

第19回

無症候性の冠動脈疾患を合併した2型糖尿病患者の1例

▶ 国立国際医療研究センター病院 生活習慣病症例検討会から

石井万友美 辻本哲郎 岸本美也子 野田光彦
田守唯一* 原久男* 保坂茂**

IRYO Vol. 65 No. 1 (35-42) 2011

キーワード：糖尿病，虚血性心疾患，無症候性冠動脈疾患，血行再建

Key Words：diabetes mellitus, ischemic heart disease, asymptomatic coronary heart disease, revascularization

2010年11月11日に行われた国立国際医療研究センター病院 生活習慣病症例検討会の記録です。

症例提示

司会

ただ今から，第13回生活習慣病症例検討会を始めます。今回は糖尿病・代謝・内分泌科が担当です。はじめに担当医より症例提示を行います。

【症例】68歳 男性

【主訴】特訴なし

【入院目的】血糖コントロール

【現病歴】

1985年頃（43歳時）肺癌に対し化学療法中，高血糖を指摘されたが無治療で経過。1988年の健康診断の結果，糖尿病と診断され，近医で内服治療（スルホニル尿素剤等）が開始されたが，その後もHbA1c 8-9%と，高値が持続。徐々にCr1.1mg/dlから1.9mg/dl台へと腎機能障害の悪化もみられたため，2009年3月当科

紹介受診となる。

2009年4月当科に初回の糖尿病教育入院となり，インスリン導入。

ランタス®：2単位朝1回注射，グルファスト®30mg/日，ベイスン®0.9mg/日にて血糖コントロールがつき，退院となったが，退院後HbA1cの再上昇あり，インスリンを漸増するも，随時血糖200-300台，HbA1c 8-9%台が持続し，2010年3月15日，第2回教育入院となる。

【既往歴】

20歳代 肺結核

20-50代 気胸（十数回再発，開胸手術はなし）

41歳時：肺癌（放射線・化学療法）

64歳時：両眼白内障手術

65歳時：胃潰瘍

66歳時：前立腺癌（手術・放射線治療），高尿酸血症（食事療法のみ）

67歳時：脂質異常症（LDL151mg/dlにてクレステール®2.5mg開始）

国立国際医療研究センター病院 糖尿病・代謝・内分泌科 *循環器科 **心臓血管外科
別刷請求先：河内正治 国立国際医療研究センター病院 手術部 麻酔科 〒162-8655 新宿区戸山1-21-1
（平成22年12月15日受付，平成23年2月1日受理）

A case of Type 2 Diabetes with Asymptomatic Coronary Heart Disease

Mayumi Ishii, Tetsuro Tsujimoto, Miyako Kishimoto, Mitsuhiko Noda, Yuiichi Tamori*, Hisao Hara* and Shigeru Hosaka**, National Center for Global Health and Medicine



図1 頸動脈超音波検査

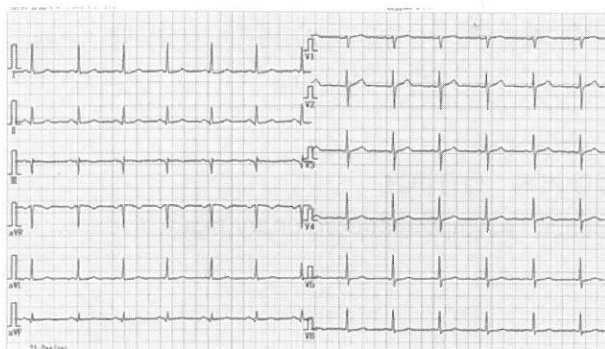


図2 入院時心電図

高血圧 (ABPM で白衣高血圧と診断), 大腸
ポリープ (ポリペクトミー)

【家族歴】

母：糖尿病, 兄弟：耐糖能障害

【生活歴】

喫煙：20-40本×20歳-68歳 (48年間), 現在禁
煙

アルコール：焼酎, 日本酒 1-2 合/日 毎日

食事：1日3食, 妻が調理, 野菜が多く, 塩分
を控えめ

運動：交通機関をなるべく使わずに歩くように
している

体重歴：最大体重：92kg (43歳時), 20歳時体
重：65kg

アレルギー：ダニ, ハウスダスト

内服薬・インスリン製剤：ベイスン®0.6mg/日,
グルファスト®30mg/日, アクトス®15
mg/日, ニューロタン®25mg/日, クレ
ストール®2.5mg/日, ランタス注ソロス
ター®12単位 朝1回注射

