

## 有意な心疾患のない2型糖尿病における左心機能障害の成因に関する臨床的検討

## Clinical Evaluation of the Cause of Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes Without Significant Cardiac Disease

森 秀樹  
 迫 稔  
 坂本 俊文  
 山口 達之  
 鈴木 伸明  
 森谷 学  
 上田 康雄<sup>\*1</sup>  
 矢野 捷介<sup>\*2</sup>

Hideki MORI, MD, FJCC  
 Minoru HAZAMA, MD  
 Toshifumi SAKAMOTO, MD  
 Tatsuyuki YAMAGUCHI, MD  
 Nobuaki SUZUKI, MD  
 Manabu MORIYA, MD  
 Yasuo UEDA, MD<sup>\*1</sup>  
 Katsusuke YANO, MD, FJCC<sup>\*</sup>

### Abstract

**Objectives.** The relationship between left ventricular dysfunction and hypertension or proteinuria was evaluated in type 2 diabetic patients without significant cardiac disease to investigate the cause of diabetic cardiac dysfunction.

**Methods.** Twenty-one patients with type 2 diabetes mellitus (mean age  $63.8 \pm 7.4$  years) underwent left ventriculography and Doppler echocardiography to calculate the ejection fraction and E/A ratio (E/A).

**Results.** Thirteen patients had hypertension (61.9%) and six patients had proteinuria (28.6%). The E/A was  $0.82 \pm 0.21$  in all patients. The E/A in patients with hypertension or proteinuria was significantly less than in those without these diseases ( $0.74 \pm 0.18$  vs  $0.97 \pm 0.18$ ,  $p = 0.011$ ;  $0.65 \pm 0.10$  vs  $0.89 \pm 0.20$ ,  $p = 0.010$ , respectively). The ejection fraction was  $73.3 \pm 7.2\%$  in all patients. The ejection fraction in patients with proteinuria was significantly less than in those without proteinuria ( $67.6 \pm 10.0\%$  vs  $75.5 \pm 4.4\%$ ,  $p = 0.019$ ), but there was no significant difference in ejection fraction between patients with and without hypertension. The duration of diabetes was significantly related to the ejection fraction ( $r = -0.436$ ,  $p = 0.048$ ) but not to the E/A.

**Conclusions.** In patients with type 2 diabetes without significant cardiac disease, left ventricular diastolic function may be related to both hypertension and proteinuria and left ventricular systolic function may be related to proteinuria and duration of diabetes. Therefore, in addition to hypertension, complications of nephropathy or long duration of diabetes may be related to the cause of the diabetic cardiac dysfunction.

J Cardiol 2002 Oct; 4(4): 153-158

### Key Words

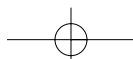
■Diabetes mellitus (type 2)      ■Ventricular function (left ventricular dysfunction)  
 ■Hypertension      ■Renal function (proteinuria)

日本赤十字社長崎原爆病院 循環器科, <sup>\*1</sup>第四内科: 〒852-8511 長崎県長崎市茂里町3-15; <sup>\*2</sup>長崎大学医学部 第三内科, 長崎

Department of Cardiology, <sup>\*1</sup>The Fourth Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital, Nagasaki;  
<sup>\*2</sup>The Third Department of Internal Medicine, University of Nagasaki, School of Medicine, Nagasaki

**Address for correspondence:** MORI H, MD, FJCC, Department of Cardiology Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital, Morimachi 3-15, Nagasaki, Nagasaki 852-8511

Manuscript received May 27, 2002; revised July 1, 2002; accepted August 2, 2002



## はじめに

糖尿病では冠動脈疾患をはじめとする明らかな心疾患が存在せずに左室機能障害が認められることがあり、当初、剖検例での報告が相つぎ、この糖尿病における心筋障害は糖尿病性心筋症と提唱された<sup>1-3)</sup>。病理学的には心筋線維化を主体としており<sup>3,4)</sup>、臨床的には左室拡張機能障害<sup>5,6)</sup>のほかにも左室駆出率などの収縮機能の低下<sup>5,7,8)</sup>、左室壁運動異常<sup>9,10)</sup>などが報告されている。これらの障害の原因として従来から解剖学的所見<sup>1,2)</sup>や<sup>201Tl</sup>心筋シンチグラフィ所見<sup>11)</sup>によって心筋内細小血管病変が考えられていたが、現在では持続する高血糖が心筋細胞内のCa輸送障害や心筋脂肪酸代謝異常を生じ、これらが直接的に心筋細胞傷害をもたらすと考えられるようになった<sup>12-14)</sup>。

