糖尿病性大血管合併症の成因について、環境因子、遺伝因子、新しい進展因子について述べてみたい。

キーワード：食後高血糖、異脂質血症、血管内皮障害、遺伝因子、炎症反応

図1 空腹時・負荷後血糖値および HbA_{1c} 値と頸動脈肥厚度 (文献²⁾より引用)

耐糖能異常者を含む 40~70 歳の 582 人に対し経口糖負荷試験を施行し、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) と空腹時血糖値、糖負荷後 2 時間値、HbA_{1c} との関連性を検索した。IMT と最も強く関連した指標は HbA_{1c} 値であった。

HbA_{1c}: ヘモグロビン A_{1c}

環境因子

糖尿病性血管合併症の発症進展にかかわる高血糖の関与に関してはいまだ議論が多い。すなわち、① 糖尿病性大血管合併症が糖尿病罹病期間と必ずしも強い相関が見られないこと、② 糖尿病発症前の境界型糖尿病の時期にすでに認められること、③ UKPDS で明らかとなったごとく、血糖を厳格に管理しても冠動脈疾患の発症を有意に抑制できなかったこと、など高血糖が糖尿病性大血管合併症の強い危険因子としての証拠に乏しいことが挙げられている。最近注目を浴びているのは、高血糖、ことに食後高血糖が強い動脈硬化危険因子であるとの指摘である。DECODE Study では¹⁾、死亡率は空腹時血糖値に相関せず、糖負荷後 2 時間血糖値に強く相関することが示された。また、早期動脈硬化の指標である頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) が、ヘモグロビン A_{1c} 値よりも食後血糖値により相関することも示されている (図 1)²⁾。また、糖尿病患者や境界型糖尿病患者では、食後血糖上昇に応じて血中の酸化物が上昇し、血管拡張能の障害 - 血管内皮障害を来すことも示された³⁾。すなわち、食後の血糖上昇に従

って酸化ストレスが亢進，血管内皮障害（NO 産生低下）を来し，動脈硬化が進展すると仮定されている。

食後には，高血糖とともに食後高中性脂肪血症も惹起される。Teno らは⁴⁾，空腹時高中性脂肪血症と食後高中性脂肪血症のどちらが IMT と関連するのか検討した。その結果，食後高中性脂肪血症が惹起されたときにすでに IMT に進展することが示された。また，糖尿病や IGT 症例ではレムナント様リポタンパク質の食後増加が示されている。この結果，レムナント様リポタンパク質が代謝を受けて small, dense LDL が産生される。small, dense LDL は酸化を受けやすく，血管壁に蓄積され動脈硬化巣となる⁵⁾。以上述べたごとく，糖尿病では高脂血症とともに異脂質血症が起こり，これらが動脈硬化を進展させる。LDL 濃度に比例して血管内皮からの NO 産生低下が進むことが示されているが，糖尿病患者から得られた LDL では，この血管内皮障害がさらに増悪することも知られている⁶⁾。この原因の一つとして糖尿病患者で増加する small, dense LDL が考えられている。事実，平均 LDL サイズが小さいほど血管拡張能の抑制が強い（血管内皮障害）ことが知られている。すなわち，糖尿病患者では LDL が多く，かつ平均 LDL サイズが小さい（small, dense LDL が多い），これらが血管内皮障害と密接な関連性を示している。

本態性高血圧患者にも，血管内皮障害の存在が報告されている。また，高血圧により局所のシェアストレスが惹起され，血管平滑筋などの増殖が亢進し，動脈硬化が進展すると考えられている。喫煙は，血中の活性酸素種（ROS）を増加させ，血管内に放出されている NO と結合し，NO を消去し，やはり血管内皮障害を惹起すると考えられる。

凝固線溶系の異常も動脈硬化進展因子として知られている。フィブリノーゲンは高血糖がその産生を亢進させ，2型糖尿病患者で高値が知られている。さらに，糖尿病性大血管障害を発症した症例ではさらに高値を示す。2型糖尿病患者は，60% 以上の症例で IMT が 1.1 mm 以上と動脈硬化の進展が推定され，大血管障害を示さない糖尿病患者でもフィブリノーゲンの高値が見られることは，この動脈硬化の影響を受けた2次性の亢進かもしれない。プラスミノーゲンアクチベータイ

