

冠動脈硬化病変における糖代謝異常およびインスリン抵抗性の意義: 半定量的冠動脈造影による検討

Involvement of Glucose Metabolism Abnormalities and Insulin Resistance in Atherosclerotic Coronary Artery Disease: Semiquantitative Coronary Angiography Study

曳田 信一
土橋 和文
中田 智明
浦 信行
島本 和明

Nobuichi HIKITA, MD
Kazufumi TSUCHIHASHI, MD, FJCC
Tomoaki NAKATA, MD
Nobuyuki URA, MD
Kazuaki SHIMAMOTO, MD, FJCC

Abstract

Insulin resistance is known to be important in the aggravation of established coronary risk factors, but it is unclear whether insulin resistance might cause coronary artery disease as diabetes mellitus. To evaluate the relationship between insulin resistance and coronary atherosclerosis, the angiographic semiquantitative score of coronary atherosclerosis was investigated in 216 patients (175 males, 41 females) with coronary artery disease and the varying degrees of glucose metabolism including insulin resistance. Insulin resistance was estimated by plasma insulin level at 120 min after the 75g oral glucose tolerance test. Patients were divided into 3 groups according to the levels of glucose metabolism: 37 patients with treated diabetes mellitus, 48 with glucose intolerance and non-treated diabetes, and 131 with normal glucose tolerance.

Multivessel disease was more frequently seen in the treated diabetes group (67.6%) than in the glucose intolerance and non-treated diabetes groups (43.8%) and in the normal glucose tolerance group (40.5%). The severity of coronary artery stenosis (8.5 ± 3.9 vs 7.6 ± 3.7 vs 6.6 ± 3.7) and calcification (6.5 ± 6.3 vs 3.3 ± 3.3 vs 4.0 ± 4.8) were significantly higher in the treated diabetes group than in other groups. Distal coronary lesions were significantly more frequent in the treated diabetes group (61.1% vs 17.6% vs 27.4%) than in other groups. Half of the patients in the normal glucose tolerance group had hyperinsulinemia. Multivessel disease was significantly more frequent in the insulin resistant subgroup than in the insulin non-resistant subgroup (59.4% vs 25.0%, $p = 0.011$). The severity of coronary artery stenosis was significantly higher in the insulin resistant subgroup than in the insulin non-resistant subgroup (8.6 ± 3.9 vs 5.6 ± 3.0 , $p < 0.001$), but the severity of coronary artery calcification was not significant. Distal coronary lesions showed a tendency to increase in the insulin resistant subgroup (37.5% vs 12.0%, $p = 0.081$).

These results suggest that insulin resistance is an important risk factor for coronary artery disease in patients with normal glucose tolerance, and is related to the severity and multiplicity of coronary atherosclerosis as in patients with diabetes.

J Cardiol 1998; 32(5): 291-300

Key Words

■ Coronary artery disease
■ Coronary angiography

■ Insulin resistance

■ Diabetes mellitus

はじめに

既知の冠危険因子である高血圧, 糖尿病, 高コレス

テロール血症は互いに高頻度に合併し, Framingham研究¹⁾で示されたように, 相乗的に冠動脈疾患の発症・重症度にかかわることが知られている. しかし, 既知

札幌医科大学 第二内科: 〒060-0061 札幌市中央区南1条西16丁目

The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo

Address for reprints: HIKITA N, MD, The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, S-1, W-16, Chuo-ku, Sapporo 060-0061

Manuscript received May 9, 1998; revised August 3, 1998; accepted September 10, 1998

の冠危険因子で全ての冠動脈疾患の発症は説明出来ず、大規模介入試験²⁻⁴⁾においても、少なくとも従来の薬剤による高血圧・高コレステロール血症治療のみでは完全な一次および二次予防効果が期待出来ないことは明らかである。近年、代謝性 syndrome X⁵⁾、死の四重奏⁶⁾、インスリン抵抗性症候群⁷⁾、内臓脂肪症候群^{8,9)}など冠危険因子の集積に対して新しい概念が提唱され、更にインスリン抵抗性が動脈硬化性疾患の発症・重症度に主体的にかかわる可能性が指摘されている¹⁰⁻¹⁴⁾。

インスリン抵抗性は、インスリン感受性(一定のインスリン負荷に対する組織ブドウ糖摂取量)の低下と定義され、耐糖能異常に加え高血圧や遊離脂肪酸、トリグリセリド、高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)コレステロールなどの脂質の代謝異常の発現にかかわることが明らかとなっている。しかし、インスリン抵抗性と冠動脈疾患の発症や重症度を臨床的に検討した報告¹²⁻¹⁴⁾はいまだ少ない。また、その測定は人工膵臓装置を用いた glucose clamp 法¹⁵⁾、minimal model 法¹⁶⁾、steady-state plasma glucose (SSPG) 法¹⁷⁾などが知られるが、簡便な測定法は必ずしも確立されてない。従来より当教室では、経口ブドウ糖負荷後インスリン高値が臨床的にかつ簡便なインスリン抵抗性の指標となりうることを報告してきた¹⁸⁻²¹⁾。

そこで本研究では、冠動脈疾患患者の冠動脈狭窄の程度、石灰化および分布を糖尿病・耐糖能異常患者と比較し、更に耐糖能正常患者では高インスリン血症の有無で比較検討し、糖代謝異常、インスリン抵抗性の冠動脈疾患における病態的意義を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

1. 対 象

冠動脈疾患にて当科入院の全症例 1,392 例のうち、冠動脈造影上冠動脈全枝について複数方向で良好に観察され、半定量的評価を行った連続 216 例(男性 175 例、女性 41 例)を対象とした。不安定狭心症・急性心筋梗塞急性期造影例、完全閉塞例で側副血行路によっても遠位部の評価が不可能な例、および腎機能障害(クレアチニンクリアランス < 50 ml/min)、高度の肥満(body mass index \geq 27%)など二次性高インスリン血症をきたす病態は除外した。また、冠動脈疾患に対する治療薬についても調査を行った。

