

A Study of Preclinical Myocardial Damage in Diabetes Mellitus: Special Evaluation using Exercise Thallium-201 Myocardial Scintigraphy

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/2297/7871

糖尿病患者における潜在性心筋障害に関する検討

—タリウム-201 負荷心筋シンチグラフィ—を用いた検討を中心に—

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任：竹田亮祐教授)

水 野 清 雄

(昭和61年3月12日受付)

糖尿病症例においては、臨床的に明らかな心疾患を認めない時期に既に心筋障害が存在するとされている。本研究は、このような臨床前心筋障害の存在を明らかにする目的で、心電図上虚血性変化を認めず、高血圧症合併のない糖尿病症例について、自転車エルゴメーターによるタリウム-201 (Tl-201) 負荷心筋シンチグラフィ— (心筋シンチ) を行った。心筋シンチの判定には、視覚判定に加え circumferential profile 解析 (CFP 解析) を行った。また、心機能学的検討ならびに自律神経機能検査を行い、さらに心愁訴を有する症例については、心臓カテーテル検査を施行し心筋シンチ所見と対比検討した。

負荷心筋シンチにおいて 61 症例中 20 例 (32.8%) に、一過性の灌流欠損または固定性の灌流欠損を認めた。心筋シンチ陽性群は陰性群に比し、糖尿病罹患年数が長く、インスリン療法または経口糖尿病薬による治療例が多く、また、糖尿病性合併症が高度であるという特徴が認められた。糖尿病症例は全体として、心機能による収縮期時相 (STIs) および自律神経機能検査の指標として用いた R-R 間隔変動係数が異常値を示し、心機能障害が示唆された。しかし、これらの指標は、心筋シンチ陽性群と陰性群の間には有意差が認められず、心筋シンチによって把握された心筋障害と直接的な関係はないものと考えられた。一方、心臓カテーテル検査を施行し得た糖尿病症例では、心筋シンチ陰性群、陽性群のいずれにおいても冠動脈造影上、有意な狭窄所見は認められなかった。左室造影では、心筋シンチ陽性群は陰性群に比し左室駆出率の低下を認め、陽性群においてのみ局所を主体とする壁運動低下を認めた。その部位は、心筋シンチの灌流欠損部位または CFP 解析上異常値を認めた部位によく一致していた。左室全体の冠血流の状態を表す Tl-201 の平均 washout rate 値は、陰性群では対照群と同等の値を示したにも拘わらず、陽性群では低下を認め、既に心筋全体に冠血流障害が及んでいることが示唆された。以上より、糖尿病症例においては、臨床上明白な心疾患を診断できない時期に、局所的ばかりでなく心臓全体に心筋障害が潜在していることが示唆された。更に、心筋シンチによって把握された心筋障害の成因には、冠微小循環 (micro-circulation) の障害が深く関与しているものと推定され、その把握には Tl-201 負荷心筋シンチグラフィ—が有用であると考えられた。

Key words diabetic cardiomyopathy, exercise Tl-201 scintigraphy, perfusion defect, washout rate, coronary microcirculation

糖尿病において心臓病変は重要な合併症の一つであるが、従来、それは冠動脈硬化症による二次的心筋障害と考えられてきた¹⁾²⁾。しかし、1970年代に病理学的検討^{3)~5)}から、主要冠動脈の病変や高血圧症などに起因しない心筋障害の存在が提唱され、さらに疫学的に

の事実を支持する成績⁶⁾が確認されるに及んで、“糖尿病性心筋症 (diabetic cardiomyopathy)” の疾患概念が生まれた。その成因は病理学的検討からは、細小冠動脈病変 (small vessel disease) が推定されているが^{7)~10)}、一方では、糖尿病により心筋ミオシンの

Abbreviations: CFP, circumferential profile; CV, coefficient of variation of heart rate; EDP, end-diastolic pressure; EDVI, end-diastolic volume index; ET, ejection time; PEP, pre-ejection period; STIs, systolic time intervals; Tl-201, thallium-201; WR, washout rate.

ATPaseの減少^{11)~13)}、膜のカルシウムイオンの輸送障害¹⁴⁾¹⁵⁾などの代謝障害との関連性が推定されている。さらに心臓自律神経障害によって心筋障害が起こりうるとの報告¹⁶⁾もあり、意見の一致を見ないのが現状である。いずれにしても、糖尿病症例では明白な心臓変のない時期 (preclinical stage) に既に心機能低下が認められるとされており^{17)~22)}、この時期に心筋障害の存在を把握することは臨床上極めて重要と考えられる。

最近、心臓の新しい非観血的検査法としてタリウム-201 (Tl-201) 心筋シンチグラフィ (心筋シンチ) が登場し、冠動脈疾患はもとより各種心筋症においてもその有用性が確認されている^{23)~26)}。Tl-201は、カリウム類似物質としてNa⁺-K⁺ ATPaseを介して心筋に取りこまれるが²⁷⁾、その取り込みは、主に冠血流に依存しているとされている²⁸⁾²⁹⁾。したがって、糖尿病性心筋症が微小循環障害に基づくものとすれば、Tl-201心筋シンチによって心臓変を把握し得るのではないかと考えられる。

それ故、著者は、糖尿病症例における潜在性心筋障害を検討する目的で、負荷心筋シンチを施行し、臨床成績、非観血心機能および観血的検査成績との比較検討を行った。さらに、負荷心筋シンチにおいては、視覚判定のみならず circumferential profile 解析 (CFP 解析) による検討も行った。

対象および方法

1. 対象

1) マスター二重負荷心電図が陰性で、高血圧症の合併のない糖尿病症例 61 名 (男性 38 名、平均年齢 47.7±8.5 歳、女性 23 名、41.2±15.0 歳) について、Tl-201 負荷心筋シンチを施行した。心筋シンチは視覚判定により検討し、そのうちの 53 例については、CFP 解析を行った。

2) 心愁訴を有する 22 名 (男性 12 名、平均年齢 49.9±10.9 歳、女性 10 名、44.0±13.9 歳) には、心臓カテーテル検査 (心カテ) を施行した。

2. 方法

1) 負荷心筋シンチグラフィ (図 1)

比較的良好な糖尿病のコントロールが得られている時期に、インスリンおよび経口糖尿病薬以外の全ての薬剤を 1 週間以上中止し、朝食後 1 時間以上経過した時に、負荷心筋シンチを施行した。運動負荷は、自転車エルゴメーターを用い、仰臥位にて 25 Watt より開始し 2 分毎に 25 Watt ずつ増量する多段階負荷を行った。また、負荷の終了点は double product (収縮期血圧×心拍数)の値が 25×10³ を目安とし、各々の予

測最大心拍数³⁰⁾の 75~80% に達した症例を選択した。各症例の行い得る亜最大負荷量に達した時点で、2 mCi の Tl-201 を肘静脈より注入し、さらに 1 分間同量の負荷を継続させた後に負荷を終了した。この間安静時、各段階の終期および負荷終了直後、2 分後、4 分後に聴診法による血圧測定と心電図 12 誘導の記録を行った。負荷終了約 10 分後に、初期像 (early 像) として高分解能コリメーターを装着したテクニケーター社製 Σ410S ガンマカメラを用い、正面左前斜位 (LAO) 30°, LAO 60°, 左側面像の 4 方向を撮影し、同時にデータ処理装置 VIP450 で記録した。さらに 3 時間後に、後期像 (delayed 像) を同様に撮影した。なお、この間は飲食を禁じた。また、撮影像の判定は 2 名以上の核医学専門医による視覚的判定により行った。

2) Circumferential profile 解析 (図 2)

CFP 解析は、VIP450 を用いて行った。図 2A に示すように、正面及び LAO 60° の early と delayed の両画像データデータをスムージングした後、Goris ら³¹⁾の方法でバックグラウンド処理を行った。さらに、手動により左室像の中心点、心尖点、内接円および外接円を設定した。また、自動解析プログラムにより心基部より時計回りに 6° 毎に分割し、各々の分面の最大カウント数のマトリックスを抽出させ、early 曲線、delayed 曲線を描かせた。各点の washout rate (WR) は次の如く算出し、WR profile 曲線として表示させた。

$$WR(\%) = \frac{\text{early count} - \text{delayed count}}{\text{early count}} \times 100$$