【入院時現症】

身長177cm, 体重81kg (BMI 25.8), 意識清明,
体温：36.4℃, 血圧：133/61mmHg
脈拍：64/分・整, SpO₂：97% (room air)

四肢：下腿浮腫：(-), 橈骨動脈,

足背動脈触知良好, 末梢冷感なし,
呼吸音正常, 心雑音なし, 腹部平坦・軟,
腸音正常, 肝・脾触知せず,

神経：腱反射異常なし, 脳神経異常なし,
運動障害認めず,

振動覚：上肢：9/9sec, 下肢：5/6sec

触覚：プリノバタッチテスト：右足背3.61,
右足底3.61, 左足背3.61, 左足底3.61

表1 入院時検査所見①

〈尿定性〉		〈生化学〉		K	5.0mEq/l
pH	5.5	Alb	3.9g/dl	Ca	9.9mg/dl
比重	1.026	T-Bil	0.7mg/dl	P	3.5mg/dl
蛋白	(2+)	AST	17IU/l	Mg	1.6mg/dl
糖	(4+)	ALT	26IU/l	CRP	0.01mg/dl
ケトン体	(+/-)	LDH	150IU/l	BNP	16.2pg/ml
潜血	(-)	ALP	195IU/l		
		γ-GTP	76IU/l	〈甲状腺機能〉	
		T-CHO	125mg/dl	TSH	2.225 μIU/ml
〈血算〉		TG	131mg/dl	f-T4	1.20ng/ml
WBC	6660/μl	HDL-C	39mg/dl	〈腫瘍マーカー〉	
RBC	4.64×106/μl	LDL-C(実測値)	61mg/dl	CEA	3.6ng/ml
Hb	13.7g/dl	LDL-C(計算値)	60mg/dl	CA19-9	13.0U/ml
Ht	41.7%	BUN	26.5mg/dl		
MCV	89.9fl	Cre	1.59mg/dl		
MCH	29.9pg	UA	7.6mg/dl		
Plt	17.3×104/μl	Na	139mEq/l		

表2 入院時検査所見②

〈糖尿病関連検査〉		〈尿生化学〉	
FPG	182mg/dl	Cr	1.29 g/day
HbA1c	8.8%	蛋白	0.24g/day
GA	29.4%	CCr	42.5ml/min/1.73m ²
Cpeptide	2.7ng/ml	尿中 Cpeptide	
GAD-Ab	<1.3U/ml		65.8μ/day
〈眼底所見〉			
福田分類B1-2・B1-2			

