

軽症糖尿病における糖尿病  
性心筋症：心筋シンチグラ  
フィー所見と心機能による  
評価

Diabetic cardiomyopa-  
thy in mild diabetics :  
Evaluation by thallium-  
201 scintigraphy and ex-  
ercise radionuclide ven-  
triculography

天野 恵子  
坂本 二哉  
奥 淳治  
藤浪 謙至  
杉本 恒明

Keiko AMANO  
Tsuguya SAKAMOTO  
Junji OKU  
Kenji FUJINAMI  
Tsuneaki SUGIMOTO

**Summary**

Forty mildly diabetic men, with a mean age of  $49 \pm 9.7$  years, and without clinical or exercise electrocardiographic evidence of ischemic cardiac disease, participated in a study consisting of exercise thallium-201 myocardial scintigraphy and exercise radionuclide ventriculography.

1. Among the 40 patients, 16 (40%) showed no filling defect (negative cases). Mild defects (mild cases) and moderate defects (moderate cases) were observed in 12 and 12 cases, respectively.

2. The percent washout ratio was decreased in none of the 16 negative cases, in three of the 12 mild cases, and in 11 of the 12 moderate cases.

3. There were no significant statistical differences in age, duration of diabetes, fasting blood sugar, HbA1c, serum cholesterol, smoking or blood pressure. Percent of ideal body weight was greater in moderate cases ( $121 \pm 15\%$ ) compared to negative or mild cases ( $103 \pm 9\%$ ,  $108 \pm 9\%$ ) ( $p < 0.01$ ).

4. The percent fractional shortening was decreased in mild cases and in moderate cases ( $34.6 \pm 6.3\%$ ,  $32.6 \pm 8.4\%$ ) compared to negative cases ( $41.7 \pm 4.9\%$ ) ( $p < 0.01$ ). Weissler's index (PEP/ET) was higher in moderate cases ( $0.42 \pm 0.09$ ) compared to negative or mild cases ( $0.35 \pm 0.05$ ,  $0.36 \pm 0.06$ ) ( $p < 0.05$ ).

5. Left ventricular wall motion was abnormal on echocardiography in none of the 16 negative cases, in three of the 12 mild cases and in seven of the moderate cases. The site of echocardiographically abnormal wall motion coincided with the defect area on myocardial scintigraphy in six cases, but not in four cases.

6. Radionuclide ventriculographic studies statistically showed no significant differences in ejection fraction (EF), 1/3EF, time to peak ejection (TPE), ejection time (ET), peak ejection rate (PER), 1/3 filling fraction (FF), 1/3 peak filling rate (PFR) and time to peak filling (TPF). The peak filling

東京大学医学部 第二内科  
東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113)

The Second Department of Internal Medicine, Fac-  
ulty of Medicine, University of Tokyo, Hongo 7-3-1,  
Bunkyo-ku, Tokyo 113

Received for publication April 18, 1986; accepted May 12, 1986 (Ref. No. E6)

rate (PFR) at rest was significantly lower in mild cases ( $2.4 \pm 0.5$  EDV/sec,  $p < 0.025$ ). Although the PFR at rest in moderate cases was lower than in negative cases ( $2.9 \pm 0.6$  EDV/sec,  $3.2 \pm 0.7$  EDV/sec), no significant difference was shown between them. The rate of increase in cardiac output was significantly lower in moderate cases compared to mild cases and negative cases ( $59 \pm 28\%$ ,  $96 \pm 49\%$ ,  $97 \pm 31\%$ ,  $p < 0.05$ ).

These results suggest that in some diabetics there is myocardial involvement accompanied by left ventricular dysfunction, even in the early stage without overt clinical or electrocardiographic evidence. Non-invasive methods including Tl-201 scintigraphy, radionuclide ventriculography and echocardiography are useful in detecting such preclinical myocardial involvement.

#### Key words

Thallium-201 scintigraphy  
Diabetic cardiomyopathy

Radionuclide ventriculography  
Systolic time intervals (STI)

Two-dimensional echocardiography

## はじめに

心病変は糖尿病の重要な合併症の一つであるが、従来、それは冠状動脈硬化症や高血圧の合併に由来するものと考えられてきた。しかし、1972年、Rublerら<sup>1)</sup>が糖尿病患者で、冠不全を伴わない心障害による死亡例を公表して以来、糖尿病症例には、主要冠動脈の病変や高血圧などによらない心筋病変、すなわち“糖尿病性心筋症”が存在するのではないかと考えられるにいたり、以後本症における心筋障害について多数の報告がなされてきた。にも拘らず、本症の本態に関しては、細小血管病変を主因に考えるもの、代謝障害を重視するもの、冠硬化の潜在的な存在を考えるものなどの諸説があり未だ不明の点が多い。一方、その機能については、糖尿病患者では、明白な心病変のない時期 (preclinical stage) に既に心機能低下を認めるとの報告がある。近年、タリウム-201 (Tl-201) 心筋シンチグラフィは、冠血流の状態をよく反映する非観血的検査法として、冠動脈疾患をはじめ、各種心筋疾患にも適用され、その有用性が確認されているが、Abenavoliら<sup>2)</sup>、元田ら<sup>3)</sup>は本法を糖尿病症例に施行し、心筋灌流異常所見が高率に観察されると報告している。これらの従来の報告は病院受診者を対象としたものであり、糖尿病罹患年数、糖尿病合併症スコアの高い層での検討であるが、今回我々は、某健康管

