

Myocardial Damage in Diabetic Patients without Cardiac Symptoms

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8378

胸部症状のない糖尿病患者の心臓障害に関する検討

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

前野孝治

(平成4年5月6日受付)

糖尿病患者の無痛性心筋虚血の頻度, それに関与する因子および臨床的意義を明らかにするため, 胸部症状のないⅡ型糖尿病患者103例を対象に, ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラフィを施行し陽性群と陰性群で臨床像, トレッドミル運動負荷試験, 心エコー図所見を比較検討し, さらに17例に冠動脈造影を施行した. ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラフィでは43例 (42%) で陽性所見が得られ, うち28例は一過性欠損 (T群), 15例は持続性欠損 (P群) であり, 60例 (N群) には欠損像はみられなかった. 臨床像の比較では, T群はN群に比し高血圧合併頻度が高く, P群, N群より深呼吸時心拍数変動で評価した自律神経機能が低下していたが, 他の臨床像には3群間で差がなかった. トレッドミル運動負荷試験では, T群18例 (64%), P群4例 (27%), N群19例 (32%) が陽性であり, T群の陽性率はN群に比し有意に高かった ($p < 0.05$). 運動耐容時間は, T群412 ± 184秒, P群478 ± 175秒, N群562 ± 180秒であり, T群ではN群に比し有意に短縮していた (平均土標準偏差, $p < 0.01$). 心エコー図による左室機能の評価では, 拡張能の指標である拡張期僧帽弁後退速度, 左室後壁後退速度は ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラフィ陰性群に比し陽性群で低下していたが, 収縮能の指標である左室内腔短縮率, 左室後壁収縮速度には両群間で差はなかった. 運動負荷試験陽性17例に施行した冠動脈造影では, 11例で冠動脈に有意狭窄がみられなかった. 以上より, 胸部症状のない糖尿病患者では高頻度に心筋虚血がみられ, これらの症例ではすでに運動耐容能の低下と, 左室拡張能の障害が存在するものと考えられた. また心病変の出現には, 高血圧の合併や自律神経障害が関与し, その機序として可視的冠動脈病変以外の因子の関与も示唆された.

Key words asymptomatic diabetic patients, myocardial ischemia, ^{201}Tl stress scintigraphy, treadmill exercise test, autonomic neuropathy

心疾患が糖尿病の合併症として高頻度に出現し, 死因としても大きな役割を果たしていることは, 多くの疫学調査の結果からすでに明らかにされている^{1)~6)}. 糖尿病における心臓障害の成因として, 2つの機序が提唱されている^{7)~9)}. すなわち, 糖尿病は冠動脈硬化症の独立した危険因子であり, 冠動脈硬化症により心筋虚血や心筋梗塞がもたらされる^{1)~3)}. 他の1つは冠動脈硬化症に起因しない心筋障害で, その機序として細小冠動脈病変による心筋虚血, コラーゲンやコレステロールエステルなどの血管外沈着, 種々の代謝障害が想定されているが, その詳細な機序や冠動脈硬化症との関連については明らかではない^{7)~9)}. 一方, 糖尿病患者の心筋梗塞では, 無痛性心筋梗塞が高頻度にみられ¹⁰⁾¹¹⁾, また狭心症では心筋虚血時の疼痛閾値が上昇していること¹²⁾が報告されている. 従って, 胸部症状のない糖尿病患者においても無痛性心筋虚血が高頻度にみられ, その繰り返しにより心筋障害が進展する可能性がある.

今回, 胸部症状のない糖尿病患者における無痛性心筋虚血と心筋障害の発症頻度, それに関与する因子および臨床的意義を明らかにするため, Ⅱ型糖尿病患者を対象に ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラフィを施行し, 陽性群と陰性群で臨床所見, トレッドミル運動負荷試験, ホルター心電図, 心エコー図所見を比較検討し, さらに運動負荷試験陽性患者17例に冠動脈造影を施行した.

対象および方法

金沢大学第1内科外来通院中または入院中の胸部症状のないⅡ型糖尿病患者103例を対象とした. 年齢は40歳から72歳 (57.1 ± 11.0歳, 平均土標準偏差) で, 男性は58例, 女性は45例であった. 症例の選択は, 全例に問診を行い胸痛, 息切れ, 動悸などの胸部症状の既往がないことを確認し, さらに今回の検討で行ったトレッドミル運動負荷試験と自転車エルゴメータ運動負荷試験で狭心症症状が出現しなかった糖尿病患者とした. 心筋梗塞, 心臓弁膜症, 肥大型心筋症, 拡張型心筋症, その他心筋シンチグラフィやトレッドミル運動負荷試験の結果に影響を与える疾患の合併例, 血清クレアチニン 2.0mg/dl 以上の腎不全患者および眼底出血例は対象から除外した. 糖尿病の判定は, 75g 経口糖負荷試験の結果から, 日本糖尿病学会の定める糖尿病診断基準により行った¹³⁾. なお, 検査施行前に, 目的, 手順を説明し, 全例より同意を得た. 全例に ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラフィとトレッドミル運動負荷試験を施行し, ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラフィの結果と臨床像, トレッドミル運動負荷試験の成績を比較した. また自律神経機能評価のため62例に深呼吸時心拍数変動を, 心機能評価のため75例にMモード心エコー図を, 日常生活における無痛性心筋虚血の頻度をみるため

Abbreviations: CAG, coronary arteriography; Cx, left circumflex artery; DDR, diastolic descent rate; FS, fractional shortening; HDL, high density lipoprotein; LAD, left anterior descending artery; LVEDD, left ventricular end-diastolic dimension; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESD, left ventricular

19例にホルター心電図を施行した。さらに運動負荷試験で心筋虚血や心筋障害の存在が疑われた17例には冠動脈造影を行った。

I. 臨床像の検討

年齢、性、体重、心胸郭比、糖尿病罹病期間、糖尿病治療法、眼底所見、蛋白尿の有無、正中神経伝導速度、血清総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-コレステロール)、高血圧の有無、喫煙の有無について調査を行った。治療法は、食事療法、経口血糖降下薬、インスリン療法に分けて検討した。高血圧の診断は、少なくとも2回の血圧測定でいずれも収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 95mmHg 以上を示した患者と降圧薬服用中の患者とした。喫煙については、今回の検討では検査時に喫煙習慣のあった患者のみ有りとした。自律神経機能の評価は、深呼吸時の心拍数変動により行った¹⁰⁾。すなわち、30分間の安静後1分間6回の深呼吸(5秒間の最大吸気、5秒間の最大呼気)を行わせ、その時の心拍数の最大の変動を指標とした。なお、深呼吸時の心拍数変動を求めるときの心電図記録は 100mm/秒の速度で行った。

II. ²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィ

運動負荷は、仰臥位自転車エルゴメータによる連続多段階運動負荷法により行った¹⁰⁾。すなわち、12誘導心電図監視下に 25W より運動負荷を開始し、2分毎に 25W づつ負荷量を増加した。運動終点は、下肢疲労などの自覚症状の出現時、0.2 mV 以上の虚血性 ST 低下、10mmHg 以上の収縮期血圧の低下、230mmHg 以上の収縮期血圧の上昇、重篤な不整脈の出現、または目標心拍数(予測最大心拍数の90%)に達した時点とした。終了時点で塩化タリウム-201 (日本メジフィジックス、宝塚) 2~3mCi を静注し、さらに1分間負荷を持続した。心筋シンチグラムは単一光子放射型コンピュータ断層 (SPECT) を用い負荷終了10分後に初期分布像を、3時間後に再分布像をガンマカメラ対向型 ECT 装置 ZLC-7500 (島津、京都) により撮像し、データ処理はシンチパック 700 (島津) を用い行った。データ収集は6度ごとに一方向30秒とし360度のデータを収集した。そして、心筋の体軸横断層像を作成し、さらに心筋の長軸垂直断層像、短軸断層像を再構成した。得られた画像は核医学専門医による視覚的診断により判定した。初期分布像で欠損像を認め、再分布像で再分布のみられるものを一過性欠損とし、初期分布像、再分布像ともに欠損像を認めるものを持続性欠損とした。

III. トレッドミル運動負荷試験

トレッドミル運動負荷試験は修正 Bruce 法のプロトコールによる連続多段階運動負荷法で行った¹⁰⁾。心電図記録は標準12誘導心電図の Mason-Likar 変法を用いて行い¹⁷⁾、運動負荷前、運動中1分毎、運動負荷直後、回復期1分毎に6分まで記録した。運動負荷はトレッドミル装置 MAT-2000 (フクダ電子、東京) を用い、検査は原則として午後2時から4時の間に行った。血圧測定は水銀血圧計または自動血圧計 STBP-680 (日本コーリン、東京) を用いて行い、収縮期血圧と心拍数との積から二重積を算出した。運動終了点は、下肢の疲労などの自覚症状の出現、0.2mV 以上の虚血性 ST 低下、10mmHg 以上の収縮期血圧の低下、230mmHg 以上の収縮期血圧の上昇、重篤な不整

脈の出現、予測最大心拍数に達した時とした。心電図の判定は J 点より 80msec 後で 0.1mV 以上 ST が低下したものを陽性とした。測定項目は、運動耐容時間、到達心拍数、二重積、安静時血圧、安静時心拍数、最大運動負荷時血圧、最大運動負荷時心拍数、予測最大心拍数到達患者数とした。

IV. ホルター心電図

運動負荷試験でみられた無痛性心筋虚血の所見が、日常生活においてもみられるか否かを検討するため、²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィで一過性欠損を示し、かつトレッドミル運動負荷試験陽性の11例と、いずれも陰性であった8例にホルター心電図を施行した。ホルター心電図の解析は Cardio-Datapak SCM-270 (フクダ電子) を用い行った。ホルター心電図施行前に体位変換、深呼吸を行い誘導部位の心電図を記録し、ST の変化を認める例は除外した。ST 部の解析は CM₅ 誘導で行い、J 点より 80msec で 0.1mV 以上の ST の低下または上昇を1分以上持続して認めるものを有意とした。観察項目は、総心拍数、最大心拍数、最小心拍数、ST 低下のエピソードの回数、その時の心拍数、時間帯および持続時間とし、さらに上室性期外収縮、心室性期外収縮についても検討した。

