



Title	糖尿病患者における動脈硬化の検索：超音波断層法による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の定量評価
Author(s)	松島，洋之
Citation	大阪大学，1995，博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39316">https://hdl.handle.net/11094/39316</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	まつ 松 しま 島 ひろ 洋 ゆき 之
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 6 3 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 月 1 1 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	糖尿病患者における動脈硬化の検索 —超音波断層法による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の定量評価—
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌 田 武 信 (副査) 教 授 松 沢 佑 次      教 授 西 村 恒 彦

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

糖尿病性大血管合併症は患者の予後を直接左右するため、これを評価、予防することは臨床上重要な意味を持つが、その早期病変の定量的非侵襲的評価は未だ、確立していない。高解像度超音波断層法は、動脈硬化の主病巣である内膜中膜複合体の肥厚度を定量評価しえ、早期の動脈硬化の非侵襲的定量化が可能と考えられる。本法を用い、糖尿病患者の頸動脈壁肥厚度を計測し、糖尿病性大血管合併症の非侵襲的定量的評価法としての有用性を検討し、さらにその危険因子を明らかにせんとした。

### 〔対象・方法〕

高脂血症および高血圧を有さない非糖尿病患者 104 名 (7~76 歳, 男性 70 名, 女性 34 名), インスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者 130 名 (4~73 歳, 男性 50 名, 女性 80 名), インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者 566 名 (15~86 歳, 男性 324 名, 女性 242 名), 二次性糖尿病患者 14 名 (32~67 歳, 男性 11 名, 女性 3 名) の計 814 名で比較検討した。

- 1) 動脈硬化の定量評価法として、高解像度超音波断層装置及び、7.5MHz のプローブを使用し、頸動脈を描出、ポラロイドカメラで記録した。写真に描出された内膜中膜複合体 (intimal and medial complex) の最大肥厚部とその前後 1cm の計 3 ポイントの肥厚度をノギスにより計測、平均肥厚度 (以下 avgIMC と略す) を算出した。
- 2) 臨床症状を有さない 50~60 歳代の糖尿病患者 43 名に頭部 MRI を施行し、T<sub>2</sub> 強調画像で高信号領域の有無を検索し、7mm 以上の高信号領域を 2 つ以上有する者を脳梗塞有とした。また、心電図、冠動脈造影、病歴より虚血性心疾患の有無を検討した。
- 3) avgIMC を従属変数、性別、年齢、喫煙歴、糖尿病罹病期間、HbA<sub>1c</sub>、血清脂質値、血圧値を説明因子として重回帰分析を行った。なお性別の有意性の判定は数量化 I 類を用い、喫煙歴は本数×喫煙年数で求めた。
- 4) 50~60 歳代の糖尿病患者を対象に、avgIMC と細小血管合併症との関連性を検索した。腎症は 2 回以上の測定値を平均し求めた尿中微量アルブミンで、一日排泄量 30mg/dl 以下を正常群、31~300mg/dl を尿中微量アルブミ

ン陽性群, 301mg/dl 以上を顕性尿蛋白陽性群に分けた。網膜症は異常なし (NDR), 単純性 (SDR), 前増殖性 (PrePDR), 増殖性 (PDR) に分け, 自律神経症は  $CV_{R-R}$  2.5 % 以上を正常群, 2.5 % 未満を神経症群に分類し, 病期別の avgIMC を求めた。

- 5) 2年以上, 最長3年半にわたり avgIMC を観察し得た194名について, avgIMC の年平均進展率 (mm/yr) を求め, avgIMC の進展に関する危険因子を重回帰分析より抽出した。