理センターの健康診断受診者を対象とし、軽症ないしは境界型糖尿病患者でのタリウム心筋シンチ所見ならびに心機能との関連性について検討したので報告する。

## 対 象

某健康管理センターにおける年次検診により、その発症時点が明白で、以後食事指導観察下にある糖尿病患者のうち、虚血性ならびに他の心疾患を疑わせる既往歴、現症を有せず、安静時ならびにトレッドミル運動負荷時の心電図所見が正常な男性糖尿病患者 (平均年齢  $49 \pm 9.7$  歳) 40例を対象とした。

## 方 法

### 1. 負荷心筋シンチグラフィ

自転車エルゴメーターによる多段階負荷 (2分毎に25 watts ずつ増加する) を行い、各患者の行いうる最大負荷量に達した時点 (下肢の疲労ないしは予想心拍への到達時点) で Tl-201 4 mCi を静注し、1分間運動を続けた後、負荷5ないし10分後と4時間後に early 像ならびに delayed 像を心筋エミッション CT により撮像した。カメラは Technicare 製ガンマカメラ OMEGA 500、コンピューターは島津 SCINTIPAK-2400 を使い、データ収集は左前斜位 (LAO) から右前斜位 (RAO) の180度、60方向について、一方向20秒

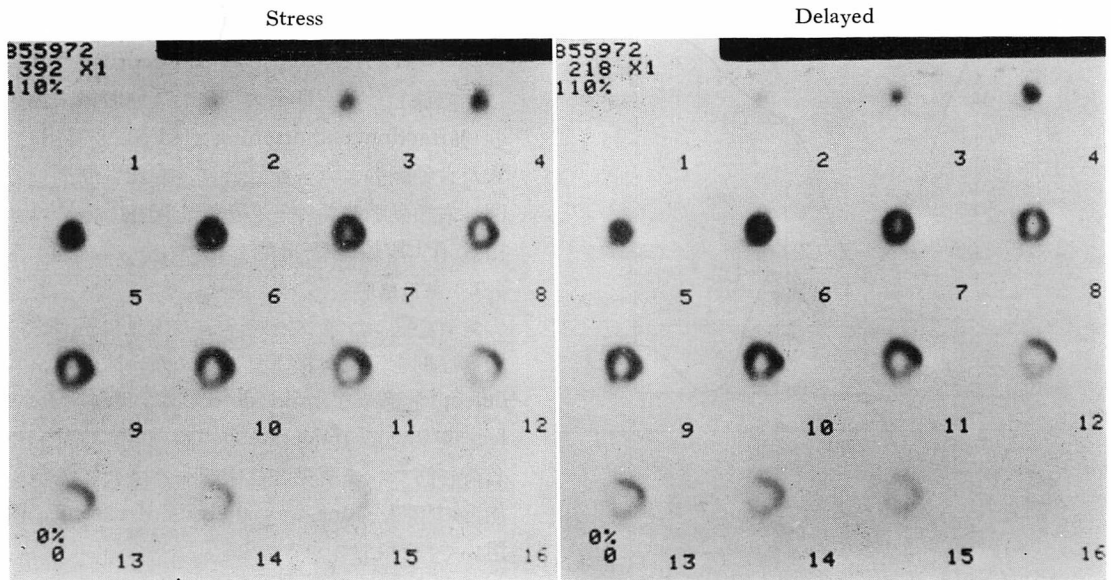


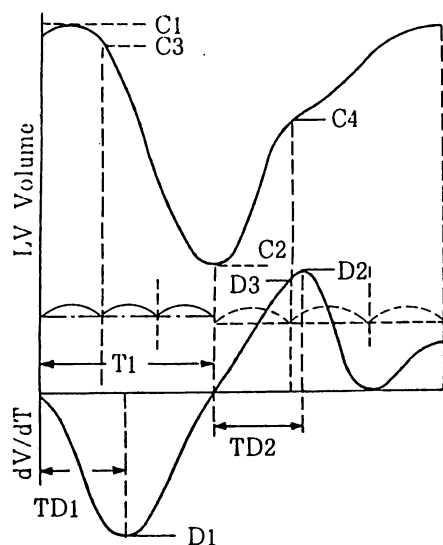
Fig. 1. Stress and redistribution ECT images (short axis) of a 54-year-old diabetic man. A persistent perfusion defect is observed in the posterobasal segments.