Selected abbreviations and acronyms

BS = blood sugar

2. 方 法

1) 75g-経口ブドウ糖負荷試験

早朝、絶食・絶飲下に 75g-経口ブドウ糖負荷試験(75g-OGTT)を施行し、負荷前、負荷後 30・60・90・120 分に血清ブドウ糖(blood sugar: BS)値および血漿インスリン濃度(IRI)を測定した。糖尿病・耐糖能異常の診断は、1980 年の WHO 基準に従った。また、経口血糖降下薬またはインスリンにより治療を受けている例を糖尿病治療群(37 例)とした。未治療糖尿病および耐糖能異常例を耐糖能障害群(48 例)、その他を耐糖能正常群(131 例)とした。

2) インスリン抵抗性の評価

75g-OGTT 時、上記の採血を施行した耐糖能正常患者のうち IRI を測定しえた 64 例を対象に、当教室の疫学研究²⁰⁾による 75g-OGTT の 120 分 IRI の平均 + 1.5 標準偏差(= 43.4 mU/l)を判別値として、高インスリン血症例をインスリン抵抗性群(32 例)、判別値以下を非インスリン抵抗性群(32 例)に分類した。また、75g-OGTT における BS と IRI 最大値(peak BS, peak IRI)および総和値(Σ BS, Σ IRI)を求め、これらよりインスリン抵抗性の指標である Σ BS/ Σ IRI, peak BS/peak IRI, 10^4 /peak BS \cdot peak IRI を算出した。更に、空腹時 BS と IRI から HOMA (homeostasis model assessment) を [(負荷前 BS/18) \cdot (負荷前 IRI/22.5)] の式²²⁾から算出し、両群で比較した。

3) 他の冠危険因子の評価

高血圧症の判定は、複数回測定の時時血圧が 160/95 mmHg 以上とした。高尿酸血症は、薬物治療の既往と尿酸値が 8.0 mg/dl を超えるものとした。喫煙は、平均喫煙量 20 本/日、1 年以上の喫煙歴があるもの、家族歴は二親等までの冠動脈疾患の有無とした。また、血清脂質は、総コレステロール、トリグリセリド値、HDL コレステロールを測定し、低比重リポ蛋白コレステロールは Friedewald²³⁾の式により、また動脈硬化指数(atherogenic index)は [(総コレステロール - HDL コレステロール)/HDL コレステロール] の計算式で求めた。採血はいずれも 12 時間以上の絶食・絶飲後、

入院翌日の早朝空腹時とした。また、肥満度はbody mass index (BMI) を求め評価した。

4) 冠動脈造影

全例nitroglycerin 0.6mg舌下あるいは0.5mg冠動脈内注入後に、左右冠動脈をいずれも2方向以上より観察し、全ての狭窄を判定集計した。75%以上の狭窄を有意狭窄病変とした。American Heart Association(AHA)機能分類での狭窄を99-100%: 5, 90%: 4, 75%: 3, 50%: 2, 25%: 1, 0%: 0, の6段階で点数化し、左冠動脈前下行枝, 左回旋枝, 右冠動脈のそれぞれの最大狭窄度を冠動脈狭窄度(coronary index), 更に三枝の合計を狭窄指数(stenosis score)として求めた。冠動脈石灰化の有無はシネフィルム上で判定し、骨と同程度に石灰化を認める: 3, 石灰化を認めるが骨より弱い: 2, わずかに石灰化を認める: 1, 石灰化なし: 0, の4段階に半定量化し、AHA分類の各15分節全てを合計して石灰化指数(calcification score)とした。また、AHA分類の分節4, 8-10, 12-15の末梢にも病変を認めるものを末梢病変型(distal stenosis), 分岐部に病変の多いものを分岐病変型(branch stenosis)とした。

5) 統計学的解析

統計学的有意検定は、2群間の変数にStudentのpaired *t*検定, 同じく頻度に χ^2 検定, 多群間の変数にANOVA (analysis of variance) およびBonferroni *t*検定のそれぞれを用いて行い, また変動値間の関連は直線回帰分析により検討した。いずれも $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 糖尿病治療群, 耐糖能障害群および耐糖能正常群における冠動脈病変の差異 (Table 1)

各群間の高血圧・高尿酸血症・家族歴の頻度, 血清脂質値には有意差を認めなかった。冠動脈造影所見では糖尿病治療群で, 耐糖能障害群や耐糖能正常群に比し, 冠動脈多枝病変の割合が明らかに大(67.6% vs 43.8%, $p = 0.05$; 67.6% vs 40.5%, $p = 0.006$)であった。また, 末梢病変型の割合(61.1% vs 17.6%, $p = 0.004$; 61.1% vs 27.4%, $p = 0.013$)には明らかに有意差を認めた (Fig. 1)。冠動脈病変の狭窄指数は3群間(8.5 ± 3.9 vs 7.6 ± 3.7 vs 6.6 ± 3.7)で有意差を示し, 殊に糖尿病治療群は耐糖能正常群に比し有意($p < 0.05$)に高値であった。一方, 石灰化指数も3群間(6.5 ± 6.3 vs

3.3 ± 3.3 vs 4.0 ± 4.8)で有意差を認め, 糖尿病治療群では高値($p < 0.05$)であった (Fig. 2)。糖尿病治療群と耐糖能障害群を合わせた罹病期間と, 狭窄指数あるいは石灰化指数の関係は, 罹病期間と狭窄指数では相関を認めず($r = 0.188$), 石灰化指数とは相関($r = 0.229$, $p = 0.060$)を認めた。