V. 心エコー図

Mモード心エコー図は、心エコー診断装置 SSH-11 (東芝、東京) または SSD-870 (アロカ、東京) を用い、Sonolayergraph SSH-60A (東芝) または Ultrasono Recorder SSZ-320 (アロカ) により、紙送り速度 50mm/秒で記録した。探触子は、2.5 MHz または 3.5MHz のいずれかを用いた。胸骨左縁第4肋間でまず断層心エコー図長軸像を描出し、続いて短軸像から超音波ビームの方向を確認した後、僧帽弁エコーグラム、心室中隔、左室後壁エコーグラムを10心拍以上記録した。心エコー検査は、対象患者のうち75例に行い、ビームが入りにくかったり、斜めにしかビームが入らず解析可能な記録が得られなかった²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィ陽性群の10例、陰性群の16例は検討から除外し、陽性群の27例、陰性群の22例の結果について検討した。Mモード心エコー図の計測は5心拍行い、その平均値を用いた。測定項目は、心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室拡張終期径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左室収縮終期径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、拡張期僧帽弁後退速度 (diastolic descent rate, DDR)、左室後壁収縮速度、左室後壁拡張速度、左室内腔短縮率 (fractional shortening, FS) とした。FS は FS (%) = (LVEDD - LVESD) ÷ LVEDD × 100 により算出した。

VI. 冠動脈造影

²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィまたはトレッドミル運動負荷試験で陽性所見の得られた17例に冠動脈造影を施行し、冠動脈病変と心筋シンチグラムの欠損部位との対比を行った。冠動脈造影は、無投薬下にコントロール造影を行い、コントロール造影で90%以上の狭窄を認めない症例には、エルゴノビン負荷試験を施行した。その後、全例にニトログリセリン (日本化薬、東京) 0.3mg を舌下投与し5分後に冠動脈造影を再度行い狭窄度の判定を行った。冠動脈造影施行後に左室造影を右前斜位60度、左前斜位30度の2方向から撮影した。冠動脈狭窄度の判定はアメリカ心臓病学会の基準により冠動脈を15部位に分け

end-systolic dimension; LVG, left ventriculography; PE, peak exercise; R, at rest; RCA, right coronary artery; RD, redistribution; SPECT, single-photon emission computed tomography

て判定を行い、75%以上の狭窄を有意狭窄とした¹⁹⁾。左室壁運動は、同様にアメリカ心臓病学会の基準により、右前斜位像を5部位に、左前斜位像を2部位に分け検討した。

Ⅶ. 推計学的検討

成績は平均±標準偏差で示した。3群間の平均値の差の検定は、一元配置分散分析の後 Duncan の多重比較により行い、2群間の平均値の差の検定は二標本 t 検定により行った。ホルター心電図の ST 低下の出現率の比較は χ^2 検定を用いた。危険率 5% 以下を有意とした。

成 績

1. ²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィ

²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィの結果を図1に示す。陽性所見は103例中43例にみられ、うち一過性欠損 (T群) は28例 (27%)、持続性欠損 (P群) は15例 (15%) であり、60例には欠損

像はなかった (N群)。運動負荷時に胸痛は全例でみられなかった。心筋シンチグラムを前壁、心室中隔、側壁、後壁、下壁、心尖部の6つの部位に分け欠損の広がりを検討すると、1つの部位に限局した症例は15例、2つの部位に及ぶものは18例、3つの部位に及ぶものは4例、び慢性にみられるものが6例であった。び慢性欠損を示した6例を除く症例での欠損部位は、前壁16、心室中隔3、側壁7、後壁12、下壁18、心尖部7であった (図2)。図3に ²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィで欠損像を認めた症例の心筋シンチグラム初期分布像を提示する。本例では前壁および側壁に欠損像がみられ再分布像では再分布はみられなかった。

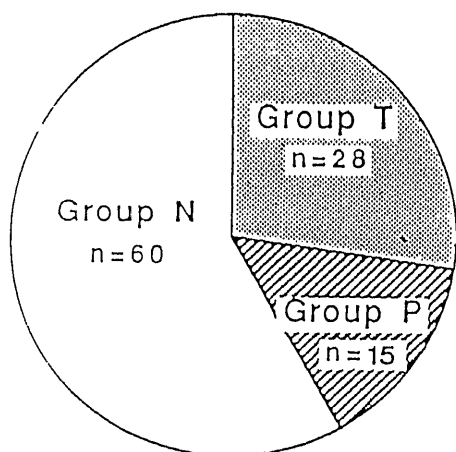


Fig. 1. Results of ²⁰¹Tl stress scintigraphy. Group T, patients with transient defect; Group P, patients with persistent defect; Group N, patients with negative results.

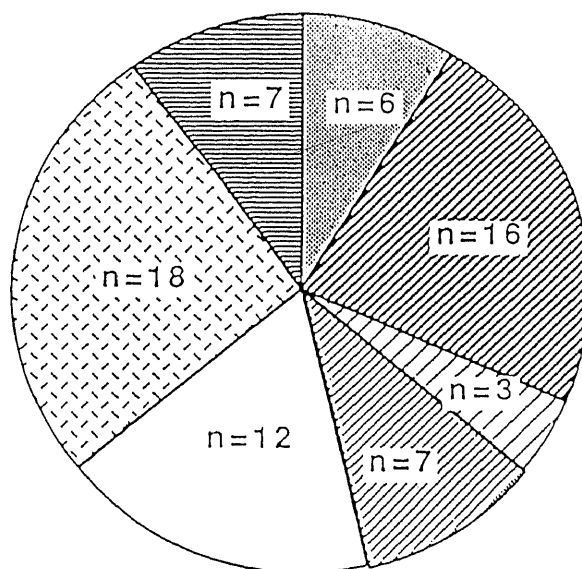


Fig. 2. Areas of defect with ²⁰¹Tl stress scintigraphy. Left ventricular images are divided into six segments. The distribution of the areas of defect seemed to be well-balanced. □ diffuse, ▨ anterior, ▩ septal, ▧ lateral, □ posterior, ▤ inferior, ▥ apical.

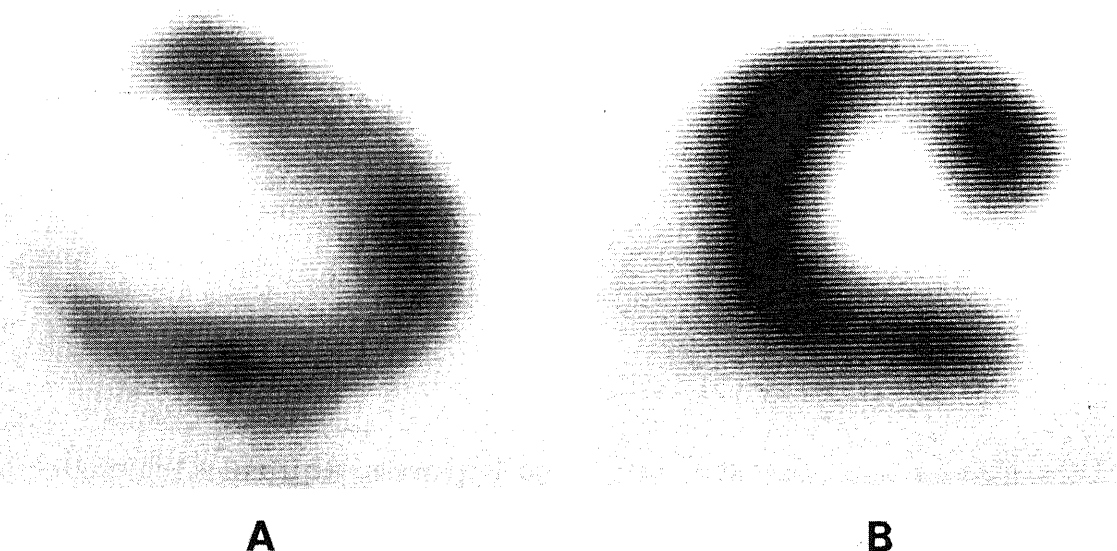


Fig. 3. A case representing perfusion defects involving the anterior and lateral wall in early image with ²⁰¹Tl stress scintigraphy. A, Vertical long axis; B, Short axis.

II. ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラフィ所見と臨床像との比較

3群間の臨床像の比較を表1, 2, 3に示す. 性別ではT群では男性18例, 女性10例, P群では男性9例, 女性6例, N群

では男性31例, 女性29例であり3群間に差はみられなかった. 年齢はT群 58.5 ± 9.1 歳, P群 54.7 ± 12.7 歳, N群 57.1 ± 11.5 歳と各群間で差はなく, 身長, 体重も同程度であった. 糖尿病罹病期間はT群 8.1 ± 7.7 年, P群 11.0 ± 12.0 年, N群 $10.3 \pm$

Table 1. Clinical characteristics

	Group T	Group P	Group N
No. of patients	28	15	60
Sex			
Male	18	9	31
Female	10	6	29
Age (yrs)	58.5 ± 9.1	54.7 ± 12.7	57.1 ± 11.5
Height (cm)	157 ± 10	161 ± 9	155 ± 9
Body weight (kg)	56.7 ± 6.8	56.0 ± 12.0	55.4 ± 16.8
Duration of diabetes (yrs)	8.1 ± 7.7	11.0 ± 12.0	10.3 ± 8.1
Insulin treatment (%)	35.7	20.0	21.7
Cardio-thoracic ratio (%)	48.3 ± 4.1	46.9 ± 2.8	48.2 ± 7.9

Results are expressed as mean \pm S.D.