糖尿病性心筋症では一般的に高血圧を含まないとしているが<sup>2)</sup>、成人発症の2型糖尿病では高血圧の合併が多くみられ、左心機能障害を進行させて予後を不良にさせることが知られている<sup>4,9,15)</sup>。また、アルブミン尿の出現や腎症の合併が糖尿病の左心機能障害と関与することも報告されている<sup>16-18)</sup>。以上より多くの2型糖尿病における左心機能障害の成因を臨床の場で論じる場合に、高血圧や腎症の関与を除外することは実際に困難と考えられる。今回、明らかな心疾患のない糖尿病症例において、左心機能に対する高血圧と蛋白尿、そしてその他の臨床的因子の関与について検討したので報告する。

## 対象と方法

## 1. 対象

対象は安静時心電図変化で虚血性心疾患が疑われ、冠動脈造影検査の結果50%以上の狭窄がない2型糖尿病患者32例で、明らかな狭心痛を有する11例を除いた連続入院患者21例(男性9例、女性12例、平均年齢 $63.8 \pm 7.4$ 歳)である。このうち高血圧合併例は13例(61.9%)、蛋白尿合併例は6例(28.6%)であった( Table 1)。全例で心エコー図法による検査が施行され、拡張型および肥大型心筋症、心臓弁膜症、先天性心臓病、心房細動などの有意な心疾患は認められなかった。なお、全例で本研究に伴う諸検査の承諾は得られた。

Table 1 Clinical characteristics of the patients

Number of patients	21
Age( yr )	63.8 ± 7.4
Men	9( 42.9 )
Hypertension	13( 61.9 )
Calcium-antagonist	9( 42.9 )
$\beta$ -blocker	4( 19.0 )
ACE-inhibitor	3( 14.3 )
Proteinuria	6( 28.6 )
Duration of diabetes( yr )	11.0 ± 8.5
E/A ratio	0.82 ± 0.21
Ejection fraction( % )	73.3 ± 7.2

Continuous values are mean ± SD. ( ) %.

ACE = angiotensin converting enzyme.

## 2. 方法

方法は多方向の冠動脈造影と左右の前斜位左室造影を施行し、American Heart Association( AHA )心機能分類に従って冠動脈狭窄度を求め、また面積・長さ法から左室駆出率を計測した。左室壁運動異常の有無は左右2方向の左室造影から視覚的に判定した。なお、今回は冠動脈攣縮誘発テストを施行せず、明らかな狭心痛を有する例を除外した。心エコー図法から左室重量係数(  $g/m^2$  )を求め、ドップラー法から僧帽弁尖部における左室流入血流を記録してE/A比( E/A )を計測した。その他の臨床検討項目として糖尿病罹病期間( 年 )、体格指数、そしてヘモグロビンA<sub>1c</sub>について左心機能との関係を検討した。高血圧は全例とも当初の血圧が有意に高く( 収縮期血圧 > 160 mmHg あるいは拡張期血圧 > 95 mmHg )、すでに降圧薬を内服している症例であった。蛋白尿は入院時尿検査で試験紙法およびスルホサリチル酸法により、ともに蛋白陽性の症例とした。なお、今回の症例では全例で血清クレアチンは正常範囲にあった。

統計処理については、平均 ± 標準偏差で表示し、2変数間の相関はPearsonの相関係数を、2群間の比較はStudentの*t*検定を、また出現頻度の差の検定は<sup>2</sup>検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

## 結 果

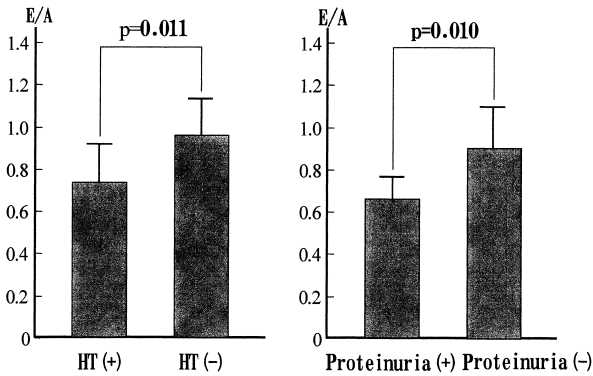
今回の21例において高血圧が13例( 61.9% )、蛋白尿は6例( 28.6% )に認められ、蛋白尿がある6例中5例( 83.3% )に高血圧がみられたが、逆に高血圧がある13