ずつ収集した。収集されたデータは filtered back projection 法により体軸断層像で再編成され、心長軸に直交する短軸断層像、長軸に平行な長軸矢状断層像、長軸水平断層像を 10 mm スライスで得た。なお SPECT 撮像後に、さらに正面、LAO 30 度、LAO 60 度、左側面の 4 方向から各 5 分間 planar 像を撮像した。灌流異常部位の同定は planar 像および SPECT 像の視覚判定で行った (Fig. 1)。その後 planar 像にて、心尖を中心として 6 度ごとに展開した放射状の分割ライン上において、平均カウントおよび最大カウントを角度でプロットした circumferential profile curve を作成した。その上で、運動負荷時と再分布時の同じ断面における relative activity (最大値をおおの 100% として表示した際のカウント) が、運動負荷から再分布に至る際の増加を再分布 (+) とみなし、次に運動負荷時の分布を 100% とした際の再分布のカウントの減少を % washout とした。また灌流異常部位の最大カウントが、正常域における最大カウントの 70~80% のものを mild defect, 60~70% のものを moderate defect, 60% 以下の

ものを severe defect としたが、severe defect 例は 1 例のみであったので、以下の検討では moderate defect として一括して扱った。

## 2. 負荷心プールシンチグラフィ

心プールイメージングは、low-energy all-purpose parallel collimator を装着した OMEGA 500 ガンマカメラ (Technicare 製) と心電図をミニコンピューター (島津 SCINTIPAK-2400) に on-line で接続し、撮像した。99 m-Tc albumin 30 mci を静注し、20 分後に安静時、臥位でコリメーターを LAO 45 度とし、一周期を 24 分割した MUGA 法にて 5 分間撮像し、ついで同体位で自転車エルゴメーターにより 3 分毎 25 w, 50 w, 75 w の多段階負荷を行い、各段階で後半 2.5 分間の撮像を行った。LAO のデータより、自動輪郭抽出法を用い、variable ROI によって back ground を除去した後、一心拍での左室の time activity curve とその一次微分曲線を作成し、この曲線をもとに左室収縮期指標として左室駆出率 (EF), 最大駆出速度 (PER) とそれまでの時間 (TPE), 駆出時間 (ET), 駆出早期 1/3 の間



$$\begin{aligned}
 \text{EF (\%)} &= (C1 - C2) / C1 \times 100 \\
 \frac{1}{3}\text{EF (\%)} &= (C1 - C3) / C1 \times 100 \\
 \frac{1}{3}\text{FF (\%)} &= (C4 - C2) / (C1 - C2) \times 100 \\
 \text{PFR (C/sec)} &= D2 / C1 / S1 \times 100 \\
 \frac{1}{3}\text{PFR (C/sec)} &= D3 / C1 / S1 \times 100 \\
 \text{TPE (msec)} &= \text{TD1} \\
 \text{TPF (msec)} &= \text{TD2} \\
 \text{ET (msec)} &= \text{T1} \\
 \text{PER (C/sec)} &= -D1 / C1 / S1 \times 100
 \end{aligned}$$

**Fig. 2. Radionuclide angiographic measurements and calculations.**

Abbreviations: EF=ejection fraction; FF=filling fraction; PFR=peak filling rate; TPE=time to peak ejection rate; TPF=time to peak filling rate; ET=ejection time; PER=peak ejection rate; S1=sampling time.

に行われる駆出率 ( $\frac{1}{3}\text{EF}$ ) を求め、拡張期指標として、最大充満速度 (PFR) とそれまでの時間 (TPF), 拡張早期  $\frac{1}{3}$  の間に行われる充満率 ( $\frac{1}{3}\text{FF}$ ) ならびにその間での最大充満速度 ( $\frac{1}{3}\text{PFR}$ ) を求めた (Fig. 2). 心拍出量 (CO) ならびに一回拍出量 (SV) を次式で求め、やはり安静時を 100 とした運動時増加率を求めた.

$$\text{SV} = \text{EDV} \times \text{EF}$$

$$\text{CO} = \text{SV} \times \text{HR}$$

### 3. 断層心エコー図法ならびに左室収縮時間

心エコー装置には ALOKA SSD 800 を用い、

断層像を VTR に録画した後、M モード心エコー図を ALOKA Ultrasono Recorder SSZ-95 にて記録し、左室拡張末期径および収縮末期径より %fractional shortening (%FS) を算出した。また大動脈弁エコー記録時に、左第 2 肋間の心音図、右頸動脈波曲線、心電図を同記し、Weissler 指数 (PEP/ET) を計測した。