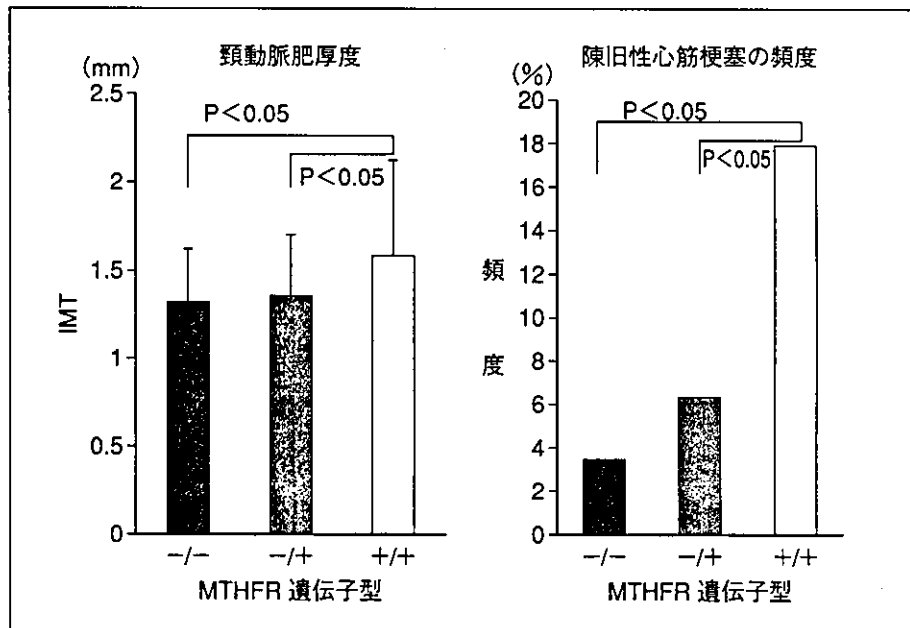
ンヒビター1 (PAI-1) は、肝臓、血管内皮、脂肪細胞から分泌され、急性冠症候群 (ACS) 発症にかかわる凝固線溶系とされている⁷⁾。PAI-1 の産生には、インスリンやプロインスリン、中性脂肪がかかわるとされ、インスリン抵抗性とは密接な関連性が示唆されている。したがって、2型糖尿病で産生亢進の報告が多い。糖尿病患者の動脈硬化と PAI-1 高値と関連し、ACS の高率の発症 (2倍程度) と急性期の子後の悪さを規定する因子になるかもしれない。

遺 伝 因 子

前述のごとく、動脈硬化進展因子として多数の環境因子の関与が推定されているが、この環境因子の変化を惹起する種々の遺伝子変異が明らかにされつつある。糖尿病性大血管障害の発症においては、特定のタンパク質 (酵素) などの欠失を起す遺伝子変異は、頻度的に極めてまれである。例えば、古典的なホモシスチン尿症は典型的な動脈硬化症を発症させることが知られているが、この頻度は約 100 万人に 1 人と極めてまれであり、種々の凝固線溶系の異常を起す遺伝子変異は頻度も少なく、1 責任遺伝子変異で動脈硬化症を引き起す。

糖尿病性動脈硬化症の発症・進展にかかわる遺伝因子として解析が進められているのは、頻度が多い“common”な遺伝子変異である。これらの遺伝子変異は、タンパク質の欠失などが起こることは少なく、活性部位の近くのアミノ酸置換では活性の変化を起したり、また立体構造の変化により活性の変化、結合の変化を引き起す。イントロンやプロモーター領域のコドンの置換、欠失、挿入では、転写活性の変化を引き起す。また、現状ではアミノ酸置換を起さないコドンの変化でありながら疾患との関連性が指摘されているものもあり、その詳細な解析が待たれている。

高ホモシステイン血症は、冠動脈疾患、脳梗塞などを起す独立した危険因子とされており、血管内皮障害や凝固線溶系の異常を引き起すことがその原因とされている。この高ホモシステイン血症は、食事や葉酸などのビタミンB類の摂取不足により起りうるが、特定の遺伝子変異により起ることも知られている。ホモシステインの代謝にかかわるメチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ (MTHFR) の C 677 T 置

図2 MTHFR 遺伝子多型と動脈硬化症 (文献⁸⁾より引用)