Table 2. Coronary risk factors

	Group T	Group P	Group N
Total cholesterol (mg/dl)	221 ± 66	222 ± 61	205 ± 43
HDL-cholesterol (mg/dl)	42 ± 15	40 ± 11	43 ± 14
Hypertension (%)	60.1	40.0	28.3 ^b
Smoking (%)	50.0	33.3	35.0

Results are expressed as mean \pm S.D.

Statistical difference between group T and group N: b, $p < 0.01$.

Table 3. Diabetic complications

	Group T	Group P	Group N
Retinopathy Background (%)	35.7	13.3	41.7
Proliferative (%)	14.3	6.7	3.3
Proteinuria (%)	42.5	26.7	33.3
Nerve conduction velocity (m/sec)	48.8 ± 4.2	50.3 ± 3.7	50.3 ± 4.5

Results are expressed as mean \pm S.D.

Table 4. Treadmill exercise test

	Group T	Group P	Group N
Heart rate			
R	74.4 ± 19.6	75.5 ± 11.5	76.8 ± 12.3
(bpm) PE	137.3 ± 19.1	143.7 ± 26.0	148.7 ± 19.1^a
Systolic blood pressure			
R	136.6 ± 25.0	123.8 ± 14.7	124.9 ± 18.9^a
(mmHg) PE	175.1 ± 31.1	181.2 ± 32.3	175.1 ± 31.2
Exercise tolerance time (sec)	412 ± 184	478 ± 175	562 ± 180^b
Achieved heart rate (%)	85.0 ± 10.1	89.1 ± 8.2	91.3 ± 9.5^b
End point			
Leg fatigue	11	10	34
Target heart rate	2	2	22 ^b
ST depression	11	1 ^d	2 ^c
Others	4	2	2
Double product ($\times 10^3$) PE	238 ± 60	261 ± 77	258 ± 58

Results are expressed as mean \pm S.D.

Statistical difference between group T and group N: a, $p < 0.05$;

b, $p < 0.01$; c, $p < 0.001$.

Statistical difference between group T and group P: d, $p < 0.05$;

R, at rest; PE, peak exercise.

8.1年, インスリン治療者数はT群35.7%, P群20.0%, N群21.7%, 心胸郭比はT群48.3±4.1%, P群46.9±2.8%, N群48.2±7.9%といずれも3群間で差がなかった。

冠危険因子では, 表2に示すように血清総コレステロール値はT群 221±66mg/dl, P群 222±61mg/dl, N群 205±43mg/dl, 高比重リポ蛋白コレステロール値はT群 42±15mg/dl, P群 40±11mg/dl, N群 43±14mg/dlといずれも3群間で差がなかった。高血圧の合併頻度はT群60.1%, P群40.0%, N群28.3%と, T群ではN群に比し有意に高血圧の合併が大であった(p<0.01)。喫煙率はT群50.0%, P群33.3%, N群35.0%と3群間では差はみられなかった。

糖尿病合併症の出現頻度の3群間の比較では, 網膜症は単純性網膜症がT群35.7%, P群13.3%, N群41.7%, 増殖性網膜症がT群14.3%, P群6.7%, N群3.3%で3群間では差はなかった(表3)。蛋白尿の出現頻度は, T群42.5%, P群26.7%, N群33.3%, 正中神経の神経伝導速度は, T群 48.8±4.2m/sec, P群50.3±3.7m/sec, N群50.3±4.5m/secといずれも3群間で有意差はみられなかった(表3)。しかし, 自律神経機能評価のため施行した深呼吸時心拍数変動は, T群 6.7±3.0bpm, P群 9.8±4.6bpm, N群 11.5±5.2bpmとT群では, P群, N群に比し有意に低下していた(それぞれ p<0.05, p<0.01, 図4)。

Ⅲ. トレッドミル運動負荷試験

トレッドミル運動負荷試験ではT群の28例中18例(64%), P群の15例中4例(27%), N群の60例中19例(32%)で陽性所見が得られ, T群ではN群に比し運動負荷試験陽性率が有意に高値

であった(p<0.05, 図5)。表4に測定諸指標の3群間の比較を示す。安静時心拍数はT群 74.4±19.6bpm, P群 75.5±11.5bpm, N群76.8±12.3bpmと各群間で差はなかった。安静時収縮期血圧はT群 136.6±25.0mmHg, P群 123.8±14.7mmHg, N群124.9±18.9mmHgとT群がN群に比し有意に高かった(p<0.05)。最大負荷時の心拍数はT群 137.3±19.1bpm, P群143.7±26.0bpm, N群148.7±19.1bpmでP群ではN群に比し有意に低下していた(p<0.05, 表4)。最大負荷時の収縮期血圧は3群間で差はみられなかった。運動耐容時間はT群412±184秒, P群478±175秒, N群562±180秒と, T群は

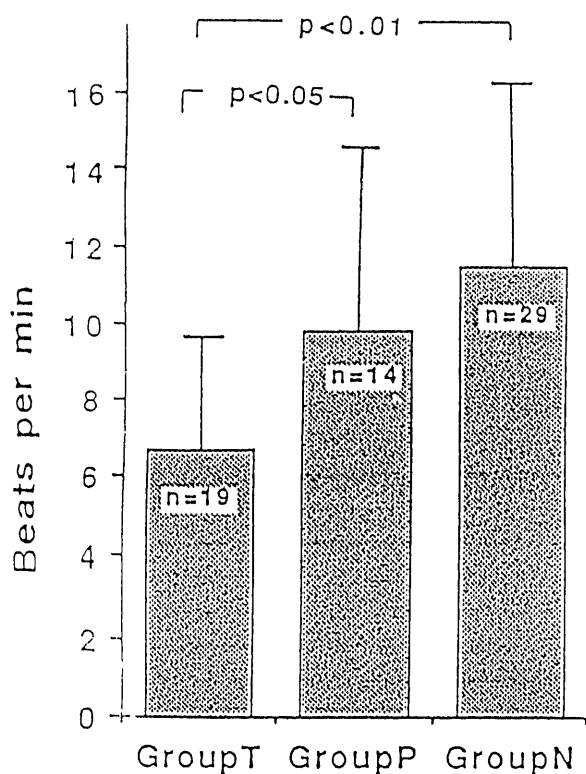


Fig. 4. Beat-to-beat variation during deep breathing. Results are expressed as mean±S.D. Beat-to-beat variation in group T was 6.7±3.0bpm, which was significantly lower than those in group P (9.8±4.6bpm, p<0.05) and group N (11.5±5.2bpm, p<0.01).

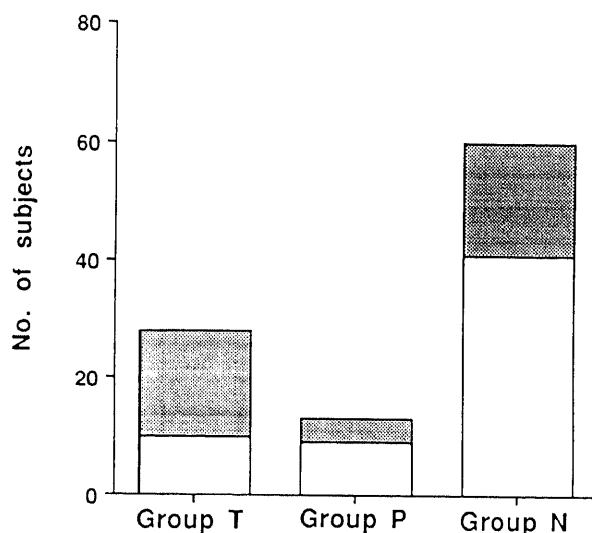


Fig. 5. Results of treadmill exercise test. Hatched boxes indicate positive results; Open boxes indicate negative. Incidence of positive exercise test in group P was significantly higher than that in group N (p<0.05).

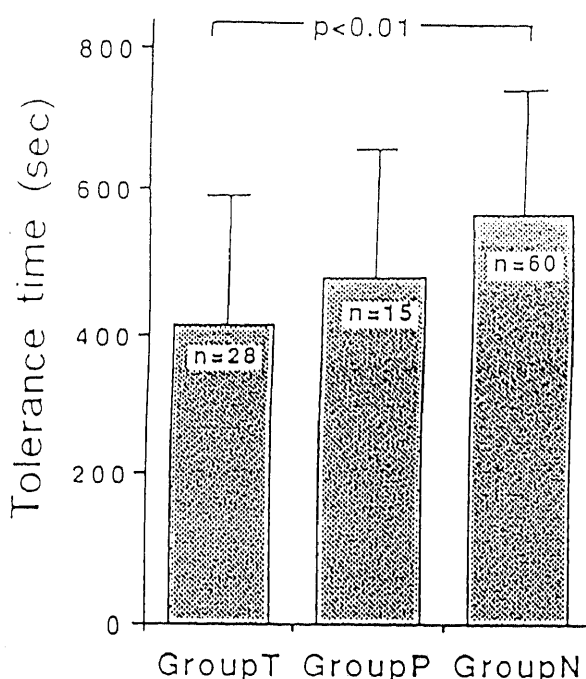


Fig. 6. Exercise tolerance time. Results are expressed as mean±S.D.

N群に比し有意 ($p < 0.01$) に短縮しており, ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラフィで心筋虚血の所見を示した群では運動耐容能が低下していた (図6). 運動負荷時の到達心拍数を予測最大心拍数の百分率で比較すると, T群は $85.0 \pm 10.1\%$ とN群 $91.3 \pm 9.5\%$ に比して有意に低下していた ($p < 0.01$) が, P群 $89.1 \pm 8.2\%$ とは差がなかった. 運動負荷中止理由の比較では, 目標心拍数の到達による中止はN群22例でT群2例に比し有意 ($p < 0.01$) に多く, 0.2mV 以上のST低下により中止したものはT群11例で, P群1例, N群2例に比し有意に高頻度であった (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.001$).