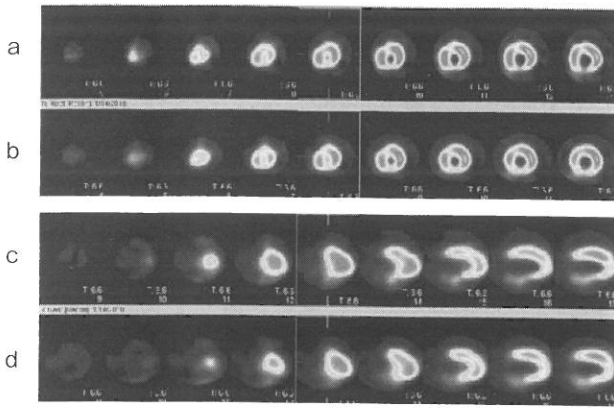


図3 Tc運動負荷心臓シンチグラフィー

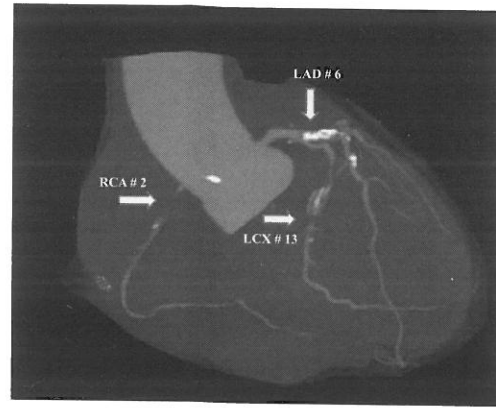


図4 冠動脈CT

司会

ここまでで、何かご質問はありますか？
ないようですので、ここから各種画像検査にうつります。

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

左内頸動脈に1.1mmのIMT肥厚を認め(図1a)、右総頸動脈には2.3mmのIMT肥厚と2.3×8.6mm大の高輝度プラークを認めました(図1b)。また左総頸動脈には1.6mmのIMT肥厚と1.6×10.6mm大の高輝度プラークを認めました(図1c)。ED ratioは1.2でした。

ABI/PWV(血圧脈派)検査では右のABIは1.21, baPWVは1914, 左のABIは1.22, baPWVは1970 cm/sでした。また腹部超音波検査では脂肪肝, 左右の腎萎縮および右腎のう胞を認めています。

胸部X線はCTR52%, CPAはsharpで, 肺野に異常影を認めませんでした。

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

心電図は洞調律で, III誘導およびaVF誘導に異常Q波を認めています(図2)。CVRR(心電図R-R間隔変動係数)は1.84と低下を認めていました。本症例患者は過去に胸痛などの虚血性心疾患を疑わせる症状を自覚したことはありませんでしたが, このように心電図異常を認めたため, 各種精査を行いました。次に心臓超音波検査をお示しします(心臓超音波検査動画供覧)。EF(左室駆出分画)は58.2%, E/A0.80, LAD(左房径)41.6mm, IVST(心室中隔壁厚)11.6mm, PWT(左室後壁厚)8.5mm, LVDd(左室拡張末期径)53.2mm, LVDs(左室収縮末期径)36.7mm, DcT(E波減速時間)267 msecでした。E/E'は13.51です。またMR trace,

TR trace, mild LA dilatationの所見を認めました。

循環器科担当医

心臓超音波検査では全体のEFが58.2%で, これは正常下限です。壁肥厚もなく, 左室の内腔拡張もない状況です。E/E'は拡張能をみる指標ですが, 13.51と上昇を認めています。下壁はasynergyや異常がなかなか判別しづらいところがあるのですが, これは下壁に壁運動の低下ありといえます。

糖尿病・代謝・内分泌科医師

E/E'をもう少し詳しく説明していただけませんか？

循環器科担当医

パルスドップラー法により得られた左室早期流入血流波形であるE波高は左室拡張末期圧の上昇にともない上昇しますが, 組織ドップラー法を用いて得た拡張早期の僧帽弁輪移動速度E'は左室の拡張障害の程度にともなって低下していくことが知られています。両者の比であるE/E'と左室拡張末期圧が正の相関にあることが報告されており, これは拡張不全を評価するよい指標と考えられています。

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

負荷時像で, 心尖部から前壁中隔に軽度の集積低下を, また下壁の広い範囲に中等度の集積低下を認めます(図3a, c)。安静時像でも同部位に集積低下がみられ, 陳旧性心筋梗塞の所見と考えられます(図3b, d)。

循環器科担当医

この負荷シンチグラムというのは, 虚血があるか,

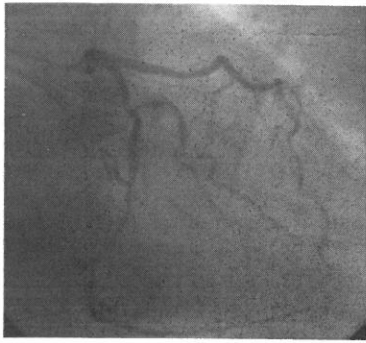


図5 左冠動脈造影

ないか、虚血の誘発をしてみる検査です。負荷時に集積の異常があって安静時にその異常が戻っているという所見だと、そこは明らかに虚血であることがわかる検査です。この方の場合、負荷時と安静時と集積低下の部位がほとんど変わりません。とくに短軸でみえる下壁の領域に関しては血流が低下しているという部位を表して、陳旧性の梗塞が疑われます。

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

冠動脈CT（図4）の結果です。LAD#6にプラークと一部に高度狭窄を認め、LCX#13にプラークによる高度狭窄を認めました。RCAは#2で閉塞しており、末梢には狭窄を認めませんでした。また、心機能解析では下壁に壁運動異常を認めています。冠動脈のカルシウムスコアであるAgatston scoreはRCA（右冠動脈）で118.36、LAD（左前下行枝）で478.52、LCX（左回折枝）で232.03と高値でした。

循環器科担当医

RCAの近位部にかなり高度な狭窄が疑われます。

CTでは何%というのはなかなか難しく、主に軽度とか中等度とか高度というふうに表現をします。左の冠動脈は、前下行枝のところはかなり高度な石灰化をともなった場所があります。最近は石灰化の影響はある程度、解消するようなやり方が開発されてきてはいますが、基本的にはCTに関しては石灰化が強いと内腔の評価が非常に難しくなってしまいます。ですから、ここに関してはグレーゾーンということになってしまうわけです。

あとは回旋枝ですが、回旋枝の近位部から中部にかけてやはり高度な狭窄が疑われます。前下行枝に関しては強い石灰化はみられますが、CTの画像自体でははっきりした狭窄は疑われません。

司会

石灰化が強いと内腔の評価が難しいということで、それでCAGを行ったわけですね。

循環器科担当医

石灰化が強いほど病変がある割合が多くなりますので、そういう所見が出ればやはりCAGを行います。この症例の場合、RCAとCXにかなり高度な狭窄が疑われますのでステップとしては、次はCAGで確認していくというやり方は順を追った正しいやり方だと思います。

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

CAGの結果です（図5）。LCXの#13にびまん性の75-90%の狭窄を認めました。LADは全体的にirregularで、#7に50%程度の狭窄を認めています。RCAの#2に90%の高度狭窄を認めていました。

PCI前



PCI後



図6 右冠動脈造影

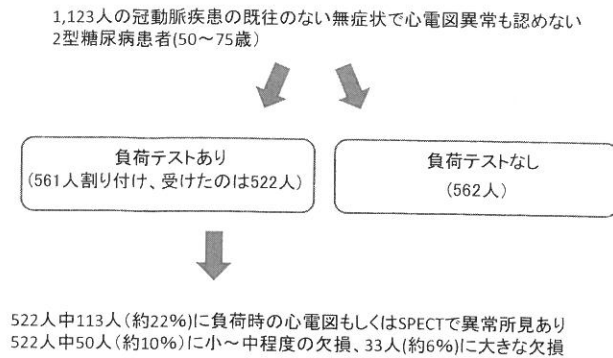


図7 DIAD Study ①

(Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes)

循環器科担当医

補足ですが、RCAに関しては造影遅延が先のほうに出ていますので、99%です。これですと、RCAとLCXの2枝病変ということになります。LADは50%ですので、いわゆるインターベンションの適用はまだないということです。

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

こちらが後日、施行したPCIの所見です(図6)。RCA99%delayに対して2本のエベロリムス薬剤溶出性ステントXience(2.5×23mm)を留置し、その後狭窄は開通して良好な血行再建に成功しています。

循環器科担当医

まず今回の血行再建の戦略に関してです。糖尿病の患者の場合、基本的には完全血行再建を目指します。

2枝あれば2枝しっかり治療したほうが実際はいいのです。ただ、この方の場合CKDのステージが高く、2本とも治療しようとする造影剤をたくさん使うことになります。そうすると結局、腎障害がさらに進んでしまうことを加味して、かつ、狭窄の強いRCAのPCIを行っています。CXに関しては狭窄度は比較的軽いということで、RCAのみを治療しました。