また、early と WR の profile 曲線を基準曲線と比較し、それを下回る面積を欠損スコアとして算出³²⁾し、スコア 20 以上を異常値とした。なお基準曲線は、心カテを施行し冠動脈造影、左室造影上異常を認めなかった対照群 15 名 (男性 9 名、女性 6 名、平均年齢 43.5 ±

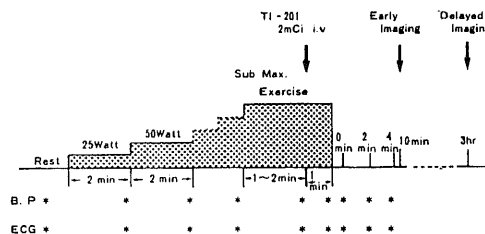


Fig. 1. Protocol of exercise Tl-201 scintigraphy by bicycle ergometer. Marks of * denote the points at which BP and ECG were measured. Tl-201, thallium-201; Sub Max. Exercise, submaximal exercise; BP, blood pressure; ECG, electrocardiogram.

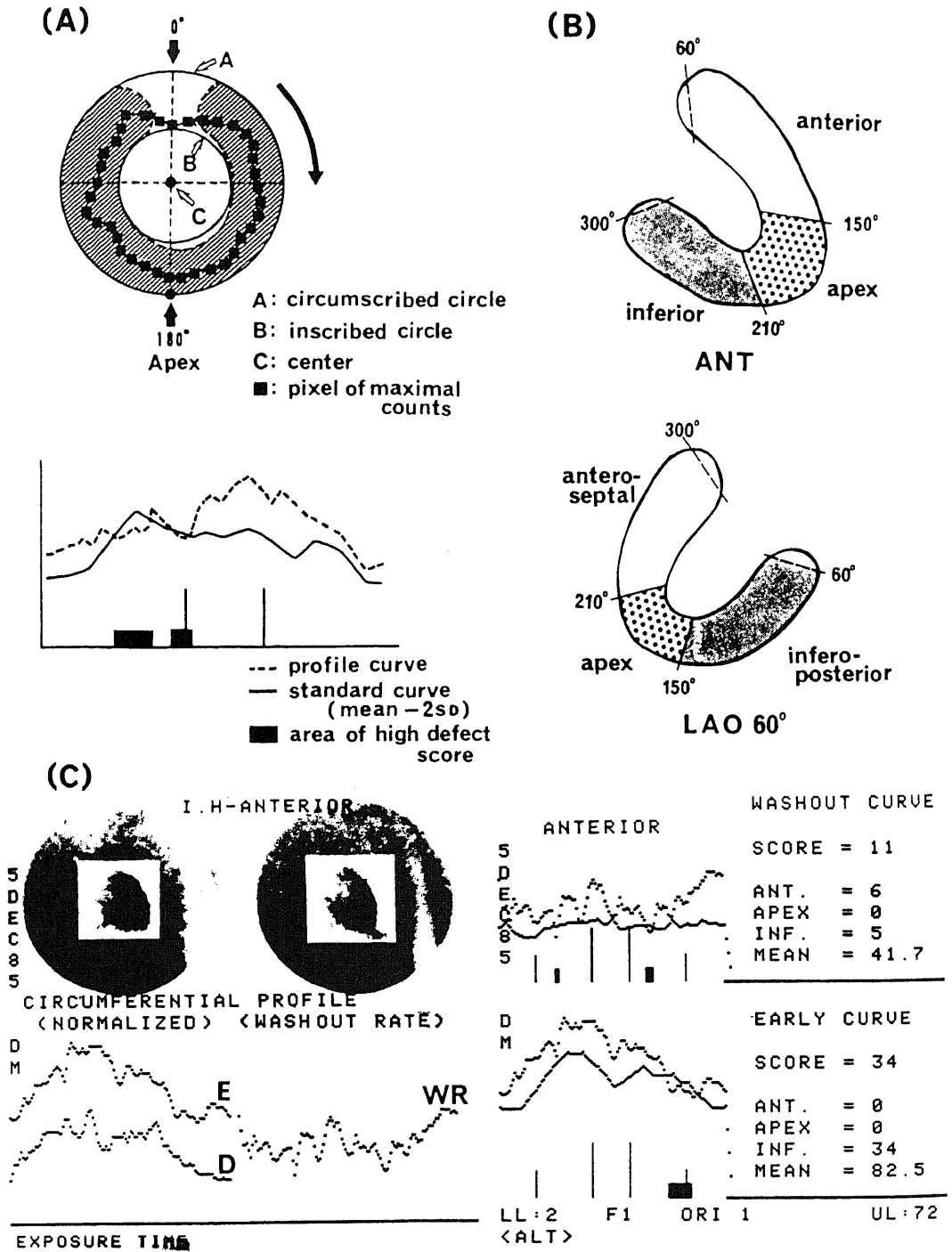


Fig. 2. Diagrams and an example of circumferential profile analysis. The diagrams showed methods of the analysis(A) and segments of the myocardial scintigram divided into three parts(B). The figure(C) showed an example of the analysis. ANT, anterior view; LAO 60°, left anterior oblique 60° view; E, early curve; D, delayed curve; WR, washout rate curve.

8.2歳)から得られた profile 解析の平均値 - 2 標準偏差 (2SD) を基にした曲線とした。

心筋シンチ像は図 2B に示すように、正面像においては前側壁部、心尖部、下壁部の 3 領域に、LAO 60°像においては下後壁部、心尖部、前壁中隔部の 3 領域に区分し、その欠損スコアが異常値を示す部位を欠損領域とした。図 2C は、心筋シンチの正面像についての CFP 解析例である。左上段に early 像と delayed 像が示され、左下段にはそれぞれの profile 曲線と WR 曲線が表示されている。また、右下段に early 曲線、右上段に WR 曲線と標準曲線との対比がなされており、さらに各々の欠損スコアと全体の WR の平均値が示されている。WR の平均値 (mean WR) とは、左室全体におけるタリウムの分布を評価するために、心筋シンチ像において 60°~300° の 40 分画について各分画の WR を平均化したものである。この mean WR については、対照群と比較検討を行った。

3) 非観血的心機能検査法

心機図は、30分以上仰臥位にて安静を保持させた後、通常の方法で紙送り速度 100 mm/分にて記録し、連続する 5 心拍の平均収縮期時相の指標 (systolic time intervals, STIs) を算出し、Weissler ら³³⁾の式を用い心拍数補正を行った。ETc, PEPc は、それぞれ駆出時間 (ejection time, ET), 前駆出時間 (pre-ejection period, PEP) の心拍数補正值 (corrected, c) を表す。また ET と PEP の比 (ET/PEP) を左心機能の指標として算出した。

自律神経機能検査として、呼吸性心拍数変動を測定した。心機図測定の後仰臥位にて、フクダ電子社製 AUTONOMIC R-100 により心電図に同期させて 100 心拍の R-R 間隔を測定し、最大、最小および平均 R-R 間隔さらに変動係数 (coefficient of variation, CV) を算出した。また、通常の呼吸時と深呼吸時 (5 秒毎に努力性の吸気、呼気を繰り返す) の変動係数を、それぞれ n-CV (coefficient of variation on normal breathing), d-CV (on deep breathing) とした。

4) 観血的検査法

経大腿動脈穿刺法により冠動脈造影、左室造影を施行した。冠動脈造影は、American Heart Association (AHA) の分類に従って狭窄度を判定し、左室駆出率は area-length 法を用い算出し、Kennedy らの式³⁴⁾にて補正した。造影に先立ち、fluid-filled 法により心内圧および大動脈圧を測定し、色素希釈法を用いて心拍出量を測定した。

5) 糖尿病合併症指数 (合併症指数)

