

原 著

2型糖尿病患者の血管内皮機能評価および その関連因子の検討

獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

鈴木 國弘 青木 千枝 飯嶋 寿江 田中 精一
二井谷 舞 城島 輝雄 麻生 好正

要 旨 【目的】血管内皮機能障害は動脈硬化発症の端緒であり，糖尿病患者の血管障害を評価する上で非常に有用な生理学的機能検査である．そこで，実際の糖尿病診療をうけている患者の内皮機能を評価し，各種パラメータが与える影響を検討した．

【方法】獨協医科大学内分泌代謝内科に通院している合併症のない2型糖尿病患者に対して，臨床研究に同意した234名（男性：133名，女性：101名）を対象として，血管内皮機能を測定し，血糖値，血圧，脂質，喫煙歴，糖尿病罹患歴，Body mass index に対する相関を検討した．

【結果】血糖コントロール（HbA1c），（収縮期）血圧，脂質（TG, LDL, non-HDL）に血管内皮機能は相関を認め，また糖尿病罹患歴にも相関を認めた．

【結論】血管内皮機能検査で動脈硬化をより早期に拾い上げ，関連した因子を厳重に管理することで，糖尿病患者の動脈硬化性疾患の発症・進展阻止に十分な効果が期待できると考えられた．

Key Words : 血管内皮機能障害, 2型糖尿病, Flow-mediated dilation (FMD)

はじめに

糖尿病に伴う動脈硬化は，発症後放置していれば徐々に進展し，最終的には粥種の破綻をきたして重篤な心血管合併症を生じる^{1,2)}．血管障害の存在やその程度を臨床症状や検査で確定できる前から知り得る事は非常に重要である．血管内皮は通常，血管の収縮や弛緩，平滑筋細胞の増殖調節，炎症や抗炎症作用等に関係しており³⁾，血管トーンや血管構造の調節・維持に働いている．血管内皮が障害されると，構造調節の破綻がおこるため，血管内皮機能障害は動脈硬化のFirst stepとして認識されており，動脈硬化の維持・進展にも深く関与している．糖尿病，高血圧，脂質異常症，肥満，喫煙等の因子は血管内皮障害に関与することが知られている⁴⁾．現在糖尿病治療の最大目標は「健常人と変わらない日常生活の質の維持と，健常人と変わらない寿命の確保」であり，そ

の達成のために血糖，体重，脂質，血圧の良好なコントロール状態の維持が行われている⁵⁾．経口糖尿病薬や降圧剤，脂質異常改善薬には多くの薬剤が存在しており，糖尿病患者各々で使用している薬剤が異なる．多くの薬剤で血管内皮に与える影響を検討した研究は多く報告されているが^{6~8)}，糖尿病患者に限定し，心血管危険因子と内皮機能を検討した報告はまだ少ない⁹⁾．そこで今回我々は，実際の糖尿病診療をうけている患者の血管内皮機能を測定し，各種パラメータ（血糖，脂質，血圧，肥満，罹患歴，喫煙等）が内皮機能に与える影響を検討した．

対象および方法

2008年から2012年まで獨協医科大学内分泌代謝内科に外来通院していた合併症の併発のない2型糖尿病患者で「研究協力依頼の説明と同意書」に同意された234名を対象とした．血管内皮機能の測定は超音波による血管径測定：flow-mediated dilation (FMD)で行い，その変化率(% FMD)：[(駆血解除後の最大血管径-ベースライン血管径)/ベースライン血管径]×100で表記した¹⁰⁾．測定前3ヶ月間は，内服薬の変更はなく，測定

