

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。また、上述の3～4区画の各部位でのプラーク (IMT1.1mm以上)の数の総和を plaque number (PN)と呼ぶこともある。さらに収縮期および拡張期の頸動脈の径から頸動脈 stiffnessを計測することもある。

現代、循環器委託研究会でIMT測定標準化を試みている。著者らは測定標準化をめざし高解像度超音波断層装置で得られた静止画像からIMTを計測するソフトウェアを作成、市販している<sup>2)</sup>。また、このソフトウェアを組み込んだ高解像度超音波断層装置を発売している(鳥津製作所:SDU-2200<sup>IMT</sup>)。測定の手技・計測方法の詳細は、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>)。

### Ⅲ 耐糖能異常者の頸動脈肥厚度

著者らは1型糖尿病患児では、既に10才代および20才代で非糖尿病の同世代に比し有意にIMTが大であることを報告した<sup>1)</sup>。2型糖尿病患者では、30才代～60才以上の年代で非糖尿病患者に比べ著しくIMTが大であることを認めている。1型糖尿病では、糖尿病の罹病期間に一致してIMTが増大するの比べ、2型糖尿病では罹病期間にあまり一致しないことも報告している。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<sup>3)</sup>。顕性腎症を伴う糖尿病患者では、ことに頸動脈および大腿動脈の壁肥厚度が高度になることが示されている<sup>4)</sup>。

Mannamiらは、吹田市住民を対象にIMTならびに狭窄率、プラーク病変を検索し、高血圧、高脂血症、喫煙歴の動脈硬化危険因子が増加するとともに頸動脈病変の進展を認め、ことに3つの危険因子を全て有する群では、頸動脈病変の著しい進展を示した<sup>5)</sup>。

## Ⅳ IMTの危険因子

### 1. 古典的危険因子

糖尿病を含めた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、ヘモグロビンA1c値など種々報告されている。Temelkova-Kurktschievらは、耐糖能異常者、健常人にブドウ糖負荷試験およ

びIMTを計測したところ、負荷後2時間血糖値がIMTと一番強く連関すると報告している<sup>6)</sup>。Tenoらは、61例の2型糖尿病患者の標準食摂取後の食後中性脂肪濃度および空腹時中性脂肪濃度とのIMTの関連性を検討し、食後高中性脂肪血症のみ認める時に既にIMTの有意な進展が見られることを報告している<sup>7)</sup>。著者らは、1型糖尿病、2型糖尿病、境界型症例のIMTを従属変数として重回帰分析を行い、1型糖尿病患者(～30才)では、年齢、糖尿病罹病期間、ヘモグロビンA1c値が独立した危険因子であること、2型糖尿病患者(30才～)では、年齢、ヘモグロビンA1c値、nonHDLコレステロール、収縮期血圧、喫煙歴が独立した危険因子であること、境界型糖尿病患者では、加齢以外に収縮期血圧、喫煙が危険因子であることを報告している<sup>8-9)</sup>。Vitelliらは、ARIC Studyにおいて、208例の頸動脈肥厚を有する(平均IMT, 1.21mm)非糖尿病患者と208例の肥厚を有さない(平均IMT, 0.63mm)非糖尿病患者を比較し、ヘモグロビンA1cの1%の増加が動脈硬化のリスクを1.77倍高めるとの推計結果を得ている<sup>8)</sup>。

インスリン抵抗性/高インスリン血症は、冠動脈疾患の危険因子とされ、IMTとの関連性が論じられている。Wataraiらは、2型糖尿病患者のインスリン抵抗性を血糖クランプ検索し、インスリン抵抗性がIMT、ことにプラーク病変の危険因子であることを示した<sup>9)</sup>。Bonoraらは、2型糖尿病患者にブドウ糖静脈内注射によりインスリン抵抗性を求め、IMTとの相関を認めた報告もある<sup>10)</sup>。Suzukiらは、本態性高血圧患者ではSSPG法で検索したインスリン抵抗性および収縮期血圧とIMTとが強く関連することを認めている<sup>11)</sup>。また、冠攣縮性狭心症患者でもIMTとインスリン抵抗性の関連性が認められている<sup>12)</sup>。Bonoraらは、非糖尿病症例での検討で、空腹時インスリン濃度を5分割したとき高インスリン血症群でも低インスリン血症群でもIMTの肥厚がみられると報告している<sup>13)</sup>。2型糖尿病患者や非糖尿病患者において身体活動強度とIMTとが有意に関連することもされている<sup>14-15)</sup>。

2型糖尿病患者においてLp(a)とIMTの連関の報告<sup>16)</sup>や頸動脈のプラーク病変の進展へのLp(a)の関与が指摘されている<sup>17)</sup>。Baldassarreらは、100例の高

脂血症患者の総頸動脈のIMT (IMTCCA) あるいはMax-IMTを検討し、LDLコレステロール値が5.2mM以上の群で、LP(a)がIMTの独立した危険因子となりうることを認めた<sup>18)</sup>。近年、冠動脈疾患の新たな危険因子とされているsmall dense LDLとIMTとの関連性も示された<sup>19)</sup>。

糖尿病患者では凝固線溶系の亢進がみられ動脈硬化の危険因子とされている。Kawamoriらは、早期動脈硬化を有する2型糖尿病患者に血小板活性の亢進を示すマーカーであるβトロンボグロブリンと血小板第4因子の亢進がみられることを報告した<sup>20)</sup>。末梢動脈疾患患者で総頸動脈のIMTが凝固第Ⅶ因子と相関したとの報告もある<sup>21)</sup>。Ohtsukiらは、2型糖尿病患者で細胞接着因子のVCAM-1がIMTと相関することより、VCAM-1が無症候性の動脈硬化のマーカーになりうることを示した<sup>22)</sup>。

喫煙は動脈硬化の危険因子とされているが、住民を対象としたARIC Studyで喫煙歴とIMTの強い相関性が示され、糖尿病あるいは高血圧患者では喫煙がさ

らに強い促進因子となることを示された<sup>23)</sup>。

Sutton-Tyrrellらは、同年代の閉経前と閉経後女性のIMTとプラーク病変を検索し、閉経により平均IMTは0.69→0.77mm、プラークを認める女性は25→54%へと有意に増加することより、閉経が女性の動脈硬化を促進することを示した<sup>24)</sup>。

動脈硬化の原因として種々の感染症の関与が考えられている。Nietaらは、ARIC StudyでIMT進展群と非進展群を抽出し、cytomegalovirusの抗体価を検索したところ、抗体価が20以上の症例の抗体価4未満群に対するodds比は5.3と有意に高く、動脈硬化の進展因子としてのcytomegalovirusの可能性を示唆した<sup>25)</sup>。Hashimotoらは、動脈硬化危険因子を有する患者のPSの経年変化を観察し、高感度CRPと相関することを認めた<sup>26)</sup>。Hayaishi-Okanoらは、若年1型糖尿病および若年健常人のIMTを計測し、高感度CRPが若年1型糖尿病および若年健常人のIMTと相関を示すことから、若年における慢性炎症と動脈硬化の関連性を指摘した<sup>27)</sup> (図2)。

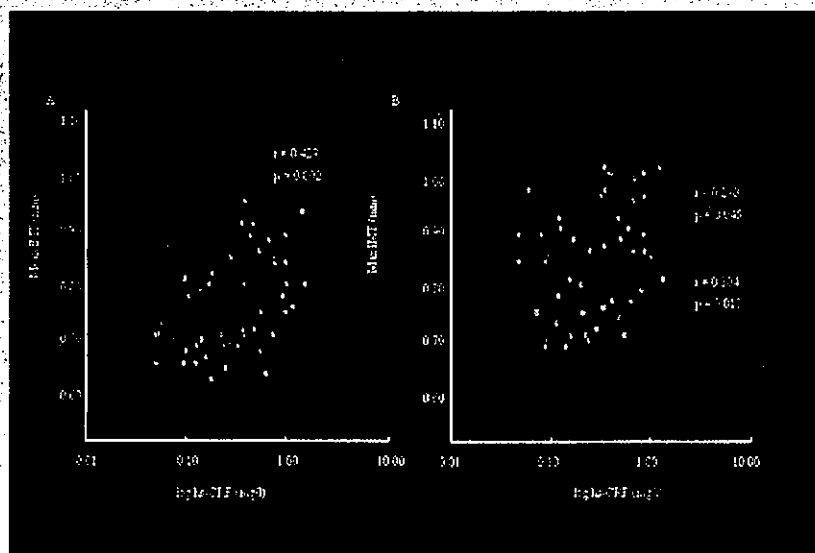


図2. 若年1型糖尿病患者と若年健常人における高感度CRPとIMTの関連性 (左 平均肥厚度, 右は最大肥厚度との関連性を示す)

## 2. 遺伝因子

ACE 遺伝子とアンジオテンシン系遺伝子：Hosoi ら<sup>28)</sup>は、日本人インスリン非依存型糖尿病患者で 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ことを報告している。Rasmussen ら<sup>29)</sup>は、糖尿病患者で D/D および D/I 型を示す症例では、剖検で得られた大動脈の硬化病変が有意に強いことを示した。Yamasaki ら<sup>30)</sup>は、D/D 型を示す糖尿病症例での頸動脈肥厚度は有意ではないが肥厚が同様に認められるが、すでに動脈硬化が進展した糖尿病患者で D/D 型を示す時、心筋梗塞の既往が著しく大であり、ACE 遺伝子の D/D 多型性は、動脈硬化よりはむしろ心筋梗塞のマーカーとして有用性を報告している。これは、D/D 多型性を示すかつ冠動脈狭窄を示す症例に心筋梗塞が多いとする Ludwig ら<sup>31)</sup>の検討と一致する。