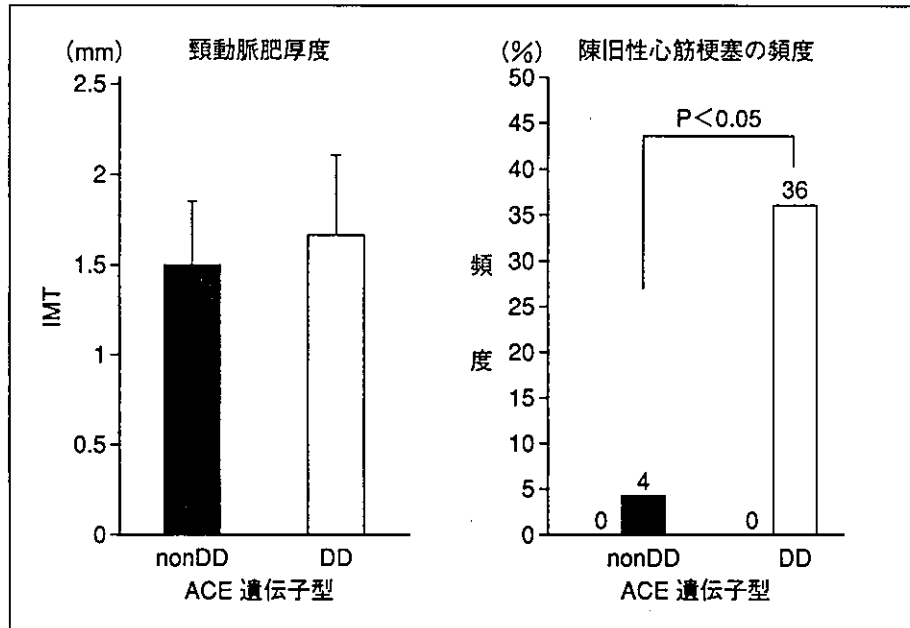
MTHFR 遺伝子の 677 T 多型と早期動脈硬化の指標である頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) を調べると、677 T のホモ接合体 (+/+) で (-/-) 群や (-/+) 群に比べ、有意に IMT が肥厚していることを認めた。また、陳旧性心筋梗塞を示した頻度も (+/+) 群で有意に高頻度であった。

すなわち、MTHFR 遺伝子多型は、血中高ホモシステイン血症を来し、動脈硬化を進展させ、心筋梗塞を高頻度に起すことを認めた。

MTHFR: メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ

換は、ホモ接合体で酵素活性を 30% まで低下させる。このホモ接合体を有する人は、血中のホモシステイン濃度が 30% も高く、日本人 2 型糖尿病患者では、IMT の肥厚、陳旧性心筋梗塞が高頻度に認められる⁸⁾ (図 2)。

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子の第 7 イントロンの欠失多型である D (deletion) 多型は、心筋梗塞再疎通後の再狭窄を起しやすい遺伝子多型として知られている。ACE 遺伝子 D 多型のホモ接合体では、転写活性の亢進が高く、動脈硬化巣の血管壁表面に高発現しているとの報告がある。我々が糖尿病患者で検索したところ、IMT の有意な肥厚は来さないが、IMT が 1.1 mm 以上と、動脈硬化を有しており、かつ DD 多型を有する 2 型糖尿病患者の 36% が陳旧性心筋梗塞を示しており、心筋梗塞発症促進遺伝子多型と考えている⁹⁾ (図 3)。

図3 ACE 遺伝子多型と動脈硬化症（文献⁹より引用）

ACE は、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の細胞膜上に存在し、アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンを産生している。この遺伝子のイントロンのD (deletion) 多型は、mRNA の転写活性が高く、心筋梗塞後の再狭窄にかかわるとされている。

この遺伝子多型は頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) の有意の増加を来さないが (左図)、IMT が 1.1mm 以上の動脈硬化を有する糖尿病患者でこのD多型のホモ接合体を有する患者は、陳旧性心筋梗塞を示す割合が 36% と、D多型のホモ接合体を有さない患者の 4% と比べ極めて高頻度であった。

ACE 遺伝子は、動脈硬化病変の細胞膜表面に高発現していることが知られており、動脈硬化を有する患者に心筋梗塞を惹起する遺伝子多型と考えられた。

ACE: アンジオテンシン変換酵素

PAI-1 は、肝臓、血管内皮、脂肪細胞から分泌され、ACS 発症にかかわる凝固線溶系とされており、2型糖尿病で産生亢進の報告が多い。この高 PAI-1 血症を起す PAI-1 遺伝子多型に、プロモーター領域に GGGG あるいは GGGGG とコードされた領域があり、前者の 4G 多型が、後者の 5G 多型に比べ PAI-1 mRNA の転写活性が高いことが示されている。我々が、この多型と PAI-1 活性ならびに IMT を検索したところ、4G/4G のホモあるいは 4G/5G のヘテロ接合体を示す 2型糖尿病患者で、PAI-1 活性も IMT も軽度増加することを認めており、動脈硬化進展への関与をうかがわせた。このことから、2型糖尿病患者でこの PAI-1 遺伝子多型と心筋梗塞の関連性が指摘されている¹⁰⁾。

