

# 主論文

Brachial intima-media thickness is associated with coronary artery atherosclerosis in patients with diabetes mellitus

(上腕動脈の内膜中膜複合体肥厚は糖尿病患者の冠動脈の動脈硬化と関連する)

## [緒言]

糖尿病は心血管疾患のリスクと関連していると言われている。血管内皮機能障害はアテローム性動脈硬化における病理学的過程の初期の変化である。上腕動脈の血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated Dilatation: FMD)は心血管イベントと関連していることが報告されていて、最近 FMD と同時に測定できる上腕動脈の内膜中膜複合体肥厚(Intima-media Thickness: IMT)は冠動脈疾患危険因子との関連が報告されている。CT で測定される冠動脈石灰化(Coronary Artery Calcification: CAC)は無症候性冠動脈アテローム性動脈硬化の有用な指標であり、心血管イベントの予測因子である。頸動脈の IMT は心血管イベントと関連しているが、上腕動脈の IMT の臨床的意義は不明であり、本研究は、糖尿病患者における上腕動脈の IMT と冠動脈アテローム性動脈硬化の指標である CAC との関連性を調べるために行った。

## [対象と方法]

### 対象患者

2011年5月から2016年10月までに、岡山大学病院で1週間以内にCTと血管内皮機能検査を受けた心血管疾患の既往のない糖尿病患者を前向きに登録し、連続292人の糖尿病患者を分析した。

### CTプロトコール

カルシウムスコアリングソフトウェアを使用して、CACを定量し、標準的なAgatstonカルシウムスコアリングアルゴリズムを使用して測定を行った。CAC測定のための検者内および検者間の相関係数はそれぞれ0.99および0.98であった。

### 上腕動脈 IMT の測定

上腕動脈長軸の超音波画像を専用の超音波ユニット(Unex Company Ltd. 名古屋、日本)を用いて描出した。IMTの測定はAモード画像で自動に21ポイントの平均値を測定し、10心拍から得られた平均値を上腕動脈のIMTとした。

## FMDの測定

FMDは上腕動脈のFMDの超音波評価に関するガイドラインに従って測定を行った。10MHzリニアアレイトランスデューサープローブを使用して、5分以上仰臥位安静の状態でのベースラインでの上腕動脈長軸画像での動脈直径を測定した。5分間収縮期血圧より50mmHg高い圧で上腕動脈の圧迫を行い、動脈径をカフ解放の30秒前から2分後まで連続で測定した。すべてのFMD測定は、処方内容の知らない1人の測定者によって行われ、検者内および検者間の相関係数はいずれも高値であった。

## 頸動脈IMTの計測

線形フェイズドアレイ高周波変換器の超音波ユニットAloka-α7 (Aloka Co, 東京、日本)を用いて総頸動脈を測定した。頸動脈IMTは内膜の内腔境界と遠位側の中膜と外膜の境界との距離を測定し、頸動脈球部より5mm近位側の10mm長の平均を測定した。

## **[結果]**

### 上腕動脈IMT測定の再現性

上腕動脈IMT測定の精度および再現性は、本研究対象者の最初の100人で評価した。ソフトウェアで測定された上腕動脈IMTと手動で測定された上腕動脈IMTは良好な相関関係を認めた。ソフトウェアで測定した上腕動脈IMTの検者内および検者間の相関係数は0.960および0.951であった。

## 患者背景

全292人の患者のうち、211人(72%)に冠動脈石灰化を認めた。CACを認める群は認めない群に比べて高齢で、高血圧罹患が多かった。平均の上腕動脈IMTおよびFMDは、それぞれ $0.33 \pm 0.07$  mm、 $5.3\% \pm 1.9\%$ で、CACを認める群は有意にFMDが低く、IMTが厚かった。上腕動脈のIMTはFMD、年齢、収縮期血圧、CACスコアと有意に相関を認め、FMDは年齢、収縮期血圧、HbA1c、CACスコアと有意に相関を認めた。