### 4. 統計処理

負荷心筋シンチグラフィーの所見に基づき、糖尿病症例を灌流欠損所見を認めない陰性群, mild defect を認める mild defect 群, moderate defect を認める moderate defect 群の 3 群に分け、負荷心筋シンチ所見と臨床データまたは各種心機能との相関を one-way analysis of variance 法を用いて検討した。

## 結 果

### 1. 心筋シンチグラフィー陽性率

40 例の糖尿病患者のうち、運動負荷心筋シンチにより陽性所見 (灌流欠損) を認めたものは 24 例 (60%) であったが、その内訳は mild defect 例が 12 例, moderate defect を呈する部位を有するものが 12 例であった。Mild defect 例 12 例における灌流欠損部位は、あらかじめ予想される冠動脈支配領域と対比させた場合 (Fig. 3), 17 区域であり、うち 8 区域に再分布陽性, 2 区域に逆再分布陽性所見が得られた。Moderate defect 例 12 例では罹患区域は 17 区域で、再分布を 7 区域に、逆再分布を 1 区域に認めた (Table 1). またこの 12 例では他の 9 区域で mild defect をも認めた。%washout rate は陰性例では全例正常であったが、%washout rate 40% を正常下限とした際、mild defect 例では 3 例で低下がみられた (2 例は灌流欠損部位でのみ低下, 1 例は左室全区域で低下)。一方 moderate defect 例で %washout rate の正常な例は 1 例のみで、5 例に灌流異常部位での低下, 6 例に左室全区域での低下を認めた。

### 2. 負荷心筋シンチ所見と臨床像

負荷心筋シンチ所見陰性例, mild defect 例,

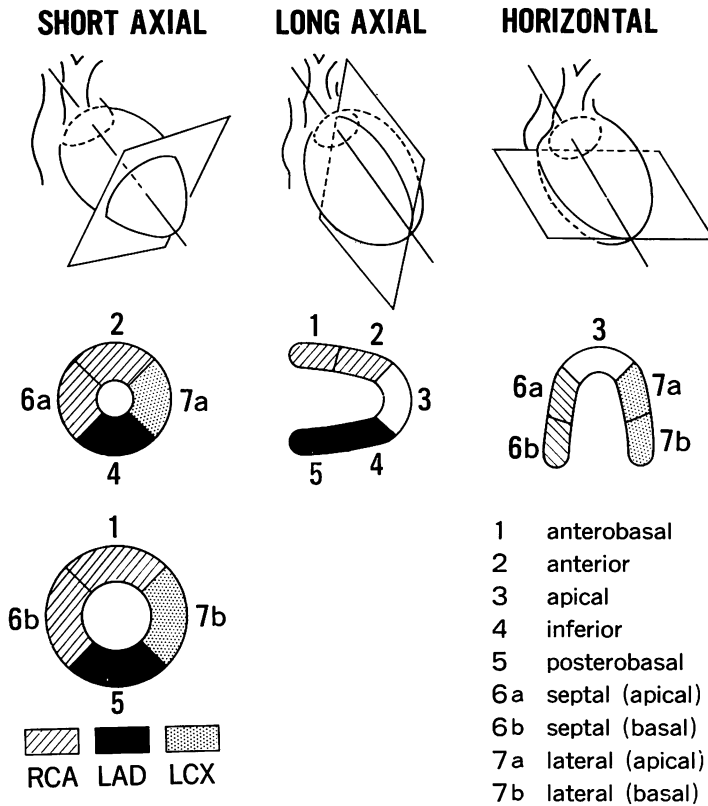


Fig. 3. Schematic presentation of predicted left ventricular coronary perfusion area in ECT images.

moderate defect 例の 3 群間において、年齢、罹患年数、空腹時血糖値、ヘモグロビン A1c、血清脂質、喫煙歴、血圧などに有意差は認められず、肥満のみ moderate defect 例で有意に大であった ( $103 \pm 9\%$ ,  $108 \pm 9\%$ ,  $121 \pm 15\%$ ) ( $p < 0.01$ ) (Table 2). 糖尿病合併症としては、対象例 40 例中 5 例に尿蛋白、3 例に糖尿病性網膜症を認め、灌流欠損陽性例で合併症の頻度が高い傾向を認めたが、今回は有所見者の少ない層での検討ということもあり、糖尿病合併症と負荷心筋シンチ所見の間に明らかな関連性は認められなかった。