平成25年5月29日受付，平成25年7月19日受理
別刷請求先：鈴木國弘

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

表 1 患者背景

性別 (名)	男性 133 女性 101
年齢 (歳)	59.8±13.5
糖尿病罹患歴 (年)	13.4±11.2 年
HbA1c (%)	7.8±1.7
FMD (%)	6.2±2.8
喫煙者 (名)	83
Brinkman Index	718.6±482.2
収縮期血圧 (mmHg)	128.0±14.9
拡張期血圧 (mmHg)	74.5±9.9
Body Mass Index (BMI) (kg/m ²)	25.5±5.0
HDL-コレステロール (mg/dl)	57.1±17.2
LDL-コレステロール (mg/dl)	125.7±44.0
non-HDL-コレステロール (mg/dl)	153.3±51.2
中性脂肪 (TG)	133.0±75.9

は外来受診時に行い、空腹時、30分以上安静後に静かで薄暗くした、室温を一定に保った診察室で行った。喫煙やアルコール、カフェイン等の内皮機能に影響を与えものは検査前12時間禁止とした。

測定にはUNEXEF 18G (UNEX Corporation, 名古屋)を用いた。% FMD計測直前に臥床時にオートカフUP310 (UNEX Corporation, 名古屋)を用いて血圧測定を行った。また、その他各種パラメータ (血糖, 脂質, 肥満) に対する測定も FMD 測定と同日に行った。統計学的解析は Graphpad prism 5 (エムデーエフ, 東京)を用いて行い、データは平均±標準偏差 (Mean±SD) で表記し、相関は回帰直線を用いて検討した。また SPSS Statistics (ver.16) を使用し、重回帰分析も行った。 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

対象となった患者は234名 (男性:133名, 女性:101名) で、平均年齢は59.8±13.5歳であった (表1)。平均のHbA1cは7.8±1.7%と比較的不良であり、また糖尿病罹患歴も13.4±11.2年と比較的長期間にわたり、高血糖状態が持続していた。

1. 血糖コントロールとの相関

血管内皮機能と、% FMD計測日のHbA1cと糖尿病罹患歴の間には有意な負の相関関係が認められた (図1)。空腹時血糖値に関しても検討したが、血管内皮障害との有意な相関は認めなかった。

2. 血圧コントロールとの相関

収縮期血圧 (Systolic blood pressure : SBP) と血管

内皮機能には統計学的に有意な負の相関関係が認められた (図2)。拡張期血圧 (Diastolic blood pressure : DBP) と血管内皮機能に関しては、有意な相関は認めなかった。

3. 脂質との相関

% FMD計測日の採血での脂質と血管内皮機能の相関関係を検討した。LDLコレステロール (Low density lipoprotein cholesterol : LDL-C), 中性脂肪 (Triglyceride : TG), non-HDLコレステロール (Non high density lipoprotein cholesterol : non HDL-C) (総コレステロール-HDL-C) に関しては血管内皮機能と相関関係が認められた (図3)。HDL-Cに関しては有意な相関は認められなかった。

4. 肥満 (Body mass index : BMI) と喫煙状況 (Brinkman index=1日の喫煙本数×喫煙年数)¹¹⁾との相関

% FMD計測日に身長体重測定を行い、BMIを算出した。また患者に喫煙状況を確認した。喫煙ありもしくは過去に喫煙ありと答えた患者83名のBrinkman indexを算出し検討した。血管内皮機能とBMI, Brinkman indexの間には本研究では有意な相関関係は認めなかった (図4)。

考 察

糖尿病患者の動脈硬化は血管内皮機能障害を第一段階として、発症・進展し⁴⁾、さらに進行すると心血管合併症を惹起すると考えられている。

血管内皮機能障害は適切な薬物治療や生活習慣の是正により改善が可能である。

日本糖尿病学会から明確な治療目標基準と集学的治療の重要性が記されている⁵⁾。そこで、今回我々は、実際治療を受けている2型糖尿病患者において、血糖, 血圧, 脂質, 肥満等のどの要因が血管内皮障害と強く相関しているかを検討した。