### 頸動脈IMTと上腕動脈IMTの関連

本研究では、頸動脈IMTを128人で測定した。頸動脈IMTの平均は $0.91 \pm 0.33$  mmであった。頸動脈IMTと上腕動脈IMTは有意な相関を認め、CACを認める群の方が有意に頸動脈IMTが厚かった。頸動脈IMTはFMD、年齢、CACスコアと有意に相関を認めた。

### CACと上腕動脈IMR, FMDの関連

単変量ロジスティック回帰分析では、年齢60歳以上、男性、高血圧、上腕動脈IMT肥厚(中央値0.32mm以上)がCACと有意に関連していた。年齢、性別、喫煙、高血圧、脂質

異常症で調整した多変量ロジスティック回帰分析では上腕動脈 IMT 肥厚が独立した予測因子であった。(odds ratio, 2.034; 95% confidence interval, 1.098–3.770; p = 0.024)

#### 上腕動脈 IMT と FMD のカットオフ値

CAC を認める患者を識別するための上腕動脈 IMT と FMD の ROC 曲線では、上腕動脈 IMT のカットオフ値 0.31 mm で、感度 74%、特異度 57%で (area under the curve, 0.67; p < 0.001)、FMD のカットオフ値 6.5%で、感度 76%、特異度 46%であった (area under the curve, 0.62; p < 0.001)。上記のカットオフ値を用いて患者を 4 群に分類したところ、上腕動脈 IMT が厚く、FMD が低い群は、他の群よりも CAC が有意に高かった。

#### **[考察]**

本研究は糖尿病患者における上腕動脈 IMT と冠動脈アテローム性動脈硬化の指標である CAC スコアとの有意な関係の最初の報告である。本研究では上腕動脈 IMT は年齢及び収縮期血圧と正の関連があり、FMD と負の関連があり、上腕動脈の IMT は頸動脈の IMT との相関も認めた。以前の研究でも一般集団における上腕動脈と頸動脈の IMT の相関は認めており、本研究と同様の結果であった。さらに、症例対象研究では上腕動脈の IMT は独立して冠動脈疾患と関連していることが報告されているため、本研究の結果は、糖尿病患者におけるアテローム性動脈硬化の指標となりうると考える。

本研究では、CAC が上腕動脈の IMT と有意に関連しているが、FMD とは関連していなかった。CAC は一般的にアテローム性動脈硬化の進行期に現れると言われている。上腕動脈の IMT は血管構造の変化を反映している可能性があり、FMD は血管内皮機能を示している、アテローム性動脈硬化の初期変化を反映していると考えられている。そのため上腕動脈の IMT および FMD と CAC の関連性の違いが現れると考える。

上腕動脈の IMT が厚く、FMD が低い患者は他の群に比べ CAC スコアが高かったため、上腕動脈の IMT と FMD を組み合わせることでリスク評価に使用できると考える。以前の研究では、心血管イベントを予測するために頸動脈 IMT、FMD、および脈波伝播速度の非侵襲的血管機能検査の併用が有用と報告されている。上腕動脈の FMD は将来の心血管イベントと強く関連していることも報告されており、上腕動脈 IMT と FMD を組み合わせた評価は簡便であり臨床的に重要と考える。

日本糖尿病合併症研究(JDCS)では、糖尿病における心筋梗塞の発症率は 3.84/1000 人年であり、一般集団より高く、無症候性の心筋梗塞は、糖尿病のない患者に比べて糖尿病患者の方が有意に多かった。さらに、一般的な心血管危険因子と糖尿病患者の負荷テストの異常とは関連せず、糖尿病患者において冠動脈疾患発症リスクの高い患者を検出することは困難である。

CAC の増加は冠動脈疾患の有病率と密接に関連しているので、CAC の測定はリスク層別化に有用な指標であるが、放射線被曝があるため通常の臨床診療で CT を用いることには問

題がある。本研究の結果より、上腕動脈の IMT および FMD の測定は、冠動脈疾患の危険性が高い糖尿病患者を検出するために簡便かつ効果的と考える。

#### **【結論】**

上腕動脈 IMT のより厚い群は糖尿病患者における冠動脈石灰化との関連を認めた。FMD に加えて上腕動脈の IMT を測定する事は、糖尿病患者のリスク評価に役立つ可能性が考えられた。