

シリーズ「糖尿病の治療」(10)

糖尿病と心疾患

東京女子医科大学 糖尿病センター

佐藤 麻子・永尾 麻紀・安芸菜奈子

(受理 平成18年5月16日)

Series "Treatment of Diabetes Mellitus" (10)
Diabetes Mellitus and Cardiovascular DiseaseAsako SATO, Maki NAGAO and Nanako AKI
Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University

The morbidity and mortality of cardiovascular disease (CVD) are much higher in the diabetic population when compared with the non-diabetic population. Type 2 diabetes confers a two- to four-fold increase in CVD risk. CVD in diabetic patients are characterized by coronary artery diseases, asymptomatic coronary ischemia, heart failure, arrhythmia, and sudden death. These factors lead to unfavorable outcomes in diabetic patients.

Metabolic syndrome which consists of obesity and insulin resistance has recently been reported. It is mostly caused by excessive eating and lack of physical activity. Visceral obesity from excessive intra-abdominal fat deposition is characterized by increased exposure of the liver to free fatty acids and adipocytokines produced from visceral fat. The condition has important implications in the pathophysiology of metabolic syndrome. Metabolic syndrome includes glucose intolerance but its diagnosis does not predict diabetes. Whether the treatment of metabolic syndrome differs from the treatment of each individual component of the disorder is not known. Until further research that would confirm the hypothesis, clinicians should evaluate and treat all CVD risk factors without putting too much emphasis on whether a patient meets the criteria for metabolic syndrome.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular disease, metabolic syndrome, risk factors, visceral obesity

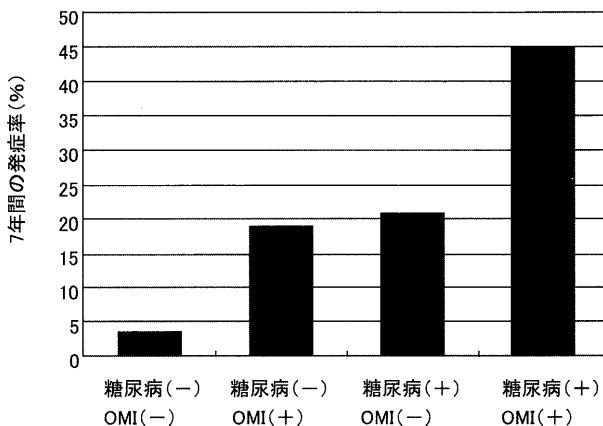
はじめに

ライフスタイルの欧米化により日本人2型糖尿病患者の数は増え続けている。厚生労働省の統計では、2002年糖尿病742万人、境界型881万人で、2010年には糖尿病患者は1,000万人を超えると懸念されている。日本では死因の第1位は悪性腫瘍であるが、欧米では心疾患である。米国フラミンガム研究では、糖尿病は虚血性心疾患の独立した危険因子の一つであり、糖尿病患者における虚血性心疾患の発病率は非糖尿病に比べ男性で2倍、女性で4倍の増加を認めると報告されている¹⁾。したがって、このような2型糖尿病の蔓延は、心疾患死の増大につながる大きな問題である。わが国の死因統計でも動脈硬化を基

盤とする心血管疾患が増加の一途をたどり、とりわけ糖尿病患者における虚血性心疾患も増加傾向を示している。

糖尿病患者における虚血性心疾患の特徴として、冠動脈のびまん性の病変が認められ、心不全、不整脈、突然死を起こしやすいなどの臨床的特徴が認められる。また一方、最近では、メタボリックシンドロームに代表される内臓肥満とともにインスリン抵抗性が、危険因子の重複を促し2型糖尿病患者だけではなく、糖尿病発症前の段階である耐糖能異常(IGT)で食後高血糖を示す段階でも、心疾患のリスクを増大しているといわれている。