ホモシスチン代謝にかかわる遺伝子：MTHFR (methylentetrahydrofolate reductase) 遺伝子の C677T 変異がアラニン→バリンへの変異により、酵素活性が低下し、血中のホモシスチン濃度が約30%程増加することが知られている。C677T 変異のホモ接合体の出現頻度が冠動脈病変や脳梗塞患者で高くなることが知られている。Arai らは2型糖尿病患者でこの遺伝子多型を検索し、C677T 多型ホモ接合体が17%と common な多型であり、血中ホモシスチン濃度の有意な高値と頸動脈肥厚度の有意な増加ならびに陈旧性心筋梗塞が有意に多いことを報告している<sup>32)</sup>。

凝固線溶系に関与する遺伝子 (PAI-1 遺伝子) の 4G ホモ接合体や 4G/5G ヘテロ接合体は PAI-1 活性が高くなることから2型糖尿病患者の冠動脈狭窄度が高いことが報告されている<sup>33)</sup>。著者らは、2型糖尿病患者の IMT と PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型との関連性を検討し、4G アリールを有する患者は IMT の最大肥厚が有意に増大し、プラーク病変を形成しうることを見出している。

Matsunaga らは、長寿命症例にみられるミトコンドリア遺伝子多型 Mt5178A タイプ (ミトコンドリア NADH dehydrogenase subunit 2 遺伝子, Leu→Met 置換) が Mt5178C タイプに比し、日本人2型糖尿病の IMT 肥厚ならびにプラーク形成を抑制し、抗動脈硬化的に働くことを示した<sup>34)</sup>。Hayaishi-Okano らは、

酸化ストレスにかかわる NADPH oxidase の多型と IMT の関連性を2型糖尿病患者で認めており、酸化ストレスが動脈硬化促進性に作用すると考えている<sup>35)</sup> (図3)。

## 3. 動脈硬化症の予測指標としての IMT

O'Leary らは、高齢者 (65歳以上, 5858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、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>36)</sup>。同様の報告が Chambless ら<sup>37)</sup>や Hodis ら<sup>38)</sup>よりなされている。著者らも、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<sup>39)</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ヶ月観察し、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>40)</sup>。

## V IMT の経年変化

Yamasaki らは、287例の2型糖尿病の IMT を平均3年間経年観察し、日本人2型糖尿病患者では、抗血小板剤非投与時 IMT の年平均進展率は0.03mm/yr であること。年平均進展率は IMT の初回計測値に強く正相関を示すことを報告し、IMT は加速度的に進展する可能性を報告した。また、年平均進展率がヘモグロビン A1c の観察期間の平均値とも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ている<sup>39)</sup>。

Salonen らは、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きくなることを報告している<sup>41)</sup>。Tanaka らは、50例の冠動脈撮影を行った症例の頸動脈病変の2年間の変化を追跡し、三枝病変 (狭窄70%以上) を認める症例に著しい頸動脈プラーク病変の悪化を認めている<sup>42)</sup>。

## VI IMT に対する治療効果

### 1. 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

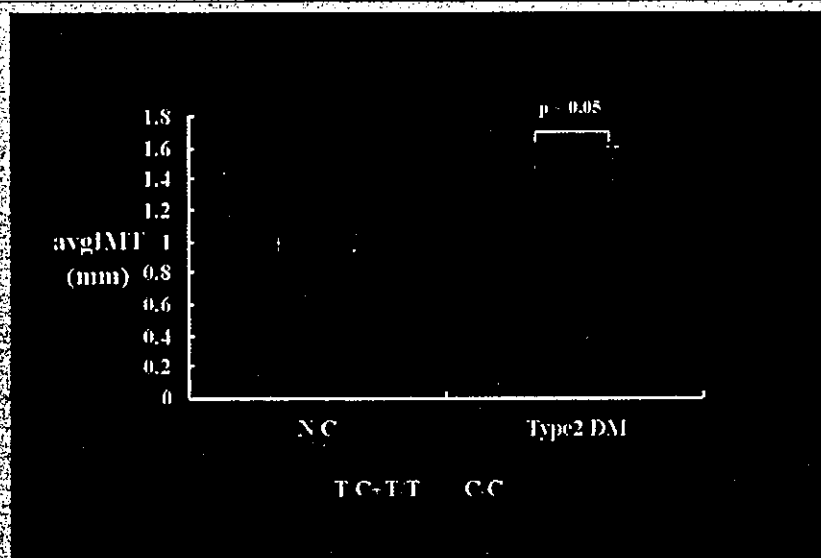


図3: NADPH Oxidase p22phox 遺伝子多型とIMT  
 健康人(左)では、多型を有する群でやや肥厚傾向を認めるが、糖尿病(右)では、IMTに有意の肥厚を認めた。

均3年間観察し、一日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ている。また、 $\alpha$ GI剤をSU剤投与群に追加したとき、IMTの進展をほぼ阻止しうることも見出し、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。DCCT Study終了後の合併症の進展を経年観察している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ヘモグロビンA1c値と関連性を認めなかったと報告している<sup>43)</sup>。Katagamiらは、SU薬ならびにビッグアナイド薬服用中の2型糖尿病患者を3年間経年観察し、グリクラチド服用時はグリベンクラミド服用時に比し、IMTの年平均進展率が有意に低く、ビッグアナイド薬服用にてIMTの進展がほぼ抑制される可能性を報告した<sup>44)</sup>(図4)。

## 2. 抗血小板剤

糖尿病患者の冠動脈硬化あるいは脳梗塞の2次防止効果は確立していない。Kodamaらは、2型糖尿病患者

者を3群に分け、パフファリン少量投与群、チクロピジン投与群、抗血小板剤非投与群にわけ、IMTの経年変化を平均3年間経年観察した。その結果、パフファリン、チクロピジン投与群ともIMTの年平均進展率を半減した<sup>45)</sup>。また、我々は、シロスタゾール3年間投与によりIMTの進展を抑制し、かつこの進展抑制と平行し無症候性脳梗塞の発症を殆ど抑えることを報告している<sup>46)</sup>(図5)。抗血小板剤の塩酸サルボグレラートもIMTの進展を有意に抑制しうることを報告している<sup>47)</sup>。Cocozzaらは、TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用とTXA<sub>2</sub>受容体阻害両作用を有するpicotamideの2年間投与が25名の糖尿病患者(66±5才)の頸動脈のプラーク病変の進展と頸動脈の狭窄化をプラセボ投与群に比し有意に抑制しえたことを報告している<sup>48)</sup>。Rankeらは、下肢のangioplasty施行後のASO症例26例に900mgと50mgのアスピリン投与を1年間行い、900mg投与群では頸動脈のプラーク面積が変化しなかったのに比し、50mg群では有意な増大を認め、また、50mg投与群で喫煙を継続した6症例では50mg投与で非喫煙群に比し特に進展が大であったことを示

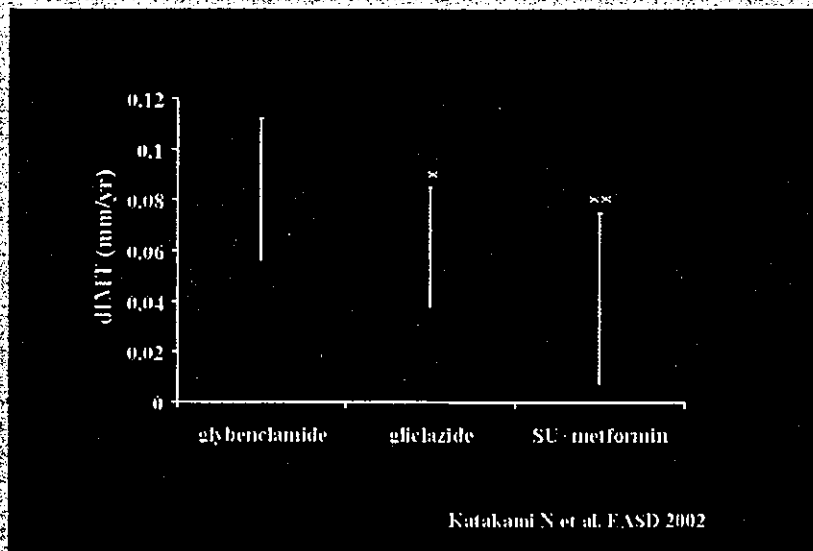


図4. グリベンクラミド、グリクラチド、グリベンクラミド+ピグアナイド投与2型糖尿病患者の3年間の平均IMT進展率

した<sup>49</sup>。これらの事実は、抗血小板剤は糖尿病の頸動脈の肥厚度ならびにプラーク病変に関してその進展を有意に抑制しうる事が明らかとなった。今後、これらの症例で動脈硬化症の発症あるいは再発を有意に抑制しうるか否か検討がなされると期待される。

### 3. インスリン抵抗性改善剤

Minamikawaらは、57例の2型糖尿病患者に Troglitazone 400mg/dayを投与し、3ヶ月目にIMTが0.08 mm退縮し、6ヶ月目も維持したと報告しインスリン抵抗性改善剤が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>50</sup>。また、さらに Pioglitazoneもほぼ同様の効果を有することを報告している<sup>51</sup>。