データは平均 $\pm$ SDで示し, 有意差の検定は Student の  $t$ -test 及びカイ二乗検定を用いた。

#### 〔成績〕

- 1) 健常者では年齢と共に avgIMC は増加し, 20歳未満 ( $n = 17$ )  $0.43 \pm 0.06$ mm から50歳代 ( $n = 13$ )  $0.87 \pm 0.09$ mm まで有意に増加した。健常者では avgIMC が1.1mm を越えるものはなかった。糖尿病患者では, 健常者に比し, 若年者から70歳代まで有意に ( $p < 0.005 \sim 0.025$ ) 肥厚度が増加した。
- 2) 無症候性脳梗塞を認める群 ( $n = 22$ ) の avgIMC は  $1.64 \pm 0.48$ mm であり, 認めない群 ( $n = 21$ ) の  $1.16 \pm 0.21$ mm に比し有意に ( $p < 0.005$ ) 大であった。心電図で異常所見を認めない群 ( $n = 254$ ) の avgIMC は  $1.23 \pm 0.32$ mm であるのに比し, 負荷心電図陽性所見, 狭心症あるいは陳旧性心筋梗塞を有する群 ( $n = 66$ ) では  $1.61 \pm 0.51$ mm と有意に ( $p < 0.005$ ) 大であった。
- 3) 尿中微量アルブミン一日排泄量の正常群の avgIMC は  $1.11 \pm 0.23$ mm, 陽性群  $1.35 \pm 0.37$ mm, 顕性尿蛋白群  $1.52 \pm 0.45$ mm と病期の進展と共に有意に avgIMC が増加した。NDR 群の avgIMC  $1.26 \pm 0.37$ mm に比し, SDR 群  $1.39 \pm 0.42$ mm, PDR 群  $1.40 \pm 0.41$ mm と有意に高値を示した。 $CV_{R-R}$  2.5 % 以上の avgIMC  $1.12 \pm 0.23$ mm に比し,  $CV_{R-R}$  2.5 % 未満の avgIMC  $1.31 \pm 0.33$ mm と有意に大であった。
- 4) NIDDM 患者566名における重回帰分析の結果, 各説明因子のなかで年齢, nonHDL-コレステロール, 喫煙歴, 糖尿病罹病期間, 収縮期血圧, 低HDL-コレステロールに関連性を認めた。30歳以下の IDDM 患者114名の同様の解析では, 年齢, 糖尿病罹病期間, HbA<sub>1c</sub> のみに関連性を認めた。
- 5) avgIMC の年平均進展率と HbA<sub>1c</sub> および収縮期血圧との間に有意の正の相関を認めた。HbA<sub>1c</sub> 値が7.5 % 以下の症例の年平均進展率は  $0.0085 \pm 0.0551$ mm/yr と動脈硬化の進展が軽微であるのに対し, HbA<sub>1c</sub> 値が9.0 % 以上の症例の avgIMC の年平均進展率は  $0.0826 \pm 0.0529$ mm/yr と有意に ( $p < 0.005$ ) 動脈硬化の進展を認めた。

#### 〔総括〕

- 1) 糖尿病患者では健常者に比し, いずれの年齢群においても有意に avgIMC が大であった。
- 2) avgIMC と無症候性脳梗塞, 虚血性心疾患の間には有意な相関を認めた。
- 3) 糖尿病性細小血管合併症の進展した群では avgIMC が有意に大であった。
- 4) NIDDM 患者群では動脈硬化の危険因子として年齢, 高脂血症, 糖尿病罹病期間, 高血圧, 喫煙を認め, 若年 IDDM 患者群では年齢, 糖尿病罹病期間, HbA<sub>1c</sub> を認めた。
- 5) 2年半の追跡調査において, avgIMC の変化に影響をおよぼす要因として HbA<sub>1c</sub>, 収縮期血圧を認め, 動脈硬化の進展が糖尿病治療により抑制される可能性を認めた。

以上, 超音波断層法により糖尿病における動脈硬化病変の早期の非侵襲的定量評価が可能となった。さらに, cross-sectional & follow-up study により, 代謝異常が動脈硬化を進展させる事実を認め, 厳格な血糖制御によりその進展が遅延する可能性が示された。

### 論文審査の結果の要旨

動脈硬化としての糖尿病性大血管合併症は, 患者の予後を直接左右するため, これを評価, 予防することは臨床上重要な意味を持つが, その早期病変の非侵襲的定量評価法は未だ確立していない。

今回の検討で, 高解像度超音波断層法を用い, 動脈硬化の主病巣である内膜中膜複合体の肥厚度を計測することにより,

動脈硬化の非侵襲的定量評価を成し得、その計測値と無症候性脳梗塞、心電図異常の頻度との間に高い相関を認め、その有用性を確立し得た。

さらに、NIDDM 患者における動脈硬化の危険因子として年齢、高脂血症、糖尿病罹病期間、高血圧、喫煙を認め、若年 IDDM 患者では年齢、糖尿病罹病期間、HbA<sub>1c</sub> を認めた。2年から3年半にわたる追跡調査により、頸部動脈硬化の進展に影響をおよぼす要因として、HbA<sub>1c</sub>、収縮期血圧を認め、動脈硬化の進展が糖尿病治療により制御される可能性を示唆している。

本研究は、超音波断層法により糖尿病患者における動脈硬化病変の早期の非侵襲的定量評価を可能とし、さらに、cross-sectional & follow-up study により、代謝異常が動脈硬化を進展させる事実を認め、厳格な血糖制御によりその進展が遅延する可能性を示した点で臨床上、非常に有用であり、学位に値すると判断する。