糖尿病合併症の重症度は、Shapiro²¹⁾の合併症重症度分類を参考にして、表 1 に示すように、糖尿病性腎症、

網膜症及び神経症を各々指数化し半定量的に表した。

6) 統計処理

百分率 (%) の検定は、 χ^2 検定または Fisher の直接確率計算により行った。群間の検定は、Student の非対標本の t 検定または一元配置分散分析により行った。さらに、二変量間の相関と回帰については、相関係数を算出し有意性検定を行った。また、危険率 $p < 0.05$ を有意と判定した。本稿に示す数値は、平均値 ± 標準偏差である。

成 績

1. 負荷心筋シンチグラフィの視覚判定による成績

1) 負荷心筋シンチ上の灌流欠損

負荷心電図が陰性で、高血圧症の合併のない糖尿病症例 61 名において、負荷心筋シンチ上 20 名 (32.8%) に灌流欠損を認めた。このうち early 像, delayed 像の両方に灌流欠損 (固定性灌流欠損, fixed defect) を認めたのは 5 名であり、負荷直後の early 像のみに欠損 (stress-induced defect) を認めたのは 15 名であった。

Table 1. Score of diabetic complication

Retinopathy		
	Scott †	
0	0	
1	I~II	
2	III	or photocoagulation
3	≥IV	or blindness
Nephropathy		
	Proteinuria	Renal function
0	(-)	(normal)
1	(+~++)	or (mild dysfunction)
2	(+~++)	and (mild dysfunction)
3	(≥3 g/day)	or (renal failure)
Neuropathy		
	Symptom	Reflex, Vibration, NCV
0	(-)	(normal)
1	(+)	or/and (mild decrease)
2	(+)	and (severe decrease)
Autonomic neuropathy		
	(orthostatic hypotension, neurogenic bladder, impotence, etc.)	
0	(-)	
1	(+)	

†, classification of retinopathy by Scott. NCV, conduction velocity of motor & sensory peripheral nerves.

2) 臨床成績の比較 (表2)

視覚判定上, 心筋シンチに異常を認めた陽性群 (20名) と陰性群 (41名) の平均年齢には有意差を認めなかった。糖尿病罹患年数では, 陽性群が 9.6 ± 6.4 年, 陰性群が 8.3 ± 5.8 年であり, 両群間に有意差を認めなかったが, 罹患年数 10 年以上の症例は陰性群の 15 例 (38%) に比し, 陽性群では 13 名 (65%) と有意に高頻度であった ($p < 0.05$)。また, 合併症指数については, 陽性群 2.7 ± 2.0 , 陰性群 2.3 ± 1.9 と陽性群が高い傾向を示した。また, 陽性群には指数 0 点のものは 1 名もなく, さらに 7 点以上の例が 20 名中 3 名 (15%) に認められ, 糖尿病性合併症スコアの高値を示す例が, 陰性群に比べ有意に高頻度であった ($p < 0.05$)。さらに治療における差では, 陽性群においてインスリン治療または経口糖尿病薬治療中の例が多く, 両者を併せると陰性群に比べ有意に高頻度であった ($p < 0.05$)。しかし, 心胸隔比, 血圧, 肥満度, 血清総コレステロー

ル値, 空腹時血糖値およびグリコヘモグロビン (HbA1c) の各指標には, 両群間で差を認めなかった。

2. 非観血的心機能検査成績

1) 心機図学的検討結果 (表3)

心機図は, 心電図上期外収縮または心室内伝導障害を伴うものを除外した 54 名 (陽性群 17 名, 陰性群 37 名) について検討した。その結果, ETc は陽性, 陰性の両群とも, 正常値と同等であったが, PEPc は陽性群 151 ± 21 msec, 陰性群 142 ± 17 msec であり, 正常値 (135 ± 17 msec) に比しともに延長し, 陽性群で有意であった ($p < 0.01$)。さらに, ET/PEP も陽性群 2.23 ± 0.56 , 陰性群 2.43 ± 0.55 と, PEPc 同様正常値 (2.69 ± 0.54) に比し有意に低下していた ($p < 0.01$ および $p < 0.05$)。しかし, STIs の各指標には, 陽性, 陰性の両群間に有意差を認めなかった。

2) 自律神経機能検査の検討結果 (表4, 図3)

安静時および深呼吸時の R-R 間隔の変動係数 (n-

Table 2. Clinical findings of diabetics positive or negative in Tl-201 scintigraphy

	Positive cases	Negative cases
No. of case	20	41
Sex (male/female)	15/5	23/18
Age (yr)	47.1 ± 12.0	44.5 ± 11.5
Duration of diabetes (yr)	9.6 ± 6.4	8.3 ± 5.8
≥ 10 years	n=13 (65%)*	n=15 (38%)
Score of complication	2.7 ± 2.0	2.3 ± 1.9
Score 0	n=0 (0%)	n=6 (15%)
1~3	14 (70%)	24 (58%)
4~6	3 (15%)	11 (27%)
7 \leq	3 (15%)*	0 (0%)
Treatment		
Insulin	n=10 (50%)*	n=16 (39%)
Drug	9 (45%)	10 (24%)
Dietary	1 (5%)	15 (37%)
CTR (%)	47.2 ± 4.7	44.8 ± 4.6
Ratio of obesity (%)	104 ± 14	100 ± 15
Blood pressure		
Systolic (mmHg)	119 ± 17	120 ± 14
Diastolic (mmHg)	70 ± 10	72 ± 11
T. Cholesterol (mg/dl)	205 ± 49	199 ± 55
FBS (mg/dl)	158 ± 50	144 ± 43
Hb Alc (%)	8.3 ± 2.4	8.0 ± 2.3

Drug, oral hypoglycemic agents; Ratio of obesity(%)=(body weight/standard body weight) $\times 100$, standard body weight(kg)=(height-100) $\times 0.9$; CTR, cardiothoracic ratio; FBS, fasting blood sugar; Hb Alc, glycohemoglobin. Values indicate mean \pm SD. *, statistically different from the negative cases by $p < 0.05$.

CV および d-CV) は共に、正常対照群 (18 名, 18~72 歳) では年齢との間にそれぞれ $r = -0.76$ ($p < 0.001$) および $r = -0.77$ ($p < 0.001$, 図 3A) の強い負の相関を認めたのに対し、検討を行い得た糖尿病症例 (対象のうちの 41 名) では年齢との間に有意の相関を認めず、そのほとんどが対照群の回帰直線より下方に偏位した。また、糖尿病性合併症の高度な症例ほど CV は小さく、合併症指数と n-CV, d-CV との間には、それぞれ $r = -0.52$ ($p < 0.001$), $r = -0.58$ ($p < 0.001$, 図 3B) の有意な負の相関を認めた。しかし、糖尿病罹患年数との間には有意の相関関係はなく、さらに陽性群、陰性群の両群間にも R-R 間隔の変動係数に有意差を認めなかった。

3. 観血的検査成績 (表 5)

1) 臨床成績

観血的検査を施行した症例は、陽性群 9 名 (26~67 歳), 陰性群 13 名 (23~58 歳) であり、平均年齢には有意差を認めなかった (51±14 歳対 46±11 歳)。また、陽性群は糖尿病罹患年数が 10 年以上の症例が多く、治療では全例インスリン療法または経口糖尿病薬による

治療を受けており、表 2 の結果とほぼ一致していた。しかし、合併症指数には、両群間で差を認めなかった。

2) 冠動脈造影

冠動脈造影所見では、陽性群、陰性群の全例において、3 主幹冠動脈に 50%以上の狭窄所見を有するものは 1 名も認められなかった。陽性群においては 9 名中 50 歳以上の 4 名において最大 25%の冠動脈の壁不整を認めるのみであり、また 1 名 (症例 8) に 50%程度の狭窄所見を認めたが、狭窄部位は左前下行動脈の分枝である対角枝であった。

3) 血行動態

血行動態の成績において、左室駆出率 (EF) は 60%以下を示すものが陽性群では 9 例中 4 例であるのに対し、陰性群では 13 例中 1 例に過ぎず、また陽性群 (65±11%) は陰性群 (74±10%) に比し有意に低下していた ($p < 0.01$)。左室拡張末期容積係数 (EDVI) は、陽性群 (78±24 ml/m²) は陰性群 (69±23 ml/m²) に比し増大しているものの、有意差は認められなかった。左室拡張末期圧 (EDP) は、平均値としては両群とも正常範囲内であった。また、心係数、平均大動脈圧は、