### 4. 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46症例に colestipol/niacin投与が行われ、IMTの平均値は投与開始後3年間減少し、以降はプラトーに達した。他方、

非投与群では0.018mm/yrの直線的な進展を示した<sup>52</sup>。REGRESSスタディは、HMG-CoA reductase阻害剤を冠動脈疾患を有する男性患者に用い、心血管イベント発生の有意な低下を報告したが、同時にIMTの退縮も示した<sup>53</sup>。他方、PLAC II Study<sup>54</sup>では、心血管イベント発生の有意な低下を認めたにもかかわらず、有意なIMTの進展抑制を認めていない。

### 5. その他

閉経後の女性に冠動脈疾患が起こりやすいことより、ホルモン補充療法のIMT進展抑制効果がARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Studyで検討された。55~64才の閉経後女性を横断的に検索した結果、ホルモン補充療法の有無でIMTに差異を認めなかった<sup>55</sup>。一方、ホルモン補充療法の効果は、総頸動脈にはみられないが、内頸動脈肥厚に明らかな効果を認めたとの報告<sup>56</sup>もあり、一定しない。抗酸化剤のVitamin Eが冠動脈バイパス手術をおけた症例のIMT進展を有意に抑制したが、Vitamin Cは有意な効果を示さなかった<sup>57</sup>。

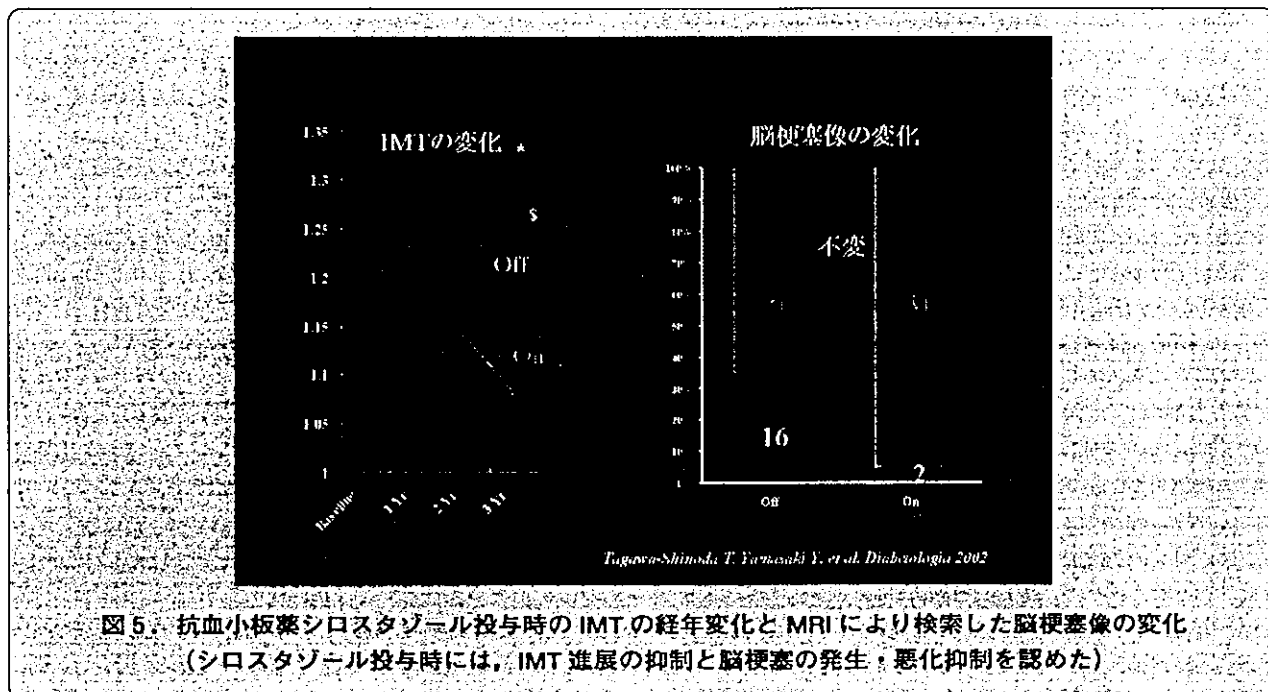


図5 抗血小板シロスタゾール投与時のIMTの経年変化とMRIにより検索した脳梗塞像の変化 (シロスタゾール投与時には、IMT進展の抑制と脳梗塞の発生・悪化抑制を認めた)

## VII 早期動脈硬化検討の課題

以上、早期動脈硬化の定量的指標としてIMTの危険因子およびその治療効果を中心に最近の報告を中心に述べた。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未だ明らかではなく、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ものと信じている。

## 参考文献

1) 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 1994; 43: 634-9.

2) メディアクロス社インティマスコープ (<http://www.mediacross.co.jp>)

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 1995; 38: 585-91.

4) Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H.: High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. Kidney Int. 1995; 48: 820-6.

5) Mannami T, Baba S, Ogata J.: Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of a Japanese city. Arch Intern Med 2000; 160: 2297-303.

- 
- 6) Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M.: Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000; 23: 1830-4.
  - 7) Teno S, Uto Y, Nagashima H, Endoh Y, Iwamoto Y, Omori Y, Takizawa T.: Association of postprandial hyperglycemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1401-6.
  - 8) Vitelli LL, Shahar E, Heiss G, McGovern PG, Brancati FL, Eckfeldt JH, Folsom AR, ARIC study investigators.: Glycosylated hemoglobin level and carotid intima-medial thickening in nondiabetic individuals. The Atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1454-8.
  - 9) Watarai T, Yamasaki Y, Ikeda M, Kubota M, Kodama M, Tsujino T, Kishimoto M, Kawamori R, Hori M.: Insulin resistance contributes to carotid arterial wall thickness in patients with non-insulin dependent-diabetes mellitus. *Endocr J* 1999; 46: 629-38.
  - 10) Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, Falezza G, Muggeo M.: Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care* 1997; 20: 627-31.
  - 11) Suzuki M, Shinozaki K, Kanazawa A, Hara Y, Hattori Y, Tsushima M, Harano Y.: Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening. *Hypertension* 1996; 28: 593-8.
  - 12) Shinozaki K, Hattori Y, Suzuki M, Hara Y, Kanazawa A, Takaki H, Tsushima M, Harano Y.: Insulin resistance as an independent risk factor for carotid artery wall intima media thickening in vasospastic angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 3302-10.
  - 13) Bonora E, Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna R, Muggeo M.: Relationship between insulin and carotid atherosclerosis in the general population. The Bruneck Study. *Stroke* 1997; 28: 1147-52.
  - 14) Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG, ARIC study investigators.: Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Stroke* 1994; 25: 66-73.
  - 15) 渡會隆夫, 河盛隆造, 山崎義光, 森島豊彦, 久保田稔, 池田雅彦, 富田忠宏: 動脈硬化-インスリン抵抗性連関; 運動によるインスリン抵抗性解除は動脈硬化を抑制し得るか. *体力研究* 1995; 88: 142-9.
  - 16) Yamamoto M, Egusa G, Yamakido M.: Carotid atherosclerosis and serum lipoprotein(a) concentrations in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 829-31.
  - 17) Willeit J, Kiechl S, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Jarosch E, Mair A.: Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study. *Stroke* 1995; 26: 1582-7.
  - 18) Baldassarre D, Tremoli E, Franceschini G, Michelagnoli S, Sirtori CR.: Plasma lipoprotein(a) is an independent factor associated with carotid wall thickening in severely but not moderately hypercholesterolemic patients. *Stroke* 1996; 27: 1044-9.
  - 19) Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG, de Faire U, Hamsten A, Karpe F.: LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2422-30.
  - 20) Kawamori R, Imano E, Watarai T, Nishizawa H, Matsushima H, Kodama M, Yamasaki Y, Kamada T.: Platelet activation in diabetic patients with asymptomatic atherosclerosis. *Diabetes Res*

---

Clin Pract 1994 ; 24 : 89-95.

- 21) Cortellaro M, Baldassarre D, Cofrancesco E, Tremoli E, Colombo A, Boschetti C, Paoletti R.: Relation between hemostatic variables and increase of common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease. *Stroke*. 1996 ; 27 : 450-4.
- 22) Otsuki M, Hashimoto K, Morimoto Y, Kishimoto T, Kasayama S.: Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients. *Diabetes*. 1997 ; 46 : 2096-101.
- 23) Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS.: Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *JAMA* 1998 ; 279 : 119-24.
- 24) Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH.: Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998 ; 29 : 1116-21.
- 25) Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, Farzadegan H, Melnick JL, Comstock GW, Szklov M.: Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intima-media thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1996 ; 94 : 922-7.
- 26) Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M.: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001 ; 104 : 63-7.
- 27) Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, Ohtoshi K, Gorogawa S, Kuroda A, Matsuhisa M, Kosugi K, Nishikawa N, Kajimoto Y, Hori M.: Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 1432-8.
- 28) Hosoi M, Nishizawa Y, Kogawa K, Kawagishi T, Konishi T, Maekawa K, Emoto M, Fukumoto S, Shioi A, Shoji T, Inaba M, Okuno Y, Morii H.: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with carotid arterial wall thickness in non-insulin-dependent diabetic patients. *Circulation* 1996 ; 94 : 704-7.
- 29) Rasmussen LM, Ledet T.: Aortic atherosclerosis in diabetes mellitus is associated with an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. No relation between the polymorphism and aortic collagen content. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 696-700.
- 30) Yamasaki Y, Tsujino T, Kodama M, Kajimoto Y.: DD genotype of the ACE gene as an atherosclerosis-independent risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1997 ; 96 : 3782.
- 31) Ludwig E, Corneli PS, Anderson JL, Marschall HW, Lalouel JM, Ward RH.: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction but not with development of coronary stenosis. *Circulation* 1995 ; 91 : 2120-4.
- 32) Arai K, Yamasaki Y, Kajimoto Y, Watada H, Umayahara Y, Kodama M, Sakamoto K, Hori M.: Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with carotid arterial wall thickening and myocardial infarction risk in NIDDM. *Diabetes* 1997 ; 46 : 2102-4.
- 33) Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ.: Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes. *Thromb and Haemost* 1995 ; 74 : 1032-4.
- 34) Matsunaga H, Tanaka Y, Tanaka M, Gong JS, Zhang J, Nomiyama T, Ogawa O, Ogihara T, Yamada Y, Yagi K, Kawamori R.: Antiatherogenic mitochondrial genotype in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 500-3.
- 35) Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Kajimoto Y, Sakamoto K, Ohtoshi K, Katakami N, Kawamori



- D, Miyatsuka T, Hatazaki M, Hazama Y, Hori M.: Association of NAD(P)H Oxidase p22 phox gene variation with advanced carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 458-63.
- 36) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr.: 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* 1999; 340: 14-22.
- 37) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX.: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
- 38) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP.: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-9.
- 39) Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Kosugi K, Shimizu Y, Kawamori R, Hori M.: Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects. Predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000; 23: 1310-5.
- 40) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T.: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke*. 1995; 26: 1781-6.
- 41) Salonen R, Salonen JT.: Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.
- 42) Tanaka H, Nishino M, Ishida M, Fukunaga R, Sueyoshi K.: Progression of carotid atherosclerosis in Japanese patients with coronary artery disease. *Stroke* 1992; 23: 946-51.
- 43) Epidemiology of diabetes intervention and complication (EDIC) research group.: Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the epidemiology of diabetes interventions and complications. *Diabetes* 1999; 48: 383-90.
- 44) Katakami N, Yamasaki Y, Gorogawa S, Hayaishi R, Ohtoshi K, Yasuda T, Nakatani Y, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Kosugi K, Ueda N, Hori M.: Additive Metformin Attenuates Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Subjects with Type 2 Diabetes Treated with Sulfonylureas. *Diabetologia* 45 (Suppl): 2002.
- 45) Kodama M, Yamasaki Y, Sakamoto K, Yoshioka R, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Kosugi K, Ueda N, Hori M.: Antiplatelet drugs attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Thrombosis Res* 2000; 97: 239-45.
- 46) Shinoda-Tagawa T, Yamasaki Y, Yoshida S, Kajimoto Y, Tsujino T, Hakui N, Matsumoto M, Hori M.: A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with Type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 188-94.
- 47) 山崎義光 糖尿病合併症 横山光宏監修 下川宏明編集 循環器領域におけるセロトニン研究の新たな展開 メディカルレビュー社 2002 p161-167.
- 48) Coccozza M, Picano T, Oliviero U, Russo N, Coto V, Milani M: Effects of picotamide, an antithromboxane agent, on carotid atherosclerotic evolution. A two-year, double-blind, placebo-controlled study in diabetic patients. *Stroke* 1995; 26: 597-601.
- 49) Ranke C, Hecker H, Creutzig A, Alexander K.: Dose-dependent effect of aspirin on carotid atherosclerosis. *Circulation* 1993; 87: 1873-9.

- 
- 50) Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H.: Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1818-20.
- 51) Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y.: Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3452-6.
- 52) Mack WJ, Selzer RH, Hodis HN, Erickson JK, Liu CR, Liu CL, Crawford DW, Blankenhorn DH.: One-year reduction and longitudinal analysis of carotid intima-media thickness associated with colestipol/niacin therapy. *Stroke* 1993;24:1779-83.
- 53) Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, Jansen H, Boerma GJ, Van Rappard FM, Lie KI.: Effects 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* 1995;91:2528-40.
- 54) Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD.: Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75:455-9.
- 55) Nabulsi AA, Folsom AR, Szklo M, White A, Higgins M, Heiss G, ARIC Study Investigators.: No association of menopause and hormone replacement therapy with carotid artery intima-media thickness. *Circulation* 1996;94:1857-63.
- 56) Dubuisson JT, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Rewers M, Saad MF, Laws A, Herrington DM.: Association of hormone replacement therapy and carotid wall thickness in women with and without diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1790-6.
- 57) Azen SP, Qian D, Mack WJ, Sevanian A, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Hodis HN.: Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996;94:2369-72.



# 動脈硬化性疾患リスクとしての食後高血糖

山崎 義光 (大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学助教授)

Yoshimitsu Yamasaki

## はじめに

食後高血糖が動脈硬化・動脈硬化性疾患の新しい独立した危険因子として注目されつつある。以前の欧米での大規模疫学研究などで、軽度のブドウ糖負荷後の血糖上昇を示す非糖尿病患者で心血管疾患による死亡率が健常人の1.5～2倍ほどに増加することが知られている。また、われわれが境界型糖尿病症例で頸動脈肥厚度(IMT)を検索した結果でも、同年代の2型糖尿病患者とほぼ同等の肥厚度を示すことを報告したことなど、徐々に注目を集めていた。

本項では、食後高血糖と動脈硬化の

関連性を動脈硬化の成因の面から、さらに食後高血糖を是正することは、動脈硬化の進展を抑制しうるかなどについて現時点での研究結果をまとめてみたい(図1)。

## 食後高血糖と動脈硬化の危険因子との関連性

### 1 食後高血糖と酸化ストレス

食後高血糖は、糖尿病大血管合併症の新たな危険因子として注目を浴びて

いる。そのメカニズムとして、食後高血糖などの一過性の高血糖は、細胞内にブドウ糖が輸送され、ミトコンドリアでROS (reactive oxygen species: 酸化ストレス) を発生させる。このROSが血管内に透過されると、血管内皮細胞から分泌されるNO(一酸化窒素)と反応し、NOの活性を低下させる。NOは血小板凝集抑制、血管平滑筋弛緩、血管平滑筋増殖抑制などの種々の作用を有するので、ROSによりNOの

### Key words ▶

酸化ストレス  
血管内皮障害  
慢性炎症反応  
インスリン抵抗性  
頸動脈内膜中膜肥厚度

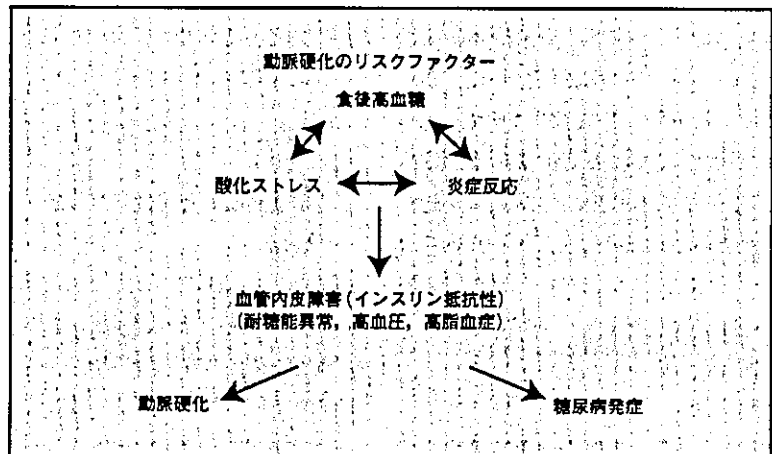


図1. 食後高血糖と血管内皮障害, 動脈硬化, 糖尿病発症の関連図(仮説)

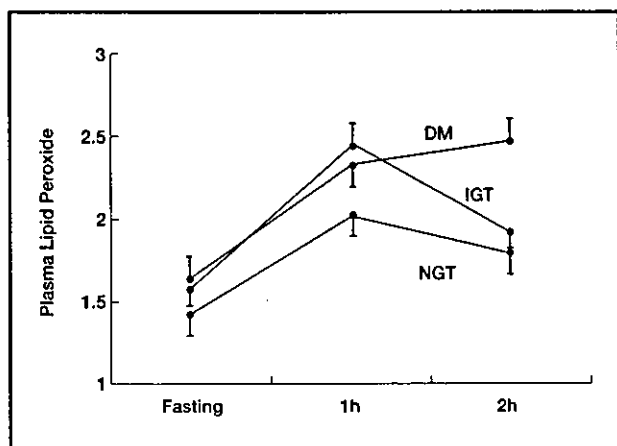


図2. 75g ブドウ糖負荷時の血中脂質酸化物の変化  
NGT：健常人，IGT：境界型糖尿病，DM：2型糖尿病  
(文献1より引用)

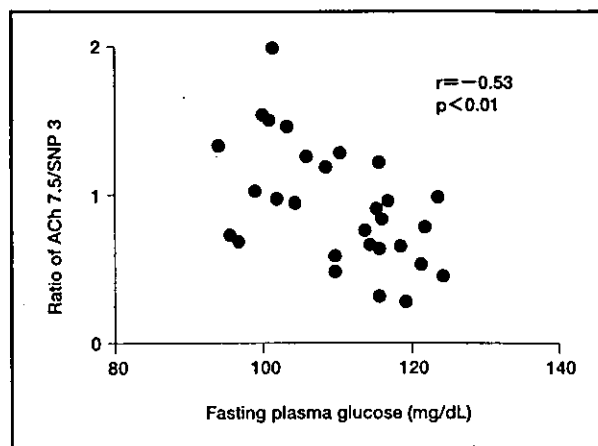


図3. 空腹時血糖値と血管内皮障害  
血糖値が高いほどAchによる血管拡張反応が低下する。

不活化が起こると、血小板凝集、血管平滑筋収縮、血管平滑筋の増殖などのために動脈硬化が促進すると考えられる。

Kawanoら<sup>1)</sup>は、種々の耐糖能異常者に糖負荷試験を施行して、血中の酸化ストレスの結果として産生される脂質酸化物と、後述の血管内皮機能(内皮依存性血管拡張反応, FMD: flow-mediated dilatation)を検索した。健常人でも75gブドウ糖負荷後、血糖値の上昇とともに血中の脂質酸化物の増加が観察されたが、IGT(impaired glucose tolerance)症例では脂質酸化物の上昇はさらに著明で、糖尿病患者では、上昇した酸化の遷延化を認めている(図2)。この結果として、健常人でも認める食後の血流依存性血管拡張反応の低下は、IGT、2型糖尿病と耐糖能障害の程度が進むとともに著明なることを報告している。

## 2 食後高血糖と血管内皮機能障害

2型糖尿病，高血圧，高脂血症，肥

満患者などのいわゆる“インスリン抵抗性症候群”の患者では、血管内皮機能異常がみられる。すなわち、血流再灌流などでシェアストレスが血管内皮細胞に作用すると、eNOS(血管内皮NO産生酵素)の発現が亢進し、血管内皮細胞からNOが産生され、血管平滑筋に作用し血管を弛緩させる。この血管内皮からのNOを介するFMDが、WHOのIGT症例や、空腹時血糖上昇症例(IFG: impaired fasting glucose)で低下していることが報告されており、2型糖尿病患者では耐糖能の改善とともに改善することも報告されている(図3)。

## 3 食後高血糖と慢性炎症反応・動脈硬化

近年、Ridkerら<sup>2)</sup>により慢性炎症反応のマーカーであるCRPが動脈硬化の新たな危険因子のマーカーとして注目を集めている。興味深いことに、CRPは糖尿病の発症に関わるインスリン抵抗性に密接な関連性を有すること

が報告されている。すなわち、WOSCOP研究<sup>3)</sup>の結果、CRPが高い症例ほど、糖尿病の発症リスクが有意に高くなることが示された(図4)。さらに、健常人に比べIGT症例や、空腹時血糖値が正常の糖尿病患者でも高いことが報告されている。さらには、CRPが高い症例ほど血管内皮機能障害が強いことも報告されており、CRPがマーカーとされる、慢性炎症反応、食後高血糖、血管内皮機能障害とは密接な関連性があると考えられる。

慢性炎症反応と動脈硬化症との関連性も広く報告されている。Hashimoto<sup>4)</sup>らは、CRPの高い症例ほど、頸動脈のプラーク病変の進展が著しいことを報告している。われわれも<sup>5)</sup>、高血圧、異脂質血症、喫煙などの影響が少ない、小児、思春期の1型糖尿病患者のIMTと高感度CRPの関連性を検索し、両者に有意な正の相関を認めている(図5)。

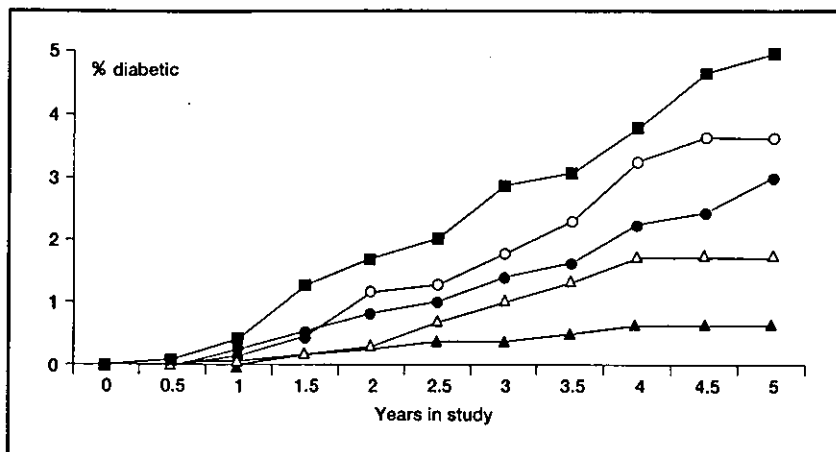


図4. WOSCOP スタディにおける CRP レベルと観察期間中の糖尿病発症率

CRPが高い群ほど糖尿病発症率が有意に高い。

—▲—; Q1 : < 0.66mg/L, —△—; Q2 : > 0.66 to 1.28, —●—; Q3 : > 1.28 to 2.27,  
—○—; Q4 : > 2.27 to 4.18, —■—; Q5 : > 4.18mg/L

(文献3より引用)

や糖尿病神経障害の成因に高血糖による酸化ストレスの亢進の関与が考えられることから明らかと思われる。しかしながら、糖尿病患者において、食後高血糖と細小血管合併症の関連性を直接的に示した報告は、あまりみられない。

### 酸化ストレスの成因としての食後高中性脂肪血症

糖尿病や IGT などの耐糖能異常者には、食後高血糖のみならず食後中性脂肪血症も高頻度にみられる。高中性脂肪血症が起こると、レムナントや小粒子 LDL の増加が起こる。Nagai ら<sup>6)</sup>は、健常人では糖負荷後レムナントの増加が起こらないのに比べ、IGT 症例では糖負荷後のレムナントの明らかな増加を、糖尿病ではレムナントが増加、その増加が遅延することを報告している。また、Cellerio ら<sup>7)</sup>は、ブドウ糖負荷でも、脂肪負荷でも血中の酸化ストレスのマーカーの増加が起こること、さらに糖負荷に脂肪を追加注入したとき、酸化ストレスがさらに亢進することを報告している(図7)。

高中性脂肪血症は酸化ストレスを亢進し、動脈硬化を促進させると考えられる。Teno ら<sup>8)</sup>は、糖尿病患者に標準食摂食後の中性脂肪を測定し、空腹時高中性脂肪血症がみられなくても、食後高中性脂肪血症がみられるだけで IMT が増加することを認めている(図8)。

### 食後高血糖と動脈硬化

筆者らは、20歳代から60歳以上の健常人、境界型糖尿病、IGT 症例、2型糖尿病患者のおのおの約100例を対象

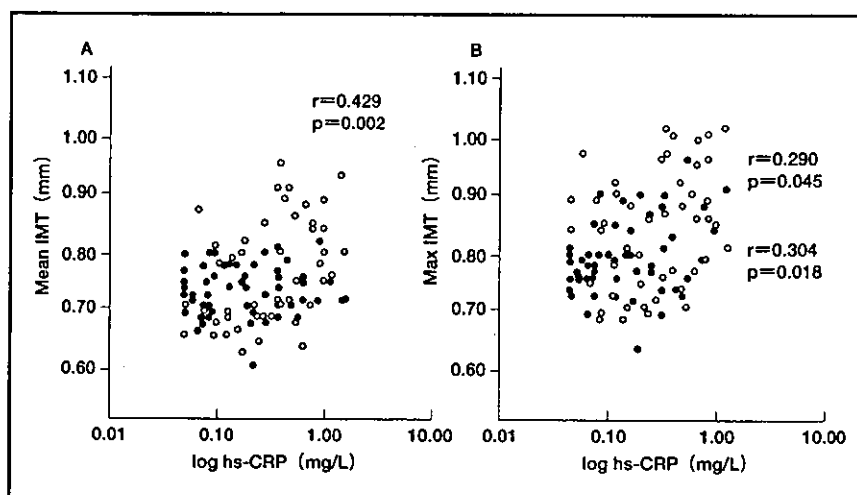


図5. 小児、思春期の1型糖尿病患者のIMTと高感度CRPの関連性

健常小児(●)、1型糖尿病小児(○)との、頸動脈内膜中膜最大肥厚度とCRPに有意に正の相関が認められる。

(文献5より引用)

### 食後高血糖と細小血管合併症

高血糖のために亢進した酸化ストレスは他方、細小血管合併症の原因とされている。ピマインディアンの長年にわたる疫学研究より、糖負荷後2時間

血糖値が200mg/dL以上の時、糖尿病網膜症の発症頻度が高くなる(図6)ことから、糖尿病診断基準が策定された。このことから、少なくとも食後高血糖と糖尿病網膜症発症とは密接な関連性がありそうである。糖尿病性腎症