### 3. 負荷心筋シンチ所見と心機能

負荷心筋シンチによる陰性例、mild defect 例、moderate defect 例の 3 群間で、%FS は後二

者 ( $41.7 \pm 4.9$ ,  $34.6 \pm 6.3$ ,  $32.6 \pm 8.4$ ) ( $p < 0.01$ )、Weissler 指数は moderate defect 例で ( $0.35 \pm 0.05$ ,  $0.36 \pm 0.06$ ,  $0.42 \pm 0.09$ ) ( $p < 0.05$ ) 有意差を認めた (Table 3). %FS の正常下限を 30% とした時、心筋シンチ陰性例ではこれを下回る症例はなく、mild defect 例では 1 例、moderate defect 例では 12 例中 3 例にその低下を認めた。Weissler 指数は正常上限を 0.42 とした場合、陰性例では 16 例中 1 例、mild defect 例では 12 例中 2 例、moderate defect 例では 12 例中 4 例に明らかな異常をみた。また収縮能に関与する因子として、左室形態および壁運動の異常の有無を断層心エコー図法により検討し、その結果を Table 3 に示した。陰性例では、心エコー図法施行例 15 例全

**Table 1. Sites of thallium-201 perfusion defects with or without redistribution**

	Mild defect (n=12)				Moderate defect (n=12)			
	RE(-)	RE(+)	Reversed RE(+)	Total	RE(-)	RE(+)	Reversed RE(+)	Total
Anterior wall	0	0	0	0	1	0	0	1
Septal wall								
Anteroseptal	2	2	2	6	4	2	0	6
Posteroseptal	0	2	0	2	1	0	0	1
Lateral wall								
Anterolateral	0	1	0	1	0	0	0	0
Posterolateral	2	0	0	2	0	1	1	2
Posterior wall	1	0	0	1	1	2	0	3
Inferior wall	1	1	0	2	1	1	0	2
Apex	1	2	0	3	1	1	0	2
Total	7	8	2	17	9	7	1	17

Abbreviation: RE=redistribution.

**Table 2. Relationship between thallium-201 scintigraphic findings and clinical data (n=40)**

	Defect(-)	Mild defect	Moderate defect	p value
Cases (n)	16	12	12	
Age (years)	48±9	50±13	51±6	NS
Duration (years)	5.1±5.0	2.9±2.4	3.8±2.5	NS
BP (mmHg)	125±18	127±18	136±20	NS
% of ideal body weight*	103±9	108±9	121±15	p<0.01
FBS (mg/dl)	175±45	172±53	195±34	NS
HbA1c (%)	8.0±1.6	8.1±1.7	9.1±1.5	NS
T Chol (mg/dl)	209±45	211±51	205±33	NS
TG (mg/dl)	239±141	215±224	169±75	NS
Smoking (cigarettes/day)	21±23	17±15	29±18	NS
Urine protein	1+ : 1	2+ : 1	1+ : 1, 2+ : 1, 3+ : 1	
Optic fundus (Scott)		2° : 1, 3° : 1	3° : 1	

Values are means±SD.

Abbreviations: BP=blood pressure; FBS=fasting blood sugar; HbA1c=hemoglobin A1c; T Chol=total cholesterol; TG=triglyceride; NS=not significant.

\* Body weight / ideal body weight estimated by body height (%).

例で壁運動は正常であった。ただし軽度の心室中隔肥厚例が2例, 対称性左室肥大例が1例存在した。Mild defect 例11例では, 非対称性心室中隔肥大2例, 対称性左室肥大1例, 左室拡大1例(左室拡張末期径 58 mm), 左室壁運動異常3例を認め, 正常例は4例であった。さらに moderate

defect 例11例では正常例は2例のみで, 左室壁運動異常7例, 非対称性心室中隔肥大1例, 対称性左室肥大1例を認めた。左室壁運動異常に関していえば, 負荷心筋シンチ陽性で心エコー図法を施行した22例中, 10例で左室壁運動異常を認めたのであるが, その部位としては後下壁部が9例,

**Table 3. Relationship between thallium-201 scintigraphic and echocardiographic findings (n=37)**

	Defect(-)	Mild defect	Moderate defect	p value
Cases (n)*	15/16	11/12	11/12	
%FS	41.7±4.9	34.6±6.3	32.6±8.4	p<0.01
STI	0.35±0.05	0.36±0.06	0.42±0.09	p<0.05
Echo	SH(1)	SH(1) ASH(2) Dilated LV(1) Hypokinesis(3)	SH(1) ASH(1) Hypokinesis(7)	

Values are means±SD.

Abbreviations: FS=fractional shortening; STI=Weissler's index (PEP/LVET); Echo=echocardiographic findings; SH=symmetrical left ventricular hypertrophy; ASH=asymmetrical left ventricular hypertrophy; LV=left ventricle. \* Echocardiography was performed for 15, 11 and 11 cases, respectively.