2. インスリン抵抗性と冠動脈病変

1) 75g-OGTTの結果

耐糖能正常群では, 75g-OGTTの120分IRIで当教室の平均+1.5標準偏差(=43.4mU/l)を超える高インスリン血症, すなわちインスリン抵抗性群の頻度は50%であった。また, インスリン抵抗性群は非インスリン抵抗性群に比して30分(136.0 ± 16.3 vs 127.2 ± 16.3mg/dl, $p = 0.039$), 120分(124.2 ± 11.6 vs 112.0 ± 12.7mg/dl, $p < 0.001$)のBSと Σ BS(630.2 ± 32.1 vs 601.9 ± 42.4mg/dl, $p = 0.006$)が有意に高値を示し, IRIもインスリン抵抗性群では明らかに高値であった (Table 2)。また, 両群における Σ BS/ Σ IRI(2.2 ± 0.4 vs 4.2 ± 1.1, $p < 0.001$), peak BS/peak IRI(2.0 ± 0.6 vs 3.7 ± 1.3, $p < 0.001$), 10^4 /peak BS · peak IRI(0.9 ± 0.3 vs 1.7 ± 0.6, $p < 0.001$)はいずれも有意差を認めた (Fig. 3)。更にHOMA(2.6 ± 1.6 vs 1.8 ± 0.6, $p = 0.010$)はインスリン抵抗性群で有意に高値であった。

2) 冠危険因子と治療薬 (Table 3)

既知の冠危険因子のうち冠動脈疾患の家族歴がインスリン抵抗性群で多い傾向($p = 0.059$)にあり, BMIはインスリン抵抗性群で高値(25.2 ± 2.4kg/m²)を示したが, 高血圧, 高尿酸血症, 喫煙, 血清脂質には有意差を認めなかった。β遮断薬の使用例はインスリン抵抗性群でやや多い傾向(43.8% vs 18.8%, $p = 0.059$)にあったが, 硝酸薬, Ca拮抗薬には有意差を認めなかった。なお, 全例で利尿薬は使用されていない。

3) 冠動脈造影所見

インスリン抵抗性群では, 冠動脈一枝病変よりも多枝病変の割合が非インスリン抵抗性群に比べて明らかに(59.4% vs 25.0%, $p = 0.011$)多く, 末梢病変型がインスリン抵抗性群でやや多い傾向(37.5% vs 12.0%, $p = 0.081$)を示した (Fig. 1)。冠動脈有意病変の狭窄度は両群ともに前下行枝, 右冠動脈, 左回旋枝の順で大きい, 非インスリン抵抗性群と比べてインスリン抵抗性群では前下行枝病変の狭窄度が有意(3.8 ± 1.7 vs

Table 1 Clinical characteristics of the non-DM, IGD and DM Groups in CAD patients

	Group			p value
	Non-DM	IGD	DM	
Number of patients	131	48	37	
Age (yr)	56.5±9.3	55.0±8.1	59.2±9.9	NS
Male/female	108/23	42/6	25/12	0.054
Coronary risk factors (%)				
Hypertension	74/129 (57.4)	25/47 (53.2)	22/37 (59.5)	NS
Smoking	103/129 (79.8)	39/48 (81.3)	18/37 (48.6)	<0.001
Hyperuricemia	36/131 (27.5)	20/48 (41.7)	10/37 (27.0)	NS
Family history	40/130 (30.8)	10/48 (20.8)	12/36 (33.3)	NS
TC (mg/dl)	205.7±38.9	216.4±43.6	215.4±52.2	NS
TG (mg/dl)	155.9±98.5	183.9±89.1	178.8±68.8	NS
LDL (mg/dl)	138.4±37.2	143.6±41.3	143.3±49.5	NS
HDL (mg/dl)	37.2±10.0	36.1±11.3	34.1±9.9	NS
Atherogenic index	5.0±1.9	5.6±2.3	5.8±2.8	NS
BMI (kg/m ²)	24.4±2.8	25.5±2.6	25.0±3.4	0.070
Vessel disease (%)				
0VD	13/131 (9.9)	2/48 (4.2)	4/37 (10.8)	
1VD	65/131 (49.6)	25/48 (52.1)	8/37 (21.6)	
2VD	29/131 (22.1)	10/48 (20.8)	10/37 (27.0)	0.039
3VD	17/131 (13.0)	10/48 (20.8)	13/37 (35.1)	
LMT	7/131 (5.3)	1/48 (2.1)	2/37 (5.4)	
Coronary index				
RCA	2.1±2.2	2.0±2.2	2.7±2.2	NS
LAD	3.2±2.1	3.6±1.9	3.5±1.8	NS
LCX	1.4±2.1	2.0±2.1	2.3±2.0	0.046
LMT	0.3±1.0	0.1±0.5	0.5±1.0	NS
Stenosis score	6.6±3.7	7.6±3.7	8.5±3.9	0.012
Calcification (%)	97/131 (74.0)	37/48 (77.1)	31/37 (83.8)	NS
Calcification score	4.0±4.8	3.3±3.3	6.5±6.3	0.005

Values are expressed as mean±SD.

DM Group: treated diabetes mellitus patients, non-DM Group: normal glucose tolerance patients, IGD Group: impaired glucose tolerance and non-treated diabetes mellitus patients.

CAD=coronary artery disease; TC=total cholesterol; TG=triglyceride; LDL=low-density lipoprotein cholesterol; HDL=high-density lipoprotein cholesterol; BMI=body mass index; VD=vessel disease; LMT=disease with left main trunk lesion; RCA=right coronary artery; LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex artery.