本稿では、糖尿病患者における心疾患のうち一番

図1 糖尿病患者の心筋梗塞発症例⁴⁾

OMI：陳旧性心筋梗塞

頻度の高い虚血性心疾患の特徴と現在話題のメタボリックシンドロームについて紹介する。

1. 糖尿病と虚血性心疾患の特徴

1) 糖尿病と虚血性心疾患の疫学

糖尿病の高血糖状態やインスリン抵抗性は酸化ストレス、proteinase C (PKC) 活性の亢進、advanced glycation endproducts (AGEs) を介して内皮や平滑筋細胞の障害を起こし、動脈硬化を発症すると考えられている。多くの疫学調査で、糖尿病が虚血性心疾患の重要な危険因子であることはよく知られている。古くは米国フラミンガム研究から、最近では約33万人の男性で検討された MRFIT (multiple risk factor intervention trial)²⁾でも心血管死亡率は糖尿病で非糖尿病に比し3.7倍であったことが報告されている。また、欧米だけではなくわが国の久山町研究でも、5年追跡において糖尿病群は正常群に比し虚血性心疾患の発症率が3倍であった³⁾。

危険因子の観点からも、フィンランドの population-based study では、1,059例の2型糖尿病患者と1,373例の非糖尿病患者における心筋梗塞の発症率を7年間追跡調査しているが、その発症率は糖尿病で過去に心筋梗塞のある群では45%、心筋梗塞の既往のない群では20.2%であったとされている。また糖尿病がなく心筋梗塞の既往のある群では18.8%であり、糖尿病も心筋梗塞の既往もない群では3.5%であった。このため、糖尿病は危険因子として心筋梗塞の既往とほぼ同等であることが判明した⁴⁾（図1）。

2) 冠動脈病変

従来より、造影や剖検から得られた糖尿病患者の冠動脈病変の特徴として、冠動脈の石灰化が強く、



図2 びまん性冠動脈硬化病変

病変数・多枝病変が多くまた病変は長くびまん性で末梢まで及ぶことが多いとされている（図2）。この傾向は腎不全の患者では増大しており、当センターにおける腎不全患者における死因の第1位は心疾患死である。原因として、糖尿病患者では血管のリモデリングが低下しているためにびまん性に細くなっていくと考えられている⁵⁾。さらに石灰化は狭窄度の判定に影響を及ぼす因子となり、多枝病変は重度の心筋虚血を生じ、治療を困難にさせる。これらの所見は、比較的罹病期間の長い糖尿病患者あるいは腎不全患者に多く認められる傾向がある。

また、比較的石灰化の少ない限局した狭窄病変において採取された粥腫組織の検討では非糖尿病に比し、糖尿病患者では粥腫内の脂質成分が多く、マクロファージの浸潤した範囲が広く、血栓がより高率に認められたという⁶⁾。これらは、急性冠症候群の原因とされる所見であり、石灰化とび慢性病変という古典的な冠動脈病変の成り立ち以外にも糖尿病においては、不安定な粥腫の存在もイベントの多い原因として注目されている。

3) 微小循環

1972年Ruberら⁷⁾が、糖尿病で冠動脈疾患を認めずには高度心筋障害をきたした病理解剖例を報告して以来、主要冠動脈病変や高血圧症などに起因しない心筋障害すなわち糖尿病性心筋症の概念が生まれた。その成因としては、心筋内の微小血管の蛇行や閉塞⁸⁾、あるいは代謝障害の関連としての心筋細胞の肥厚や間質の線維化が指摘されている⁹⁾¹⁰⁾。また、冠血流予備能は糖尿病で有意に低下しており¹¹⁾、

HbA1c と空腹時血糖が高いほど、冠血流予備能が低下するという報告もある¹²⁾。このことは、糖尿病患者の心筋障害を示唆する所見であり、糖尿病において心筋梗塞後の予後不良、心不全の合併が高率である一因とも考えられる。

4) 無痛性心筋虚血

糖尿病では、典型的な胸痛発作が自覚されにくく、無痛性心筋虚血が多いと報告されてきている。また、糖尿病では多枝病変ほど無症候性が多いという報告もある¹³⁾。このため、無症候のうちに虚血が進み重症化してからの発見や、心筋梗塞で心不全の合併が多い原因とされている。原因は明らかにされていないが、糖尿病性神経障害が関与しているという報告もある。したがって、糖尿病患者においては、症状で虚血性心疾患を判断することは困難で、定期的な安静時心電図によるチェックと、負荷心電図あるいは負荷心筋シンチレーションを行う必要がある。