Table 3. Mechanocardiographic measurements

Case	No. of case	Systolic time intervals		
		ETc (msec)	PEPc (msec)	ET/PEP
Control	30	390±28	135±17	2.69±0.54
Positive case	17	380±28	151±21**	2.23±0.56**
Negative case	37	391±19	142±17	2.43±0.55*

ETc, corrected ejection time; PEPc, corrected pre-ejection period; ET/PEP, ejection time/pre-ejection period. Values indicate mean±SD. Statistical difference between control and other groups: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

Table 4. Regression data with reference to heart rate variation

Case	X	Y	Regression equation	r value	P
Control (n=18)	Age	n-CV	$Y = -0.10X + 8.2$	-0.76	<0.001
		d-CV	$Y = -0.20X + 17.0$	-0.77	<0.001
Diabetics (n=41)	Age	n-CV	$Y = -0.002X + 2.5$	-0.02	NS
		d-CV	$Y = -0.01X + 5.2$	-0.05	NS
	Score	n-CV	$Y = -0.32X + 3.2$	-0.52	<0.001
		d-CV	$Y = -0.76X + 6.6$	-0.58	<0.001
	Duration	n-CV	$Y = 0.006X + 2.3$	0.03	NS
		d-CV	$Y = -0.10X + 5.4$	-0.21	NS

Score, score of diabetic complication; Duration, duration of diabetes; n-CV, coefficient of variation on normal breath; d-CV, coefficient of variation on deep breath; NS, not significant.

両群とも同等の値を示した。

4) 陽性群における負荷心筋シンチグラフィ所見と左室造影所見との対比(表6)

負荷心筋シンチの視覚判定では、9名中6名が一過性の灌流欠損(stress-induced defect)であり、残りの3名がfixed defectであった。一方、左室造影像上、陰性群では全例壁運動が正常であったのに対し、陽性群では9名中7名に壁運動低下を認めた。この中で5名は軽度壁運動低下であり、うち4例は負荷心筋シンチ上stress-induced defectを認める症例であり、また7例中他の2名は中等度の壁運動低下であり、これらはいずれもfixed defectを有する症例であった。さらに、CFP解析による結果では、高い欠損スコアをearly曲線上で4名に、WR曲線上では5名に認めた。左室造影像上異常所見を認めた7症例において、局所の左室壁運動低下部位は、負荷心筋シンチの視覚判定の灌流欠損部位あるいはCFP解析により高い欠損スコアが認められた部位とよく一致していた。

4. CFP解析によるmean WRの検討結果(表7)

CFP解析より得られた左室全体のWRの平均値(mean WR)は、対照群が正面像で $51.8 \pm 6.5\%$ 、LAO 60°像で $50.4 \pm 6.1\%$ であるのに対し、心筋シン

チ陽性群(18名)の正面像およびLAO 60°像のmean WRは、それぞれ $41.5 \pm 8.6\%$ 、 $40.6 \pm 8.0\%$ と対照群に比し有意な低値を示した($p < 0.001$)。しかし、陰性群(35名)では、 $48.7 \pm 8.2\%$ および $48.1 \pm 8.0\%$ と対照群と同程度の値を示した。また、陽性群と陰性群の比較でも陽性群で有意に低値を示した($p < 0.01$)。次に、心カテを施行した症例のみについて同様に検討した結果でも、陽性群のmean WRは正面像において $43.9 \pm 8.4\%$ 、LAO 60°像において $41.7 \pm 7.2\%$ で、陰性群はそれぞれ $49.7 \pm 7.8\%$ および $48.8 \pm 7.0\%$ であり、陽性群は対照群($p < 0.05$ および $p < 0.01$)また陰性群(共に $p < 0.05$)に比し有意に低値であった。

考 察

従来より、糖尿病における左心機能障害に関し種々の臨床および動物実験による検討がなされてきたが、独立したclinical entityとして糖尿病に特異的な心筋症が存在するか否かについては、未だ全く不明と言わざるを得ない。著者らは最近、心不全合併の糖尿病症例においてTl-201心筋シンチ像により左室全周にわたる散在性の灌流欠損を認め、剖検の結果、欠損像が冠細小動脈病変による大・小斑状虚血性線維化巣の散

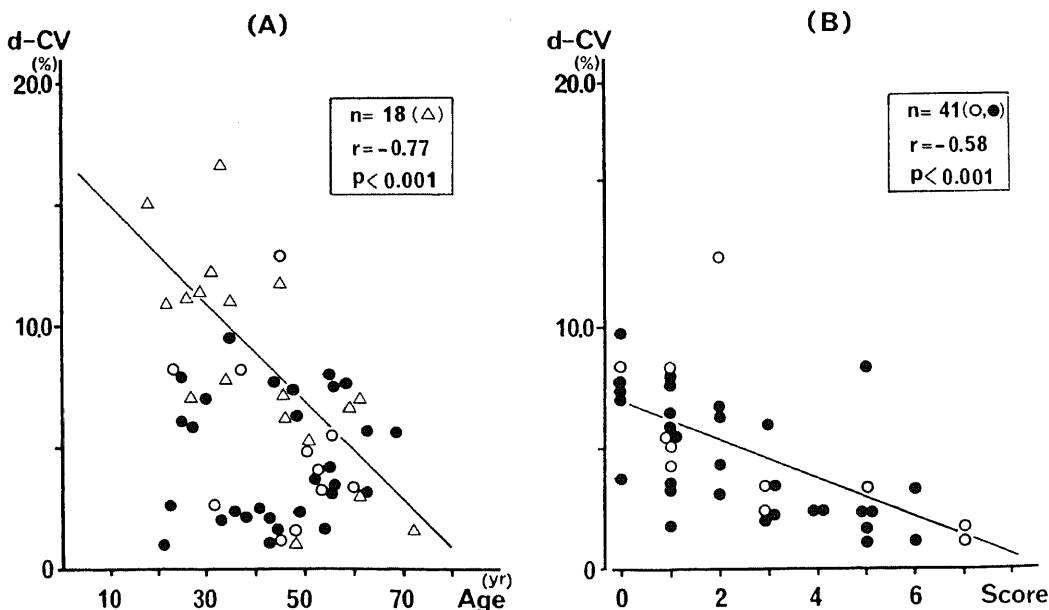


Fig. 3. Coefficient of variation of heart rate on deep breath(d-CV). (A) Correlation between d-CV and age in control and diabetic groups. The coefficient of correlation(r) in control group was -0.77 ($p < 0.001$, $n=18$). (B) Correlation between d-CV and score of diabetic complication in the positive and negative cases. The coefficient of correlation(r) in diabetics was -0.58 ($p < 0.001$, $n=41$).

△, control cases; ○, positive cases; ●, negative cases.

在を表現していることを報告し³⁵⁾, また, 心筋生検像の検討から冠硬化症を有しない糖尿病群が対照群に比し明らかに心筋間質線維化の増大を示すことを報告した³⁶⁾³⁷⁾. これらの成績から, 著者は, 明らかな心疾患の存在を証明し得ない糖尿病症例においても心筋シンチにより心筋障害を把握し得るのではないかと考え, Tl-201 負荷心筋シンチを用いて今回の検討を行った.

先に著者らは, 既往歴及び安静時心電図上, 異常を認めない糖尿病症例 95 名に対して, 安静時 Tl-201 心筋シンチを検討し, 95 名中 15 名 (15.8%) に異常所見 (灌流欠損) を認め, 糖尿病自体による心筋障害の存在する可能性を示唆した³⁸⁾. しかし, この結果では心筋障害に対する潜在性冠硬化症や高血圧症の関与は否定しえず, 今回の対象はマスター二重負荷心電図が陰性

で高血圧症合併のない症例に限定し, Tl-201 負荷心筋シンチによる検討を行った. その結果でも, 心筋シンチ上 32.8% と高率に灌流欠損が認められた. Factor³⁹⁾⁴⁰⁾は, 臨床的検討および動物実験による成績から, 糖尿病性心筋症は糖尿病それ自体ではなく高血圧症が合併することが重要であるとして “diabetic-hypertensive cardiomyopathy” の概念を提唱している. しかし, 本研究では高血圧を合併していない症例においても, 糖尿病自体による心筋障害が存在することが示唆された.

