

日本財団補助金による

1999年度日中医学協力事業報告書

—調査・共同研究に対する助成—

2000年5月 / 日

財団法人 日中医学協会

理事長 中島章殿

研究代表者氏名 河盛隆造 
所属機関名 順天堂大学医学部内科学
職名 教授 年齢 57 才
所在地 〒113-8421 文京区本郷2-1-1
電話 03(3813)3111 内線 3560

1. 研究課題

Impaired Glucose Tolerance (IGT) にみる動脈硬化症退縮研究
—糖尿病予備軍に対するライフスタイル介入・日本中国共同試馬—
Japan-China Joint Study on Atherosclerosis Regression in IGT- Intervention
on Life Style.

2. 研究期間 自 1999 年 4 月 1 日 ~ 至 2000 年 3 月 15 日

3. 研究組織

日本側研究者氏名 河盛隆造 (57才)
所属機関 順天堂大学医学部内科 職名 教授
中国側研究者氏名 呂 麗和 (66才)
所属機関 北京中医药大学 職名 教授

4. 研究報告

別添書式を参考に、報告本文4000字以上で作成して下さい (枚数自由・ワープロ使用)

研究成果の発表予定がある場合は発表原稿・抄録集等を添付して下さい。

論文発表に当っては、日中医学協会助成事業—日本財団補助金による旨を明記して下さい。

Impaired Glucose tolerance (IGT) にみる動脈硬化症退縮研究

—糖尿病予備軍に対するライフスタイル介入、日本中国共同試験—

順天堂大学医学部内科学 河盛隆造

研究目的

本邦の糖尿病患者数は700万以上であり、中国では3400万にも及ぶ。糖尿病予備軍と捉えられている IGT（経口ブドウ糖負荷試験が Impaired Glucose tolerance (IGT) の範疇に入る例）は、疫学的に糖尿病性細小血管合併症の発症率が極めて低いことが知られている。一方虚血性心疾患死、脳血管障害死が多いことが知られている。

本研究の目的は、日本および中国において同一の手法を用いて、IGT から糖尿病への進展阻止と動脈硬化症進行阻止が可能であるか否かを検索することとした。

研究方法

1999年は本研究の初年であり、中国における IGT の特性が日本人 IGT と相違があるか、と IGT 症例では頸動脈硬化症が進展しているか否かを、検索せんとした。

1) IGT におけるインスリン分泌動態の検索

中国人 IGT 82例（男性60例、女性22例、平均年齢54歳（39歳—70歳）に75gOGTTを行い、負荷前、負荷後30分、60分、120分、の血清インスリン値を radioimmunoassay にて計測した。

2) 動脈硬化症進展度の定量化；頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT ; intimal and medial complex thickness) の測定；

Bモードエコー法により測定した。具体的には、7.5-10.0MHzのリニア型パルスエコープローブを有する高解像度超音波断層装置を用いた。被検者は仰臥位または坐位にして左右の総頸動脈を描出し、縦断面で前斜位・側面・後斜位の3方向から、IMTで最も肥厚している部位とその前後1cmの3ポイントの平均を求めた。左右の総頸動脈の各3方向の合計6方向の平均肥厚度のうち、最大値を各々の症例におけるIMTとした。

研究結果

1) IGT におけるインスリン分泌動態の検索

75gOGTT時、負荷後60分、あるいは120分の血清インスリン値が50 μ U/ml以上であった例は82例中、39例であった。インスリン値が高い群では、インスリン値が低い群に比し、BMIが大(25.3 \pm 1.9 vs 22.1 \pm 2.3)、拡張期血圧が高い(81 \pm 7 vs 72 \pm 7 mmHg)、血中中性脂肪が高い(228 \pm 101 vs 153 \pm 60 mg/dl)ことが判明した。

2) IGT における頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT)

年齢別にみたIMTの平均値はIGT群において、健常人に比し厚い傾向を示した。一方、IGT群のIMTは糖尿病群のIMTに比し、有意差なく厚かった。さらに、IGT群をインスリン値の高低で前述の2群に分け比較したところ、インスリン値が高かった群の平均IMTは1.03 \pm 0.04 mmであり、インスリン値が低かった群の0.89 \pm 0.05mmに比し、有意に厚かった。

以上の検索により、中国人のIGTにおいて、遅延過剰インスリン分泌を呈しているにもかかわらず、血糖応答が異常である、すなわち、インスリン抵抗性である例では、頸動脈硬化症が既に発症・進展していることが証明された。かかる例に対しては、ライフスタイルの改善により、糖尿病への進展阻止、ならびに動脈硬化症の進展阻止が