5) 予後・治療の不良

虚血性心疾患の治療として、薬物療法のほかにPTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) や CABG (coronary artery bypass grafting) がある。BARI (bypass angioplasty revascularization investigation) 研究では、糖尿病患者群と糖尿病治療を受けていない患者群において CABG と PTCA に無作為割付をした。7 年後生存率は、糖尿病患者群において CABG 76.4%, PTCA 55.7% であり、糖尿病治療を受けていない患者群において、CABG 86.4%, PTCA 86.8% であった。このため、糖尿病患者において両治療は有意に予後が不良であり、糖尿病患者にとっては、PTCA より CABG が有効な治療法であることがわかった¹⁴⁾。

近年、薬物放出性ステントの使用により糖尿病患者においても再狭窄率は低下しているが、非糖尿病患者と比べると糖尿病患者で高いのが現状である¹⁵⁾¹⁶⁾。

さらに、糖尿病患者では、心電図上 QT 延長が生命予後の悪化や突然死の増加と関連することが知られている¹⁷⁾。この QT 延長は糖尿病の心臓自立神経障害と関連しており、持続性心室頻拍や心室細動などの致死的不整脈を発症させる要因となり予後を悪化させる一因となる可能性がある。

糖尿病の冠動脈病変は多枝病変やびまん性病変が多く、潜在性的心筋障害や心臓自律神経障害による不整脈を合併する可能性もあり、予後・治療成績が不良である。

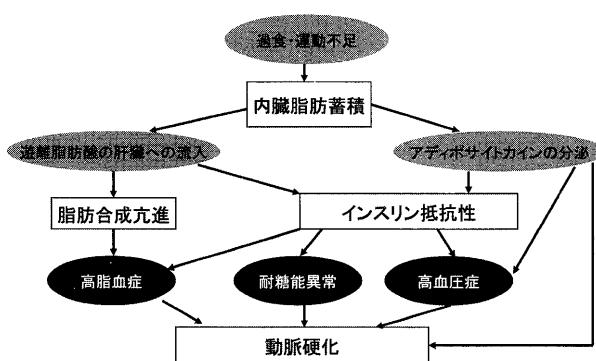


図3 メタボリックシンドロームと動脈硬化

2. メタボリックシンドロームと心血管障害

1) メタボリックシンドロームの基本概念

動脈硬化に起因する心血管障害は欧米のみならず日本においても重要な死因の一つである。この発症の古典的危険因子として古くから高脂血症、高血圧、IGT が知られているが、これら危険因子が一個人に集積している病態が認められ、Reaven は syndrome X として報告した¹⁸⁾。その後、「死の四重奏」、「インスリン抵抗性症候群」、「内臓脂肪症候群」などが報告された。これらは、共通の病態基盤を有する危険因子を重複する疾患として、1999 年 WHO よりメタボリックシンドロームと提唱された。その診断については、WHO はインスリン抵抗性を必須とする考え方であり、2001 年の NCEP (National Cholesterol Education Program)-ATPIII では、肥満を含めた疾患を危険因子として同等に扱っている¹⁹⁾。さらに最近では、インスリン抵抗性の上流に過栄養と運動不足の生活習慣を背景にした内臓脂肪の蓄積すなわち腹部肥満が存在し、その脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインがメタボリックシンドロームの本態として重要な役割を果たしていることが判明した(図3)。

2) メタボリックシンドロームの診断基準(表)

このような背景のもと、2005 年 4 月に本邦においても日本糖尿病学会を含む関連 8 学会合同でメタボリックシンドローム診断基準が提唱された²⁰⁾。内臓脂肪の蓄積が、必須項目になっていることが特徴で、その指標としてウエスト周囲径が用いられている。臍レベルの腹部 CT 断面像で内臓脂肪面積 100cm² に対応するウエスト周囲径について、日本人では男性で 85cm、女性 90cm が基準値となっている。それ以上を腹部肥満と判定し必須条件とし、高トリグリセリド血症 ($\geq 150\text{mg/dl}$) かつまたは低 HDL コレス

表 メタボリックシンドロームの診断基準²⁰⁾

| | |
|--|--|
| 内臓脂肪蓄積 | |
| ウエスト周囲径 | 男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$ |
| (内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$) | |
| 上記に加え以下のうち 2 項目以上 | |
| 高トリグリセライド血症 かつ／または 低 HDL コレステロール血症 | $\geq 150\text{mg/dl}$ $< 40\text{mg/dl}$ 男女とも |
| 収縮期血圧 かつ／または 拡張期血圧 | $\geq 130\text{mmHg}$ $\geq 85\text{mmHg}$ |
| 空腹時高血糖 | $\geq 110\text{mg/dl}$ |

- * CT スキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。
- * ウエスト径は立位、軽呼気時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は、肋骨下縁と前上腸骨棘の中点の高さで測定する。
- * メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが、診断には必須ではない。
- * 高 TG 血症、低 HDL-C 血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。
- * 糖尿病、高コレステロール血症の存在はメタボリックシンドロームの診断から除外されない。

テロール血症 ($<40\text{mg/dl}$)、高血圧 (≥ 130 かつまたは $\geq 85\text{mmHg}$)、空腹時高血糖 ($\geq 110\text{mg/dl}$) の 3 項目のうち 2 項目以上あればメタボリックシンドロームと診断する。

WHO、NCEP はそれぞれ診断基準を定めているが、国際糖尿病連盟 (IDF) では、簡便で統一的な基準を模索し、腹部肥満を必須条件としたほぼ日本と同様な診断を作成した。なお、腹部肥満には地域別の基準値がある。

3) 糖尿病におけるメタボリックシンドロームと心血管障害

NCEP の報告では、IGT 例におけるメタボリックシンドロームの合併は IGT で 33.1%，空腹時血糖異常 (IFG) で 71.3%，糖尿病で 86% と高率であるとされている²¹⁾。また、耐糖能別に見ると心血管死はメタボリックシンドロームを有する群で高率であることが同時に報告されている(図 4, 5)。このことは糖尿病と診断される以前においても IGT, IFG が心血管死の危険因子となっていることを意味しており、メタボリックシンドロームの診断群にも反映されている。現在欧米では、これらの時期を prediabetes としてもっと注意を促すような検討がなされている。

また、これとは別に ADA (American Diabetes Association) や EASD (the European Association for the Study of Diabetes) では、メタボリックシ

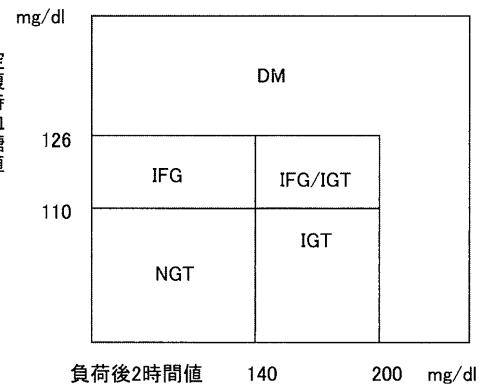


図 4 空腹時血糖および 75g 経口ブドウ糖負荷試験による糖尿病判定区分
IFG：空腹時血糖異常、IGT：耐糖能異常、NGT：正常、DM：糖尿病。

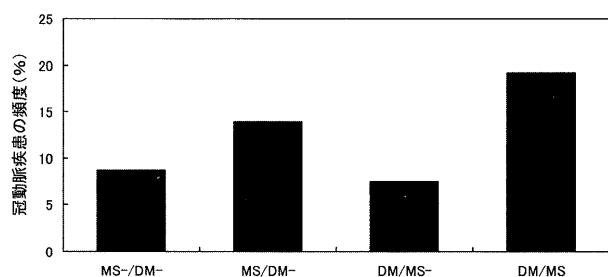


図 5 糖尿病とメタボリックシンドロームの合併と冠動脈疾患の頻度 (米国)²¹⁾
MS：メタボリックシンドローム、DM：糖尿病。

ドームと心血管障害のデータが少ないとことや、治療面において単一の危険因子を治療するのか、あるいはメタボリックシンドローム全体の治療方針が必要か、またその場合どのような治療効果の差のデータがあるのかという問題を投げかけている²²⁾。

日本人 2 型糖尿病合併症研究 (JDCS) では、心血管障害の危険因子として、メタボリックシンドロームより、高血圧や糖尿病などの単独の危険因子の重症度の方が重要であると報告している²³⁾。しかしながら、内臓脂肪を基本とした（ウエスト周囲径）新しい診断基準による前向きな臨床データがほとんどないため、今後さらなる調査が必要と考えられている。

まとめ

日本人糖尿病患者において心疾患、特に虚血性心疾患の発症頻度が増加してきている。糖尿病は虚血性心疾患の一危険因子としてだけではなく、心筋障害、不整脈など多方面から心臓障害の原因となっている可能性があり、虚血性心疾患の治療効果や予後

を悪くする要因となっている。また動脈硬化性心血管障害の要因の一つとして、同じ成因を背景に持ち、危険因子を重複して発症の頻度を高めるメタボリックシンドロームという概念が注目されている。

今回、治療の詳細は記していないが、糖尿病は診断がつく以前、すなわち境界型や食後高血糖の時期から心血管障害の危険因子となっているため注意が必要なこと、血糖コントロールをするだけではなく、関連疾患治療も大切であることが指摘されている。しかしながら、これらは生活習慣病に基づくものであり、食事療法、運動療法などの基本的な治療に目を向けるべきことの重要性を示唆している。

文 献

- 1) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* **241**: 2035-2038, 1979
- 2) Stamler J, Wentworth D, Vaccaro O et al: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* **16**: 434-444, 1993
- 3) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* **45**(Suppl 3): S14-S16, 1996
- 4) Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **339**: 229-234, 1998
- 5) Henry RM, Kostense PJ, Dekker JM et al: Carotid arterial remodeling: a maladaptive phenomenon in type 2 diabetes but not in impaired glucose metabolism: the Hoorn study. *Stroke* **35**: 671-676, 2004
- 6) Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF et al: Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* **102**: 2180-2184, 2000
- 7) Ruber S, Dlugash J, Yugeogle YZ et al: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* **30**: 595-602, 1972
- 8) Ledet T: Diabetic cardiomyopathy: Quantitative histological studies of the heart from young juvenile diabetes. *Acta Pathol Microbiol Scand* **84**: 421-428, 1976
- 9) Garber DW, Neely JR: Decreased myocardial function and myosin ATPase in hearts from diabetic rat. *Am J Physiol* **244**: H586-H591, 1983
- 10) Ganguly PK, Pierce GN, Dhalla KS et al: Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* **244**: E528-E535, 1983
- 11) Nahser Jr PJ, Brown RE, Oskarsson H et al: Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* **91**: 635-640, 1995
- 12) Yokoyama I, Otake T, Momomura S et al: Hyperglycemia rather than insulin resistance is related to reduced coronary flow reserve in NIDDM. *Diabetes* **47**: 119-124, 1998
- 13) Ahluwalia G, Jain P, Chugh SK et al: Silent myocardial ischemia in diabetes with normal autonomic function. *Int J Cardiol* **48**: 147-153, 1995
- 14) The BARI investigators: Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* **35**: 1122-1129, 2000
- 15) Windecker S, Remondino A, Eberli FR et al: Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* **353**: 653-662, 2005
- 16) Dibra A, Kastrati A, Mehilli J et al: Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* **353**: 663-670, 2005
- 17) Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI: QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* **64**: 751-754, 1987
- 18) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37**: 1595-1607, 1998
- 19) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III). *JAMA* **285**: 2486-2497, 2001
- 20) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 **94**: 794-809, 2005
- 21) Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM et al: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP): NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* **52**: 1210-1214, 2003
- 22) Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal; Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* **48**: 1684-1699, 2005
- 23) Sone H, Mizuno S, Fujii H et al: Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? *Diabetes Care* **28**: 1463-1471, 2005