2.8±2.3, $p=0.044$)に強く, しかも左主幹部の狭窄度が有意($0.4±1.1$ vs 0 , $p=0.024$)に大であった。また, 狭窄指数はインスリン抵抗性群で有意($8.6±3.9$ vs $5.6±3.0$, $p<0.001$)に高値を示した。しかし, 石灰化病変は両群での有意差を認めなかった(**Table 3**, **Fig. 4**)。また, 120分IRIと狭窄指数は正に相関したが, 負荷前IRIとは相関を認めなかった(**Fig. 5**)。

考 案

1. 冠危険因子の集積とインスリン抵抗性症候群

冠危険因子である高血圧, 糖尿病, 脂質代謝異常は互いに高頻度に合併し, 相乗的に冠動脈疾患の発症・重症度にかかわり¹⁾, 更にインスリン抵抗性が動脈硬化性疾患の発症・重症度に影響する新たな因子となる可能性が指摘されている¹⁰⁻¹⁴⁾。今回の検討では, 耐糖

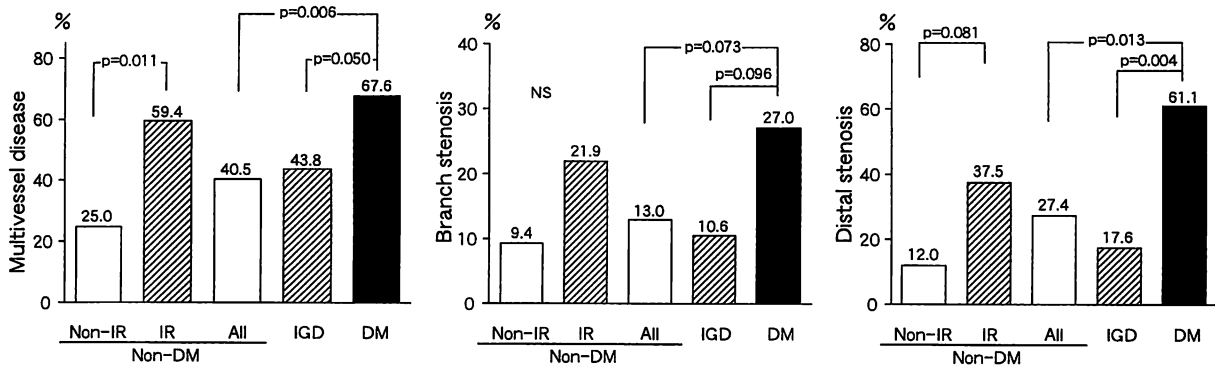


Fig. 1 Comparisons of angiographic evidence of multivessel disease, branch stenosis and distal stenosis between the Groups

Multivessel disease and distal coronary lesions were more frequently seen in the DM Group than in the non-DM Group or IGD Group. Multivessel disease was significantly more frequent in the insulin resistant subgroup (IR) than in the insulin non-resistant subgroup (non-IR).

Explanation of the Groups as in Table 1.

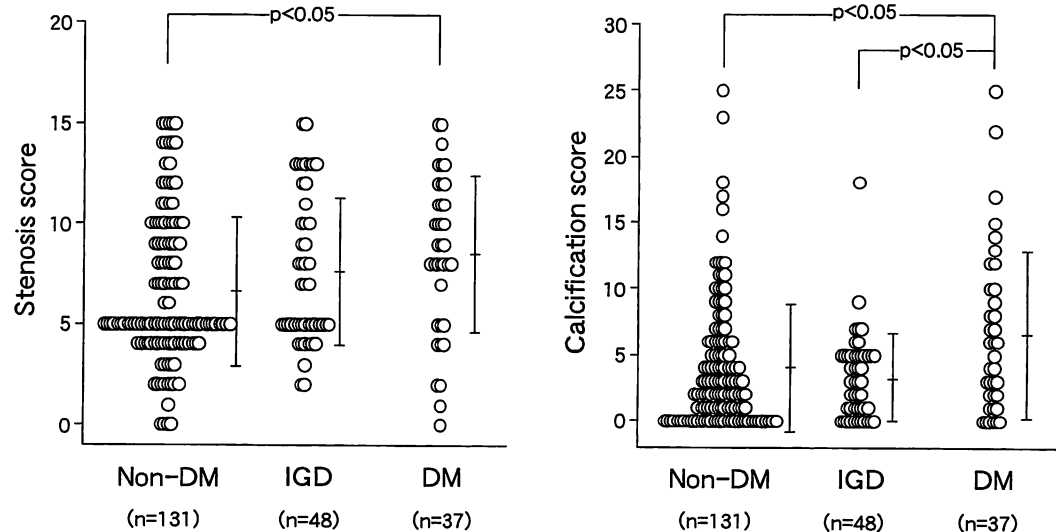


Fig. 2 Comparisons of stenosis score or calcification score between the non-DM, IGD and DM Groups

The severity of coronary artery stenosis and calcification were significantly higher in the DM than in the IGD or non-DM Groups.

Explanation of the Groups as in Table 1.

能障害群, 糖尿病治療群, 耐糖能正常群の順に総コレステロール・トリグリセリド・LDLコレステロール値は高く, 糖尿病治療群, 耐糖能障害群, 耐糖能正常群の順にHDLコレステロールが低い傾向を認めるが, 高血圧症も含め各群での有意差は認めなかった. 本研究は冠動脈病変における糖尿病およびインスリン抵抗性の意義の検討であり, 耐糖能異常の有無を厳密に検索された冠動脈疾患患者を対象とした結果, 糖尿

病・耐糖能障害・インスリン抵抗性耐糖能正常患者を合わせた割合は54.2%と高率であった. また, 高脂血症治療薬の使用患者は対象より除外したが, 入院前に生活様式の改善などの非薬物治療が施行されていた可能性があることも, 血清脂質や高血圧に差が出なかった理由の一つと考えられた. 今回の検討では, 既知の冠危険因子である高血圧, 脂質代謝異常の影響をほぼ除外した条件下でインスリン抵抗性の意義を評