**Table 2 Incidence of hypertension and proteinuria**

	Proteinuria( + )	Proteinuria( - )	Total
Hypertension( + )	5 (23.8)	8 (38.1)	13 (61.9)
Hypertension( - )	1 (4.8)	7 (33.3)	8 (38.1)
Total	6 (28.6)	15 (71.4)	21

( ) %.

Thirteen patients had hypertension and six patients had proteinuria.



**Fig. 1 Comparison of E/A ratio in patients with and without hypertension, and with and without proteinuria**

E/A in patients with hypertension or proteinuria was significantly less than in those without these diseases (0.74 ± 0.18 vs 0.97 ± 0.18,  $p = 0.011$ ; 0.65 ± 0.10 vs 0.89 ± 0.20,  $p = 0.010$ , respectively).

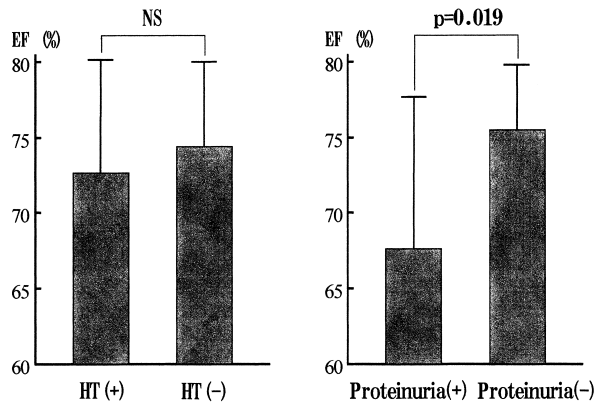
HT = hypertension.

例では5例(38.5%)で蛋白尿が認められた。統計学的には有意ではなかったが、蛋白尿があれば高血圧がみられるという傾向がみられた( Table 2 )。

21例全例でE/A = 0.82 ± 0.21で減少傾向がみられ、高血圧がある例と蛋白尿がある例では、それがない例よりもE/Aはそれぞれ有意に低値を示した(0.74 ± 0.18 vs 0.97 ± 0.18,  $p = 0.011$ ; 0.65 ± 0.10 vs 0.89 ± 0.20,  $p = 0.010$ ; Fig. 1)。

つぎに、21例全例で左室駆出率が73.3 ± 7.2%と正常範囲にあったが、左室駆出率は蛋白尿があると有意な減少傾向を示していた(67.6 ± 10.0% vs 75.5 ± 4.4%,  $p = 0.019$ )。しかし、高血圧の有無について有意差はなかった( Fig. 2 )。

左室壁運動異常に関しては21例中4例(19.0%)に認められ、この4例中3例で高血圧がみられ、また4例中2例に蛋白尿がみられたが、症例数が少なく統計学



**Fig. 2 Comparison of ejection fraction in patients with and without hypertension, and with and without proteinuria**

Ejection fraction in patients with proteinuria was significantly less than in those without proteinuria (67.6 ± 10.0% vs 75.5 ± 4.4%,  $p = 0.019$ ), but there was no significant difference in ejection fraction between patients with and without hypertension.

EF = ejection fraction. Other abbreviation as in Fig. 1.

**Table 3 Relationship between cardiac function and body mass index, hemoglobin A<sub>1c</sub>, and left ventricular mass index**

	BMI	Hemoglobin A <sub>1c</sub>	LVMI
E/A ratio	$p = 0.130$	$p = 0.820$	$p = 0.138$
Ejection fraction	$p = 0.994$	$p = 0.989$	$p = 0.228$

BMI = body mass index; LVMI = left ventricular mass index.

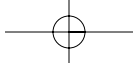
的検討は施行できなかった。

左室駆出率およびE/Aは体格指数、ヘモグロビンA<sub>1c</sub>、左室重量係数などの間に、いずれも有意な相関はみられなかった( Table 3 )。糖尿病罹病期間と心機能との関係については、E/Aの間には相関はなかったが、左室駆出率の間には有意な負の相関がみられた( $r = -0.436$ ,  $p = 0.048$ ; Fig. 3)。

左室重量係数については高血圧および蛋白尿のある例に関して、これらがない例と比べてそれぞれ大きい傾向がみられたが、統計学的には有意差はなかった( Fig. 4 )。

考 察

今回の検討では心疾患のないと思われる2型糖尿病例において、E/Aに基づく左室拡張障害は一般的に認



められたが、有意な収縮障害はなく、まず拡張障害が収縮障害に先行すると思われた。さらに、正常範囲ながら左室駆出率に基づく左室収縮機能の減少傾向は、顕性蛋白尿や長期に及ぶ糖尿病罹病期間との関連性がみられたために、2型糖尿病の左心機能障害の成因として高血圧の合併のほか、腎症や罹病期間との関与が考えられた。

今回の症例では左室拡張障害は従来の報告<sup>5,6)</sup>と同様に有意に低下していたが、収縮機能に関しては正常範囲であり、4例において左室壁運動低下がみられただけで、一般的な2型糖尿病例では明らかに心筋が傷害されて左室駆出率の値からみて収縮不全を呈する症

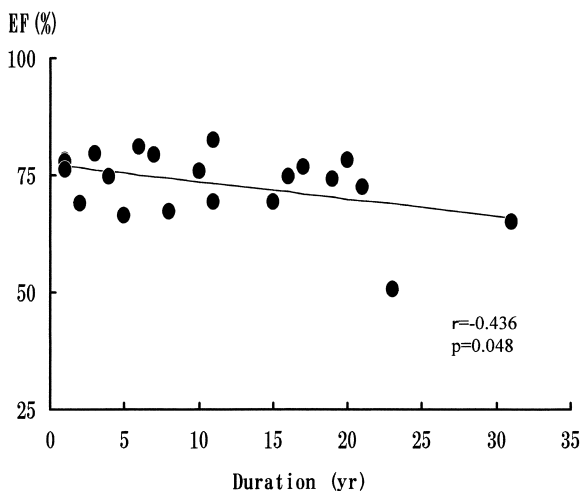
例の頻度は少ないと思われた。Sakamotoら<sup>10)</sup>は左室壁運動低下がみられたグループでの左室駆出率は $61 \pm 12\%$ であったとしている。

糖尿病患者では高血圧を合併することが多く、心筋肥大や圧負荷による左室拡張障害が報告されている<sup>4,15)</sup>。今回の検討でも高血圧の合併が多く、拡張機能の低下が有意に認められたが、高血圧と左室収縮機能については有意な関連性はなかった。2型糖尿病における心筋肥大に関する報告においても高血圧の影響が強く考えられている<sup>4,15)</sup>、今回の心エコー図法による左室心筋重量が高血圧例で有意ではないが重い傾向がみられ、左室肥大と拡張機能低下との関係が示唆された。

糖尿病最大の問題である腎障害の進展はまず蛋白尿の出現から始まり、後に高度の腎不全をきたし、透析にいたることが認められる。腎症と心機能の関係に関する報告では主に左室拡張障害の報告が多く、この背景に前述したように高血圧の合併が関与すると思われる<sup>16)</sup>が、高血圧を合併せずとも腎症を併発した場合やアルブミン尿がみられた場合に拡張期のみならず収縮期にも障害が生じることが報告されており<sup>17,18)</sup>、腎症が高血圧とともに左心機能障害に関与する可能性は大きいと思われる。

今回の検討では糖尿病罹病期間が左室駆出率と有意な逆相関を示した。糖尿病の長期に及ぶ罹病期間が高血圧や腎症を多く併発し、それが糖尿病それ自体の影響に加えて心機能障害に関与することが考えられた。Annonuら<sup>17)</sup>も糖尿病罹病期間と左室駆出率、E/Aとの関係について有意な関連性を認めている。