また, 灌流欠損には fixed defect と stress-induced defect の 2 種類が認められたが, 諸家の心筋梗塞症例の検討⁴¹⁾⁴²⁾から, fixed defect は心筋細胞の脱落, 間質の線維化等の反映, stress-induced defect は負荷によ

Table 5. Hemodynamic data, coronary angiographic findings and clinical findings in two groups underw-
erwent cardiac catheterization

No.	Sex	Age	Clinical data			Date of cardiac catheterization					
			Duration	Treatment	Score	EDVI	EF	CI	m-AoP	EDP	Coronary stenosis
Positive case											
1	M	26	10	Insulin	2	52	75	2.9	83	6	(-)
2	M	35	16	Insulin	3	106	58	3.6	98	15	(-)
3	F	48	18	Insulin	7	74	69	3.2	97	7	(-)
4	M	50	1	Drug	1	86	76	3.3	77	6	(-)
5	M	52	2	Drug	1	90	62	3.5	110	19	LAD; 25%
6	M	56	2	Drug	1	47	78	2.8	90	20	RCA; 25%
7	F	60	10	Insulin	5	58	57	2.9	113	9	RCA; 25%
8	F	66	11	Drug	1	75	58	2.7	83	9	LAD; 50%
9	M	67	5	Drug	2	118	46	2.3	75	6	LAD, RCA; 25%
(Mean ±SD)		51 ±14	8 ±6		3 ±2	78 ±24	65* ±11	3.0 ±0.4	92 ±14	11 ±6	
Negative case											
1	F	23	1	Insulin	1	61	53	2.3	83	11	(-)
2	F	27	8	Insulin	3	42	80	4.1	88	15	(-)
3	F	37	2	Insulin	5	64	67	3.4	107	13	LCX; 25%
4	F	41	6	Dietary	4	58	73	3.5	93	19	LAD; 25%
5	M	43	6	Dietary	0	68	61	4.5	83	8	(-)
6	F	43	13	Insulin	4	42	82	2.9	123	10	LAD; 25%
7	M	48	10	Dietary	2	90	77	2.3	80	9	(-)
8	M	54	8	Insulin	1	44	63	3.2	77	12	LAD; 25%
9	M	55	4	Dietary	1	104	87	4.9	85	5	(-)
10	M	55	5	Dietary	1	90	75	2.7	91	14	LCX; 50%
11	F	55	4	Drug	3	61	83	4.2	117	13	(-)
12	F	56	3	Insulin	1	109	73	2.2	92	13	(-)
13	M	58	15	Dietary	1	59	82	2.5	100	7	RCA; 25%
(Mean ±SD)		46 ±11	7 ±4		2 ±2	69 ±23	74 ±10	3.3 ±0.9	94 ±14	11 ±4	













Duration, duration of diabetes(yr); Score, score of diabetic complication; Drug, oral hypoglycemic agents; M, male; F, female; EDVI, left ventricular end-diastolic volume index(ml/m²); EF, ejection fraction(%); CI, cardiac index (ml/min/m²); m-AoP, mean aortic pressure (mmHg); EDP, left ventricular end-diastolic pressure (mmHg); LAD, left anterior descending artery; RCA, right coronary artery; LCX, left circumflex artery. *, statistically different from the negative cases by p<0.05.

りはじめて把握しえる可逆性の冠血流の障害を表すものと考えられている。Selvesterら⁴³⁾、Riffら⁴⁴⁾はベクトル心電図の検討から、ベクトル環において“bites”としてとらえられ通常の心電図では記録しえない微小梗塞巣が存在する可能性を報告したが、本研究はその

裏づけをなし得たものと思われる。

臨床的特徴では、心筋シンチ上灌流欠損を認めた例(陽性群)は陰性群に比べ罹患年数が長く、糖尿病性合併症スコアが高値で、インスリン治療または経口糖尿病薬による治療例が有意に多く認められた。従来の

Table 6. Relationship between left ventriculographic and Tl-201 scintigraphic findings in the positive cases

No.	Left ventriculography		Thallium-201 scintigraphy				
	Reduced wall motion Assessment	Area	Area of defect on visual analysis	E. image	D. image	Area of high defect score on CFP analysis	WR curve
1	mild	inferior & anterior	INF-POST	LAO 60° 	(-)	(-)	all (INF-POST)§
2	moderate	whole (anterior)§	ANT	Anterior 		ANT	ANT
3	mild	anterior	ANT-SEPT	LAO 60° 		ANT	(-)
4	mild	anterior	INF-POST	LAO 60° 	(-)	INF-POST	(-)
5	(-)	—	INF	LAO 60° 	(-)	(-)	ANT
6	mild	anterior	ANT-SEPT	LAO 60° 	(-)	(-)	all (ANT-SEPT)§
7	(-)	—	INF	LAO 60° 	(-)	(-)	INF
8	mild	anterior	ANT-SEPT	LAO 60° 	(-)	all (ANT-SEPT)§	(-)
9	moderate	whole (anterior)§	ANT-SEPT	LAO 60° 		ANT-SEPT	(-)

§ denotes the segment of main abnormality. CFP, circumferential profile; E., early; D., delayed; WR, washout rate; LAO 60°, left anterior oblique 60° view; ANT, anterior segment; INF, inferior segment; INF-POST, infero-posterior segment; ANT-SEPT, antero-septal segment.

Table 7. Mean washout rate on whole heart in diabetic and control group

	Control	Diabetes mellitus				
		All	Positive cases	Negative cases	Positive cases#	Negative cases#
Number	15	53	18	35	9	13
Anterior Mean WR (%)	51.8±6.5	46.2±9.0*	41.5±8.6***	48.7±8.2	43.9±8.4*	49.7±7.8
LAO 60° Mean WR (%)	50.4±6.1	45.5±8.7*	40.6±8.0***	48.1±8.0	41.7±7.2**	48.8±7.0

#, cases underwent cardiac catheterization. Mean WR, mean washout rate; LAO 60°, left anterior oblique 60° view. Values indicate mean±SD. Statistical difference between control and diabetics: *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001. Statistical difference between positive and negative cases: †, p<0.05; ††, p<0.01.

報告¹⁸⁾²¹⁾でも、左室機能障害は罹患年数、糖尿病性合併症さらにインスリン治療歴と密接な関係を有すると記載されており、重症な糖尿病症例ほど心症状のない時期に既に心筋病変が進展しつつあり、心筋シンチ上灌流欠損としてとらえられることが示唆された。

心機能図法による STIs は左心収縮機能を表す上で優れた指標とされ、糖尿病症例においても幾つかの報告^{17)~19)45)}がなされている。本研究の結果では、陽性群、陰性群共に PEPc の延長、ET/PEP の低下を認め、諸家の報告¹⁷⁾¹⁸⁾²¹⁾と一致するものであったが、陽性群、陰性群の両群間に有意差を認めなかった。Sykes ら⁴⁵⁾は、経口糖尿病薬の投与前後で経時的に心機能図学的検討を行い、STIs の異常が可逆的であったと報告しており、本研究の結果と考え併せると心機能図学的に把握された心臓全体としての心機能障害は、心筋シンチでとらえた局所的な心筋障害以外に、心筋代謝障害など他の因子が関与しているものと推定された。