IV. ホルター心電図

ホルター心電図の成績を表5に示す. 1日のうちの最大心拍数は両群間で差がなかったが最小心拍数は陽性群で有意に大きかった ($p < 0.01$). 1日100拍以上の上室性期外収縮, 心室性期外収縮は, それぞれ陽性群に1例づつにみられた. ホルター心電図上の無症候性ST低下は陽性群11例中8例, 陰性群8例中1例で ($p < 0.05$), ST低下のエピソードの総数は陽性群90回, 陰性群3回といずれも陽性群で多くみられた. 陽性群の各時間帯におけるST低下のエピソードの回数は12時から18時の間が33回と最大で, 0時から6時が15回と最小であり, 日中の活動時に多かった. ST低下時の心拍数は $80.5 \pm 3.8\text{bpm}$ と1日の平均心拍数 $62.5 \pm 1.5\text{bpm}$ に比し有意に増加していた ($p <$

0.01). 陽性群のST低下の程度は, 0.2mV 以上が2例, 0.1mV 以上 0.2mV 未満が6例であり, 平均ST低下時間は 6.2 ± 1.6 分であった.

V. Mモード心エコー図所見

Mモード心エコー図は75例に施行したが, 解析可能例は49例であった. うち ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラフィで一過性欠損または持続性欠損を示した27例を陽性群, 欠損像のみられなかった22例を陰性群とし心エコー図所見を比較検討した (表6). 心室中隔壁厚, 左室後壁厚はいずれも両群間で差がなかった. しかし左室拡張終期径は陽性群 $48.3 \pm 6.1\text{mm}$, 陰性群 $43.9 \pm 5.5\text{mm}$, 左室収縮終期径は陽性群 $31.2 \pm 5.0\text{mm}$, 陰性群 $27.6 \pm 5.0\text{mm}$ といずれも陽性群で有意に大であった (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$). 左室収縮能については, 左室内腔短縮率は陽性群 $36.8 \pm 5.3\%$, 陰性群 $38.5 \pm 7.8\%$, 左室後壁収縮速度は陽性群で $39.8 \pm 5.9\text{mm/sec}$, 陰性群で $40.8 \pm 8.5\text{mm/sec}$ と両群間で差はなかった. 左室拡張能については, 僧帽弁後退速度は陽性群 $61.4 \pm 18.9\text{mm/sec}$, 陰性群 $72.2 \pm 16.0\text{mm/sec}$, 左室後壁後退速度は陽性群 $72.4 \pm 18.4\text{mm/sec}$, 陰性群 $86.7 \pm 15.8\text{mm/sec}$ であり, いずれも陽性群は陰性群に比し有意に低下していた (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$, 図7).

VI. 冠動脈造影所見

冠動脈造影を行った17例の ^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラ

Table 5. Ambulatory ECG monitoring

	Treadmill exercise test and Tl-201 stress scintigraphy	
	Positive (n=11)	Negative (n=8)
Minimal HR (bpm)	53.1 ± 7.3	40.6 ± 8.3^b
Maximal HR (bpm)	102.8 ± 10.8	111.1 ± 12.3
No. of patients with ST change	8	1 ^a
No. of episodes with ST change	90	3
0-6 (hr)	15	0
6-12	23	2
12-18	33	1
18-24	24	0

Results are expressed as mean \pm S.D.
a, $p < 0.05$; b, $p < 0.01$.

Table 6. M-mode echocardiography

		Tl-201 stress scintigraphy	
		Positive (n=27)	Negative (n=22)
Septal wall thickness	(mm)	10.6 ± 1.6	10.4 ± 2.0
Posterior wall thickness	(mm)	10.6 ± 1.9	9.9 ± 2.0
LV end-diastolic dimension	(mm)	48.3 ± 6.1	43.9 ± 5.5^a
LV end-systolic dimension	(mm)	31.2 ± 5.0	27.6 ± 5.0^b
Fractional shortening	(%)	36.8 ± 5.3	38.5 ± 7.8
Systolic posterior wall velocity	(mm/sec)	39.8 ± 5.9	40.8 ± 8.5
Diastolic descent rate	(mm/sec)	61.4 ± 18.9	72.2 ± 16.0^a
Diastolic posterior wall velocity	(mm/sec)	72.4 ± 18.4	86.7 ± 15.8^b

Results are expressed as mean \pm S.D.
a, $p < 0.05$; b, $p < 0.01$.

フィ、トレッドミル運動負荷試験の結果と冠動脈造影所見の比較を表7に示す。17例のうち、トレッドミル運動負荷試験陽性が16例で、²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィ陽性が14例、両者とも陽性であったのが13例であった。冠動脈造影上有意狭窄は6例にみられ、11例には有意な冠動脈狭窄像はみられなかった。1枝病変が1例、2枝病変が2例、3枝病変が3例で、狭窄部位は右冠動脈4例、前下行枝5例、回旋枝5例であった。有意狭窄を示した6例全例で、冠動脈造影上の狭窄部位と心筋シンチグラムにおける欠損部位が一致していた。左室造影では、有意狭窄を示した6例中4例、正常冠動脈であった11例中1例で壁運動低下がみられた。

考 察

心筋梗塞や心不全などの心疾患が糖尿病の合併症として高頻度に見られ、死因としても重要な役割を果たしていることはすでに多くの報告がみられる。欧米での検討では、Framingham Study^{1)~3)}において、糖尿病患者が冠動脈疾患を発症する可能性は非糖尿病患者と比較して男性で1.7倍、女性で2.7倍であったと報告した。また、糖尿病患者では、血清総コレステロール値は非糖尿病患者に比し有意に高く、高血圧の合併も多いことが示されている^{19)~23)}。

Joslin Clinic での糖尿病患者の長期観察の結果でも、糖尿病

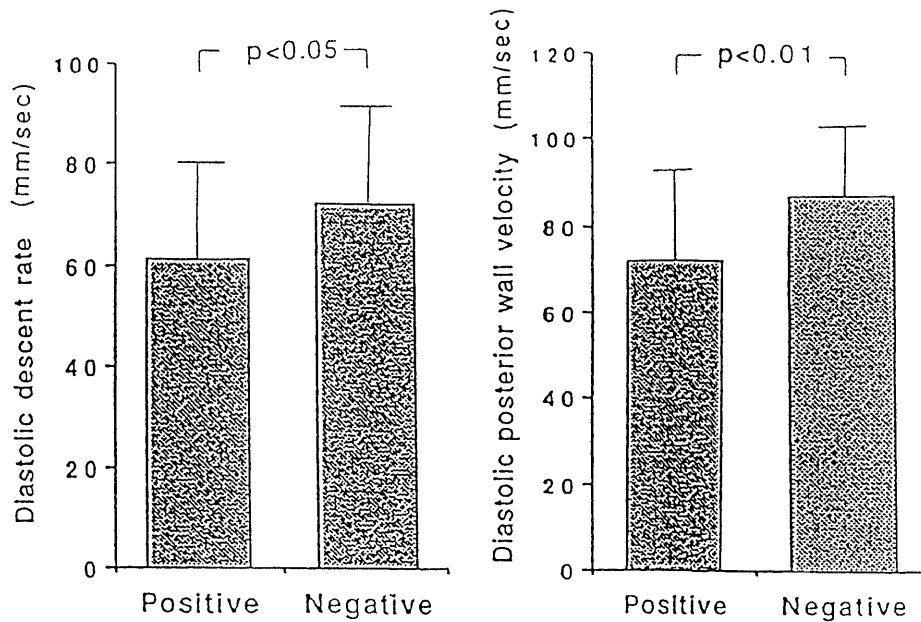


Fig. 7. Left ventricular diastolic function in patients with and without positive stress scintigraphy. Results are expressed as mean ± S.D.

Table 7. Coronary arteriography

Case No	Treadmill exercise test	Tl-201 stress scintigraphy		CAG	LVG
		Areas of defect	RD		
1	-	posteroinferior	-	normal	normal
2	+	anterior	-	normal	normal
3	+	diffuse	+	RCA, LAD, CX	normal
4	+	posteroinferior	+	RCA	hypokinesis (2, 3)
5	+	anteroseptal	+	RCA, LAD, CX	hypokinesis (3)
6	+	posteroinferior, apical	+	normal	normal
7	+	anterolateral	+	RCA, LAD, CX	hypokinesis (2, 3)
8	+	anterior	+	normal	normal
9	+	diffuse	+	normal	normal
10	+	-	-	normal	normal
11	+	-	-	normal	normal
12	+	posteroinferior	+	LAD, CX	normal
13	+	anterior	+	LAD, CX	hypokinesis (3)
14	+	diffuse	+	normal	normal
15	+	-	-	normal	normal
16	+	inferior	+	normal	hypokinesis (3)
17	+	anterior	-	normal	normal

CAG, coronary arteriography; Cx, left circumflex artery; LAD, left anterior descending artery; LVG, left ventriculography; RCA, right coronary artery; RD, redistribution. Number in parentheses denotes segment of hypokinesis.

患者では心疾患による死亡に対する危険度が高く、特に30歳から39歳で著明であった⁹⁾。わが国での検討では、後藤ら⁵⁾は1970年までの剖検例を対象とした検討で、一次性糖尿病患者2754例の死因は血管障害によるものは41.1%であり、うち動脈硬化性心疾患が6.5%、腎障害が19.2%、脳血管障害が11.1%であったと報告し、わが国の糖尿病性血管障害の特徴として腎障害が高率に認められ、次いで脳血管障害の頻度が高く、虚血性心疾患が少ないのが特徴的であると結論している。佐々木ら⁶⁾は、昭和35年から昭和54年までに受診した1699人の糖尿病患者を平均7.3年間追跡した結果、心疾患の平均年間罹患率は1000人当り男性12.2人、女性8.2人であり、Framingham Studyの男性24.8人、女性17.8人の2分の1から3分の1であった。しかし、糖尿病患者1900例の追跡調査では心疾患、特に虚血性心疾患による死亡の危険はわが国の一般住民の3倍に達し、さらに心疾患による死亡率は年次的に顕著な増加傾向を示していると報告した²⁴⁾。このようにわが国においては、糖尿病患者の心疾患による死亡率は欧米に比べまだ少ないが、非糖尿病患者に比して明らかに多くその数も次第に増加しており、その予防と治療法の確立が臨床上重要な問題と考えられる。しかし、糖尿病における心臓障害の成因については、糖尿病が冠動脈硬化症の独立した危険因子であることは広く知られているが、冠動脈硬化症に起因しない心筋障害もみられる。細小冠動脈病変による心筋虚血、コラーゲンやコレステロールエステルなどの血管外沈着や代謝異常などの関与⁷⁾⁻⁹⁾が想定されているが、その詳細は明らかにされていない。さらに糖尿病患者では、無痛性心筋梗塞が高頻度に見られることや¹⁰⁾¹¹⁾、狭心症患者で心筋虚血時の疼痛閾値が上昇していること²⁵⁾⁻²⁷⁾が報告されており、心臓障害の進展においても自覚症状が乏しく、病態を複雑にしている可能性がある。今回、胸部症状のない糖尿病患者における無痛性心筋虚血や心臓障害の発症頻度、これに関与する因子および臨床的意義を検討したが、糖尿病による心臓障害の予防や治療を考える上できわめて重要な問題と思われる。

今回、糖尿病患者の心病変の検出に^{20)Tl}運動負荷心筋シンチグラフィを用いた。タリウムはカリウムとほぼ同じ体内動態を示す²⁸⁾。静脈内に投与されたタリウムは、血流配分にしたがって各臓器に分布するが、心筋ではタリウム摂取率が高いため、陽性像として描出される。心筋のタリウム摂取率は血流および心筋の低酸素状態の影響を受けるが²⁹⁾、後者は臨床上あまり問題にはならない。タリウムの細胞内取り込みを規定するもう一つの因子として、細胞内のナトリウム-カリウム勾配を保つアデニン三リン酸分解酵素活性がある³⁰⁾³¹⁾。すなわち、心筋へのタリウムの取り込みは心筋の生存能(viability)により決定される。一方、心筋内に取り込まれたタリウムは時間経過とともに洗い出される(wash-out)が、虚血心筋ではこのタリウムの洗いだしが遅いため、一過性心筋虚血によって生じた欠損像は時間経過とともに消失し、いわゆる再分布像がみられるとされている³²⁾。^{20)Tl}運動負荷心筋シンチグラフィでは、タリウムの心筋内取り込みが血流配分と心筋の生存能で規定され、洗いだしが心筋虚血の影響を大きく受けることを利用して、一過性虚血や梗塞などによる瘢痕組織の診断を可能にしている。すなわち、再分布のみみられる欠損(一過性欠損)は一過性虚血を、また再分布のみみられない欠損(持続性欠損)は瘢痕組織を示すとされている。今回の胸部症状のない糖尿病患者を対象とした検討では、103例中28例に一過性欠損を、15例に持続性欠損を認め

た。すなわち、糖尿病患者では胸部症状のない時期にすでに42%になんらかの心病変がみられ、うち27%は一過性心筋虚血の所見を示した。これまでの糖尿病患者を対象とした負荷心筋シンチグラフィの検討でも、Abenavoliら³³⁾は臨床および心電図上心疾患のない糖尿病患者12例と、健康成人11例に^{20)Tl}運動負荷心筋シンチグラフィを施行し、糖尿病群では5例(41.7%)に灌流欠損を認めたのに対し、非糖尿病群では1例のみ認めたと報告している。元田ら³⁴⁾も、マスター二階段試験陰性で、高血圧の合併のない39例の糖尿病患者に^{20)Tl}運動負荷心筋シンチグラフィを行い、12例(31%)に欠損像を認めている。^{20)Tl}運動負荷心筋シンチグラフィでの欠損像の出現率は、今回の成績とAbenavoliらの成績は一致しており、きわめて高率であった。元田らの成績では出現率は低率となっているが、これは対象患者として運動負荷心電図陽性患者と高血圧を合併した患者を除外したためと思われる。胸部症状のない糖尿病患者の27%に心筋シンチグラム上一過性心筋虚血を示したが、この点についての詳細な検討はこれまでに報告がなく、その機序は明らかにされていない。今回、再分布を認めた28例中11例に冠動脈造影を施行し、うち6例では有意な冠動脈狭窄がみられ、灌流部位と心筋シンチグラムでの欠損部位は一致していたが、5例には有意狭窄はみられなかった。この成績は、胸部症状のない糖尿病患者の核医学的に評価した一過性心筋虚血の約半数は冠動脈硬化症によるが、残りの症例では可視的冠動脈病変のみでは説明困難であることを示している。一過性欠損をきたす他の要因については明らかではないが、運動負荷により誘発される細小冠動脈での循環障害や代謝障害などが考えられ、今後その機序につきさらに検討する必要がある。

^{20)Tl}運動負荷心筋シンチグラフィの結果と臨床所見の比較では、年齢、糖尿病罹病期間、インスリン治療者の割合、血清脂質値、糖尿病性網膜症と蛋白尿の出現頻度、末梢神経伝導速度にはいずれも3群間に差はみられなかったが、一過性心筋虚血を示した群では陰性群に比し高血圧合併頻度が高く、深呼吸時の心拍数変動で評価した自律神経機能が低下していた。高血圧は糖尿病に高頻度に合併するとされ³⁵⁾、その成因としては、偶然合併した本態性高血圧、動脈硬化症に合併した収縮期高血圧、糖尿病性腎症、高インスリン血症などがある³⁶⁾。高血圧が、糖尿病性腎症や網膜症の危険因子となることはよく知られている³⁷⁾³⁸⁾。一方、近年高血圧合併が重要な糖尿病性心疾患の病因の1つであることが報告され注目されている⁷⁾。糖尿病による心臓障害における高血圧の役割については、まず第1に高血圧と糖尿病はいずれも独立した冠動脈硬化症の危険因子であり、両疾患の合併により冠動脈硬化症がより高率に発症することが考えられる。一方、Factorら⁷⁾は、冠動脈疾患のない心不全を伴った糖尿病患者では全例高血圧を合併していたことに注目し、高血圧性糖尿病性心筋症(hypertensive-diabetic cardiomyopathy)の概念を提唱した。その後、剖検例を対象にした検討で、高血圧を合併した糖尿病患者では、高血圧患者や糖尿病患者に比べ、心重量が重く、心筋の線維化も高度であり、この変化は冠動脈病変の有無に影響されないことを報告した⁸⁾。動物実験においても、高血圧を合併した糖尿病ラットでは、8週後にすでにヒトの糖尿病患者にみられる病変と同様の心筋病変がみられたが、糖尿病単独ではみられないことが示された⁹⁾。シリコンゴムによる血管の鑄型を用いた検討でも、組織学的には巣状心筋病変が存在したが細小血管に異常はみられなかった。

しかし、鋳型標本では細小血管のび慢性の狭窄や壁の不整がみられた。また、この鋳型標本での細小血管の病変は、カルシウム拮抗薬であるベラパミルの前投薬により消失することを報告し、細小血管の過剰収縮 (microvascular spasms) がその原因であろうとの興味深い仮説を提唱した。糖尿病患者の心筋障害の予防や治療を考える上でも重要な仮説であり、今後ヒト糖尿病における細小血管の過剰収縮の心筋障害における役割の検討とその治療法の確立が必要であろう。また、糖尿病と高血圧の合併は、冠動脈硬化症や細小血管の過剰収縮を介し心筋病変をより進展させる可能性があり、高血圧を合併した糖尿病患者では十分な心合併症の検索と治療が必要と思われる。

一過性心筋虚血を認めた糖尿病患者において、自律神経機能の低下がみられた。今回、自律神経機能検査法として、1分間6回の深呼吸時の心拍数変動を用いた^{39)~41)}。本法での心拍数変動は、アトロピンの投与により消失することから迷走神経を介する反射であり、糖尿病性自律神経障害の検出に最も鋭敏な検査法とされている⁴²⁾⁴³⁾。今回の²⁰¹Tl運動負荷心筋シンチグラフィの所見の違いによる自律神経機能の比較では、心拍数変動は一過性欠損を認めた群で、非糖尿病群に比し有意に低下していたが、持続性欠損を示した群と非糖尿病群には差はみられなかった。この成績は、一過性心筋虚血を伴った糖尿病患者では自律神経障害がより高度であり、無痛性心筋虚血の一因として自律神経障害が関与している可能性を示唆している。糖尿病患者の心筋梗塞や一過性の心筋虚血で疼痛が生じない機序は明らかでないが、無痛性心筋梗塞と自律神経障害との関連⁴⁴⁾や糖尿病を伴った狭心症患者での疼痛閾値の上昇¹²⁾が報告されている。また心機能の面からも、Kahnら⁴⁵⁾は糖尿病性自律神経障害を有する例と有さない例とで左室機能を比較し、前者では左室の拡張障害があることを指摘した。一方、高度の自律神経障害を合併した糖尿病患者では予後は不良とされている。Ewingら^{46)~48)}は、自律神経障害による症状を有し、自律神経機能検査で異常を示した糖尿病患者の5年生存率は44%であり、死亡した21例のうち半数は腎不全で死亡し、6例に突然死がみられたとしている。6例の突然死した症例中5例の冠動脈には、粥状硬化の所見がみられており予後不良の一因として無痛性心筋梗塞や心筋虚血の関与を示唆しており注目される。