司会

以上、一連の画像検査および循環器科での治療をご説明いただきましたが、何か質問はありますでしょうか？

なければ、いったんここで本症例のまとめをお願いいたします。

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

本症例をまとめます。1)今回私たちは無症候性の冠動脈疾患を合併した2型糖尿病の1例を経験いたしました。2)無症状ではありましたが、心電図上異常Q波が認められました。心臓超音波検査上、明らかな異常所見は認められませんでした。運動負荷シンチ、冠動脈CTにて所見が認められ、心血管造影に引き続きPCIが施行されました。3)本症例は年齢(68歳)、男性、糖尿病、脂質異常症、喫煙と心血管疾患のリスク因子を多く持つハイリスクの患者でした。また、4)本症例は長期間血糖コントロール不良が続き、神経障害、網膜症、腎症とともに、細小血管症が進行しており、頸動脈超音波検査や、ABI/PWVでも動脈硬化の所見を認める、糖尿病の大血管症も合併している症例でした。

司会

一般的に糖尿病患者では非糖尿病患者に比較し2-4倍の高頻度で冠動脈疾患を発症するといわれており、糖尿病に合併した冠動脈疾患は発症時には冠動脈にびまん性の多枝病変を有するなど、すでに病変の進行した場合が多く、心不全、不整脈をおこしやすい特徴があります。また、無痛性心筋梗塞が多いことも日常臨床で私たちが身にしみて経験していることだと思います。

糖尿病患者の冠動脈疾患の予防には厳格な血糖および血圧管理、脂質代謝異常の改善、体重管理、禁煙指導などが重要であることはいうまでもありませんが、加えて冠動脈疾患の早期発見のためには無症状でもスクリーニング検査が必要ではないかと考えられますが、この点に関してはいろいろなご意見がおりかと思えます。

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

その点に関するディスカッションのポイントとして、無症状の2型糖尿病患者にどこまで積極的な検査を進めるべきか、早期発見のための検査はどのようなものを行ったらいいか、どの時点で専門家の先生にコンサルトをするべきか、ということを挙げたいと思います。

司会

ここで背景となるStudyを紹介していただきます。

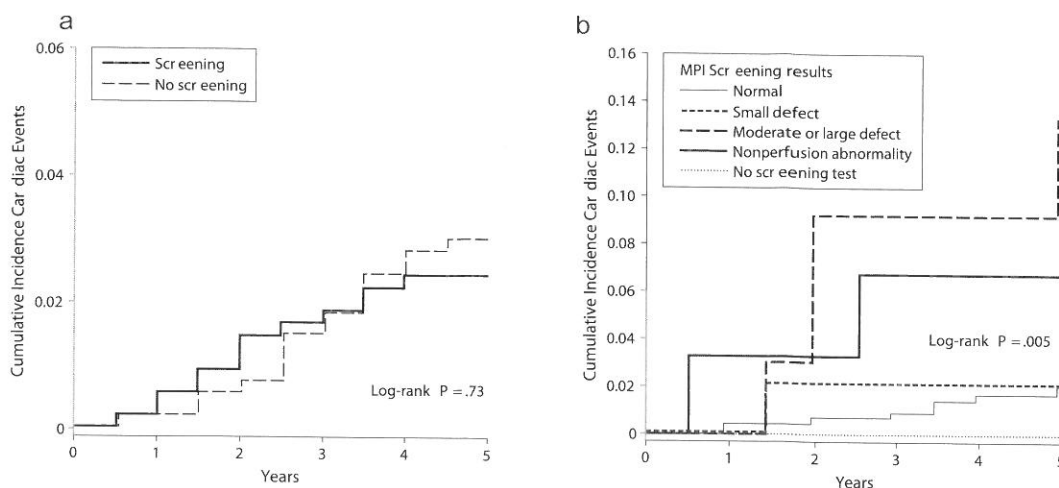


図8 DIAD Study ②
5年後の結果

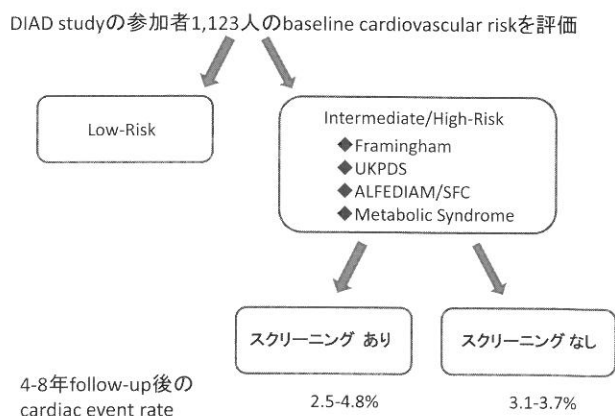


図9 DIAD Study ③

Five-year potcomes in “High-Risk” Participants in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes (DIAD) Study.