NADPH オキシダーゼは、白血球細胞膜、血管平滑筋、血管内皮細胞膜上に存在し、 O_2^- を産生する酵素である。この酵素活性の中心に位置するサブユニットである p22 phox 遺伝子に酵素活性の低下を来す多型 (C 242 T) が知られている。Inoue らは¹¹⁾、case control study により心筋梗塞例で 242 C ホモ多型が有意に高頻度であることを示した。糖尿病や高血圧では酸化ストレスが亢進し、合併症発症・進展因子として注目されている。我々は、この多型と IMT の関連性を検索し、242 C ホモ接合体を示す 2 型糖尿病患者では IMT の有意な増高が見られるのに比べ、非糖尿病患者ではその増高は軽微であることを認めている。242 T 多型では酵素活性が低下することから考えると、242 T 多型は動脈硬化抵抗性に働く遺伝子多型の可能性がある。

新しい発症・進展因子

動脈硬化症の発症因子として、慢性炎症特に、クラミジア肺炎菌による感染が強く示唆されていた。これは、動脈硬化症患者の抗体価が高いこと、動脈硬化巣局所にクラミジア肺炎菌の存在が証明されていること、クラミジアに対する抗生物質が動脈硬化症にも有効であったことなどから、感染が動脈硬化進展因子とされている¹²⁾。また、動脈硬化局所では、単球などが血管壁に進入し泡沫細胞化することから、炎症反応として、炎症反応と動脈硬化の関連性が検索されている。近年、生体の炎症反応の指標である、CRP を高感度に測定する high sensitive CRP (hs CRP) 測定法が開発され、動脈硬化症で hs CRP が高値を示すことが明らかとなってきた。また、2 型糖尿病患者で hs CRP の高値が報告されている。我々は、若年者の 1 型糖尿病患者で hs CRP が高値を示すこと、早期動脈硬化と相関を示すことを報告し、軽微な局所の炎症反応が動脈硬化を促進させる可能性を示唆した。高脂血症による動脈硬化症に対し、スタチン製剤は有効であるが、その効果として、① LDL コレステロール低下作用、② NO 放出障害改善作用のほか、炎症反応改善効果が最近明らかとなり、事実 hs CRP を有意に低下させる作用が明らかにされている。

おわりに

糖尿病性大血管障害の成因は、極めて多岐にわたっている。従来より知られていた危険因子もさらに詳細な解析が進み、お互いに関連性を有することが明らかとなってきた。また、従来、遺伝因子として片付けられていたものが、環境因子を規定する、あるいは関連する因子として再評価がされ、治療対象となりつつある。今後、ますます、新しい環境因子とそれと関連する遺伝因子が明らかとなり、成因の詳細な解明が進むものと期待される。

文 献

- 1) The DECODE study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354: 617-621, 1999.
- 2) Temelkova-Kurktschiew T S, et al: Postprandial plasma glucose and glycaemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 23: 1830-1834, 2000.
- 3) Kawano H, et al: Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 34: 146-154, 1999.
- 4) Teno S, et al: Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 1401-1406, 2000.
- 5) Krauss R M, et al: Identification of multiple subclass of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 23: 97, 1982.
- 6) Skyrme-Jones R A P, et al: Endothelial vasodilator function is related to low-density lipoprotein particle size and low-density lipoprotein vitamin E content in type 1 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 35: 292-299, 2000.
- 7) Hamsten A, et al: Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 313: 1557-1563, 1985.
- 8) Arai K, et al: Association of methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid arterial wall thickening and myocardial infarction risk in NIDDM. *Diabetes* 46: 2102-2104, 1997.
- 9) Yamasaki Y, et al: DD genotype of the ACE gene as an atherosclerosis-independent risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 96: 3782, 1997.
- 10) Mansfield M W, et al: Environmental and genetic factors in relation to elevated circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1 in Caucasian patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost*