

## ・分担研究報告書

### 1. 冠危険因子を有する糖尿病患者に対する心臓 CT を用いた早期冠動脈評価の有用性に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

冠危険因子を有する糖尿病患者に対する心臓 CT を用いた早期冠動脈評価の有用性の検討

研究分担者 堀江 稔 滋賀医科大学 医学部 内科学講座（循環器・呼吸器）教授

#### 研究要旨

本研究の課題は、冠動脈疾患のリスクを有する糖尿病患者の血管リスクの多診療科の介入による総合的な評価により、早期診断・早期治療を行うことが目的である。幸いなことに、本学にて生活習慣病プロジェクトに参画する呼吸循環器内科・糖尿病代謝内科・腎臓内科・眼科・消化器内科・放射線科などの多くの分野から、診療科の枠を越えた協力と参加が得られた。とくに本邦での CT 導入数は欧米諸国と比較しても数倍以上多いが、当院では、より放射線被曝や記録時間などの点から、さらに低侵襲・高解像の 320 例 CT を有している。糖尿病代謝内科からは、もちろん、種々のステージの糖尿病症例、眼科からは糖尿病性網膜症を中心に紹介いただき、放射線科と協力して、循環器外来にて、冠動脈 CT 造影・頸動脈エコーを含む冠疾患のスクリーニングシステムを立ち上げた。

#### A. 研究目的

われわれは、厚生労働科学研究「大規模コホートを用いた急性心筋梗塞における早期再灌流療法に向けた医療連携システム構築と効果的な患者教育のためのエビデンス構築に関する研究」に参画しているが、当該研究の 1 年目で、症例集積中であり、具体的な結果が出ていないため、当施設で行っている、糖尿病患者における早期の冠動脈評価法について、その開発と有用性を検討したので報告する。

当院では、より放射線被曝や記録時間などの点から、さらに低侵襲・高解像の 320 例 CT を有している。糖尿病代謝内科からは、もちろん、種々のステージの糖尿病症例、眼科からは糖尿病性網膜症を中心に紹介いただき、放射線科と協力して、循環器外来にて、冠動脈 CT 造影・頸動脈エコーを含む冠疾患のスクリーニングシステムを立ち

上げ、と糖尿病患者における心筋梗塞の発症を予防的に阻止することを目的とした。

#### B. 研究方法

本学の倫理委員会にて、本研究プロトコールに対する承認（最初のプロトコールについての承認は平成 23 年 5 月 24 日、詳細は下記を参照）を得た後、平成 23 年 6 月から、24 年 3 月までの 9 ヶ月間に、101 名（平均年齢  $63.1 \pm 10.1$  歳、女性 33 名）の登録を得ることができた。これを対象とした。診断後、すみやかに眼科的な検査、尿中腎機能検査、さらに評価動脈硬化の指標として、3 つの指標を調べた。すなわち、（1）血圧脈波検査、（2）頸動脈エコー、（3）MDCT による冠動脈の評価を行った。5 年間のフォローを行い、その予後を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会）に準拠して実施した。以下の承認に基づき書面による同意書を得たのちに開始した。

倫理委員会での承認状況：

課題名：冠危険因子を有する糖尿病患者に対する心臓 CT を用いた早期冠動脈評価の有用性の検討

・承認日：平成 23 年 5 月 24 日（23-27）

課題名：冠危険因子を有する糖尿病患者に対する心臓 CT を用いた早期冠動脈評価の有用性の検討

・承認日：平成 23 年 10 月 21 日（計画変更：23-27-1）

課題名：糖尿病患者における冠動脈疾患関連遺伝子多型に関する研究

・承認日：平成 23 年 5 月 24 日（23-28）

課題名：糖尿病患者における冠動脈疾患関連遺伝子多型に関する研究

・承認日：平成 23 年 10 月 21 日（計画変更：23-28-1）

課題名：冠危険因子を有する糖尿病患者における呼吸機能障害の頻度および重症度とその冠動脈疾患、心不全に対する影響の検討

・承認日：平成 23 年 6 月 28 日（23-42）

課題名：冠危険因子を有する糖尿病患者における非アルコール性脂肪性肝 (NAFLD/NASH) の頻度及び重症度とその冠動脈疾患、心機能に対する影響の検討

・承認日：平成 23 年 7 月 29 日（23-74）

課題名：非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD/NASH) とその冠動脈疾患、心機能に対する影響の検討

・承認日：平成 23 年 7 月 29 日（23-75）

## C. 研究結果

登録開始時の臨床診断は 2 型糖尿病で、その平均加療期間は、6.5 年であった。合併症として、糖尿病性網膜症を有する症例は 66 例（女性 22 例）であり、登録症例の 3 分 2 に合併していた。糖尿病性腎症については、第 1 期が 37 名、第 2 期の微量アルブミン尿を伴う者が 12 例、血清クレアチニン値の上昇を伴わない 3 期が一番多く 45 名、また 4 期も 7 名いたが、血清クレアチニンの上昇は軽度であり、MDCT による冠動脈の評価における除外基準である 1.4 mg/dl を越える症例はなかった。登録日直近の HbA1c 値は、平均  $7.3 \pm 1.6\%$ 、LDL コレステロールは、平均  $106.9 \pm 31.8$  mg/dl、HDL コレステロール 平均  $47.8 \pm 13.5$  mg/dl とすでに statin などの投与された症例が多いためか、全体の母集団でみると良好なコントロールであった。血清クレアチニンは平均  $0.76 \pm 0.19$  であった。

検討した 3 つの動脈硬化指標については、計測可能であった集団での結果は、(1) の PWV 値が、95 例 (95%) で測定可能であり、 $1.65 \pm 0.31$  m/s（左下肢） $1.65 \pm 0.30$ （右下肢）と全般に高値であった。また、ABI については、 $1.16 \pm 0.09$ （左下肢） $1.16 \pm 0.12$  であり、観察期間内で下肢 ASO のために、血管形成術まで施行した症例は一例のみであった。

(2) の頸動脈エコーについては、93 名 (93%) でプラーク量を評価できたが、25 例に両側頸動脈に有意のプラークを認めた。定量化については max IMT などを含めて、現在、指標を検討中である。

(3) の MDCT による冠動脈造影については、96 名 (96%) で評価できた。冠動脈の狭窄率が 75% 以上の場合、陽性 (+) とし、1 枝のみにこれが認められれば 1+、2 枝であれば 2+、3 枝であれば 3+ とした。MDCT で有意な狭窄が認められなかった症例は、60 例であった。1+ は、17 例、2+ は 10 例、3+ は 3 例であった。また、MDCT 法の限界でもあるが、高度石灰化のために、残念ながら 6 例 (7%) では評価ができなかった。

## D . 考察

現時点での本研究の平均観察期間は、12.6 ± 2.2 ヶ月であるが、すでにこの間に25名が循環器内科に入院して冠動脈造影(CAG)を受けた(25%)。うち、23名が有意な冠動脈所見を有しており、引き続き冠動脈形成術(PCI)を受けている。したがって、われわれの糖尿病群でのPCI率は、非常に高いことが分かった。また、この期間に急性心筋梗塞を起こした症例はなかった。現時点では、観察期間が非常に短いため、PCIをエンドポイントとしたが、長期の観察では急性心筋梗塞を含む急性冠症候群の発症とすべきであると考えられる。

## E . 結論

今回、短期の観察でも冠動脈疾患のリスクを有する糖尿病患者では、明らかにPCI率が高く、発症早期での介入の重要性が示唆された。

## F . 健康危険情報

該当なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Shiomi H, Morimoto T, Hayano M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Tazaki J, Imai M, Yamaji K, Tada T, Natsuaki M, Saijo S, Funakoshi S, Nagao K, Hanazawa K, Ehara N, Kadota K, Iwabuchi M, Shizuta S, Abe M, Sakata R, Okabayashi H, Hanyu M, Yamazaki F, Shimamoto M, Nishiwaki N, Imoto Y, Komiya T, Horie M, Fujiwara H, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Kita T, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of long-term outcome after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with unprotected left main coronary artery disease (from the

CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). Am J Cardiol. 110(7):924-32, 2012.

(2) 2. 浜本 肇、山本 孝、高山幸一郎、川西麻友、堀江 稔、山岡 治、浜本 徹：飲酒量と血中BNP値、心エコー図を経時的に比較観察しえた、アルコール性心筋症の1症例の検討。滋賀医学 34; 89-94, 2012.

### 2. 学会発表

(1) Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, Okuda N, Murakami Y, Miyagawa N, Horie M, Okamura T, Okayama A, Ueshima H. Effect modification of dietary n-3 fatty acids on cardiovascular mortality risk by resting heart rate in Japanese general population: NIPPON DATA80. ESC CONGRESS 2012 (2012.08.25-29, Munich, Germany)

(2) Sakai H, Tsutamoto T, Kawahara C, Horie M: Myocardial Infarction Influences on the Secretions of BNP and NT-proBNP Independent of Hemodynamic Overload. 第76回日本循環器学会学術集会(2012.03.16-18 福岡)

(3) Sato A, Watanabe H, Louise H, Makiyama T, Shimizu W, Sonoda K, Hasegawa K, Yagihara N, Iijima K, Izumi D, Furushima H, Roden DM., Horie M, Chinushi M, Aizawa Y: The various unusual phenotypes and overlaps caused by a D1275N mutation in SCN5A. 第76回日本循環器学会学術集会(2012.03.16-18 福岡)

(4) Tsutamoto T, Wada N, Yamakawa T, Fujii M, Matsumoto T, Wada A, Ohnishi M, Sakai H, Horie M: Beneficial effects of sitagliptin in mild heart failure patients with diabetes mellitus. 第76回日本循環器学会学術集会(2012.03.16-18 福岡)

(5) Fujiyoshi A, Miura K, Kadowaki S, Okamura T, Yamamoto T, Maegawa H, Horie M, Murata

- K, Kashiwagi A, Kita T, Ueshima H: Coronary Artery Calcification is not Uncommon among Apparently Healthy Japanese Men and Women. 第 76 回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
- (6) Ueshima H, Miura K, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Kadowaki S, Nakamura Y, Okamura T, Kashiwagi A, Maegawa H, Horie M, Yamamoto T, Kimura T, Kita T: Lipoprotein - associated phospholipase A2 related to the risk of subclinical carotid atherosclerosis in a general male Japanese population. 第 76 回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
- (7) 酒井 宏、高山智行、川嶋剛史、堀江 稔: この症例 CRT? 弁置換? 薬物療法? 第 27 回滋賀心不全研究会 (2012.06.02 滋賀)
- (8) 富田行則、小澤友哉、芦原貴司、山本 孝、伊藤 誠、堀江 稔: 特発性心筋症として経過中に左室緻密化障害と診断された 4 症例。第 113 回日本循環器学会近畿地方会 (2012.06.16 京都)
- (9) 酒井 宏、小澤友哉、坂田憲祐、山本 孝、大林靖典、伊藤 誠、堀江 稔: 2 回にわたる CRT の導入後に心不全再発し non-responder となった 1 例。第 72 回滋賀県循環器疾患研究会 (2012.06.30 滋賀)
- (10) Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Kadowaki S, Yamamoto T, Miyagawa N, Saitoh Y, Takashima N, Murakami Y, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Association between coronary artery calcification and measures of carotid atherosclerosis in Japanese men in a general population: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2012.7.19-20 福岡)
- (11) 環 慎二、平田邦夫、中村保幸、堀江 稔: 当院の外来の高血圧患者で随時尿から求めた一日推定塩分摂取量の検討。第 35 回日本高血圧学会総会 (2012.09.20-22 名古屋)
- (12) 山本 孝、酒井 宏、宮本 証、木村絃美、吉野知秀、八木典章、小澤友哉、伊藤 誠、堀江 稔: 心肺蘇生に難渋した内蔵逆位を合併する急性心筋梗塞による心肺停止の 1 例。第 114 回日本循環器学会近畿地方会 (2012.12.15 大阪)
- (13) 堀本かんな、木村絃美、中村暁子、堀川 修、福沢 綾、南 志乃、富田行則、服部哲久、酒井 宏、山本 孝、伊藤 誠、堀江 稔: 主要血管に解離が及んだ B 型大動脈解離の臨床経過。第 73 回滋賀県循環器疾患研究会 (2012.12.22 滋賀)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
研究協力者  
滋賀医科大学  
中野恭幸、酒井 宏、山本 孝、西尾善彦、池田和弘、森野勝太郎、吉崎 健、卯木 智、前川 聡、川村 肇、柿木雅志、大路正人、塩谷 淳、藤山佳秀、村田喜代史