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

現在までに分かっている Study の一部をお示しします。無症候性の2型糖尿病患者に対し負荷心筋シンチグラフィを用いてスクリーニングの有用性を研究した、大規模 RCT (Randomized controlled Trial) である DIAD (The Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) Study をお示しします (図7)。

対象は、心電図異常のない無症候性の2型糖尿病患者1,123人です。561人がスクリーニング群、562人が非スクリーニング群に振り分けられ、スクリーニング群に振り分けられた561人中、実際に運動負荷シンチが行われたのは522人でした。そしてシンチグラフィを行った522人中113人(22%)に運動

時の心電図もしくは SPECT で異常所見を認め、また、そのうち50人(10%)に小～中等度の欠損、33人(6%)に大きな欠損を認めました¹⁾。そして主要アウトカムを心疾患死、非致死的心筋梗塞発生とし、スクリーニング群、非スクリーニング群ともに5年間のフォローアップを行いました。

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

その結果です(図8)。5年間の全体のイベント発生は全体の2.9%でした。スクリーニング群で561人中15人の2.7%、非スクリーニング群では562人中17人の3%と、2群間で有意な差はみられませんでした(a)。また、こちらは SPECT の結果別に評価したのですが(b)、小～中等度の欠損がみられた50人のイベント発生は年間0.4%、大きな欠損を認めた33人のイベント発生は年間2.4%であり、SPECT の所見が重症であるほどイベント発生が多いという結果でした²⁾。

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

また、サブ解析としまして、DIAD Studyの1,123人のbaseline cardiovascular riskを Framingham score など4つの確立された方法により評価し、中-高リスクの患者をピックアップして4.8年のフォローを行い、イベント発生率を調査しました。1123人中53-75%が中-高リスク群でした。その中-高リスク群の中でも、イベント発生率はスクリーニング群で2.5-4.8%、非スクリーニング群で3.1-3.7%と、有意差は見られませんでした³⁾。

司会

本日提示させていただいた症例は無症状でも心電図異常があり、複数の心血管疾患のリスクを持つハイリスク患者であったため、精査をすすめて適切な処置がされたわけですが、この一連のDIAD Studyの結果だけみると、2型糖尿病患者であっても無症状で心電図異常がなければ、その後の精査をしなくてもイベント発生に差はない、つまり精査の必要はないとも、理解されてしまうと思うのですが、この点に関して皆さんはどのようなご意見をお持ちでしょうか？

循環器科担当医

Studyの結果はそうかもしれませんが、実臨床の場では、そうでもないのかなと思います。重症の、シンチに虚血が出た人はやはりイベント発生率は高い印象を受けます。ただ、精査をどこまでやるかという問題はあると思います。シンチグラフィーはかなりコストがかかる検査です。ただ、CTと比べると、造影剤を使わない点からすると侵襲は低いとは思いますが。

循環器科医師

このStudyのベースの方たちの糖尿病の罹病期間はまちまちですか？ かなり長い方たちですか？

糖尿病・代謝・内分泌科担当医

平均罹病期間はスクリーニング群が8.2年、非スクリーニング群が8.9年と、8-9年ぐらいです。2群間に有意差はありません。

司会

ここで循環器科の先生方にお聞きしたいのですが、スクリーニングはやはりシンチグラフィーでしょうか？

循環器科担当医

最近ではトレッドミルと比べ、負荷シンチがかなり多いです。一緒にviabilityを含めて虚血の評価をすることができます。ただ、コスト的にはかなり違います。施設によっても何の検査をスクリーニングにするかは違うと思いますが、いずれにせよ、何らかのスクリーニングはかけたほうがいいと思うのです。ただ、単に糖尿病というだけで検査をしていくと漠然としますのです、どういう方にお勧めすべきか、

推奨するか、ということになると思います。やはりリスクファクターが多い人には必要だと思います。

心臓血管外科医師

私たちは糖尿病末期の患者を手術することが多いので、その立場から一言。

糖尿病がない方のいわゆる労作型狭心症で私たちが手術するような方は、基本的にほとんど安静心電図は変化がないのです。糖尿病の方でマルチベッセルで手術をしなければいけないような方は大体それなりに変化があるので、心電図で何かおかしいなと思ったら、そこから積極的にどんどん検査を進める。経験的に、糖尿病でマルチベッセルで手術、下肢バイパスとなる方は無症候性の方が多いです。いきなり心不全でダウンときたりするので、きっと症状がないまま、小さな心筋梗塞を何回かおこしながら心機能が落ちていたのかなと思っています。

司会

まずは心電図ということですね。

心臓血管外科医師

心電図をとって、まずはきっかけをつかむ。今日のテーマの無症候性ということからしたら、症状がないけれども心電図所見があるというのがいちばん危険で、意外にマルチベッセルのことがあるのではないかという気がします。

司会

早期発見のための検査についていろいろご意見をいただきましたが、これらの検査はどのくらいの間隔で行っていくのがよろしいでしょうか？

もちろん、ケースバイケースだとは思いますが、たとえば網膜症でしたら、眼科の先生方から次は3カ月後、1年後といったコメントをいただいておりますので、担当医も患者もそれを覚えていて、そのタイミングでお願いしているわけですが、そういった目安となるようなものはありますでしょうか？

循環器科担当医

心電図に関しては難しいと思うのですが、いろんな症例をみていると、1年ごとぐらいにはとったほうがいい。たとえばPWV (pulse wave velocity) をどのくらいの間隔でとるか。それと同じような感じとっていかれたほうがいいかなとは思いますが。

合併症のスクリーニングとして、当然、発症してから年数が経つほど合併症は増えると思いますので。

心臓血管外科医師

必要があったら積極的に、もともと心機能が悪い方にはエコーのフォローも必要だと思います。私たち、心臓血管外科での術後が順調で元気な場合でも1年に1回ぐらい心電図をとるようにしています。そのぐらいはやって、少しずつチェックしていくということではないですかね。

司会

ここまでで、全体を通してのご意見やご質問はありますか？

循環器科医師

先ほど色々な血管の話が出ましたが、眼底の動脈と心臓の関連性が高いことがいわれているので、眼底で動脈硬化への変化があるときは積極的に心筋虚血を探しにいてもらうことが、早期予防になるのかなとは思います。

あと罹病期間が大血管に関しては非常に強い影響を及ぼすのではないかと思いますので、罹病期間が長いと推定される方たちに関していえば、積極的に介入する必要があると考えます。CTだと、造影剤を使ったり、放射線被曝という問題がありますので、少し高いのですが、シンチグラフィー検査を検討するのがいいのではないかと思います。シンチもいろいろやり方があり、核種によっていろいろな対応が可能です。

糖尿病・代謝・内分泌科医師

ご指摘のとおりで、微量アルブミン尿などが心血

管イベントと関連があるといわれていますし、罹病期間を含めて、そういった点を考慮してチェックしていく必要があるというのは私も同感です。基本的には罹病歴とほかの合併症との兼ね合いで、積極的にスクリーニングをしていくかどうかを判断していくことが妥当だと思います。

司会

皆様、本日は貴重なご意見をいただきありがとうございました。

個々の患者については、その都度ご相談させていただくことになろうかと思いますが、今後とも何卒よろしくお願いいたします。

〔文献〕

- 1) Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004 ; 27 : 1954-61.
- 2) Young LH, Wackers FJ, Chyun DA et al. Cardiac outcome after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: The DIAD study: A randomized controlled trial. JAMA 2009 ; 301 : 1547-55.
- 3) Bansal S, Wackers FJ, Inzucchi SE et al. Five-year outcomes in "High-Risk" Participants in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes (DIAD) Study. A Post-Hoc analysis. Diabetes Care 2011 ; 34 : 204-9.