**Table 4. Relationship between thallium-201 scintigraphic and radionuclide ventriculo-graphic findings (n=40)**

	Rest				75 watts			
	Defect(-)	Mild defect	Moderate defect	p value	Defect(-)	Mild defect	Moderate defect	p value
Cases (n)	16	12	12		16	12	12	
HR (beats/min)	73±15	68±11	71±10	NS	127±15	121±19	116±10	NS
BP (mmHg)	130±14	138±16	145±27	NS	177±25	182±26	180±32	NS
EF (%)	61±14	54±9	60±9	NS	67±15	64±9	68±10	NS
1/3 EF (%)	20±6	15±4	16±5	NS	31±9	26±5	25±8	NS
ET (msec)	301±40	312±29	318±31	NS	226±22	252±38	245±27	NS
PER (EDV/sec)	3.2±0.9	2.8±0.5	3.2±0.7	NS	4.8±1.6	4.7±1.0	4.6±0.9	NS
TPE (msec)	150±22	149±25	160±21	NS	98±22	94±17	94±22	NS
PFR (EDV/sec)	3.2±0.7	2.4±0.5*	2.9±0.6*	p<0.025*	6.8±2.8	5.6±1.3	6.0±1.2	NS
1/3 PFR	212±68	174±50	180±54	NS	224±77	186±50	210±49	NS
1/3 FF (%)	53±18	58±19	49±24	NS	31±9	34±9	30±6	NS
TPF (msec)	168±31	162±25	173±35	NS	112±27	124±34	131±25	NS
CO (%)	—	—	—	—	97±31	96±49	59±28*	p<0.05*

Values are means±SD.

Abbreviations: HR=heart rate; BP=blood pressure; EF=ejection fraction; 1/3 EF=ejection fraction during the first third of systole; ET=ejection time; PER=peak ejection rate; EDV=end-diastolic volume; TPE=time to peak ejection rate; 1/3 PFR=peak filling rate during the first third of diastole; 1/3 FF=filling fraction during the first third of diastole; TPF=time to peak filling rate; CO=cardiac output; NS=not significant.

残る1例が側壁部であった。心エコー図法による壁運動異常部位と心筋シンチによる灌流欠損部位は、6例で合致、4例で相違を示した。

心プールシンチによる結果は **Table 4** の如く

であった。安静時および運動負荷時の血圧および心拍数の反応は、3群間に有意差を認めなかった。左室駆出率は運動負荷により、陰性群では61±14% (mean±SD) より 67±15% (p<0.05),

mild defect 群では  $54 \pm 9\%$  より  $64 \pm 9\%$  ( $p < 0.01$ ), moderate defect 群では  $60 \pm 9\%$  より  $68 \pm 10\%$  ( $p < 0.05$ ) へと増加した. 平均値の上では 3 群間に有意差を認めず, 一様に運動により増加したが, 低反応を安静より 75 watts までの増加率 6% 以下をもって有意とした場合, 陰性群で 1 例, mild defect 群で 2 例, moderate defect 群で 3 例の低反応例 (有意な増加を認めないか減少するもの) をみた.  $1/3EF$  は, 陽性群 2 群に比し, 陰性群で大であったが, 有意ではなかった. TPE も安静時, 負荷時とも, 3 群間に差を認めなかった. ET は陽性 2 群に比し陰性群で短い傾向があったが, 有意差はなかった. PER も 3 群間に有意な差を認めなかった. PFR は安静時陰性群で  $3.2 \pm 0.7$  EDV/sec, mild defect 群で  $2.4 \pm 0.5$  EDV/sec, moderate defect 群で  $2.9 \pm 0.6$  EDV/sec であり, 陰性群で有意に大であった ( $p < 0.025$ ). しかし運動負荷時には 3 群とも一様に充満速度が大となり, 有意な差を認めなかった.  $1/3FF$ ,  $1/3PFR$ , TPF では安静時, 運動負荷時とも有意な差を認めなかった. 心拍量は 75 watts 負荷時陰性群で  $97 \pm 31\%$  増加, mild defect 群で  $96 \pm 49\%$  増加, moderate defect 群で  $59 \pm 28\%$  増加であり, 陰性群と mild defect 群の間には有意差は認められなかったが, これら 2 群と moderate defect 群の間では  $p < 0.05$  の有意差が認められた. なお persistent moderate defect を示した 4 例で行った冠動脈造影では全例狭窄を認めず, 左室壁運動異常も明らかではなかった.

## 考 按

現在までの糖尿病性心筋障害に関する研究は, 剖検心による病理変化の検討, 非侵襲的方法または侵襲的方法による臨床研究, および実験モデルによる種々の検討の 3 分野に分けられる. 剖検心による検討からは, 糖尿病における病理形態学的特徴として, 小動脈壁内への PAS 陽性物質の沈着<sup>4)</sup>, 心臓毛細血管の基底膜の肥厚<sup>5)</sup>, 毛細血管瘤の存在<sup>6)</sup>が報告されており, 最近では横田らが,

微少血管鑄型に基づき, 毛細血管内腔の不規則な狭小化を主体とする構築異常が短期罹病例にもみられると報告している<sup>7)</sup>.