一方、糖尿病の心筋障害と心臓自律神経との関連については、糖尿病症例では迷走神経緊張低下による心拍動間隔の変動消失および頻拍症と心筋障害との間には有意な関係があるとの報告¹⁶⁾がなされている。また、実験的には、遺伝性糖尿病ラットで心筋細胞内の脂肪蓄積、冠血管内膜変性に伴って血管周囲神経末端の変性が起こることも証明されている⁴⁶⁾。今回の検討でも、糖尿病群の CV は通常の呼吸時 (n-CV)、深呼吸時 (d-CV) のいずれにおいても、陽性、陰性両群共に正常対照群に比し有意な低値を示していた。また、正常対照群では従来報告^{47)~49)}と同様に、n-CV で $r = -0.76$ 、d-CV で $r = -0.77$ と年齢との間に強い相関関係を示したが、糖尿病群では年齢との有意な関係は認められず正常対照群の回帰直線より下方に偏位する症例があり、自律神経機能障害の存在が明らかとなった。また、n-CV、d-CV の両者とも、糖尿病性合併症の重症度 (合併症指数) との間に有意な負の相関が認められ、高度の合併症を有するものでその障害の程度が強いことが示唆された。しかし、心機能図における STIs の結果と同様に、R-R 間隔の CV においても陽性、陰性の両群間に有意差を認めず、さらに、臨床的にプロプラノロール、アトロピン投与により心臓を内因性調節状態にした糖尿病患者でも心機能障害が存在するとの Saiki⁵⁰⁾の報告を併せ考えれば、心筋シンチ上の灌流欠損の成因に対する自律神経系の直接的な関与は少ないものと考えられる。

最近 Abenaboli ら⁵¹⁾は、明らかな心疾患のない糖尿病症例に負荷心筋シンチを用いて検討し、著者と同様に stress-induced defect または fixed defect を認め、冠血流障害を示唆しており、また、Storstein ら⁵²⁾は、

若年糖尿病症例の亜最大運動負荷心電図においても、虚血性変化が認められることを報告している。しかし、彼らはその成因として “preclinical” に存在する無症候性冠硬化症を推定している。実際、臨床的に糖尿病症例の心筋障害を扱う場合、最も留意すべきことは糖尿病自体が冠動脈硬化症の重要な危険因子になることである。今回検討した症例でも負荷心電図などの非観血的所見のみでは、心筋シンチ上の灌流欠損が冠硬化によるものではないとは断定し得ない。それ故、著者は、心愁訴を有する 22 例 (陽性群 9 例、陰性群 13 例) に冠動脈造影を施行し、冠硬化症との関係を詳細に検討した。その結果、心筋シンチ陰性群はもとより陽性群においても、冠動脈造影上、有意な狭窄所見を有する症例は認められなかった。よって、冠動脈造影上、有意な狭窄所見が見出されないにもかかわらず、心筋シンチ上に灌流欠損を認める事実は、このような心筋病変の原因に冠硬化症以外の因子の関与を考へざるを得ない。

Regan ら⁵³⁾は、冠動脈造影上異常のない糖尿病症例において観血的心機能検査を用いた検討を行い、心不全を伴わない糖尿病患者でも、左室の壁運動低下や駆出率の低下は認めないものの、EDP の上昇、EDVI の減少を認め左室圧と容積の比は上昇しており、さらに一回心拍出量の低下や後負荷増大に伴う著明な EDP の上昇を認めている。本研究においても、個々の症例においては EDP の上昇、EDVI の減少を示す症例が認められたが、全体としてはばらつきが多く特徴的所見とは考えられなかった。さらに陽性群の左室駆出率が、陰性群に比し軽度ながら有意な低下を示す以外、血行動態的には両群間に差が認められなかった。したがって、他覚的臨床症状の殆どない症例では、心筋シンチにより把握された心筋障害は、そのみでは全体的な心機能を明らかに低下させるほど強いものではなかった。また、この所見は非観血的に心機能図学的検討によって得られた結果と全く一致した。

このように、血行動態の指標には特徴ある所見を見い出せなかったが、左室造影所見においては興味ある結果が得られた。すなわち、陰性群では全例正常の壁運動を示したのに対し、陽性群では 9 例中 7 例で局所の壁運動低下を主体とした異常所見を認めた。また、その壁運動異常部位及び程度は、心筋シンチの視覚的判定による灌流欠損の部位、または CFP 解析による異常の部位及び程度とよく一致した。冠動脈疾患において、冠血流の低下に伴って出現する心筋シンチ上の灌流欠損の部位と左室の局所壁運動異常がよく一致するとされているが⁵⁴⁾、主幹冠動脈に異常のない糖尿病患者においても同様の所見が得られたことは注目し値

する。

また、CFP解析の結果では、視覚判定上灌流欠損を認める部位以外でも、欠損スコア陽性を認める症例および左室全体に異常値を示す症例が存在し、心筋シンチの視覚判定では灌流欠損として異常を示さない部位にも、冠血流障害が存在している可能性が考えられた。さらに、心筋全体のmean WRの検討でも、陰性群では対照群と有意差がないにもかかわらず、陽性群では有意に低下していた。CFP解析により算出されるWRは、心筋におけるTl-201の分布の時間的推移を客観的、定量的に表す指標であり⁵⁹⁾、冠動脈の絶対的血流がTl-201のwashoutに影響していると考えられている⁶⁰⁾。それ故、上記の結果は、心筋シンチ上灌流欠損を認める例では左室全体に冠血流障害が及んでいることを示唆する所見であり、この異常が進展して心筋シンチ上の灌流欠損として認められるようになると推定された。

糖尿病性心筋症の概念を初めて提唱したRublerら⁹⁾、Hambyら⁵⁾は、剖検心の病理学的な検討から壁内冠細小動脈の異常を認め、それが心筋微小循環(microcirculation)の機能障害を来し心筋および間質病変を惹起すると推定した。その後諸家⁷⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾により、糖尿病症例および実験動物の心筋内冠細小動脈に微小血管瘤(microaneurysma)が証明されている。また、望月ら⁵⁹⁾は、糖尿病ラットでは心筋内微小血流が著明な低下を示すことを報告している。最近、Factorら⁶⁰⁾はハムスターの心筋症において、冠動脈の微小血管痙縮が心筋の巣状壊死、心筋細胞融解を惹起することを証明し“microvascular spasm”が心筋症の成因ではないかとの仮説を提唱している。

以上、本研究の結果にこれらの病理学的実験的知見を勘案すれば、本研究においてTl-201心筋シンチによって検出された灌流欠損、washout rateの異常所見は、糖尿病性冠細小動脈病変によって生じた心筋の可逆的、または不可逆的变化を示唆するものとして差し支えないものと思われる。また、細小動脈病変による灌流異常は、局所にとどまらず心筋全体に及び、この冠微小循環障害が糖尿病性心筋障害の発症、進展に深く関与しているものと推定される。一方、本研究では非観血のおよび観血の検討において、心筋シンチ陽性例ばかりでなく陰性例にも、左室全体の心機能障害が認められた。それ故、糖尿病における心機能障害を冠微小循環障害のみで解釈することは危険であり、心機能障害の発現には、心筋代謝の異常、自律神経障害等を加えた複数の因子の関連性を考慮すべきであるとと思われる。

結 論

冠硬化症及び高血圧症のない糖尿病症例61例についてTl-201負荷心筋シンチグラフィを行い、非観血のおよび観血の心機能検査成績と対比検討し、以下の結果を得た。

1. 負荷心筋シンチの視覚判定では、灌流欠損を認めたものが61例中20例(32.8%)存在し、そのうち5例がfixed defect, 15例がstress-induced defectであった。

2. 臨床成績においては、負荷心筋シンチ陽性群では糖尿病の罹患年数が10年以上の例、糖尿病性合併症が高度の例、さらに、インスリンまたは経口糖尿病薬による治療例が有意に多かった。

3. 糖尿病症例では、心機図学的にPEPcの延長、ET/PEPの低下を認め、自律神経機能検査でも、R-R間隔変動係数(CV)の低下を認めたが、これらの指標は心筋シンチ陽性群と陰性群との間で有意差を示さなかった。

4. 心臓カテーテル検査を施行した22例(陽性群9例、陰性群13例)の検討では、全例に有意な冠動脈狭窄を認めず、冠硬化による心筋障害は否定された。陽性群の左室駆出率は、陰性群に比し有意な低下を示したが、その他の血行動態所見は同等の値であった。左室造影上、陰性群は全例正常であったのに対し陽性群は9例中7例に壁運動低下を認め、その部位は心筋シンチの灌流欠損部位またはCFP解析における欠損スコア出現部位に一致した。