Table 2 BS level and IRI data of 75 g-OGTT in non-DM Group (n=64)

	BS (mg/dl)						IRI (mU/l)					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	ΣBS	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	ΣIRI
IR (n=32)	88.0 ±8.3	136.0 ±16.3	147.4 ±11.9	136.5 ±17.8	124.2 ±11.6	630.2 ±32.1	11.9 ±7.2	51.8 ±25.4	80.1 ±20.0	82.9 ±22.5	70.0 ±20.4	291.5 ±56.5
Non-IR (n=32)	88.1 ±7.1	127.2 ±16.3	143.9 ±16.9	130.8 ±19.5	112.0 ±12.7	601.9 ±42.4	8.4 ±2.5	31.3 ±18.1	42.2 ±16.9	40.7 ±16.0	31.3 ±6.4	153.7 ±43.9
p value	NS	0.039	NS	NS	<0.001	0.006	0.012	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Values are expressed as mean ± SD.

75 g-OGTT=75 g oral glucose tolerance test; ΣBS=summation of blood sugar levels; ΣIRI=summation of insulin levels.

Explanation of the subgroups as in Fig. 1.

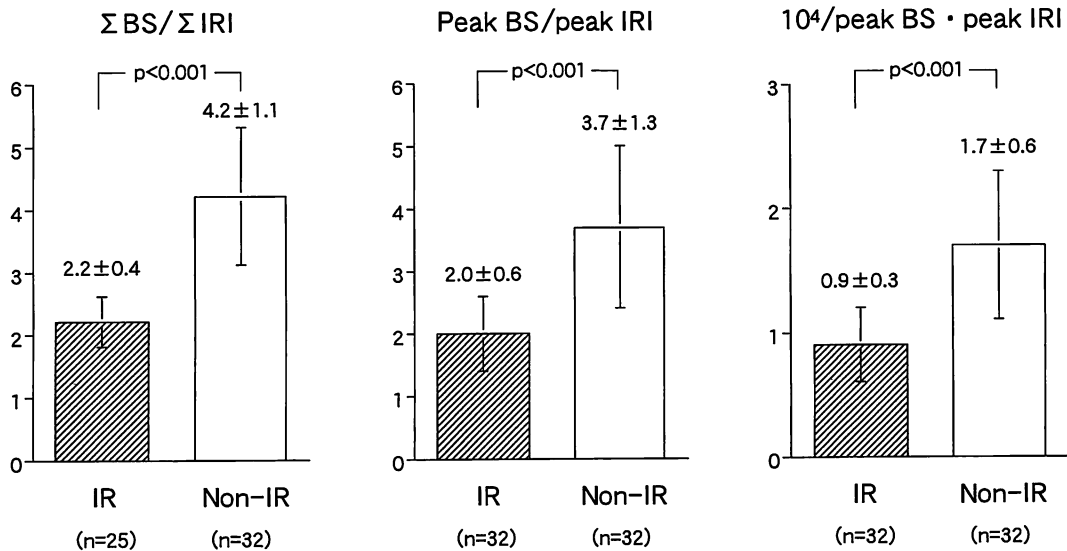


Fig. 3 Comparisons of 75 g-OGTT data between the IR and non-IR subgroups

ΣBS/ΣIRI, peak BS/peak IRI and 10⁴/peak BS · peak IRI all showed significant differences between the subgroups.

Abbreviations and explanation of the subgroups as in Fig. 1, Table 2.

価出来たものと考えられるが、単施設の後向きな検討であり、患者選択が結果に影響を及ぼした可能性は否定できず、多施設での前向きな研究が必要である。

また、インスリン抵抗性の評価方法に関して、glucose clamp法が現時点で最もインスリン感受性の定義に合致する検査法と考えられる。しかし、本研究は比較的多数例での臨床検討のため、インスリン抵抗性の指標として簡便な75 g-OGTTの120分IRIを用いた。当教室の検討^{20,21)}では、75 g-OGTTでの高インスリン血症が、glucose clamp法によるインスリン抵抗性の判定に最も近い成績が得られた簡便な指標であり、両群

間では他の諸指標にも有意差を認め、多数例の検討に120分IRIを用いることは妥当と思われた。

2. 糖尿病およびインスリン抵抗性と冠動脈病変

糖代謝異常は冠動脈硬化の重症度に強く関与し冠動脈硬化も重症化すると報告が多く²⁴⁻³⁰⁾、本研究でも糖代謝異常の冠動脈病変の形態(狭窄度、石灰化度、狭窄分布の状態や程度)に同様の特徴が示されたが、インスリン抵抗性の影響の検討でも糖尿病と同じく、冠動脈多枝病変や狭窄の重症化、狭窄病変の広範な分布傾向が認められた。

Table 3 Clinical characteristics of the IR and non-IR subgroups in the non-DM Group