元田らは糖尿病心筋症の成因として, これら心筋内細小血管の変化がきたす心筋虚血を重視し, タリウム負荷心筋シンチによる検討を試みた. その結果, マスター二重負荷心電図陰性例 39 例中, 12 例 (30.8%) に灌流欠損を認めており, うち 5 例 (persistent defect 2 例, exercise induced defect 3 例) で行った心カテーテル検査では, 全例, 左室造影上壁運動異常を示したが, いずれも有意な冠動脈狭窄を認めなかったと報告している<sup>2)</sup>. 今回の我々の検討では, 合併症スコアの低い食事療法例を対象とし, 又その罹患年数も短期間であったにも拘らず, 灌流欠損の確実な症例に限っても 30% の陽性率を認め, mild defect 例を含めると, 負荷心筋シンチ陽性率は 60% にもものぼった. また非糖尿病病例の冠動脈疾患例と異なり, 左室全域での %washout rate 低下例が多くみられている. 我々の症例では冠動脈造影を moderate ないし severe defect 例の 4 例に施行したのみであり (4 例とも狭窄なし), トレッドミル負荷心電図の鋭敏度がまだ必ずしも満足しうるものではないことを考えると, 今回の検査例の中に冠動脈硬化由来の灌流欠損例が存在している可能性を否定はできない. しかし, 陰性群と陽性群との間で, 年齢, 糖尿病重症度, 罹患年数, 血清脂質, ならびに喫煙歴などに有意な差を認めず, したがって, 灌流欠損陽性所見には, 冠動脈硬化以外の因子の関与が十分に推察される. 先に述べたような細小血管の組織学的変化が, 酸素も含め, 諸物質の輸送障害を起こして灌流欠損所見を呈することは, 長期罹患例では容易に考えられることである. しかし, 我々は最近, 発症して数カ月の若年糖尿病症例にも灌流欠損を認めることを再三経験し, 血管内の凝固能の亢進<sup>8)</sup>, 糖尿病によるタリウム動態の変化なども, 灌流欠損所見に直接関与しているのではないかと考えている. 心筋によるタリウム摂取は, 局所灌流ならびに心筋細胞によ



る抽出 (extraction) によって左右される<sup>9)</sup>。Extraction は  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase enzyme system を介して行われるか<sup>10)</sup>, 細胞膜を隔てての electropotential gradient により受動的に細胞内へとこまれる<sup>11)</sup>。また washout については two-compartment model が考えられており, initial fast clearance は細胞間隙からのタリウムの消失を示し, second slower phase は細胞内からの clearance を示していると考えられている<sup>12)</sup>。Clearance の速度を規定しているのは血中からのタリウム消失速度であり, インスリンは clearance を亢進させる<sup>13)</sup>。糖尿病では  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase は低下し, インスリンも低下していることを考え合わせると, タリウムの取り込みの低下, washout の低下は当然存在するものと考えられる。

一方, Kannel ら<sup>14)</sup>により, 糖尿病症例では心不全の発症率が非糖尿病症例に比し大であることが認識されて以来, どのような症例に心機能障害が出現してくるのかについて, 非侵襲的手法を用いた多くの研究がある。STI に関しては, 本報告におけるような microangiopathy 合併の少ない軽症例では, 正常との間に有意な差を認めないとする Shapiro ら<sup>15)</sup>, Posner ら<sup>16)</sup>, Rubler ら<sup>17)</sup>の報告がある一方, Rynkiewicz ら<sup>18)</sup>は, 若年男子 22 例の検討で 54% が diastolic intervals のみの異常, 23% が systolic intervals の異常, 残余の 23% では両者の異常を示したとしている。また負荷のない状態では等容弛緩期 (IRT) の延長をみるのみであるが, アルコールを負荷した際, 糖尿病例では正常例と異なり, STI の異常を認めるといふ報告もある<sup>17)</sup>。IRT に関しては, Shapiro ら<sup>19)</sup>, Sanderson ら<sup>20)</sup>, Rynkiewicz ら<sup>18)</sup>, Rubler ら<sup>17)</sup>ともにその延長を糖尿病例における最も早期の心機能変化として捉えており, Shapiro は microvascular complication の程度と diastolic intervals の指標は相関を示すとしている<sup>19)</sup>。

