

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500847

研究課題名(和文) 糖尿病患者の動脈硬化症発症進展における新規予測因子に関する検討

研究課題名(英文) Studies on novel predicting factor for atherosclerosis in patients with diabetes

## 研究代表者

鈴木 浩明 (Suzuki, Hiroaki)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：40344890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病患者の動脈硬化病変を予測する因子を、冠動脈CTもしくは頸動脈最大内膜中膜複合体厚(max-IMT)を指標に検討した。既存のリスクスコアにmax-IMTを加える事により、冠動脈CTでの冠動脈狭窄の予測能を有意に改善することが明らかとなった。また、MDA-LDLおよびその関連指標は、糖尿病患者の冠動脈狭窄度および冠動脈狭窄病変の頻度と有意に関連した。

研究成果の概要(英文)：Diabetic macroangiopathy is a common cause of mortality in patients with diabetes. Predicting diabetic macroangiopathy is important for personalized treatment. We studied novel predicting factors for atherosclerosis in patients with diabetes using coronary computed tomography angiography (CCTA) and carotid maximum intima-media thickness (max-IMT). We showed that max-IMT and MDA-LDL-related variables are useful predictors for coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes.

研究分野：内分泌代謝内科学

キーワード：2型糖尿病 冠動脈疾患 内膜中膜複合体厚 冠動脈CT

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は大血管合併症の発症頻度が、健常人の3~4倍と高い。糖尿病大血管症の危険因子としては、性別や加齢などの介入不能な危険因子と喫煙、高血糖、脂質異常症、高血圧などの介入可能な危険因子がある。数々の大規模臨床試験の結果から、早期からのこれらの介入可能な危険因子の包括的な管理が、2型糖尿病患者の心血管イベント発症・死亡を有意に抑制させることが報告されている。しかし、これらの大規模臨床試験で厳格な介入を行っても、心血管イベントの抑制は良くても50%であり、現在でも多くの2型糖尿病患者が心血管イベントを発症している。これは、境界型の段階から動脈硬化は進行することや、糖尿病と診断され治療が開始されるまでにタイムラグがあること、リスク管理の達成度合い、動脈硬化進展への各リスクの寄与度、知られていないかもしくは考慮されていない危険因子の存在、遺伝因子などに個人差があるためと考えられる。

心血管疾患発症リスク因子やそれを組み合わせたリスクスコアは、冠動脈疾患の将来の発症を予測に有用であるが、現時点の動脈硬化の程度を反映するものではない。現時点の動脈硬化の程度を予測できれば、テーラーメイドの診療につなげることができる。

心肺運動機能は心血管疾患の独立した危険因子であること、心肺運動機能と心血管疾患発症に負の関連が認められることが報告されている。しかし、2型糖尿病における心肺運動機能と心血管疾患発症については報告がない。また、運動療法を行うことで心肺運動機能が向上した場合、糖尿病患者の心血管イベント発症リスクの低減が図れるかどうかについても明らかではない。また、心肺運動機能の向上が糖脂質代謝や血圧に好影響を与えることはよく知られた事実であるが、心肺運動機能の向上がこれらのリスク因子とは独立した心血管疾患予防効果を有するメカニズムは不明である。

2. 研究の目的

本研究は、糖尿病の大血管合併症の発症進展に関わる新しい因子について明らかにし、2型糖尿病患者の大血管症発症の早期診断・治療に結びつけることを目的とした。

3. 研究の方法

筑波大学附属病院通院中の糖尿病患者を対象にした。研究については筑波大学附属病院倫理審査委員会で承認を受けた。

(1) 2型糖尿病患者の冠動脈病変を予測する臨床指標の検討

我々は、冠動脈CTを行った冠動脈疾患の既往のない2型糖尿病患者116名を対象に、冠動脈CTにおける50%以上の狭窄病変をエンドポイントに、リスクスコアと頸動脈内中膜複合体厚(IMT)による冠動脈狭窄(内径の50%以上の狭窄)の予測について検討した。

また、これらの患者のうち、MDA-LDLを測定していた36名について、MDA-LDLおよびMDA-LDL関連指標と冠動脈病変との関連について検討した。

(2) 2型糖尿病患者の動脈硬化と心肺機能  
2型糖尿病患者で心血管疾患のない患者25名を対象に心肺運動負荷試験を行い、頸動脈最大IMTと心肺運動機能との関連について検討した。

(3) 2型糖尿病患者の動脈硬化と骨格筋細胞内脂肪蓄積および肝細胞内脂肪蓄積  
インスリン治療を行っていない2型糖尿病患者14名にMRSによる骨格筋内脂肪(IMCL)および肝細胞内脂肪(肝TG)、頸動脈最大IMTを測定し、関連について検討した。