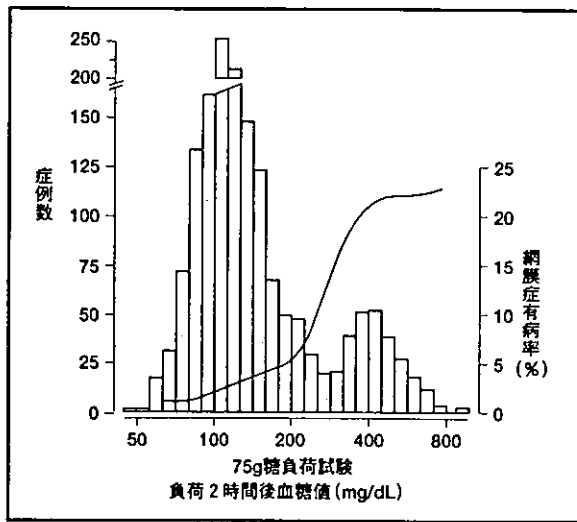


図6. ピマインディアンにおける糖尿病網膜症発症と糖負荷後2時間血糖値

にIMTを検索した。20歳代以上から、境界型糖尿病、IGT症例とも、健常人に比し有意に肥厚し、かつ2型糖尿病患者とほぼ同等のIMTの肥厚を認めた(図9)。Temelkova-Kurkts Chiev TSらは、IGT症例のIMTを計測し、HbA<sub>1c</sub>値よりも糖負荷後2時間血糖値がより関連することを報告している(図10)。

**耐糖能異常者、糖尿病患者における食後高血糖の意義**

DAIS研究<sup>10)</sup>は、唯一食後高血糖が2型糖尿病患者の生命予後を規定する因子であることを明らかにした報告で

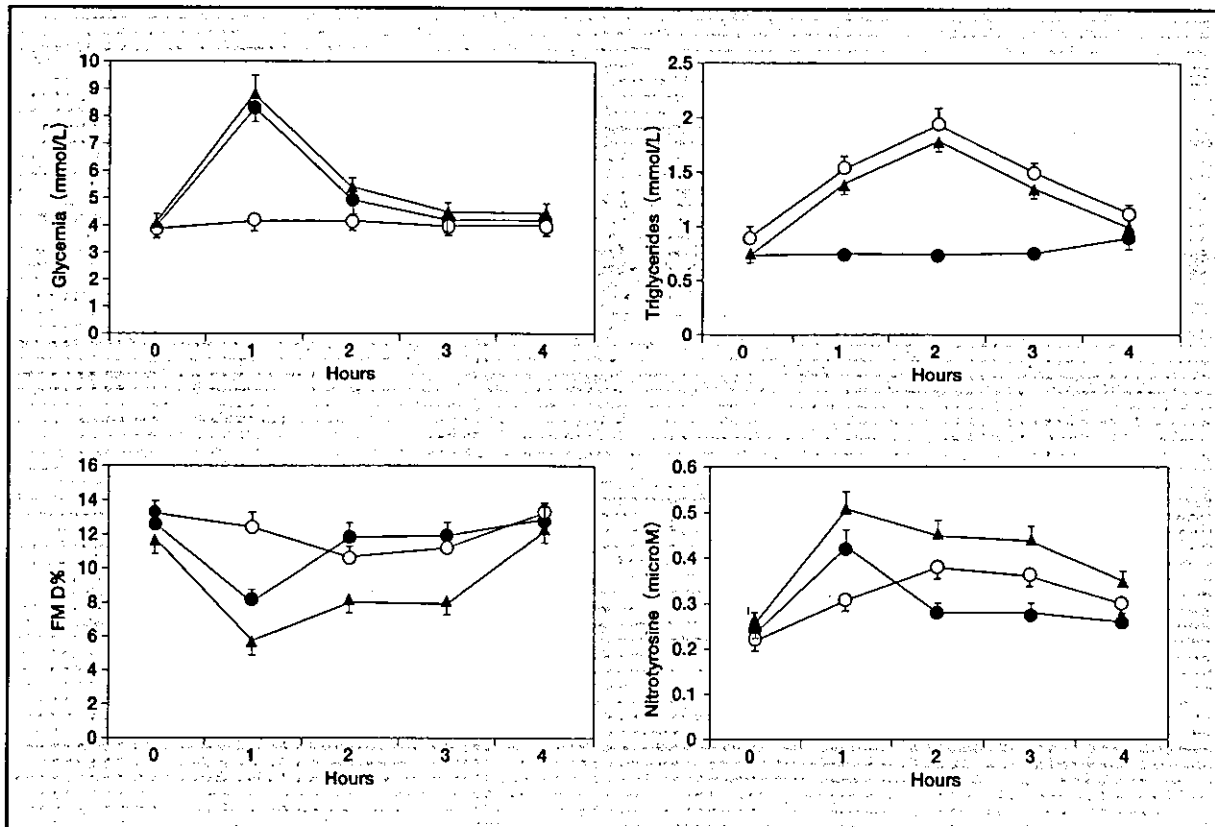


図7. 糖負荷と脂質負荷の相乗作用により食後酸化ストレスの著明な亢進ならびに血管内皮機能障害がみられる  
 -○- : High fat, -●- : OGTT, -▲- : High fat+OGTT

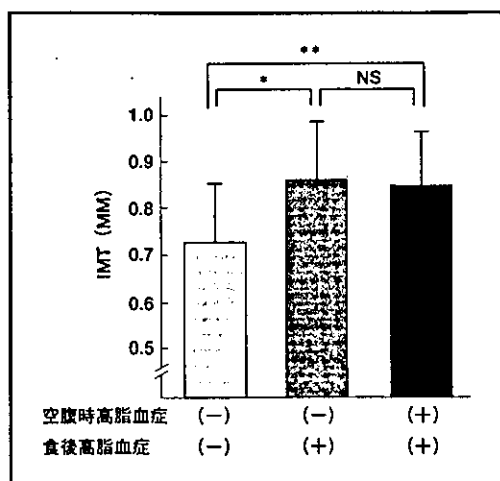


図8. 糖尿病患者における空腹時および食後高脂血症の存在とIMT  
 食後高脂血症: TG 4h after standard meal (9 kcal/kg 20% fat) > 200mg/dL (2.27 mM)

(文献8より引用)

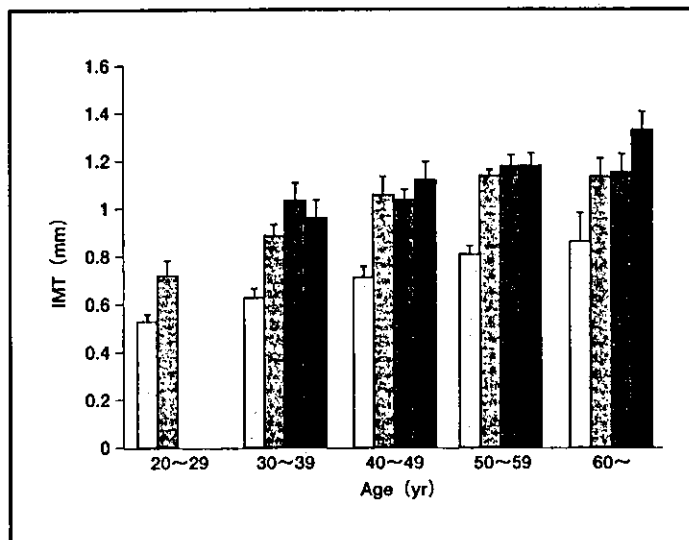


図9. 20歳代から60歳以上におけるIMTの平均値

□: 正常人, 〇: 境界型糖尿病, ■: IGT, ■: 2型糖尿病

(文献9より引用)

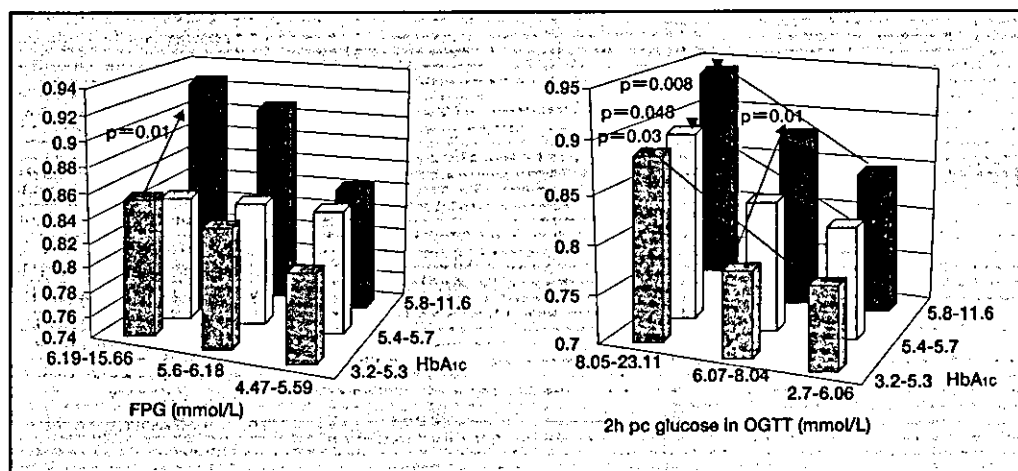


図10. IGT症例におけるHbA1c値, 糖負荷後2時間血糖値とIMTの関連性

(文献10より引用)

ある。すなわち, 軽症糖尿病患者にブドウ糖負荷後2時間の血糖値が高いほど, ことに女性においては有意に死亡率が高いことが報告されている。STOP NIDDM研究<sup>11)</sup>は, 食後高血糖を是正する $\alpha$ -GI(アカルボース)を長

期投与し, 糖尿病の発症を36%有意に低下し得たとともに, 心血管系イベント相対リスクも49%と有意に低下させ(図11), 食後高血糖の是正が糖尿病発症抑制のみならず, 動脈硬化症の発症抑制にもきわめて有効であるこ

とを示した。われわれも,  $\alpha$ -GIのボグリボースを3年間投与したとき, IMTの進展を完全に抑制しうることを認めている。

これらの結果は, 食後高血糖が動脈硬化の促進因子であること, 食後高血

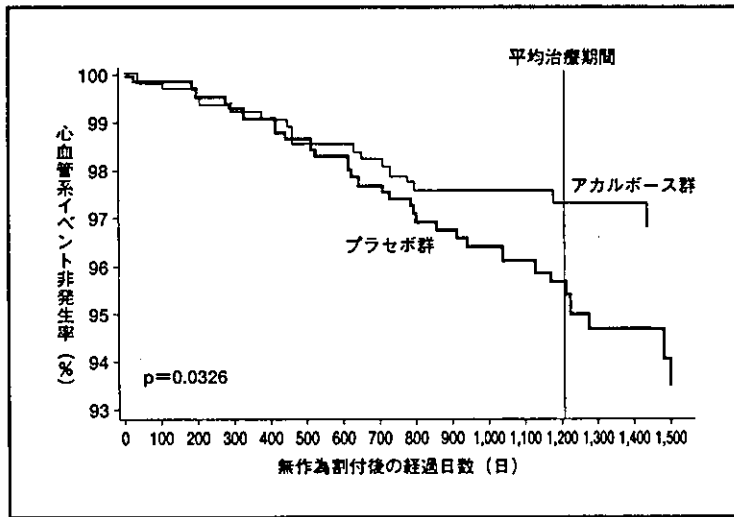


図11. IGT症例に食後高血糖是正に有効なアカルボース投与後の心血管系イベント非発生率  
アカルボース群では、プラセボ群に比し心血管系イベント相対リスクが49%と有意に低下した。

糖の是正が動脈硬化症の有効な治療法になりうることを示していると考えられた。

### ④ 負荷後高血糖と食後高血糖

現在までの疫学データや臨床データでは、ほとんど糖負荷後血糖値が用いられ、実際の食後高血糖を用いた検討は、食事の標準化がまだなされていないため、ほとんど認められない。現在、食事の標準化が進められており、この標準食が広く使えるようになれば、食後血糖値が真の意味で動脈硬化の危険因子となるかが明らかになると期待されている。

### ④ 文献

1. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al : Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll*

*Cardiol* 34 : 146-154, 1999

2. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al : Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347 : 1557-1565, 2002
3. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al : C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 51 : 1596-1600, 2002
4. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al : C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104 : 63-67, 2001
5. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katagami N, et al : Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25 : 1432-1438, 2002
6. Nagai T, Tomizawa T, Minamide S, et al : Serum lipid and lipoprotein metabolism after glucose ingestion in NIDDM and IGT patients. Apolipoprotein-containing particles. *Diabetes Care* 19 : 365-368, 1996
7. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al :

### 著者プロフィール

山崎 義光



1976年 大阪大学医学部卒業  
1979～1981年 トロント大学  
research fellow  
1987年 大阪大学医学部（第1内科）  
助手  
1999年 大阪大学大学院医学系研究  
科病態情報内科学助教授  
糖尿病や動脈硬化症の診断・治療技術  
の開発、特に多重 SNP と疾患感受性  
の検索を進めている。

Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 106 : 1211-1218, 2002

8. Teno S, Uto Y, Nagashima H, et al : Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 : 1401-1406, 2000
9. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al : Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 38 : 585-591, 1995
10. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, 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
11. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al : Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290 : 486-494, 2003. *Diabetes Care* 23 : 1830, 2000



## 頸動脈エコーを用いたメトホルミンの動脈硬化進展抑制効果の検討

Katakami Naoto

片上 直人

Yamasaki Yoshimitsu

山崎 義光

Hori Masatsugu

堀 正二\*

### 背景・目的

ビグアナイド薬の歴史は古いが、1970年代に主としてフェンホルミンによる致死的な乳酸アシドーシスの副作用報告が相次ぎ、使用頻度は著しく低下した。しかし1990年代に入り、スルホニルウレア(SU)剤と全く異なる作用機序をもつこの薬剤は、再び注目されるようになった。特にメトホルミンは、乳酸アシドーシスの危険性がごくまれであること、安価なことなどから使用頻度は増加している。一方、多くの2型糖尿病患者はインスリン分泌不全にインスリン抵抗性が加わって発症していると考えられることから、それぞれを改善する作用があるSU剤とメトホルミンの併用は、臨床上有用であると考えられる。実際、この併用療法については、空腹時血糖やHbA<sub>1c</sub>の改善効果があることが、いくつかの臨床試験で示されている。

さらに、メトホルミンを肥満2型糖尿病患者に投与した場合、細小血管障害や大血管障害の発症を抑制するという報告がある。UKPDS(UK Prospective Diabetes Study)では、肥満2型糖尿病患者へのメトホルミン投与は食事療法に比較して、糖尿病関連合併症の発症を32%、糖尿病関連死亡を42%、全死亡を36%、心筋梗塞発症を39%抑制することが示された。また、メトホルミン投与群はSU剤やインスリン投与群に比べて糖尿病関連合併症、全死亡の発症が有意に少なく、脳卒中の発症も減少していた。このことから、本剤が

動脈硬化進展抑制に対しても有効であることが示唆された。ところがSU剤単独療法では、血糖コントロールが不十分な症例にメトホルミンを追加投与した際の効果を検討したUKPDSの副試験では、併用療法群の方がSU剤単独療法群に比較してむしろ予後が悪く、その効果は追認されなかった。論文の筆者らはこの点について、対象の背景の違いや副試験の症例数が少ないこと、疫学的解析ではSU剤とメトホルミンの併用と糖尿病関連死亡の間で関連が認められなかったことなどから、併用療法は必ずしも危険ではないとしている<sup>1)</sup>。すなわち、SU剤とメトホルミンの併用は、作用機序や血糖を改善する観点からは推奨されるが、大血管障害に及ぼす影響については結論が出たとはいえ、さらなる検討を要する。

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。特に、Bモード法を用いた頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(intima-media thickness: IMT)の測定は、全身の動脈硬化進行度の指標として確立されており、糖尿病患者においても心血管イベントのリスクの指標として有用である<sup>2)</sup>。

そこで、動脈硬化進展に対するメトホルミンおよびSU剤長期投与の効果を、IMTの経年変化を観察することにより評価した。

\*大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学

0287-3648/03/¥500/論文/JCLS

表1 患者背景(観察開始時)

	Glibenclamide (n=100)	Gliclazide (n=51)	Glibenclamide + metformin (n=31)
Gender (M/F)	55/45	29/22	14/17
Age (yr)	60.3 ± 9.9	62.0 ± 6.2	63.1 ± 9.5
Duration of DM (yr)	12.8 ± 8.5	11.8 ± 8.3	14.3 ± 10.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.1	22.6 ± 2.9	23.1 ± 2.6
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.7 ± 1.9	8.1 ± 1.8	8.7 ± 1.2
T-Chol (mmol/L)	5.54 ± 1.06	5.56 ± 1.07	5.29 ± 0.80
TG (mmol/L)	1.68 ± 1.07	1.51 ± 0.84	1.72 ± 1.33
HDL-Chol (mmol/L)	1.32 ± 0.36	1.46 ± 0.47	1.42 ± 0.26
sBP (mmHg)	131 ± 15	136 ± 16	134 ± 13
dBp (mmHg)	76 ± 9	78 ± 9	77 ± 9
Ave-IMT (mm)	1.25 ± 0.35	1.32 ± 0.39	1.38 ± 0.41
Max-IMT (mm)	1.63 ± 0.74	1.75 ± 0.66	1.87 ± 0.76

Data were shown as mean ± SD.

## 方 法

グリベンクラミド単剤, グリクラジド単剤, あるいはグリベンクラミドとメトホルミンの併用療法で治療中の2型糖尿病患者を対象に, 頸動脈エコーを施行した。

7.5 MHzのlinear probeを用いて, 左右両側の総頸動脈から内頸動脈にかけて3方向から観察し, プラーク病変を含めたIMTの最大肥厚部を検索した。左右の最大肥厚部のIMT値をMax-IMT, 最大肥厚部とその近位・遠位1 cm部位の合計3点におけるIMTの平均値をAve-IMTとした(Max-IMTおよびAve-IMTは, 左右合わせて6方向の観察で最も大きいものを代表値とした)。ただし, 観察開始時において抗動脈硬化作用があるとされる抗血小板薬を投与されている患者, Max-IMTが1.1 mm未満の患者は対象より除外した。

平均3.3年間の観察期間中, 頸動脈エコーは1年に1回, 糖・脂質代謝関連のパラメータ, 血圧の測定は来院時ごとに行った。グリベンクラミド(2.5~10 mg/日), グリクラジド(40~160 mg/日), メトホルミン(250~750 mg/日)の投与量は血糖コントロール状態に応じて増減したが, 観察期間中に投与薬剤の種類を変更した患者は解析の対象から除外した。

なお, 2群間の比較ではpaired t-testを, 3群間の比較ではone-way ANOVAを用いた。

## 結 果

表1に示すように, 観察開始時において, グリベン

クラミド治療群(n=100), グリクラジド治療群(n=51), グリベンクラミド・メトホルミン併用療法群(n=31)の3群間で, 性別, 年齢, 糖尿病罹病期間, BMI, HbA<sub>1c</sub>, 各脂質パラメータ, 血圧, Ave-IMT, Max-IMTには有意差を認めなかった。なお, 観察期間中のHbA<sub>1c</sub>の平均値は, グリクラジド群においては, 他の2群に比較して有意に低値を示したが, 各脂質パラメータ, 血圧に関しては観察期間中の平均値に各群間に有意差は認められなかった。また, 各群とも観察期間の前後で, 血糖コントロールや脂質異常は改善し, 血圧は上昇する傾向が認められたが, 改善・増悪の程度に有意差は認められなかった(表2)。

一方, 平均3.3年間の観察期間中にAve-IMTは, グリベンクラミド治療群では1.25 mmから1.43 mmに, グリクラジド治療群では1.32 mmから1.43 mmに有意な増加が観察された。しかし, グリベンクラミド・メトホルミン併用療法群のAve-IMTは, 観察期間前後とも1.38 mmで有意な増加は認められなかった。Max-IMTも同様に, グリベンクラミド治療群では1.63 mmから1.95 mmに, グリクラジド治療群では1.75 mmから1.94 mmに有意に増加した。しかし, グリベンクラミド・メトホルミン併用療法群では, 1.87 mmから1.95 mmにわずかに増加が認められたものの有意な差ではなかった(図1)。

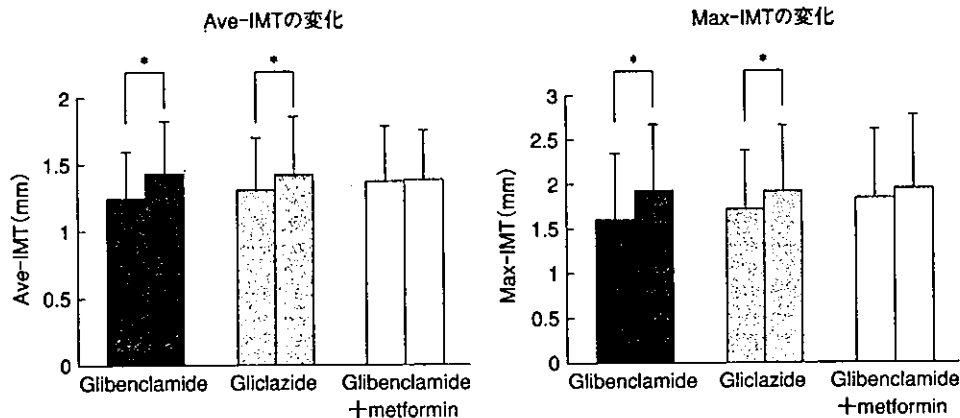
観察期間中のIMTの変化を年平均進展率に換算すると, Ave-IMTの年平均進展率(dAve-IMT)はグリベンクラミド群では0.056 mm/year, グリクラジド群では0.037 mm/yearであるのに比較して, グリベン

表2 各パラメータの推移

	Glibenclamide (n=100)	Gliclazide (n=51)	Glibenclamide + metformin (n=31)
観察期間中の平均値			
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.5 ± 1.1	7.8 ± 1.4*	8.5 ± 1.6
T-Chol(mmol/L)	5.39 ± 0.88	5.32 ± 0.74	5.15 ± 1.00
TG(mmol/L)	1.60 ± 0.72	1.54 ± 0.89	1.72 ± 1.01
HDL-Chol(mmol/L)	1.34 ± 0.39	1.41 ± 0.39	1.48 ± 0.32
sBP(mmHg)	134 ± 15	136 ± 16	137 ± 14
dBP(mmHg)	77 ± 8	76 ± 7	77 ± 8
観察期間前後の変化			
HbA <sub>1c</sub> (%)	-0.34 ± 1.51	-0.49 ± 1.50	-0.50 ± 1.06
T-Chol(mmol/L)	-0.19 ± 0.84	-0.31 ± 0.95	-0.19 ± 1.01
TG(mmol/L)	-0.08 ± 0.79	0.03 ± 0.99	-0.17 ± 1.03
HDL-Chol(mmol/L)	0.05 ± 0.63	-0.02 ± 0.39	0.04 ± 0.33
sBP(mmHg)	5.2 ± 14.2	2.3 ± 12.9	4.3 ± 11.3
dBP(mmHg)	0.7 ± 8.2	-2.5 ± 7.1	1.0 ± 7.4

Data are shown as mean ± SD.

\*: p<0.05 vs. glibenclamide, glibenclamide + metformin



Data are shown as mean ± SD, \*: p<0.05

図1 観察期間中の頸動脈IMTの変化

ラミド・メトホルミン併用療法群では -0.001mm/yearと有意に低値を示し、IMT進展はほぼ完全に抑制されていた。Max-IMTの年平均進展率(dMax-IMT)はそれぞれ0.097 mm/year, 0.061 mm/year, 0.040 mm/yearであり、各群間に有意差は認められないものの同様の傾向が認められた(図2)。

次に、Ave-IMTの進展に影響を及ぼす因子を抽出するため、Ave-IMTの年平均進展率を従属変数として、動脈硬化の古典的危険因子および投与薬剤との関連を重回帰分析で検討した(表3)。収縮期血圧のほか、グリベンクラミド投与の有無、メトホルミン投与の有

無が独立した危険因子であった。同様に、Max-IMTの進展に影響を及ぼす因子を重回帰分析で検討した結果、収縮期血圧、開始時のMax-IMT、グリベンクラミド投与の有無、メトホルミン投与の有無が独立した危険因子であった(表4)。このことから、グリベンクラミド投与はグリクラジド投与に比較してAve-IMT、Max-IMTの進展を促進するものの、グリベンクラミド治療例へのメトホルミン追加投与はAve-IMT、Max-IMTの進展を有意に抑制することが示唆された。

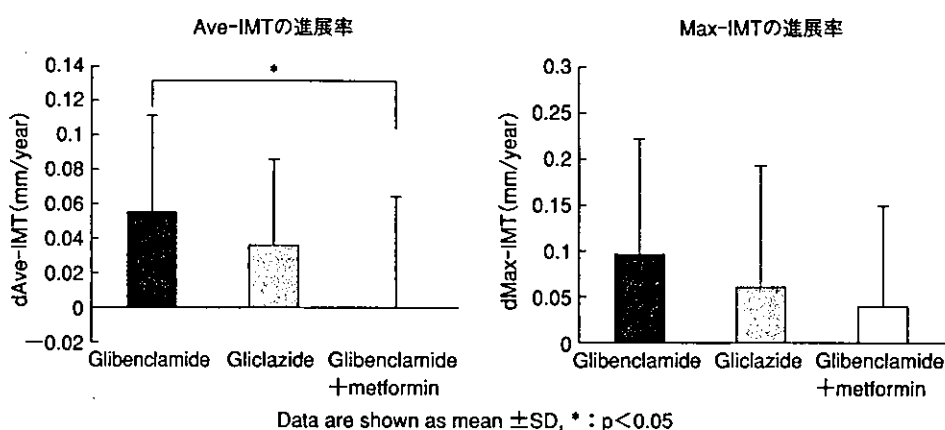


図2 IMTの進展率

表3 重回帰分析(dAve-IMT)

Parameter	Multivariate regression analysis			
	Univariate correlation coefficient	p value	Partial correlation coefficient	p value
Gender (M/F)	-0.024	0.697		
Age (yr)	-0.008	0.957		
Duration of DM (yr)	0.028	0.818		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.034	0.785		
HbA <sub>1c</sub> (%)	0.043	0.542		
T-Chol (mmol/L)	-0.032	0.763		
TG (mmol/L)	-0.042	0.424		
HDL-Chol (mmol/L)	-0.166	0.022		
sBP (mmHg)	0.131	0.073	0.1667	0.019
dBP (mmHg)	0.061	0.356		
Initial-IMT (mm)	-0.056	0.527		
Glibenclamide	0.051	0.580	0.1563	0.034
Gliclazide	-0.051	0.580		
Metformin	-0.306	<0.001	-0.3618	<0.001



察

動脈硬化進展に対するメトホルミンおよびSU剤長期投与の効果、頸動脈IMTの経年変化を観察することにより評価した。

グリベンクラミド単剤治療群に比較してグリベンクラミド・メトホルミン併用療法群では、IMTの進展は有意に抑制されており、特にAve-IMTの進展はほとんど完全に抑制されていた。このことから、グリベンクラミド治療群に対するメトホルミンの追加投与は、少なくとも早期の動脈硬化進展を抑制すると考えられる。

メトホルミンの抗動脈硬化作用については、いくつかの機序が報告されている。メトホルミンは、肝においては肝糖放出を抑制し、骨格筋においてはインスリン依存性の糖取り込みとグリコーゲン合成を促進することにより血糖を低下させる<sup>6)</sup>。また、単独で投与してもSU剤と併用しても、2型糖尿病患者の脂質プロファイルを改善することが知られている。すなわち、LDL-コレステロールやトリグリセリド、遊離脂肪酸レベルを低下させ、HDL-コレステロールを増加させる<sup>6-10)</sup>。しかし今回の検討では、血糖コントロールや脂質代謝異常の改善がメトホルミン投与群で特に著明であったというわけではない。重回帰分析の結果も血糖、