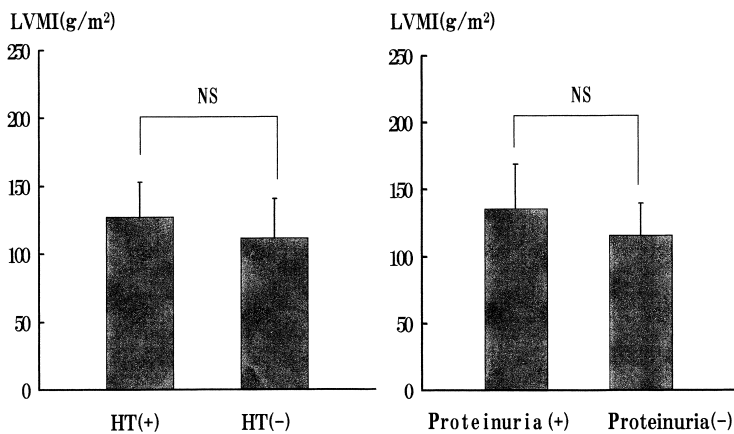
今回の対象には左室拡張機能障害は多くみられる



**Fig. 3 Relationship between ejection fraction and duration of diabetes**

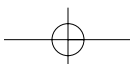
The duration of diabetes was significantly related to the ejection fraction ( $r = -0.436$ ,  $p = 0.048$ ) but not with E/A.

Abbreviation as in Fig. 2.



**Fig. 4 Comparison of left ventricular mass index in patients with and without hypertension, and with and without proteinuria**

Abbreviations as in Fig. 1, Table 3.



が、左室収縮不全例はなく、一般的な無症候性の2型糖尿病患者に限定されている。そして左室駆出率が正常範囲における検討であり、糖尿病全体の収縮機能として考えるには無理があるように思われる。しかし、今回の報告で多くの2型糖尿病例が経過とともに、高血圧や腎症を併発しつつ拡張期障害に加えて左室収縮減少が始まり、この結果、糖尿病性左心機能障害が生じることが予想され、Hambyらの純粋な意味での高血圧を含まないという糖尿病性心筋症の概念も基本的には重要と考えられるが、実際の臨床の間では糖尿病罹病期間、高血圧、腎症をからめての複合した角度から糖尿病性左心機能障害を検討することが重要と思わ

れた。実際、Factorら<sup>15)</sup>は彼らの論文で高血圧が心筋傷害を促進する重要な因子と考え hypertensive-diabetic cardiomyopathy という用語を用いている。

今回は症例数が少なく、左室拡張機能に関しての年齢別検討や、高血圧群に関して降圧薬や降圧程度による影響の詳細な検討はできなかった。しかし、今回、2型糖尿病患者の左心機能障害に高血圧、腎症、罹病期間が強く影響することが明らかと思われた。以上より、我が国で増加の一途をたどる糖尿病患者において、厳重な高血圧管理とともに腎症の予防など息の長い日常の診療の重要性が考えられた。

### 要 約

目的: 糖尿病性左心機能障害の成因を検討するために、有意な心疾患のない2型糖尿病患者の左心機能障害に対して、とくに高血圧、蛋白尿の関与について検討した。

方法: 対象は有意な心疾患のない2型糖尿病患者21例(平均年齢 $63.8 \pm 7.4$ 歳)で、全例で冠動脈造影検査、心エコー図検査を施行し、左心機能として、拡張機能はドップラー心エコー図法からE/A比(E/A)を求め、収縮機能は左室造影から左室駆出率を算出した。

結果: 高血圧は21例中13例(61.9%)に、蛋白尿は21例中6例(28.6%)に認められた。21例でE/A =  $0.82 \pm 0.21$ であり、E/Aは高血圧がある例と蛋白尿がある例で、それがない例よりもおのおの有意に低値を示した( $0.74 \pm 0.18$  vs  $0.97 \pm 0.18$ ,  $p = 0.011$ ;  $0.65 \pm 0.10$  vs  $0.89 \pm 0.20$ ,  $p = 0.010$ )。つぎに、21例で左室駆出率が $73.3 \pm 7.2\%$ であり、左室駆出率は蛋白尿があると有意に減少していた( $67.6 \pm 10.0\%$  vs  $75.5 \pm 4.4\%$ ,  $p = 0.019$ )が、高血圧の有無では有意差はなかった。糖尿病罹病期間についてはE/Aと相関はなかったが、左室駆出率とは有意な負の相関を呈した( $r = -0.436$ ,  $p = 0.048$ )。