4. 研究成果

(1) 2型糖尿病患者の冠動脈病変を予測する臨床指標の検討

Framingham risk score (FRS)、UKPDSリスクエンジン(UKPDS)、Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC)は、単独でも冠動脈病変の頻度と有意に関連していた(図1)。しかし、これらのリスクスコア単独に比べてリスクスコアに頸動脈最大IMTを加えて評価することで、冠動脈CTで評価した冠動脈狭窄の予測能が向上することが示された(図2, 表1, 表2)。

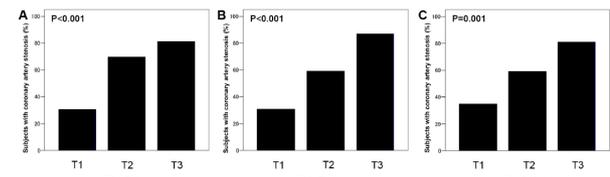


図1. FRS (A)、UKPDS (B)、JALS-ECC (C) のスコアの3分位と冠動脈狭窄の頻度

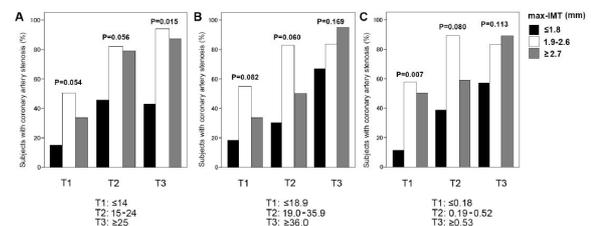


図2. FRS (A)、UKPDS (B)、JALS-ECC (C) のスコア3分位に頸動脈最大IMT3分位を加えた場合の冠動脈狭窄の頻度

	Max-IMT	P-value	Max-IMT ≥ 1.9	P-value	Mean IMT	P-value	Mean IMT ≥ 0.9	P-value
IDI (%) (95% CI)								
FRS	5.4 (0.6-10.1)	0.026	9.3 (3.4-15.3)	0.002	0.4 (-1.2-2.0)	0.603	2.7 (-0.1-5.9)	0.102
UKPDS	2.6 (-0.1-5.8)	0.121	6.8 (2.1-11.5)	0.005	0.02 (-0.5-0.6)	0.931	0.9 (-0.9-2.6)	0.327
JALS	4.9 (0.6-9.2)	0.024	8.7 (3.2-14.2)	0.002	-0.2 (-0.4-0.7)	0.580	1.0 (-0.7-2.8)	0.261

表1. 各リスクスコアにIMT関連指標を加えた場合のIntegrated discrimination improvement (IDI)

Original Risk Category	Reclassification		
	Low Risk	Intermediate Risk number of participants	High Risk
<b>FRS</b>			
Participants without CAS			
Low Risk	6	3	0
Intermediate Risk	13	8	4
High Risk	0	6	8
Participants with CAS			
Low Risk	1	1	0
Intermediate Risk	2	7	11
High Risk	0	5	41
NRI (%) (95% CI)	32.4 (8.0-56.7) ( <i>P</i> =0.009)		
<b>UKPDS</b>			
Participants without CAS			
Low Risk	9	3	0
Intermediate Risk	11	9	5
High Risk	0	3	8
Participants with CAS			
Low Risk	2	2	0
Intermediate Risk	3	9	8
High Risk	0	2	42
NRI (%) (95% CI)	19.9 (-2.3-42.0) ( <i>P</i> =0.079)		
<b>JALS</b>			
Participants without CAS			
Low Risk	0	0	0
Intermediate Risk	23	13	3
High Risk	0	2	7
Participants with CAS			
Low Risk	0	0	0
Intermediate Risk	4	17	12
High Risk	0	4	31
NRI (%) (95% CI)	51.7 (26.6-76.9) ( <i>P</i> <0.001)		

表 2. 各リスクスコアに IMT 関連指標を加えた場合の Net Reclassification index

酸化 LDL の一種である MDA-LDL およびその関連指標は、2 型糖尿病患者の冠動脈狭窄度および冠動脈狭窄病変の頻度と有意に関連した(図 3、表 3)。また、この関連は、MDA-LDL 単独よりも、MDA-LDL/LDL-C 比もしくは (MDA-LDL/LDL-C)/HDL-C 比の方が関連が強かった(表 4、図 4)。