5. CFP解析による左室心筋全体の平均washout rateは、負荷心筋シンチ陰性群では正常であったのに対し、陽性群では低下を示した。

以上から、糖尿病症例においては、臨床上明らかな心疾患の存在が診断されない“preclinical”な時期に、Tl-201負荷心筋シンチグラフィで把握しうる心筋障害が存在し、この心筋障害の成因には、冠動脈の微小循環(microcirculation)障害が深く関与しているものと推定した。

謝 辞

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また終始、御指導、御教示を頂きました金沢大学保健管理センター、元田憲教授に心から感謝致します。併せて、本研究遂行に際し、多大な御協力を頂きました金沢大学核医学教室の久田欣一教授を始め諸先生方ならびに第二内科循環器グループの各位に深く感謝致します。

なお本論文の要旨は、第48回日本循環器学会総会、第27回臨床心臓図学会、第24回日本脈管学会総会及び第2回糖尿病と心筋障害カンファレンスで発表した。

文 献

- 1) Kannel, W. B. & McGree, D. L.: Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation*, **59**, 8-13 (1979).
- 2) 小坂樹徳・坂本信夫: 糖尿病と macroangiopathy—疫学的検討— 1) わが国の現状—最近のアンケート調査から. *糖尿病*, **24**, 1146-1147 (1981).
- 3) Blumenthal, H. T., Alex, M. & Goldengerg, S.: A study of lesions of the intramural coronary artery branches in diabetes mellitus. *Arch. Pathol.*, **70**, 27-42 (1960).
- 4) Rubler, S., Dlubash, J., Yuceoblu, Y. Z., Kumral, T., Branwood, A. W. & Grishman, A.: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, **30**, 595-602 (1972).
- 5) Hamby, R. I., Zonerach, S. & Sherman, S.: Diabetic cardiomyopathy. *J. A. M. A.*, **229**, 1749-1754 (1974).
- 6) 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).
- 7) Factor, S. M., Okun, E. M. & Minase, T.: Capillary microaneurysms in human diabetic heart. *N. Engl. J. Med.*, **302**, 384-388 (1980).
- 8) Ledet, T.: Diabetic cardiomyopathy: Quantitative histological studies of the heart from young juvenile diabetics. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.*, **84**, 421-428 (1976).
- 9) Zonerach, S. & Silverman, G.: Myocardial small vessel disease in diabetic patients. p3-18. *In* S. Zonerach (ed.), *Diabetes and the Heart*, 3rd ed., Charles C Thomas, Springfield, 1978.
- 10) Crall, F. V. & Roberts, W. C.: The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus: Analysis of nine necropsy patients aged 19 to 38 years with onset of diabetes before age 15 years. *Am. J. Med.*, **64**, 221-230 (1978).
- 11) Garber, D. W. & Neely, J. R.: Decreased myocardial function and myosin ATPase in hearts from diabetic rat. *Am. J. Physiol.*, **244**, H586-H591 (1983).
- 12) Dillman, W. H.: Diabetes mellitus induces changes in cardiac myosin in the rat. *Diabetes*, **29**, 579-582 (1980).
- 13) Pierce, G. N. & Dhalla, N. S.: Cardiac myofibrillar ATPase activity in diabetic rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **13**, 1063-1069 (1981).
- 14) Ganguly, P. K., Pierce, G. N., Dhalla, K. S. & Dhalla, N. S.: Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am. J. Physiol.*, **244**, E528-E535 (1983).
- 15) Lopaschuk, G. D., Tahiliani, A. G., Vadlamudi, R. V. S. V., Katz, S. & McNeill, J. H.: Cardiac sarcoplasmic reticulum function in insulin- or carnitine-treated diabetic rats. *Am. J. Physiol.*, **245**, H969-H976 (1983).
- 16) Page, M. M. & Watkins, P. J.: The heart in diabetes: Autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clin. Endocrinol. Metab.*, **6**, 377-388 (1977).
- 17) Ahmed, S. S., Jaferi, G. A., Narang, R. M. & Regan, T. J.: Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am. Heart J.*, **89**, 153-158 (1975).
- 18) Seneviratne, B. I. B.: Diabetic cardiomyopathy: The preclinical phase. *Br. Med. J.*, **1**, 1444-1446 (1977).
- 19) Zonerach, S., Zonerach, O. & Rhee, J. J.: Left ventricular performance in diabetic patients without clinical heart disease. *Chest*, **72**, 748-751 (1977).
- 20) Sanderson, J. E., Brown, D. J., Rivellesse, A. & Kohner, E.: Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *Br. Med. J.*, **1**, 404-407 (1978).
- 21) Shapiro, L. M.: Echocardiographic features of impaired ventricular function in diabetes mellitus. *Br. Heart J.*, **47**, 439-444 (1982).
- 22) 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).
- 23) Bulkley, B. H., Rouleau, J., Strauss, H. W. & Pitt, B.: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Detection by Thallium 201 myocardial perfusion imaging. *N. Engl. J. Med.*, **293**, 1113-1116 (1975).
- 24) Kinney, E. L., Jackson, G. L., Reeves, W. C., Zelis, R. & Beers, E.: Thallium-scan myocardial defects and echocardiographic abnormalities in

- patients with sarcoidosis without clinical cardiac dysfunction: An analysis of 44 patients. *Am. J. Med.*, **68**, 497-503 (1980).
- 25) **Follansbee, W. P., Curtiss, E. I., Medsger, T. A., Steen, V. D., Uretsky, B. F., Owens, G. R. & Rodnan, G. P.**: Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N. Engl. J. Med.*, **310**, 142-148 (1984).
- 26) 水野清雄・元田 憲・五十嵐豊・中山 章・布田伸一・竹田亮祐・分校久志・中島憲一・久田欣一: 非冠動脈疾患における Tl-201 心筋シンチグラフィの有用性: 二次性心筋疾患を中心として. 北陸循環器核医学研究会, **4**, 7-8 (1985).
- 27) **Britten, J. S. & Blank, M.**: Thallium activation of the (Na⁺-K⁺)-activated ATPase of rabbit kidney. *Biochem. Biophys. Acta.* **159**, 160-166 (1968).
- 28) **Weich, H. F., Strauss, H. W. & Pitt, B.**: The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation*, **56**, 188-191 (1977).
- 29) 米倉義晴・石井 靖・門田和紀・神原啓文・藤田透・鳥塚莞爾・河合忠一: Tl 心筋シンチグラフィによる虚血性心疾患の診断—とくに運動負荷シンチグラフィの意義について—. *Radioisotopes*, **26**, 376-381 (1977).
- 30) **Ellestad, M. H., Allen, W., Wan, M. K. & Kemp, G. L.**: Maximal treadmill stress testing for cardiovascular evaluation. *Circulation*, **39**, 517-522 (1969).
- 31) **Goris, M. L., Daspit, S. G., McLaughlin, P. & Kriss, J. P.**: Interpolative background subtraction. *J. Nucl. Med.*, **17**, 744-747 (1976).
- 32) 多田 明・分校久志・中嶋憲一・滝 淳一・久田欣一・山田正人・松下重人・村上哲夫・池田孝之: 負荷心筋スキャンにおける局所 washout ratio の完全自動測定の有用性. 核医学, **20**, 1329-1337 (1983).
- 33) **Weissler, A. M., Harris, W. S. & Schoenfeld, C. D.**: Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation*, **37**, 149-159 (1968).
- 34) **Kennedy, J. W., Tronholme, S. E. & Kasser, I. S.**: Left ventricular volume and mass from single-plane and right anterior oblique methods. *Am. Heart J.*, **80**, 345-352 (1970).
- 35) 元田 憲・竹田亮祐・水野清雄・布田伸一・五十嵐豊・分校久志・多田 明・久田欣一: 糖尿病性心筋症. 日本醫事新報, N0.3107, 29-34 (1983).
- 36) 元田 憲・水野清雄・布田伸一・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—Tl-201 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・杉本・永野編), 第1版, 23-31頁, 医歯薬出版, 東京, 1985.
- 37) **Nunoda, S., Genda, A., Sugihara, N., Nakayama, A., Mizuno, S. & Takeda, R.**: Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in the patients with diabetes mellitus. *Heart and Vessels*, **1**, 43-47 (1985).
- 38) 水野清雄・元田 憲・中山 章・五十嵐豊・竹田亮祐: 糖尿病性心筋障害の負荷タリウム心筋シンチグラフィおよび心臓カテーテル検査による検討. *J. Cardiol.*, **15**, 427-437 (1985).
- 39) **Factor, S. M., Minase, T. & Sonnenblick, E. H.**: Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, **99**, 446-458 (1980).
- 40) **Factor, S. M., Minase, T., Cho, S., Fein, F., Capasso, J. M. & Sonnenblick, E. H.**: Coronary microvascular abnormalities in the hypertensive-diabetic rat. A primary cause of cardiomyopathy? *Am. J. Pathol.*, **116**, 9-20 (1984).
- 41) 飯尾正宏・小林 毅・村田 啓: 心臓核医学で分析できる心機能—局所心筋灌流. 心臓核医学の実際 (飯尾, 小林, 村田編), 第1版, 91-112頁, 医学書院, 東京, 1980.
- 42) **Wackers, F. J. Th., Becker, A. E., Samson, G., Sokole, E. B., Schoot, J. B., Vet A. J. T. M., Lie, K. I., Durrer, D. & Wellens, H.**: Location and size of acute transmural myocardial infarction estimated from thallium-201 scintiscans: A clinicopathological study. *Circulation*, **56**, 72-78 (1977).
- 43) **Selvester, R. H., Rubine, H. B., Hamlin, J. A. & Pote, W. W.**: New quantitative vectorcardiographic criteria for the detection of unsuspected myocardial infarction in diabetics. *Am. Heart J.*, **75**, 335-348 (1968).
- 44) **Riff, E. R. & Riff, K. M.**: Abnormalities of myocardial depolarization in overt, subclinical and prediabetes: A vectorcardiographic study. *Diabetes*, **23**, 572-578 (1974).
- 45) **Sykes, C. A., Wright, A. D., Malins, J. M. & Pentecost, B. L.**: Changes in systolic time intervals during treatment of diabetes mellitus. *Br. Heart J.*, **39**, 255-259 (1977).
- 46) **Giacomelli, F. & Wiener, J.**: Primary