トレッドミル運動負荷試験は104例に施行し、1例に胸部症状を認めたのみであり、日常生活において胸部症状を認めない糖尿病患者のほとんどは、症候限界性運動負荷試験でも胸部症状は出現しなかった。なお、胸部症状を認めた1例は今回の検討から除外した。103例でのトレッドミル運動負荷試験の成績は、41例(39.8%)と高頻度に陽性所見がみられた。²⁰¹Tl運動負荷心筋シンチグラフィとの比較では、一過性欠損を示した28例中18例(64.3%)、持続性欠損を示した15例中4例(26.7%)、欠損像を認めなかった60例中19例(31.7%)で陽性所見が得られ、一過性欠損群が非欠損群に比し有意に高率であった。トレッドミル運動負荷試験は、虚血性心疾患患者の検出に、近年急速に普及している検査法であり⁴⁹⁾、トレッドミル運動負荷試験の虚血性心疾患に対する診断能力は、対象にもよるがその感度は78~85%、特異度は54~77%とされている⁵⁰⁾。胸部症状のない非糖尿病患者を対象としたトレッドミル運動負荷試験の成績では、Bruceら¹⁶⁾は221例の無症候の男性にトレッドミル運動負荷試験を行い、10%で陽性であったとし、Aronowら⁵¹⁾は13%、Froelicherら⁵²⁾は10%が陽性であったと報告している。すなわ

ち、胸部症状のない非糖尿病患者のトレッドミル運動負荷試験陽性率は10%から13%であり、今回の無症候糖尿病患者の陽性率39.8%は明らかに高率であった。自覚症状のない糖尿病患者を対象に行った運動負荷心電図に関する従来の報告では、Abenavoliら³³⁾は、30~60歳の胸部症状のない男性糖尿病患者を対象にトレッドミル運動負荷試験を行い、16例中2例(12.5%)に有意なSTの低下を認めている。Storsteinら³⁴⁾は、22例の若年糖尿病患者と21例の健常者に自転車エルゴメータによる多段階運動負荷試験を行い、糖尿病群の5例(22.7%)で虚血性の心電図変化を認め、非糖尿病群の1例に比較して有意に多かったと報告している。また、Belletら⁵³⁾は、無症候の糖尿病患者85例を対象として、2階段法による運動負荷試験を行い、19例(22.3%)が陽性であり糖尿病患者では積極的に運動負荷試験を施行すべきであるとしている。今回のトレッドミルを用いた検討での陽性率は、従来の報告よりさらに高率であった。この違いは、運動負荷試験方法の違いにより運動負荷強度が大きかったことや、対象患者の年齢が高齢であったことが主な原因と考えられる。今回の結果から、糖尿病患者では胸部症状がなくても運動負荷試験陽性例が多く、糖尿病患者の心臓障害の早期検出にはトレッドミル運動負荷試験は有用であることが示された。しかし、トレッドミル運動負荷試験においては高頻度に偽陽性例もみられるため、本検査陽性例にはさらに²⁰¹Tl運動負荷心筋シンチグラフィなどの検査を施行する必要がある。なお、運動負荷でみられる虚血性ST変化が日常生活においても出現するかを検討する目的で、一過性心筋虚血を示し、かつトレッドミル運動負荷試験陽性の11例にホルター心電図を施行した。その結果、8例で90回の無症候性ST低下がみられた。この成績は、運動負荷試験陽性糖尿病患者の多くは、日常生活においても無痛性心筋虚血を繰り返して発症しており、心筋病変の進展に関与していると考えられた。無痛性心筋虚血の診断に近年ホルター心電図が汎用されるようになった。Deanfieldら⁵⁴⁾⁵⁵⁾は、狭心症および冠動脈疾患患者においてホルター心電図を行い、胸痛のあるST低下65エピソードのうち63エピソード、胸痛のないST低下30エピソードのすべてに単一光子放射型コンピュータ断層上心筋虚血の所見がみられ、症候性のみならず無症候性心筋虚血の診断にもホルター心電図は有用と報告した。糖尿病患者の検討ではChiarrielloら⁵⁷⁾は、無症候性の糖尿病患者51例に24時間心電図の記録を行い、51例中18例に93回の無症候性ST低下がみられたと報告した。うち28例に運動負荷試験を施行し15例で陽性所見が得られたが、症状を示したのは5例のみであったとしている。Cohnら⁵⁸⁾は10例の冠動脈病変を有する無症候糖尿病患者にホルター心電図を施行し64回の無症候性のST低下を認め、6時から12時までの時間帯に30回(47%)と最も高頻度にST低下をみたことを報告し、冠動脈病変を伴った糖尿病患者は、日常生活においても高頻度に無症候性の心筋虚血が生じているとした。このように、これまでの胸部症状のない糖尿病患者のホルター心電図の成績でも、日常生活において高頻度に無症候性心筋虚血の所見を認めており、今回の成績と一致する。ホルター心電図も、無症候糖尿病患者の一過性心筋虚血の評価に有用な補助的手段と思われた。

トレッドミル運動負荷試験は心筋虚血の評価のみならず、運動耐容性の評価にも用いられる⁵⁹⁾⁶⁰⁾。糖尿病患者では運動負荷試験の陽性、陰性の有無にかかわらず、健常者に比し運動耐容性が低下していることはよく知られている。Rublerら⁶¹⁾は、18

歳から39歳の19例の糖尿病患者に自転車エルゴメータを用いた亜最大運動負荷を行い、18例の健常者群と比較した。その結果、到達心拍数、運動負荷強度のいずれも糖尿病群で小さく、また目標心拍数に到達できたのは糖尿病群では26%と健常者群の72%に比し有意に低かったと報告した。今回の検討では、一過性欠損群で、非欠損群に比し運動耐容時間が短縮しており、目標心拍数への到達者数も有意に少なかった。すなわち、²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィで一過性心筋虚血の所見がある糖尿病患者では、すでに運動耐容能の低下も伴っていた。この運動耐容能の低下の原因は明らかではないが、運動による心筋虚血や心筋障害による心機能低下と自律神経障害や糖尿病性末梢血管障害による作業筋への血流障害の関与が考えられた。

糖尿病患者では比較的早期から左室拡張能の低下がみられ、また冠動脈硬化症によらない心不全も多くみられ糖尿病性心筋症の存在が示唆されている⁶²。心不全の発症については、糖尿病患者5209人の検討で、45歳から74歳の男性では心不全の発症率は非糖尿病患者の2倍であり、特に女性では5倍であったとしている⁶³。急性心筋梗塞患者においても、糖尿病の合併の有無により、心不全の発症率に有意に差があることが報告されている⁶⁴。糖尿病患者の心機能の評価は、心プールシンチグラフィや心エコー図を用いた多くの報告がみられる。Margonatoら⁶⁵は網膜症を有する若年の無症候糖尿病患者において、運動負荷心プールシンチグラフィを施行し、最大運動負荷時において糖尿病患者では、到達心拍数、左室駆出分画は有意に小さく、安静時に比べて駆出分画の増加率も小さいことを示した。Veredら⁶⁶は、糖尿病患者らに同様の検討を行い、網膜症を有する患者4例中3例、網膜症を有さない患者27例中10例に運動負荷時の左室駆出分画の低下を認めている。Sandersonら⁶⁷は、心エコー図による糖尿病患者の心機能の検討をし、23例中16例に異常を認めている。超音波パルスドプラー法を用いた検討では、糖尿病患者の急速流入期の2分の1から頂点に達するまでの時間と流入速度が2分の1に減弱するまでの時間は、健常者と比較して有意に長く左室流入障害が疑われたが、収縮期指標である左室駆出最大速度は健常者と差がないことを示した⁶⁷。Airaksinenら⁶⁸は、Mモード心エコー図を用いた検討から糖尿病群での急速流入期の延長、すなわち拡張早期の心機能異常を指摘している。これまでの報告をまとめると、糖尿病患者の心機能異常は病初期には拡張能の異常がみられ、進行とともに収縮異常も出現するものと考えられる。今回の負荷心筋シンチグラフィ陽性群と陰性群との比較では、陽性群で左室径の拡大とともに、僧帽弁後退速度、左室後壁後退速度で評価した左室拡張能の低下がみられたが、左室収縮能には差はみられなかった。この左室拡張能の異常の成因については、可視的冠動脈病変、細小血管障害、心筋細胞の代謝異常などの諸因子が関与しており、個々の因子は単独に心筋障害をもたらすのではなく、互いに増悪因子として加わり心筋障害をより進行させるものと思われる。

今回、運動負荷にて異常所見のみられた17例に冠動脈造影を施行し、うち6例で有意冠動脈狭窄を認めたが、11例では可視的冠動脈に有意な病変はみられなかった。これらの症例では冠動脈硬化症以外の因子が関与していると思われるが、その原因については現在のところ臨床的に評価する方法はないのが現状である。細小血管の過剰収縮や心筋細胞の代謝異常などの評価

法の確立が望まれる。

糖尿病患者の心筋梗塞や心筋虚血で高頻度に胸痛がみられない機序は明らかではない。狭心痛の発生機序としては、心室壁の伸展や局所での化学物質による知覚受容体の非特異的な過度の刺激の結果であるとされているが、これを決定づけるような知見は得られていない。痛み刺激の伝達については、ヒトあるいは動物における実験的研究から、心臓交感神経の中を走る求心性線維が狭心痛を伝達し、体性神経と共に脊髄視床路で終了するといわれている⁶⁹。臨床上の知見では、一過性の心筋虚血時の痛みの発現には虚血の持続時間や程度、虚血をもたらす血管レベルの問題などの因子が関与しているとされている^{70,71}。Maseriら⁷²は、3分以内の発作や左室拡張末期圧が7mmHg以下の場合には一過性の心筋虚血時の痛みの発現はみられないと報告した。またJames⁷³は糖尿病、アミロイドーシス、進行性全身性硬化症や結節性多発動脈炎では細小冠動脈に病変がみられ、これらの症例では典型的な胸痛が少ないことを報告しており注目される。痛みは求心性神経伝達の問題だけでなく中枢神経における知覚の問題も考慮する必要がある。無痛性心筋梗塞に関する研究において、これらの患者では体性の痛みに対する閾値も上昇していることが指摘されている²⁵⁻²⁷。従って、心筋虚血時に疼痛を伴わない機序としては、短い虚血や緩徐な虚血により疼痛をおこす物質の濃度が閾値に達しない、心筋の脱落により十分な疼痛物質を産生できない、細小冠動脈病変による虚血、慢性虚血による痛み閾値の上昇、神経末端、求心路、中枢神経の障害が考えられる。このうち、糖尿病患者では自律神経障害、細小冠動脈病変、慢性虚血、心筋代謝異常、線維症の関与が示唆されるが、詳細は明らかではなく今後の検討が必要と思われる。