	Subgroup		p value
	IR	Non-IR	
Patients (n)	32	32	
Age (yr)	59.0±8.2	55.7±9.7	NS
Male/female	25/7	24/8	NS
Coronary risk factors (%)			
Hypertension	18/31 (58.1)	22/32 (68.8)	NS
Smoking	27/32 (84.4)	24/32 (75.0)	NS
Hyperuricemia	6/32 (18.8)	8/32 (25.0)	NS
Family history	14/32 (43.8)	6/32 (18.8)	0.059
TC (mg/dl)	205.8±30.9	201.6±29.6	NS
TG (mg/dl)	197.5±149.8	155.6±81.7	NS
LDL (mg/dl)	132.8±28.7	133.4±28.0	NS
HDL (mg/dl)	36.5±9.3	38.2±9.4	NS
Atherogenic index	5.1±1.9	4.6±1.7	NS
BMI (kg/m ²)	25.2±2.4	23.2±2.8	0.003
Drug therapy (%)			
Nitrate	30/32 (93.8)	29/32 (90.6)	NS
Ca antagonist	31/32 (96.9)	30/32 (93.8)	NS
β-blocker	14/32 (43.8)	6/32 (18.8)	0.059
Vessel disease (%)			
0VD	2/32 (6.3)	3/32 (9.4)	
1VD	11/32 (34.3)	21/32 (65.6)	
2VD	9/32 (28.1)	5/32 (15.6)	0.068
3VD	8/32 (25.0)	3/32 (9.4)	
LMT	2/32 (6.3)	0/32 (0)	
Coronary index			
RCA	2.5±2.1	1.7±2.0	0.093
LAD	3.8±1.7	2.8±2.3	0.044
LCX	2.2±2.2	1.2±1.9	0.051
LMT	0.4±1.1	0	0.024
Stenosis score	8.6±3.9	5.6±3.0	<0.001
Calcification (%)	27/32 (84.4)	22/32 (68.8)	NS
Calcification score	6.5±5.3	4.2±6.1	NS

Values are expressed as mean±SD.

Abbreviations and explanation of the subgroups as in Table 1, Fig. 1.

1) 糖代謝異常と冠動脈病変

我が国の糖尿病の死因の約半数が冠動脈疾患を中心とする心血管疾患³¹⁾であり、多くの臨床研究²⁴⁻²⁸⁾により、糖尿病は冠動脈疾患の予後や重症度に強く影響することが指摘されている。本研究では、糖尿病には多枝病変や末梢病変型が多く、分岐病変型も多い傾向があり、狭窄の重症化が認められた。また石灰化病変の重症度も大きく、糖代謝異常群の罹病期間と石灰化指

数では正相関の傾向を認め、糖尿病における冠動脈病変の特徴として多枝病変で石灰化を伴う強い狭窄と瀰漫性病変が示された。これは Dortimer ら²⁴⁾の糖尿病で三枝病変が多いとの報告や、Kip ら²⁵⁾が糖尿病の冠動脈疾患患者は耐糖能正常者よりも広範な瀰漫性冠動脈硬化を認めたとの報告と一致した。更に、Lemp ら²⁶⁾や Vigorita ら²⁹⁾の報告と同様に、本研究では糖尿病の罹病期間と狭窄の重症度には相関を認めず、Waller ら³⁰⁾が血糖値と狭窄の重症度に相関がないと報告したことは、糖尿病発症以前にある脂質代謝異常や高インスリン血症などの動脈硬化促進因子が、冠動脈硬化の重症化に関与する可能性を示唆するものと考えられる。

2) インスリン抵抗性と冠動脈病変

本研究では、狭窄の多枝病変と末梢病変の存在がインスリン抵抗性における冠動脈病変の特徴と考えられた。その成因についての詳細は不明であるが、高インスリン血症と肥満がこれらの冠動脈病変に大きく影響する因子として今回の検討で認められ、高インスリン血症の冠動脈への直接作用か、あるいは高インスリン血症や肥満に伴う脂質代謝異常がそれぞれ単独に、または相乗して動脈硬化を促進させる可能性が推察された。また、前述した糖尿病の多枝病変と末梢病変も同様の機序で発症し、更に他の危険因子がこれに加わることでより重症化すると推察され、今後、冠動脈病変の進展の検討が必要と考えられた。

3. インスリン抵抗性は新たな冠危険因子か

これまで glucose clamp 法によるインスリン抵抗性と冠動脈疾患の病態の関連を詳細に検討した報告はないが、高インスリン血症が冠動脈硬化の発症に関与する可能性を指摘する報告は多い。Bavenholm ら³²⁾は45歳未満の若年心筋梗塞男性で検討し、OGTT上の高インスリン血症を高頻度で認め、Ariza ら³³⁾は既知の冠危険因子のない冠動脈疾患男性で、高インスリン血症や軽微な代謝異常を認めたと報告している。同様に多施設での大規模研究^{13,34-38)}でも高インスリン血症が冠動脈硬化発症にかかわる危険因子としている。今回の検討ではインスリン抵抗性群の冠動脈病変の多発化が示されたが、冠動脈疾患の予後および重症度に与える影響として、Fontbonne ら¹¹⁾は冠動脈疾患死に影響する因子の中のOGTT負荷2時間後のインスリン値が関与するとし、またLey ら¹⁰⁾はインスリン感受性がHDLコ

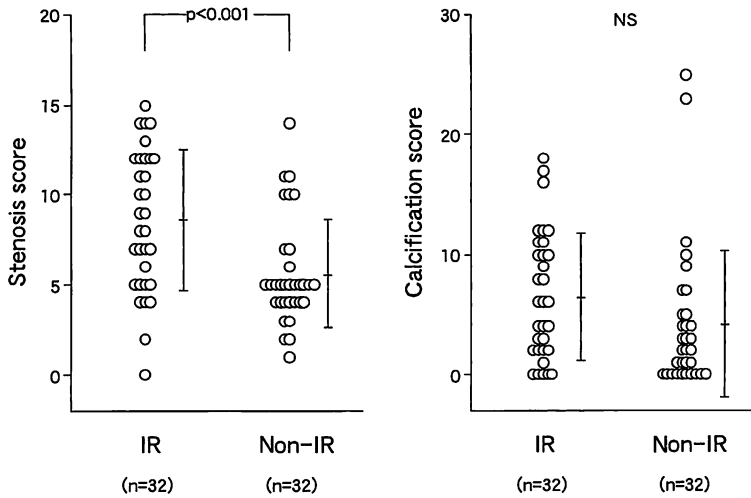


Fig. 4 Comparisons of stenosis score or calcification score between the IR and non-IR subgroups

The severity of coronary artery stenosis was significantly higher in the IR than in the non-IR subgroups, but the severity of coronary artery calcification was not significant.