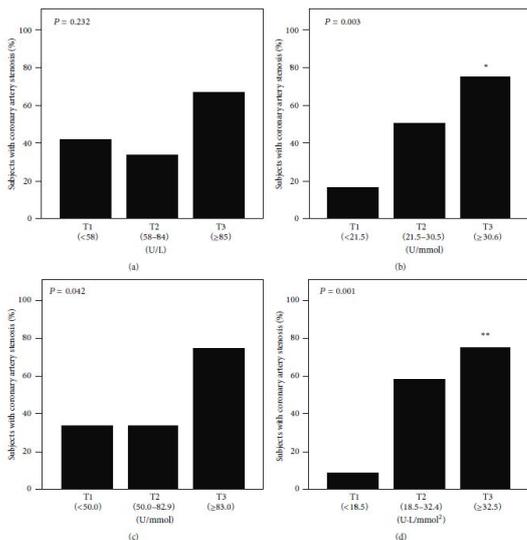


図 3. MDA-LDL (a)、MDA-LDL/LDL (b)、MDA-LDL/HDL(c)、(MDA-LDL/LDL)/LDL (d)の 3 分位毎の冠動脈狭窄の頻度

	Degrees of coronary artery stenosis				<i>P</i> value
	<25% <i>n</i> = 11	25-50% <i>n</i> = 8	50-75% <i>n</i> = 5	75% <i>n</i> = 12	
MDA-LDL (U/L)	81 ± 46	55 ± 26	75 ± 29	101 ± 64	0.236
MDA-LDL/LDL-C (U/mmol)	26.3 ± 10.7	19.2 ± 13.7	28.1 ± 11.0	34.9 ± 11.2	0.044
MDA-LDL/HDL-C (U/mmol)	76.4 ± 54.0	46.5 ± 23.0	69.3 ± 24.3	113.2 ± 85.0	0.116
(MDA-LDL/LDL-C)/HDL-C (U/L/mmol²)	24.6 ± 13.6	16.9 ± 13.8	26.5 ± 9.5	38.6 ± 15.9	0.013

表 3. MDA-LDL 関連指標と冠動脈狭窄度

	AUCROC (95% CI)	<i>P</i> value
MDA-LDL	0.675 (0.496, 0.854)	0.073
MDA-LDL/LDL-C	0.765 (0.602, 0.927)	0.007
MDA-LDL/HDL-C	0.752 (0.592, 0.913)	0.010
(MDA-LDL/LDL-C)/HDL-C	0.799 (0.643, 0.955)	0.002

表 4. MDA-LDL 関連指標の冠動脈病変予測に関する ROC 解析

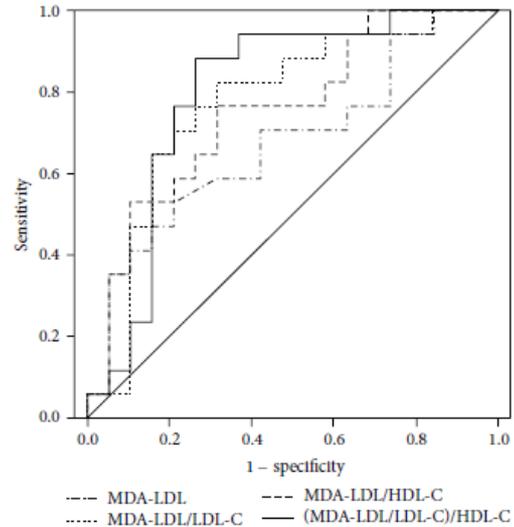


図 4. MDA-LDL 関連指標の冠動脈病変予測に関する ROC 曲線

(2) 2 型糖尿病患者の動脈硬化と心肺機能対象となったのは 25 名で、平均年齢は 52.9 ± 13.4 歳、糖尿病罹病期間 8.6 ± 8.6 年、早朝空腹時血糖 129.8 ± 47.9mg/dl、HbA1c 10.8 ± 3.1%、総コレステロール 188.2 ± 24.9mg/dl、トリグリセライド 136.3 ± 56.2mg/dl、HDL-C 45.9 ± 15.8mg/dl、LDL-C 118.6 ± 22.0mg/dl、max-IMT 1.56 ± 0.67mm、%Peak V02 72.9 ± 14.1%、Peak V02 体重比 9.3 ± 1.2 であった。max-IMT との相関 (Spearman の順位相関係数) は、%Peak V02 で相関係数 0.266 (*P*=0.199)、Peak V02 体重比で相関係数 -0.181 (*P*=0.386) と、心肺運動機能と頸動脈最大 IMT には有意な相関を認めなかった。これは、糖尿病の動脈硬化の進展には、心肺運動機能以外の要因も大きく関わっている可能性を示唆している。ただし、横断研究であり、年齢の影響が調整されておらず、さらに症例数を増やして検討していく必要がある。