結 論

胸部症状のないⅡ型糖尿病患者を対象に、²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィを施行し、陽性群、陰性群で臨床像、トレッドミル運動負荷試験、ホルター心電図、心エコー図所見を比較検討し、さらに17例に冠動脈造影を施行し以下の成績を得た。

1. ²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィでは、43例(42%)で陽性所見が得られ、うち28例は一過性欠損(T群)、15例は持続性欠損(P群)であり、60例(N群)には欠損像はみられなかった。
2. 臨床像の比較では、T群はN群に比し高血圧合併頻度が高かった。またT群ではP群、N群に比較して深呼吸時心拍数変動で評価した自律神経機能が低下していたが、他の冠動脈危険因子、糖尿病合併症には3群間で差はなかった。
3. トレッドミル運動負荷試験の陽性率は、T群64%、P群27%、N群32%であり、T群がN群に比し有意に高頻度であった。また、T群ではN群に比し、運動耐容時間が有意に短縮していた。
4. ホルター心電図では、運動負荷陽性群で無症候性心筋虚血の発作が高率にみられた。その出現時間帯は夜間に比べ日中で多く、発作時心拍数も1日平均心拍数より大であった。
5. 心エコー図による左室機能の評価では、拡張能の指標である拡張期僧帽弁後退速度、左室後壁後退速度は²⁰¹Tl 運動負荷心筋シンチグラフィ陽性群が陰性群に比し低下していたが、収縮能の指標には両群間で差はみられなかった。
6. 運動負荷試験で陽性であった17例に施行した冠動脈造影

では、11例に有意な冠動脈病変はみられなかった。

以上より、胸部症状のない糖尿病患者では高頻度に心筋虚血や心筋障害がみられ、これらの症例ではすでに運動耐容能の低下や左室拡張能の低下が存在した。その機序は明らかではないが、心病変の出現には高血圧の合併や自律神経障害が関与し、その機序として可視的冠動脈病変以外の因子の関与も示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました小林健一教授に深謝致します。また終始直接御指導、御鞭撻頂いた高田重男講師、研究に御協力頂きました第1内科循環器グループ、核医学科の諸先生方ならびに教室員の皆様に感謝致します。なお本論分の要旨は第51回(1987)および第52回(1988)日本循環器学会学術集会上において発表した。

文 献

- 1) Kannel, W. B. & McGee, D. L.: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *J. A. M. A.*, 241, 2035-2038 (1979).
- 2) Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B. & Dawber, T. R.: Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham study. *Ann. Intern. Med.*, 87, 393-397 (1977).
- 3) Kannel, W. B. & McGee, D. L.: Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation*, 59, 8-13 (1979).
- 4) Kessler, I. I.: Mortality experience of diabetic patients. A twenty-six year follow-up study. *Am. J. Med.*, 51, 715-724 (1971).
- 5) 後藤由夫, 佐藤信一郎, 増田光男: 糖尿病性血管病変の疫学。糖尿病の死因と血管障害。総合臨床, 22, 779-786 (1973).
- 6) 佐々木陽: 糖尿病における心疾患の発生頻度と危険因子。糖尿病と心臓障害(垂井清一郎, 杉本恒明, 永野 充編), 第1版, 1-9 頁, 医歯薬出版社, 東京, 1985.
- 7) Factor, S. M., Minase, T. & Sonnenblik, E. H.: Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, 99, 446-458 (1980).
- 8) Van Hoesven, K. H. & Factor, S. M.: A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation*, 82, 848-855 (1990).
- 9) Sonnenblik, E. H., Fein, F., Capasso, J. M. & Factor, S. M.: Microvascular spasms as a cause of cardiomyopathies and the calcium-blocking agent verapamil as potential primary therapy. *Am. J. Cardiol.*, 55, 179B-184B (1985).
- 10) Bradley, R. F. & Schonfeld, A.: Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics*, 17, 322-326 (1962).
- 11) Soler, N. G., Bennett, M. A., Pentecost, B. L., Fitzgerald, M. G. & Malins, J. M.: Myocardial infarction in diabetics. *Q. J. Med.*, 44, 125-132 (1975).
- 12) Ranjadayalan, K., Umachandran, V., Ambepityia, G., Kopelman, P. G., Mills, P. G. & Timmis, A. D.: Prolonged anginal perceptual threshold in diabetes: Effects on exercise capacity and myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 16, 1120-1124 (1990).
- 13) 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫, 羽倉稜子, 平田幸正, 川手亮三, 葛谷 健, 三村悟郎, 中山秀隆, 坂本信夫, 繁田幸男: 糖尿病の診断に関する委員会報告。糖尿病, 25, 859-866 (1982).
- 14) 八木伸治, 高田重男, 山本正和, 能登 裕, 池田孝之, 服部 信: 糖尿病患者における反射性心拍数調節の障害—アトロピン投与前後での各種自律神経機能検査による検討。糖尿病, 27, 911-916 (1984).
- 15) Grimby, G., Bjure, J., Aurell, M., Ekström-Jodal, B., Tibblin, G. & Wilhelmsen, L.: Work capacity and physiologic responses to work. Men born in 1913. *Am. J. Cardiol.*, 30, 37-42 (1972).
- 16) Bruce, R. A. & McDonough, J. R.: Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 45, 1288-1305 (1969).
- 17) Mason, R. E. & Likar, I.: A new system of multiple-lead exercise electrocardiography. *Am. Heart J.*, 71, 196-205 (1966).
- 18) AHA Committee Report: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. News from the American Heart Association. *Circulation*, 51, 5-40 (1975).
- 19) Garcia, M. J., McNamara, P. M., Gordon, T. & Kannel, W. B.: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*, 23, 105-111 (1974).
- 20) Jarrett, R. J., McCartney, P. & Keen, H.: The Bedford Survey: Ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia*, 22, 79-84 (1982).
- 21) Ostrander, L. D. Jr., Francis, T. Jr., Hayner, N. S., Kjelsberg, M. O. & Epstein, F. H.: The relationship of cardiovascular disease to hyperglycemia. *Ann. Intern. Med.*, 62, 1188-1197 (1965).
- 22) Fuller, J. H., Shipley, M. J., Rose, G., Jarrett, R. J. & Keen, H.: Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*, 1, 1373-1376 (1980).
- 23) Tuomilehto, J., Ram, P., Eseroma, R., Taylor, R. & Zimmet, P.: Cardiovascular diseases and diabetes mellitus in Fuji: analysis of mortality, morbidity and risk factors. *Bull. W. H. O.*, 62, 133-143 (1984).
- 24) 上原ます子, 堀内成人, 長谷川恭一, 佐々木陽: 糖尿病患者の長期経過観察, 一最近13年間における死因の変化一。糖尿病, 27, 407 (1984).
- 25) Cohn, P. F.: Severe asymptomatic coronary artery disease. A diagnostic, prognostic and therapeutic puzzle. *Am. J. Med.*, 62, 565-568 (1977).
- 26) Cohn, P. F., Harris, P., Barry, W. H., Rosati, R. A., Rosenbaum, P. & Waternaux, C.: Prognostic importance of anginal symptoms in angiographically defined coronary