Explanation of the subgroups as in Fig. 1.

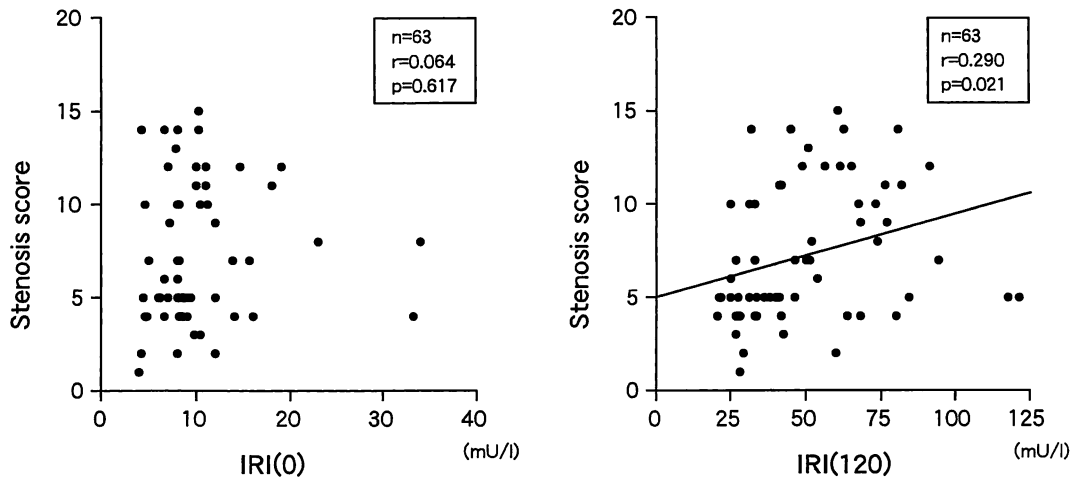


Fig. 5 Relationships between plasma insulin levels (IRI) before or at 120 min during the 75 g oral glucose tolerance test and stenosis score

The severity of coronary artery stenosis was significantly correlated with IRI at 120 min during the 75 g oral glucose tolerance test (*right*), but not with fasting IRI (*left*).

IRI(0) : fasting plasma insulin level before 75 g oral glucose tolerance test, IRI(120) : plasma insulin level at 120 min during 75 g oral glucose tolerance test.

コレステロールと正相関し、トリグリセリド、肥満、収縮期血圧と負の相関を認め、インスリン抵抗性と高インスリン血症が冠危険因子の重症度の中心的役割を担うとの報告に合致する。更にShinozakiら¹⁴⁾はSSPG法により評価したインスリン抵抗性と狭窄重症度は有意に相関したと報告し、いずれもインスリン抵抗性と高インスリン血症が冠動脈疾患の重症度にもかかわる危険因子となる可能性を示唆する。しかし一方で、Seibaekら³⁹⁾は冠動脈疾患群ではOGTTで高インスリン血症が有意に多いが、冠動脈硬化の重症度には有意

差がないと報告しているように、その機序を含めいまだ確立されたものではない。また、インスリン抵抗性の面での冠動脈疾患の治療法に関する臨床的検討はなく、この点も今後の検討課題である。

4. 本研究の限界

今回の検討は、冠動脈造影を施行した臨床的に明らかな冠動脈疾患患者のみを対象としており、糖尿病およびインスリン抵抗性における冠動脈病変の全体的な特徴を示すものではない。したがって、冠動脈疾患

発症前の冠動脈に及ぼす影響は今後の検討課題と考えられた。

結 論

冠動脈疾患における冠動脈病変の形態を、糖代謝異常およびインスリン抵抗性の面から検討した。

1) 糖尿病治療群では冠動脈造影所見上、冠動脈多枝狭窄病変の割合が大きく、狭窄の程度、ならびに石灰化の

程度が有意に大であり、更に狭窄が末梢まで分布した。2) インスリン抵抗性群における冠動脈病変は糖尿病治療群と同様、多枝病変例や狭窄の重症度が大きく、更に狭窄が末梢分布する傾向が認められた。

以上より、冠動脈病変の形態上、インスリン抵抗性群では既に糖尿病治療群と同等の冠動脈病変形態を呈し、インスリン抵抗性の有無が冠動脈疾患の発症および重症化の成因となる可能性が示唆された。

要 約

動脈硬化の危険因子集積および冠動脈硬化の発症・重症度にかかわるインスリン抵抗性の意義が注目されている。今回、冠動脈疾患216例(男性175例, 女性41例)を対象に、糖尿病治療群37例, 耐糖能障害(未治療糖尿病と耐糖能異常例)群48例および耐糖能正常群131例の各群に分け、冠動脈造影上の狭窄病変の形態を検討した。

糖尿病治療群(67.6%)は耐糖能障害群(43.8%)や耐糖能正常群(40.5%)に比して冠動脈多枝病変の頻度が高く、更に狭窄指数には3群間(8.5 ± 3.9 vs 7.6 ± 3.7 vs 6.6 ± 3.7)で有意差を認めた。また、石灰化指数も糖尿病治療群では耐糖能障害群や正常群より高値(6.5 ± 6.3 vs 3.3 ± 3.3 vs 4.0 ± 4.8)であった。糖尿病治療群は耐糖能障害群や正常群に比し末梢病変型の割合(61.1% vs 17.6% vs 27.4%)は高く、糖尿病治療群では広範囲な冠動脈狭窄の分布と重症化が窺われた。一方、耐糖能正常群では75g-OGTT上のインスリン抵抗性の指標としての高インスリン血症が50%で認められ、その中では冠動脈多枝病変の割合が多く(59.4% vs 25.0% , $p = 0.011$), 狭窄指数は有意(8.6 ± 3.9 vs 5.6 ± 3.0 , $p < 0.001$)に高値を示し、末梢病変型が多い傾向(37.5% vs 12.0% , $p = 0.081$)を認めた。