なされるべきであることが強く示唆された。

考察

頸動脈は大動脈、大動脈とともに動脈硬化の好発部位であり、Bモードエコー法で求めた頸動脈のIMTが動脈硬化症の進展度の定量的指標として有用であることがわかっている。頸動脈病変は虚血性脳血管障害と密接に結び付いているため病変診断の価値は高く、頸動脈エコー法は脳梗塞のうち、脳血栓症、特にアテローム血栓性脳梗塞の場合に最も診断的価値が高く、無症候性多発性脳梗塞の原因としての頸動脈病変の意義は大きい。また、内頸動脈閉塞症により前頭葉の低灌流が起こり痴呆様症状が起こるといわれており、何らかの局所症状を伴った多発性脳梗塞の場合、本検査は有用と考えられる。また頸動脈病変は虚血性脳血管疾患だけでなく虚血性心疾患や末梢動脈閉塞性疾患の発症とも相関していることがわかっており、無症候性の虚血性心疾患や末梢動脈閉塞性疾患を予想する指標ともなりうる。このように頸動脈エコーによる動脈硬化の評価は全身の動脈硬化の指標となる。

筆者等は、既に健常者120例と糖尿病患者800例のIMTを測定した(1)。健常者では加齢と共に増加するものの1.1mmを越えることはないことより、正常範囲は1.1mm以下としている。糖尿病患者約1000名では20才代から80才代まで、各年代ごとの健常者に比べ有意にIMTが増加した。ことに、20~40才代の糖尿病患者のIMTは、健常者50~70才代と同等であり、20~30年早く動脈硬化が糖尿病患者において進展していることを認めた。肥満や高脂血症を全く認めないインスリン依存型糖尿病患者でIMTが顕著に厚いこと(2)、頭部MRI検索ラクナ梗塞巣を有する例の大多数でIMTが1.3mm以上であること、冠動脈造影をおこなった糖尿病患者90例で狭窄枝数が増加する程、平均IMTが大となることなどを認めた(3)。成人発症型インスリン非依存型糖尿病(2型糖尿病)多数例における経年的観察の結果、IMTの変化率は非HDLコレステロール値とHbA1c値に大きく依存することが判明した。

一方、OGTT境界型160例においても糖尿病患者と差がない程度の動脈硬化を呈していることを認めた(4)。とくに肥満などを合併しているものは、糖尿病性細小血管合併症は発症しないが、動脈硬化症はすでに発症・進展していたことから、これらの症例を血糖応答曲線およびインスリン分泌動態の面から解析したところ、2時間値の血糖値が高いほど、インスリン値が高い(1, 2時間平均値約 $100\mu\text{U/ml}$)ほどIMTが肥厚していることが判明した(3)。インスリン値が高い2群では、インスリン値が低い2群に比し、BMIが大(血糖値高値、血糖値低値; 25.0 ± 2.2 , 25.3 ± 2.1 vs 22.6 ± 2.5 , 22.3 ± 2.9)、拡張期血圧が高い(84 ± 9 , 83 ± 9 vs 74 ± 9 , 75 ± 6 mmHg)、血中中性脂肪が高い(245 ± 157 , 215 ± 198 vs 140 ± 59 , 160 ± 154 mg/dl)ことがわかった。以上のように、糖尿病予備軍のなかでインスリン抵抗性を呈しているものは、動脈硬化症がすでに発症・進展しているといえる。

また、IMTは心血管事故の予測パラメーターとして繁用され始めている。例えば、O'Learyらは心血管障害を有さない、65才以上、4476名のIMTを計測し、以降7年弱追跡した(5)。その結果、IMTが既に厚い例では観察中に高頻度に心血管事故が発症した。

この様にBモードエコーによるIMTの測定は、動脈硬化症の早期発見、進展度の経時的観察に有用であることが広く認識されてきたが、測定にあたっては慎重な対応が必須である。熟練した医師や技師が十分時間をかけて、前回計測部と同部位を描出し、ノギスで正確に測定すべきである。胆嚢ポリープのサイズを計測するのと同様に扱うと、誤った結論を導き兼ねない。

以上、現段階では動脈硬化症を根本的に治療することは困難であり、糖尿病状態に進展してからだけでなく境界型糖尿病の段階から、より早期に動脈硬化を診断し進展の予防や動脈硬化の危険因子を是正していくことが重要である。

まとめ

初年に解明しえたことは、1) 中国においても、日本と同様 Impaired Glucose Tolerance を呈する人々のうち、インスリン抵抗性を示すと捉えられた例では、既に

動脈硬化症の進行が始まっていることが証明された。2) BモードエコーによるIMTの測定の精度を本邦と中国で一致させることができた。3) これらを対象とした介入試験を開始することのfeasibilityが証明できた。

引用文献

- (1) Kawamori R et. al; Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. ; Diabetes Care 15;1290-1294, 1992
- (2) Yamasaki Y et al. ; Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM monitoring by ultrasound (high resolution B-mode imaging. Diabetes 43;634-639, 1994
- (3) Kawamori R; Asymptomatic hyperglycemia and early atherosclerosis changes; Diab Res Clin Pract 40; S35-S42, 1998
- (4) Yamasaki Y et al. ; Asymptomatic hyperglycemic is associated with increased intimal plus medial thickness of carotid artery, Diabetologia 38;585-591, 1995
- (5) O'Leary, DH, et al; Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults; The New England Journal of Medicine 340 : 14-22, 1999