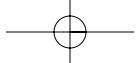
結論: 有意な心疾患のない2型糖尿病例において、左室拡張機能は高血圧と蛋白尿の両者に関係し、一方、左室収縮機能については蛋白尿と糖尿病罹病期間と関係した。以上から、糖尿病性左心機能障害の発症には高血圧に加えて腎症の合併や罹病期間が強く関与すると思われた。

J Cardiol 2002 Oct; 40(4): 153 - 158

### 文 献

- 1) Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; **30**: 595 - 602
- 2) Hamby RI, Zonerach S, Sherman L: Diabetic cardiomyopathy. JAMA 1974; **229**: 1749 - 1754
- 3) Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B: Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. J Clin Invest 1977; **60**: 884 - 899
- 4) van Hoesven KH, Factor SM: A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. Circulation 1990; **82**: 848 - 855
- 5) Yasuda I, Kawakami K, Shimada T, Tanigawa K, Murakami R, Izumi S, Morioka S, Kato Y, Moriyama K: Systolic and diastolic left ventricular dysfunction in middle-aged asymptomatic non-insulin-dependent diabetes. J Cardiol 1992; **22**: 427 - 438 (in Jpn with Eng abstr)
- 6) Shimizu M, Sugihara N, Kita Y, Shimizu K, Shibayama S, Takeda R: Increase in left ventricular chamber stiffness in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Jpn Circ J 1991; **55**: 657 - 664
- 7) Zonerach S, Zonerach O, Rhee JJ: Left ventricular performance in diabetic patients without clinical heart disease: Evaluation by systolic time intervals and echocardiography. Chest 1977; **72**: 748 - 751
- 8) Abenavoli T, Rubler S, Fisher VJ, Axelrod HI, Zuckerman

J Cardiol 2002 Oct; 40(4): 153-158



- KP: Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic males. *Circulation* 1981; **63**: 54 - 64
- 9) Shimonagata T, Nanto S, Hori M, Ohara T, Kim Y, Tanaka Y, Sakamoto K, Kamado K, Kubori S, Kusuoka H, Nishimura T: A case of hypertensive-diabetic cardiomyopathy demonstrating left ventricular wall motion abnormality. *Diabetes Care* 1996; **19**: 887 - 891
- 10) Sakamoto K, Yamasaki Y, Nanto S, Shimonagata T, Morozumi T, Ohara T, Takano Y, Nakayama H, Kamado K, Nagata S, Kusuoka H, Hori M: Mechanism of impaired left ventricular wall motion in the diabetic heart without coronary artery disease. *Diabetes Care* 1998; **21**: 2123 - 2128
- 11) Mizuno S, Genda A, Nakayama A, Igarashi Y, Takeda R: Myocardial involvement in diabetic patients evaluated by exercise thallium-201 scintigraphy and cardiac catheterization. *J Cardiogr* 1985; **15**: 427 - 437 (in Jpn with Eng abstr)
- 12) Shinmura K, Tani M, Suganuma Y, Hasegawa H, Kawamura M, Nakamura Y, Hashimoto J, Kubo A: <sup>123</sup>I - methyl-iodophenyl-pentadecanoic acid myocardial scintigraphy in diabetic patients without overt ischemic heart disease. *J Cardiol* 1995; **26**: 23 - 32 (in Jpn with Eng abstr)
- 13) Kuikka JT, Mustonen JN, Uusiupa MIJ, Rautio P, Vanninen E, Laakso M, Länsimies E, Pyörälä K: Demonstration of disturbed free fatty acid metabolism of myocardium in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as measured with iodine-123-heptadecanoic acid. *Eur J Nucl Med* 1991; **18**: 475 - 481
- 14) Wakasaki H, Koya D, Schoen FJ, Jirousek MR, Ways DK, Hoit BD, Walsh RA, King GL: Targeted overexpression of protein kinase C  $\alpha_2$  isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; **94**: 9320 - 9325
- 15) Factor SM, Minase T, Sonnenblich EH: Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; **99**: 446 - 458
- 16) Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E: Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular mal-function in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; **50**: 1321 - 1326
- 17) Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A: Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; **9**: 885 - 891
- 18) Mbanya JC, Sonbngwi E, Mbanya DS, Ngu KB: Left ventricular mass and systolic function in African diabetic patients: Association with microalbuminuria. *Diabetes Metab* 2001; **27**: 378 - 382