- artery disease. *Am. J. Cardiol.*, **47**, 233-237 (1981).
- 27) **Cohn, P. F.**: Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. *Am. J. Cardiol.*, **45**, 697-702 (1980).
- 28) **Gehring, P. J. & Hammond, P. B.**: The interrelationship between thallium and potassium in animals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **155**, 187-201 (1967).
- 29) **Holman, B. L., Eldh, P., Adams, D. F., Han, M. H., Poggenburg J. K. & Adelstein S. J.**: Evaluation of myocardial perfusion after intracoronary injection of radiopotassium. *J. Nucl. Med.*, **14**, 274-278 (1973).
- 30) **Levenson, N. I., Adolph, R. J., Romhilt, D. W., Gabel, M., Sodd, V. J. & August, L. S.**: Effects of myocardial hypoxia and ischemia on myocardial scintigraphy. *Am. J. Cardiol.*, **35**, 251-257 (1975).
- 31) **Case, R. B.**: Ion alterations during myocardial ischemia. *Cardiology*, **56**, 245-262 (1971/72).
- 32) **Parker, J. O., Chiong, M. A., West, R. O. & Case, R. B.**: The effect of ischemia and alterations of heart rate on myocardial potassium balance in man. *Circulation*, **42**, 205-217 (1970).
- 33) **Abenavoli, T., Rubler, S., Fisher, V. J., Axelrod, H. I. & Zuckerman, K. P.**: Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic males. *Circulation*, **63**, 54-64 (1981).
- 34) 元田 憲, 水野清雄, 布田信一, 竹田亮祐, 分校久志, 多田 明, 久田欣一: 糖尿病性心筋障害の臨床像 “²⁰¹Tl-心筋シンチ像, 心筋生検像を中心に”. 糖尿病と心臓障害(垂井清一郎, 杉本恒明, 永野 充編), 第1版, 23-31 頁, 医歯薬出版社, 東京, 1985.
- 35) **Christlieb, A. R.**: Diabetes and hypertensive vascular disease. Mechanisms and treatment. *Am. J. Cardiol.*, **32**, 592-606 (1973).
- 36) **Christlieb, A. R.**: Hypertension in the diabetic patient. *In* A. Marble, L. P. Krall, R. F. Bradley, A. R. Christlieb & J. S. Soeldner (eds.), *Joslin's Diabetes Mellitus*, 12th ed., p583-599, Lea & Febiger, Philadelphia, 1985.
- 37) **Knowler, W. C., Bennett, P. H. & Ballantine, E. J.**: Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure: A six-year follow-up study in Pima Indians. *N. Engl. J. Med.*, **302**, 645-650 (1980).
- 38) **Krolewski, A. S., Canessa, M., Warram, J. H., Laffel, L. M. B., Christlieb, A. R., Knowler, W. C. & Rand, L. I.**: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, **318**, 140-145 (1988).
- 39) **Wheeler, T. & Watkins, P. J.**: Cardiac denervation in diabetes. *Br. Med. J.*, **4**, 584-586 (1973).
- 40) **Hilsted, J., Galbo, H., Christensen, N. J., Parving, H. H. & Benn, J.**: Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia*, **22**, 318-323 (1982).
- 41) **Hilsted, J. & Jensen, S. B.**: A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Acta Med. Scand.*, **205**, 385-387 (1979).
- 42) **Takai, T., Yamamoto, K., Sakamoto, Y., Matsuda, A., Saito, K., Kuzuya, T., Yoshida, S. & Ohta, M.**: Variation in heart rate during deep breathing as early index of diabetic autonomic neuropathy. *In* Y. Goto, A. Horiuchi & K. Kogure (eds.), *Diabetic Neuropathy*, International Congress Series 581, p231-234, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1982.
- 43) 杉山博通, 前沢秀憲: 糖尿病にみる心血管反応異常. 最新医学, **39**, 473-480 (1984).
- 44) **Faerman, I., Faccio, E., Milei, J., Nuñez, R., Jadzinsky, M., Fox, D. & Rapaport, M.**: Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Histologic evidence of their relationship. *Diabetes*, **26**, 1147-1158 (1977).
- 45) **Kahn, J. K., Zola, B., Juni, J. E. & Vinik, A. I.**: Radiounclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **7**, 1303-1309 (1986).
- 46) **Ewing, D. J., Campbell, I. W. & Clarke, B. F.**: Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, **1**, 601-603 (1976).
- 47) **Ewing, D. J.**: Cardiac autonomic neuropathy. *In* R. J. Jarrett (ed.), *Metabolic Aspects of Cardiovascular Disease 2; Diabetes and Heart Disease*, 1st ed., p99-132, Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford, 1984.
- 48) **Ewing, D. J., Campbell, I. W. & Clarke, B. F.**: Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann. Intern. Med.*, **92**, 308-311 (1980).
- 49) 佐藤磐男, 高木 洋: トレッドミル運動負荷試験. *Coronary*, **3**, 24-30 (1986).
- 50) **Vérgari, J., Hakki, A. H., Heo, J. & Iskandrian, A. S.**: Merits and limitations of quantitative treadmill exercise score. *Am. Heart J.*, **114**, 819-826 (1987).
- 51) **Aronow, W. S.**: Thirty-month follow-up of maximal treadmill stress test and double Master's test in normal subjects. *Circulation*, **47**, 287-290 (1973).
- 52) **Froelicher, V. F. Jr., Thomas, M. M., Pillow, C. & Lancaster, M. C.**: Epidemiologic study of asymptomatic men screened by maximal treadmill testing for latent coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, **34**, 770-776 (1974).
- 53) **Storstein, L. & Jervell, J.**: Response to bicycle exercise testing in long-standing juvenile diabetes. *Acta Med. Scand.*, **205**, 227-230 (1979).
- 54) **Bellet, S. & Roman, L.**: The exercise test in diabetic patients as studied by radioelectrocardiography. *Circulation*, **36**, 245-254 (1967).
- 55) **Deanfield, J. E., Shea, M., Ribiero, P., De Landsheere, C. M., Wilson, R. A., Horlock, P. & Selwyn, A. P.**: Transient ST-segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am. J. Cardiol.*, **54**, 1195-1200 (1984).
- 56) **Deanfield, J. E., Maseri, A., Selwyn, A. P., Ribeiro,**

- P., Chierchia, S., Krikler, S. & Morgan, M.: Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: Its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet*, 2, 753-758 (1983).
- 57) Chiariello, M., Indolfi, C., Cotecchia, M. R., Sifola, C., Romano, M. & Condorelli, M.: Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am. Heart J.*, 110, 529-534 (1985).
- 58) Cohn, P. F. & Lawson, W. E.: Characteristics of silent myocardial ischemia during out-of-hospital activities in asymptomatic angiographically documented coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 59, 746-749 (1987).
- 59) Foster, C., Jackson, A. S., Pollock, M. L., Taylor, M. M., Hare, J., Sennett, S. M., Rod, J. L., Sarwar, M. & Schmidt, D. H.: Generalized equations for predicting functional capacity from treadmill performance. *Am. Heart J.*, 107, 1229-1234 (1984).
- 60) Anderson, S. D. & Godfrey, S.: Cardio-respiratory response to treadmill exercise in normal children. *Clin. Sci.*, 40, 433-442 (1971).
- 61) Rubler, S. & Arvan, S. B.: Exercise testing in young asymptomatic diabetic patients. *J. Vasc. Dis.*, 27, 539-548 (1976).
- 62) Margonato, A., Gerundini, P., Vicedomini, G., Gilardi, M. C., Pozza, G. & Fazio, F.: Abnormal cardiovascular response to exercise in young asymptomatic diabetic patients with retinopathy. *Am. Heart J.*, 112, 554-560 (1986).
- 63) Kannel, W. B., Hjortland, M. & Castelli, W. P.: Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am. J. Cardiol.*, 34, 29-34 (1974).
- 64) Jaffe, A. S., Spadaro, J. J., Schechtman, K., Roberts, R., Geltman, E. M. & Sobel, B. E.: Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am. Heart J.*, 108, 31-37 (1984).
- 65) Vered, Z., Battler, A., Segal, P., Liberman, D., Yerushalmi, Y., Berezin, M. & Neufeld, H. N.: Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (Diabetic cardiomyopathy). *Am. J. Cardiol.*, 54, 633-637 (1984).
- 66) Sanderson, J. E., Brown, D. J., Rivellese, A. & Kohner, E.: Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *Brit. Med. J.*, 1, 404-407 (1978).
- 67) 工藤一彦, 小沢 俊, 岡田了三: 糖尿病に伴う左心室血行動態の変化について—超音波パルスドップラー法を用いた検討—. 糖尿病と心臓障害 (杉本恒明, 永野 允, 垂井清一郎編), 第2版, 33-39頁, 医歯薬出版社, 東京, 1987.
- 68) Airaksinen, J., Ikäheimo, M., Kaila, J., Linnaluoto, M. & Takkunen, J.: Impaired left ventricular filling in young female diabetics. An echocardiographic study. *Acta Med. Scand.*, 216, 509-516 (1984).
- 69) Goody, W.: On the nature of pain. *Brain*, 80, 118-131 (1957).
- 70) Malliani, A.: The elusive link between transient myocardial ischemia and pain. *Circulation*, 73, 201-204 (1986).
- 71) 成田充啓, 栗原 正, 村野謙一, 宇佐美暢久: 虚血性心疾患における運動時狭心痛と心筋虚血. —²⁰¹Tl 心筋断層法による検討—. 呼と循. 36, 417-421 (1988).
- 72) Maseri, A., Chierchia, S., Davies, G. & Glazier, J.: Mechanisms of ischemic cardiac pain and silent myocardial ischemia. *Am. J. Med.*, 79 (suppl 3A), 7-11 (1985).
- 73) James, T. N.: Small arteries of the heart. *Circulation*. 56, 2-14 (1977).

Myocardial Damage in Diabetic Patients without Cardiac Symptoms Kouji Maeno, Department of Internal Medicine (1), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **101**, 649—662 (1992)

Key words asymptomatic diabetic patients, myocardial ischemia, ^{201}Tl stress scintigraphy, treadmill exercise test, autonomic neuropathy

Abstract

To investigate the incidence, involved factors, and clinical significance of painless myocardial ischemia in diabetic patients, ^{201}Tl stress myocardial scintigraphy (Stress myocardial scan) was performed using single-photon emission computed tomography in 103 patients with type II diabetes showing no chest symptoms. Clinical findings, treadmill exercise test, and echocardiograms in patients with a positive finding were compared with those with a negative finding. In addition, coronary arteriography was performed in 17 patients. The stress myocardial scan revealed positive findings in 43 patients (42%). Of the 103 patients examined, 28 showed transient defects (Group T), 15 showed persistent defects (Group P), and the other 60 showed normal findings (Group N). Hypertension was more frequently observed in Group T than in Group N. Autonomic nerve function evaluated by changes in the heart rate during deep breathing was significantly lower in Group T than in Group P or N. The other clinical findings did not differ among the 3 groups. The treadmill exercise test showed positive findings in 18 patients (64%) in Group T, 4 (27%) in Group P, and 19 (32%) in Group N. The positive rate in the treadmill exercise test was significantly higher in Group T than in Group N ($p < 0.05$). The exercise tolerance time in Group T was 412 ± 184 sec, which was significantly lower than that in Group N (562 ± 180 sec, $p < 0.01$). Concerning left ventricular function evaluated by echocardiograms, the diastolic descent rate and left ventricular diastolic posterior wall velocity, indices of diastolic function, in patients with a positive finding on the stress myocardial scan were significantly lower than those with a negative finding. But the fractional shortening and left ventricular systolic posterior wall velocity, indices of systolic function, were similar in both groups. Coronary arteriography showed no significant coronary stenosis in 11 of 17. These results suggest that the incidence of myocardial ischemia is high in diabetic patients even without chest symptoms. In these patients, exercise tolerance and left ventricular diastolic function might be decreased. In addition, hypertension and impaired autonomic nerve function may contribute to the development of cardiac lesions, and factors other than visible coronary lesions also seem to play a role.