- myocardial disease in the diabetic mouse: An ultrastructural study. *Lab. Invest.*, **40**, 460-473 (1979).
- 47) Mackay, J. D., Page, M. M., Cambridge, J. & Watkins, P. J.: Diabetic autonomic neuropathy. The diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetologia*, **18**, 471-478 (1980).
- 48) 及川 登: 心拍数変動を用いた糖尿病性自律神経障害の定量的評価(第1報) - 自律神経障害のための基準値の設定 -. *糖尿病*, **26**, 1123-1131 (1983).
- 49) 影山 茂・清水光行・笹生文雄・斉藤宣彦・種瀬富男・阿部正和: 糖尿病性自律神経障害の定量的分析に関する研究. *糖尿病*, **25**, 627-634 (1979).
- 50) Saiki, S.: Preclinical abnormality of cardiac function in young diabetics: The effects of autonomic nervous blocking and dynamic exercise. *Jpn. Circ. J.*, **42**, 1359-1371 (1978).
- 51) 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).
- 52) Storstein, L. & Jervell, J.: Response to bicycle exercise testing in long-standing juvenile diabetes. *Acta. Med. Scand.*, **205**, 227-230 (1979).
- 53) Regan, T. J., Lyons, M. M., Ahmed, S. S., Levinson, G. E., Oldewurtel, H. A., Ahmed, M. R. & Haider, B.: Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, **60**, 885-899 (1977).
- 54) Kirshenbaum, H. D., Okada, R. D., Boucher, C. A., Kushner, F. G., Strauss, H. W. & Pohost, G. M.: Relationship of thallium-201 myocardial perfusion pattern to regional and global left ventricular function with exercise. *Am. Heart J.*, **101**, 734-739 (1981).
- 55) Wackers, F. J., Fetterman, R. C., Mattera, J. A. & Clements, J. P.: Quantitative planar thallium-201 stress scintigraphy: A critical evaluation of the method. *Seminars Nucl. Med.*, **15**, 46-66 (1985).
- 56) Okada, R. D., Leppo, J. A., Boucher, C. A. & Pohost, G. M.: Myocardial kinetics of thallium-201 after dipyridamole infusion in normal canine myocardium and in myocardium distal to a stenosis. *J. Clin. Invest.*, **60**, 199-209 (1982).
- 57) 伏見尚子: 糖尿病性心筋症の検討 - 主として細小血管障害と神経障害を中心として -. *糖尿病*, **26**, 1316-1317 (1983).
- 58) 横田邦信・斉藤宣彦・阿部正和・高木啓三・古里征国・山下 広・石川栄世: 糖尿病ヒト心筋内微小血管床構築の走査電子顕微鏡的観察 - 血管鑄型法を用いて, *糖尿病*, **27**, 549-551 (1984).
- 59) 望月正武・小笹春樹・石川貞一郎・阿部正和: 実験的糖尿病ラットの心機能の心筋微小循環の検討. *糖尿病*, **26**, 1317-1319 (1983).
- 60) Factor, S. M., Minase, T., Cho, S., Domnitz, R. & Sonnenblick, E. H.: Microvascular spasm in the cardiomyopathic syrian hamster: A preventable cause of focal myocardial necrosis. *Circulation*, **66**, 342-354 (1982).

A Study of Preclinical Myocardial Damage in Diabetes Mellitus: Special Evaluation using Exercise Thallium-201 Myocardial Scintigraphy Sumio Mizuno, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — J. Jusen Med. Soc., 95, 384—398 (1986)

Key words: diabetic cardiomyopathy, exercise Tl-201 scintigraphy, perfusion defect, washout rate, coronary microcirculation.

Abstract

The present study was attempted to detect the preclinical myocardial damage in patients with diabetes mellitus and to clarify its pathogenesis. The exercise thallium-201 (Tl-201) scintigraphy by bicycle ergometer was performed in 61 diabetics with negative Master's stress test and with no hypertension. The scintigrams were evaluated by visual and circumferential profile analysis. In addition, mechanocardiography (MCG) and functional tests of the autonomic nerves were done. Coronary angiography and left ventriculography (LVG) were performed in 22 patients having cardiac symptoms. Of 61 patients, 20 (32.8%) showed perfusion defects in the scintigram (positive cases), consisting of 5 with stress-induced defect and 15 with fixed defect. The scintigrams in 41 patients showed normal perfusion of thallium (negative cases). The positive cases had more severe diabetic complications and longer duration of diabetes compared with the negative cases. The positive cases were incident to the treatment with insulin or oral drugs. Both systolic time intervals (STIs) in MCG and coefficients of variation of heart rate (CV) decreased in the diabetics, particularly in the positive cases. However, the decrement of STIs and CV was not significantly different in quantity between positive and negative cases; results therefore suggest that these two parameters may not correlate directly with the perfusion defects on Tl-201 scintigraphy. Twenty-two patients, 9 positive and 13 negative cases, had undergone cardiac catheterization, and showed normal coronary angiograms. On hemodynamic study, an ejection fraction decreased more in the positive cases than in the negative cases. The 13 negative cases showed normal wall motion in the LVG. Seven of the 9 positive cases, however, showed local hypokinetic wall motion. Abnormalities of the LVG corresponded to findings of the scintigram, i. e., perfusion defects or decrement of washout rate. On circumferential profile analysis, the mean washout rate of the whole heart decreased only in the positive cases. These results suggest that some diabetics may have myocardial damage, so-called diabetic cardiomyopathy, in a stage during which time the disease is not clinically manifest. There is also a consideration in such cases that the damage tends to locate in a demarcated fashion in some, but to extend diffusely on the whole heart in others. The disturbance of coronary microcirculation may be implicated in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy, for which detection the exercise thallium-201 scintigraphy is useful.