(3) 2 型糖尿病患者の動脈硬化と骨格筋細胞内脂肪蓄積および肝細胞内脂肪蓄積対象者は 14 名で、平均年齢は 48.7 ± 11.6 歳、糖尿病罹病期間 7.5 ± 6.7 年、早朝空腹時血糖 149.8 ± 31.2mg/dl、HbA1c 9.0 ± 1.8%、総コレステロール 202.3 ± 45.0mg/dl、トリグリセライド 230.2 ± 141.2mg/dl、HDL-C 39.1 ± 6.4mg/dl、LDL-C 127.0 ± 42.4mg/dl、max-IMT 1.59 ± 0.77mm、プラークスコア

3.96±4.3mm、ヒラメ筋 IMCL 16.6±9.6、前頸骨筋 IMCL 2.10±1.36、肝 TG 0.248±0.219 であった。

頸動脈最大 IMT 値との相関は、ヒラメ筋 IMCL、前頸骨筋 IMCL、肝 TG で、各々、相関係数-0.011 (P=0.971), -0.205 (0.481), -0.625 (0.017) と、頸動脈最大 IMT 値と肝 TG 値に有意な負の相関を認めた。最大 IMT と肝 TG 値の負の相関は仮説とは反対の結果であったが、本研究は少数例の横断研究であり、糖尿病入院患者を対象としたため、患者の選択バイアスが影響した可能性がある。このため、さらに症例数を重ねていく必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Kodama S, Heianza Y, Saito K, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yahagi N, Yagyu H, Sone H, Shimano H. Circulating malondialdehyde-modified LDL-related variables and coronary artery stenosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:507245. 査読有 doi: 10.1155/2015/507245

Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Ishizu T, Kodama S, Heianza Y, Saito K, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yahagi N, Sone H, Shimano H. Comparison of the Framingham risk score, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine, Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC) and maximum carotid intima-media thickness for predicting coronary artery stenosis in patients with asymptomatic type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(8):799-815. 査読有 doi.org/10.5551/jat.20487

〔学会発表〕(計 4 件)

藤原和哉, 鈴木浩明, 佐藤明, 石津智子, 平安座依子, 児玉暁, 高橋昭光, 小林和人, 矢藤繁, 矢作直也, 野牛宏晃, 曾根博仁, 島野仁. 2 型糖尿病患者における MDA-LDL を用いた脂質指標の冠動脈狭窄病変予測能の検討. 第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2013 年 7 月, 東京

Kazuya Fujihara, Hiroaki Suzuki, Akira Sato, Satoru Kodama, Yoriko Heianza, Tomoko Ishizu, Kazumi Saito, Hitoshi Iwasaki, Kazuto Kobayashi, Sigeru Yatoh, Akimitsu Takahashi, Nobuhiro

Yamada, Hirohito Sone, Hitoshi Shimano. Comparison of Framingham risk score, UKPDS risk engine, maximum-IMT, and LDL-C/HDL-C ratio for predicting coronary plaque in asymptomatic patients with type 2 diabetes. 48th EASD annual meeting, Berlin, Germany, 2012

Kazuya Fujihara, Hiroaki Suzuki, Akira Sato, Tomoko Ishizu, Yoriko Heianza, Satoru Kodama, Kazumi Saito, Kazuto Kobayashi, Shigeru Yatoh, Akimitsu Takahashi, Naoya Yahagi, Nobuhiro Yamada, Hirohito Sone, Hitoshi Shimano. Comparison of Framingham Risk Score, UKPDS Risk Engine, JALS-ECC, and maximum-IMT for predicting coronary stenosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes. 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2012 年 7 月, 福岡

藤原和哉, 鈴木浩明, 佐藤明, 大崎芳典, 尾本美代子, 豊島晶子, 平安座依子, 児玉暁, 斎藤和美, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 山田信博, 曾根博仁, 島野仁. フラミンガムリスクスコア、UKPDS リスクエンジン、max-IMT、LDL/HDL 比による冠動脈病変予測能に関する検討. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012 年 5 月, 横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.u-tsukuba-endocrinology.jp/>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 浩明 (SUZUKI, HIROAKI)  
筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：40344890

(2)研究分担者

小林 和人 (KOBAYASHI, KAZUTO)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：30455935

矢藤 繁 (YATOH, SHIGERU)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：50451703

高橋 昭光 (TAKAHASHI, AKIMITSU)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：70344893

(3)連携研究者

( )

研究者番号：