現在、血管内皮機能評価には、超音波を使用し上腕動脈の虚血反応性充血後の血管拡張反応を観察するFMD計測が普及している^{10,12)}。血管内皮細胞からはさまざまな血管作動性物質が分泌産生されているが、なかでも一酸化窒素 (Nitric oxide : NO) は動脈硬化において非常に重要な役割を果たしている。酸化ストレスが亢進し、内皮機能障害が生じると内皮型NO合成酵素 (Endothelial NO synthases : eNOS) からのNO産生が低下する (eNOS uncoupling)。この変化を鋭敏に測定する方法が% FMD測定と言われている¹³⁾。しかし、再現性や

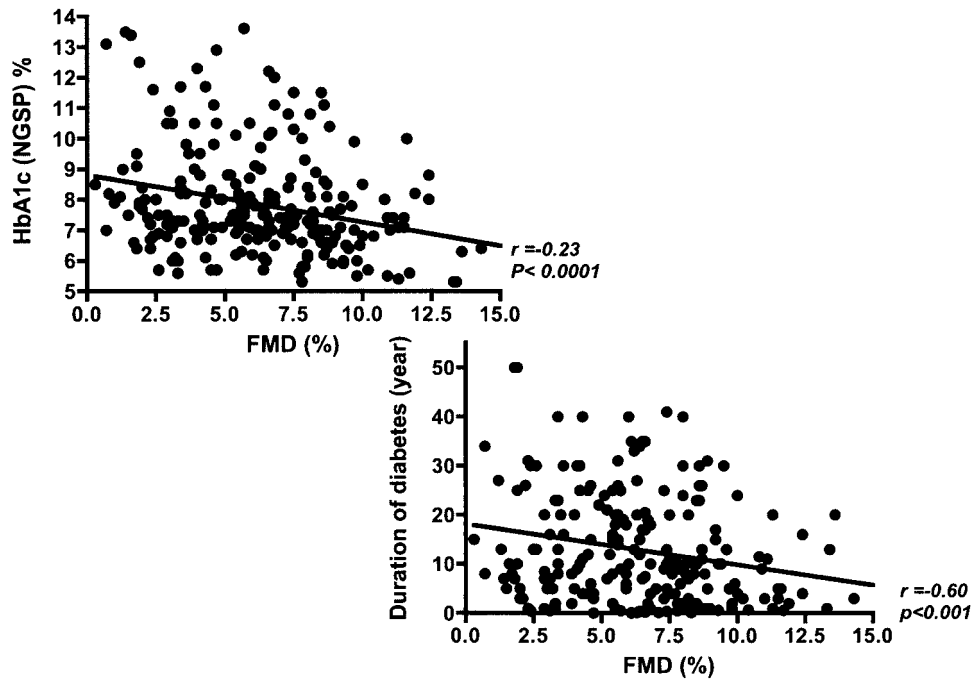


図1 HbA1c, 糖尿病罹患歴との相関

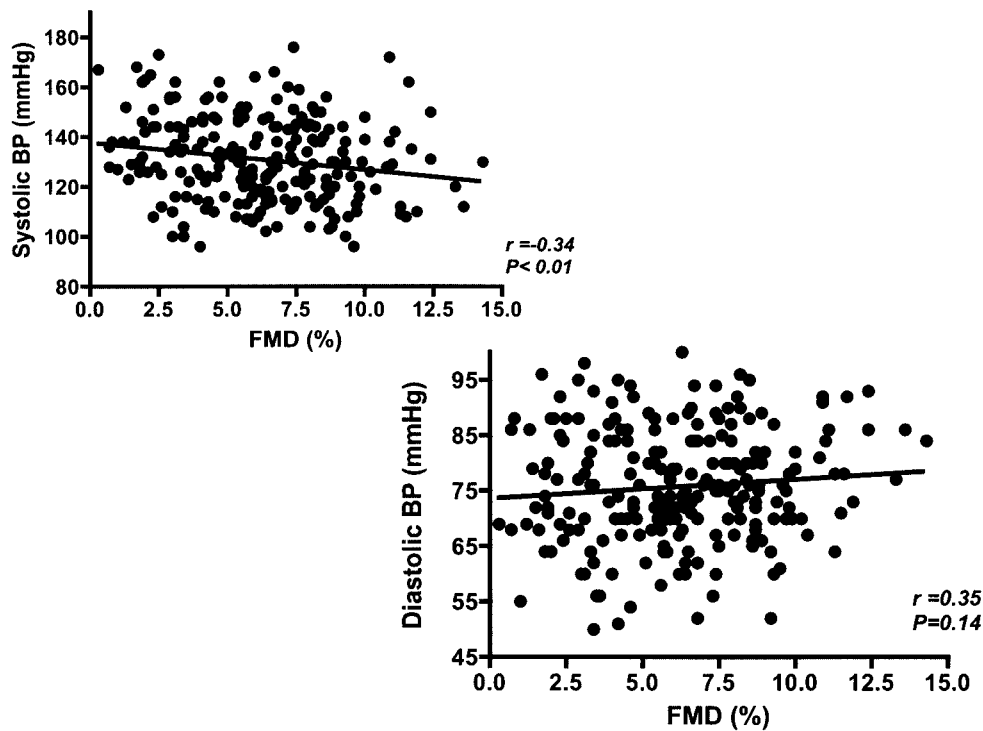


図2 血圧との相関

実施条件で大きく影響を受ける事が問題であるとされる¹⁴⁾。そこで本研究では、少なくとも事前にFMD測定を50例以上施行した経験のある数名を検者とし、検査側が原因でおこりうる誤差を少なくし、また測定条件を一定とすることで対応した。

本研究では、2型糖尿病患者234名(男性:133名、

女性:101名)を対象とし、検討を行ったところ、HbA1c, SBP, LDL-C, TG, non-HDL-C, Brinkman index, 糖尿病罹患歴, BMIに対する相関を検討したところ、HbA1c, SBP, TG, LDL-C, non-HDL-Cに血管内皮機能は相関を認め、また糖尿病罹患歴にも相関を認めた。近年 Framingham 研究からFMDの規定因子と

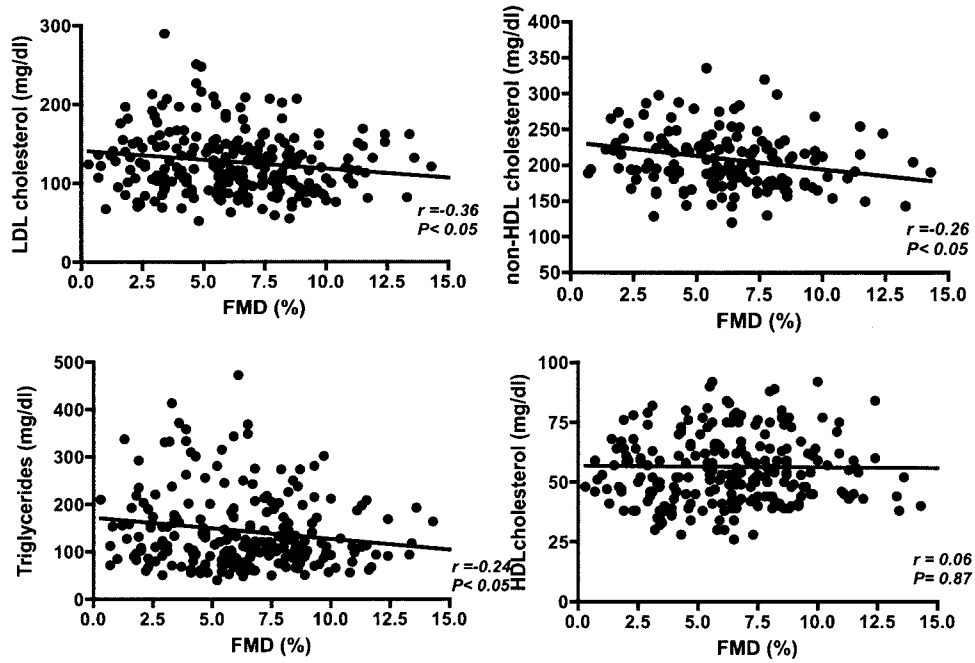


図3 脂質との相関

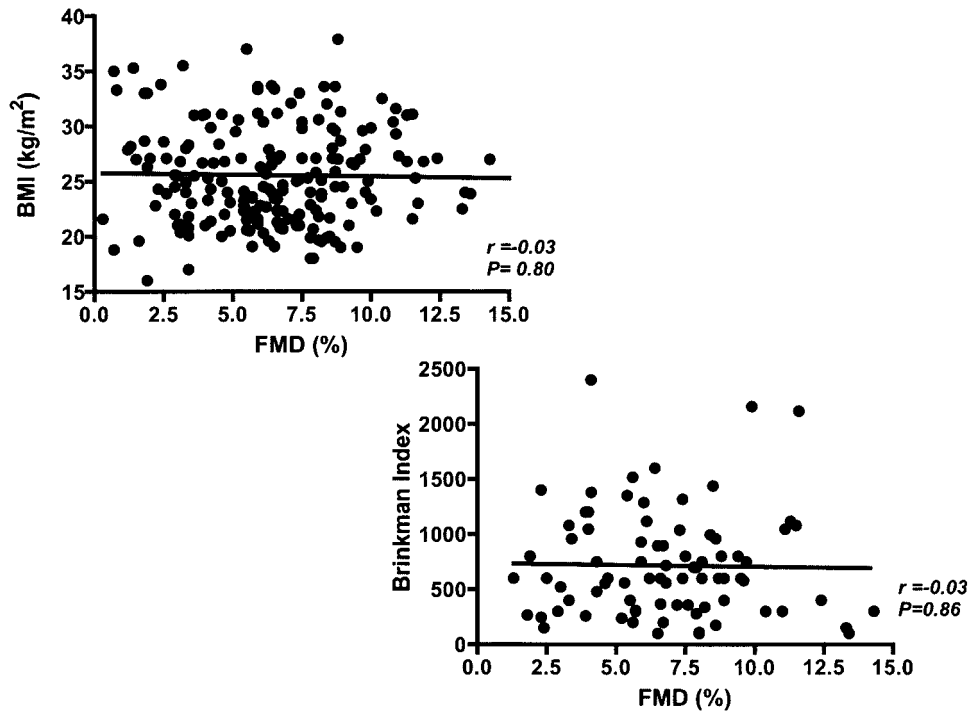


図4 BMIと喫煙の相関

して加齢, 男性, 収縮期血圧, BMI, 喫煙がFMDを低下させる因子であると発表されており¹⁵⁾, 本研究は異なる結果となった. しかし, BMIや喫煙に関しては, 診察時の担当医問診や患者の申告に原因があった可能性が否定できないと考えられた. また, 過小申告・過小計測の可能性も否定できないと考えている.

また United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 23では2型糖尿病の冠動脈疾患リスク因子として, LDL-Cが最もリスク因子として関与が強く, 次いでHDL-C, HbA1c, SBP, 喫煙と順位づけている¹⁶⁾. 本研究でも, % FMDの変化と関連因子を重回帰分析でも検討したところ, HbA1c ($\beta = -0.234$),

LDL-C ($\beta = -0.271$), 糖尿病罹患歴 ($\beta = -0.217$) が相関していることが再確認され, 2型糖尿病大規模臨床試験である UKPDS23 に近い結論を得る事ができた. 糖尿病罹患歴に関しても長期間の糖尿病状態では FMD が低下するという報告もあり¹⁷⁾, 本研究の結果と合致するものであった.

結 語

糖尿病患者において, 動脈硬化発症抑制や血管合併症の予防といった治療戦略を立てるうえで, 血管内皮機能検査で動脈硬化をより早期に拾い上げ, 相関した因子を厳重に管理することで, 糖尿病患者の動脈硬化性疾患の発症・進展阻止に十分な効果が期待できると考えられた.

文 献

- 1) Bonetti PO, Lerman Lo, Lerman A : Endothelial dysfunction : a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **23** : 168-175, 2003.
- 2) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al : Guideline for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery : a report of the international Branchial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* **39** : 257-265, 2002.
- 3) Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al : Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* **73** : 411-418, 2009.
- 4) Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al : Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* **97** : 2601-2610, 1996.
- 5) 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 日本糖尿病学会編, 文光堂, 東京, p24-26, 2012.
- 6) Kubota Y, Miyamoto M, Takagi G et al : The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* **27** : 1364-1370, 2012.
- 7) Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al : A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension : a multicenter study. *J Am Coll cardiol* **35** : 284-291, 2000.
- 8) Papathanassiou K, Naka KK, Kazakos N, et al : Pioglitazone vs glimepiride : Differential effects on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* **205** : 221-226, 2008.
- 9) Lorbeer R, Empen K, Dorr M, et al : Association between glycosylated haemoglobin A (1c) and endothelial function in an adult non-diabetic population. *Atherosclerosis* **217** : 358-363, 2011.
- 10) Soga J, Nishioka K, Nakamura S, et al : measurement of flow-mediated vasodilation of the brachial artery : a comparison of measurements in the seated and supine positions. *Circ J* **71** : 736-740, 2007.
- 11) Brinkman GL, Coates EO Jr : The effect of bronchitis, smoking, and occupation on ventilation. *Am Rev respir Dis* **87** : 684-693, 1963.
- 12) Higashi Y, Yoshizumi M : Exercise and endothelial function : role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther* **102** : 87-96, 2004.
- 13) Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG : Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol* **51** : 997-1002, 2008.
- 14) Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al : Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* **92** : 3431-3435, 1995.
- 15) Benjamin EJ, Larson MG, keyes MJ, et al : Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community : the Framingham Heart Study. *Circulation* **109** : 613-619, 2004.
- 16) Turner RC, Millns H, Neil HA, et al : Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS : 23). *BMJ* **316** : 823-828, 1998.
- 17) van Venrooij FV, van de Ree MA, Bots ML, et al : Aggressive lipid lowering does improve endothelial function in type 2 diabetes : the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction : The Analysis of Relevant Factors

Kunihiro Suzuki, Chie Aoki, Toshie Iijima, Seiichi Tanaka, Mai Niitani, Teruo Jojima, and Yoshimasa Aso

Department of Endocrinology and Metabolism Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan

Background :

The endothelium plays a major role in the regulation of vascular tone. Endothelial dysfunction precedes apparent atherosclerosis in human. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most risk factors for arteriosclerotic vascular disease, primarily, as the result of adverse changes in arteries. Therefore, identifying the factors related to impaired endothelial-dependent dilation with T2DM is crucial for the purpose of prevention and/or treatment endothelial dysfunction.

Objective :

The aim of this study was to examine relevant factors associated with endothelial dysfunction in T2DM. In a total of 234 diabetes patients, we assessed endothelial function by flow-mediated dilation and analyzed relevant factors effected on endothelial function.

Methods :

We enrolled 234 T2DM patients attending Dokkyo Medical University Hospital (April from 2008 to February 2012). There were no changes in medications on hypertension, di-

abetes, and dyslipidemia during the previous 3 months. The vascular response to reactive hyperemia in the brachial artery was used for assessment of endothelial function (Flow-mediated dilation : FMD).

Results :

In this study, HbA1c, systolic blood pressure, LDL-cholesterol, Triglycerides, and duration of diabetes were negatively associated with %FMD by simple linear regression analysis. Furthermore, multivariate analysis revealed that HbA1c, LDL-cholesterol, and duration of diabetes were also independent predictors of the endothelial dysfunction.

Conclusion :

Our data showed that the tight management of relevant factors related to impaired endothelial function in T2DM, might improve endothelium-dependent dilatation, suggesting a potential reduction in overall arteriosclerotic vascular disease.

Key words : Endothelial dysfunction, Type 2 diabetes mellitus Flow-mediated dilation (FMD)