これらの成績より、正常耐糖能高インスリン血症例でも糖尿病と同等の冠動脈病変の重症化を示し、インスリン抵抗性は冠動脈硬化の発症・重症度にかかわる可能性が示唆された。

J Cardiol 1998; 32(5): 291-300

文 献

- 1) Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med* 1984; **76**: 4-12
- 2) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A, the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; **350**: 757-764
- 3) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-1389
- 4) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301-1307
- 5) Reaven GM: Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595-1607
- 6) Kaplan NM: The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 1514-1520
- 7) DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; **14**: 173-194
- 8) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; **36**: 54-59
- 9) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Islam AH, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tarui S, Matsuzawa Y: Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994; **107**: 239-246
- 10) Ley CJ, Swan J, Godsland IF, Walton C, Crook D, Stevenson JC: Insulin resistance, lipoproteins, body fat and hemostasis in nonobese men with angina and a normal or abnormal coronary angiogram. *J Am Coll Cardiol* 1994;

- 23: 377-383
- 11) Fontbonne A, Charles MA, Thibult N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E: Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991; **34**: 356-361
 - 12) Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R, The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators: Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; **93**: 1809-1817
 - 13) Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; **334**: 952-957
 - 14) Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Hara Y, Harano Y: Demonstration of insulin resistance in coronary artery disease documented with angiography. *Diabetes Care* 1996; **19**: 1-7
 - 15) Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP: Essential hypertension: An insulin-resistant state. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; **15**(Suppl V): S18-S25
 - 16) Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C: Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979; **236**: E667-E677
 - 17) Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW: Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest* 1970; **49**: 2151-2160
 - 18) 田中繁道, 高木陽一, 近藤 進, 林 かおる, 石井勝久, 藤沢潤一, 吉田英理郎, 島本和明, 飯村 攻: 耐糖能低下と高血圧進展の関連に関する疫学的研究. *高血圧* 1991; **14**: 41
 - 19) Shimamoto K, Shiiki M, Ise T, Miyazaki Y, Higashiura K, Fukuoka M, Hirata A, Masuda A, Nakagawa M, Iimura O: Does insulin resistance participate in an impaired glucose tolerance in primary aldosteronism? *J Hum Hypertens* 1994; **8**: 755-759
 - 20) Iimura O: Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertens Res* 1996; **19**(Suppl I): S1-S8
 - 21) 縣 潤, 島本和明, 増田 敦: 本態性高血圧におけるインスリン感受性の病態的意義: インスリン抵抗性群と非インスリン抵抗性群の比較. *札幌医誌* 1996; **65**: 511-520
 - 22) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412-419
 - 23) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499-502
 - 24) Dortimer AC, Shenoy PN, Shiroff RA, Leaman DM, Babb JD, Liedtke AJ, Zelis R: Diffuse coronary artery disease in diabetic patients: Fact or fiction? *Circulation* 1978; **57**: 133-136
 - 25) Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW: Coronary angioplasty in diabetic patients: The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; **94**: 1818-1825
 - 26) Lemp GF, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz F, Ramanathan KB, Mirvis DM, Sullivan JM: Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1987; **60**: 1015-1019
 - 27) DeStefano F, Ford ES, Newman J, Stevenson JM, Wetterhall SF, Anda RF, Vinicor F: Risk factors for coronary heart disease mortality among persons with diabetes. *Ann Epidemiol* 1993; **3**: 27-34
 - 28) Takeda Y, Mifune J, Taga K, Hifumi S, Takahashi Y, Yamashita S, Murakami T, Tanaka T: Multiple risk factors in coronary artery disease patients with abnormal glucose tolerance. *Jpn Heart J* 1991; **32**: 35-43
 - 29) Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM: Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 1980; **46**: 535-542
 - 30) Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC: Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years: Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980; **69**: 498-506
 - 31) Takeda R, Shimizu M: Ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; **24**: S199-S203
 - 32) Bavenholm P, Proudler A, Tornvall P, Godsland I, Landou C, de Faire U, Hamsten A: Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. *Circulation* 1995; **92**: 1422-1429
 - 33) Ariza CR, Frati AC, Gomez G, Almazan A: Hyperinsulinemia in patients with coronary heart disease in absence of overt risk factors. *Arch Med Res* 1997; **28**: 115-119
 - 34) Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlson LO, Svardsudd K, Tibblin G: Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men: The study of men born in 1913. *Diabetologia* 1992; **35**: 766-770
 - 35) Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, Becker DJ, McCallum LM, Grandits GA: Insulin as a predictor of coronary heart disease: Interaction with apolipoprotein E phenotype: A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol* 1994; **4**: 40-45
 - 36) Yarnell JW, Sweetnam PM, Marks V, Teale JD, Bolton CH: Insulin in ischaemic heart disease: Are associations explained by triglyceride concentrations?: The Caerphilly Prospective Study. *Br Heart J* 1994; **71**: 293-296
 - 37) Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M: Hyperinsulinemic microalbuminuria: A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; **91**: 831-837
 - 38) Ferrara A, Barrett-Connor EL, Edelstein SL: Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: The Rancho Bernardo Study, 1984-1991. *Am J Epidemiol* 1994; **140**: 857-869
 - 39) Seibaek M, Sloth C, Vallebo L, Hansen T, Urhammer SA, Burchardt H, Torp-Pedersen C, Pedersen O, Hildebrandt P: Glucose tolerance status and severity of coronary artery disease in men referred to coronary arteriography. *Am Heart J* 1997; **133**: 622-629