駆出率に関しては, Seneviratne ら<sup>21)</sup>は,

microangiopathy の明らかな症例で, %FS および EF の低下を認めた。また Friedman ら<sup>22)</sup>は小児の糖尿病例で, 左室収縮末期径の増大, 駆出率ならびに %FS の低下, 左室平均円周短縮速度の低下を認め, これらの左心室機能低下は糖尿病罹患年数ないしは重症度との相関を示さないと報告している。最近では, Vered ら<sup>23)</sup>が若年糖尿病患者における心プールシンチによる検討から, 安静時 EF は正常と変わらないが, 運動負荷にて EF の伸びないもの, 減少するものが存在し, このような異常反応を呈する例では microangiopathy 合併例が多いという。今回の我々の検討では, microangiopathy を有しない軽症糖尿病患者においても, 安静時 PFR, STI, %FS, 運動時心拍出量増加の低下を認め, かつ, これらの心機能所見は負荷心筋シンチグラフィにおける灌流欠損の重症度に相関していた。また断層心エコー図法によって観察される形態異常, 壁運動異常も高率に存在した。また少数例ではあるが, 冠動脈造影を施行した結果では主要冠動脈の狭窄は認められなかった。糖尿病患者ではごく早期より主要冠動脈の狭窄によらない心筋障害が存在し, 左室拡張機能ならびに収縮機能に変化を齎していると考えられる。%FS に有意な差を認めながら心プールシンチによる EF に差を認めなかった理由としては, 心エコー図法によって観察される hypokinesis の部位が 10 例中 9 例で後下壁であり, %FS には直接反映されるものの, 心プールシンチグラフィによる EF は三次元空間を捉え, 左心全体の収縮機能を表示しているために, その点において有意な差を生じなかったものと考えられる。今後さらに重症例を含めた検討を行い, 糖尿病における心筋障害の自然経過について考察を行う予定である。

## 要 約

虚血性および他の心疾患を疑わせる既往歴, 現症を有せず, 安静時ならびに運動負荷心電図所見の正常な軽症糖尿病男性患者 40 例における心筋

シンチグラフィ所見, またそれと心機能との関連性について検討した。

1. 全 40 例のうち, 運動負荷心筋シンチにより灌流欠損を認めた陽性例は 24 例 (60%) であり, これらはさらに mild defect 12 例, moderate defect 12 例に分けられた。

2. % washout rate の低下を mild defect 例 12 例中 3 例, moderate defect 例 12 例中 11 例に認めたが, 灌流欠損陰性例では 16 例全例正常であった。

3. 負荷心筋シンチ陰性例と陽性例 2 群との間には, 年齢, 罹患年数, 空腹時血糖値, 喫煙歴, 血圧については有意差を認めず, 肥満度のみが陰性例, mild defect 例に比し, moderate defect 例で大きかった ( $103 \pm 9\%$ ,  $108 \pm 9\%$ ,  $121 \pm 15\%$   $p < 0.01$ )。

4. % fractional shortening は, 灌流欠損陰性例に比し, 陽性例 2 群で低下しており ( $41.7 \pm 4.9\%$  対  $34.6 \pm 6.3\%$ ,  $32.6 \pm 8.4\%$ ,  $p < 0.01$ ), また STI は陰性例, mild defect 例に比し, moderate defect 例で低下していた ( $0.35 \pm 0.05$ ,  $0.36 \pm 0.06$ ,  $0.42 \pm 0.09$ ,  $p < 0.05$ )。

5. 断層心エコー図法による左室壁運動異常を mild defect 例 11 例中 3 例, moderate defect 例 11 例中 7 例に認めたが, 陰性例は 15 例全例正常であった。心エコー図法による壁運動異常部位と心筋シンチによる灌流欠損部位は, 6 例で合致, 4 例で相違を示した。

6. 運動負荷心プールシンチグラフィによる検討では, 安静時, 負荷時とも, 血圧, 心拍数ならびに収縮期指標 (EF,  $1/3$ EF, TPE, ET, PER) については, 心筋シンチ陰性例と陽性例 2 群の間に有意差を認めなかった。拡張期指標については, 安静時 PFR は mild defect 例 ( $2.4 \pm 0.7$  EDV/sec) において陰性例ならびに moderate defect 例 ( $3.2 \pm 0.7$  EDV/sec,  $2.9 \pm 0.6$  EDV/sec) に比し小であったが ( $p < 0.025$ ), 運動負荷時には有意差を認めなかった。 $1/3$ FF,  $1/3$ PFR, TPF では, 安静時, 運動負荷時とも有意差を認めなかった。

安静時を 100 とした運動負荷時心拍出量増加率は陰性例, mild defect 例に比し moderate defect 例において低下していた ( $97 \pm 31\%$ ,  $96 \pm 49\%$  対  $59 \pm 28\%$ ,  $p < 0.05$ )。

以上より, 糖尿病患者では, たとえ軽症例であっても, 心筋シンチ上灌流欠損所見として捉えられる心筋代謝, ないしは冠灌流の異常が存在し, この病変は部分的あるいは全般的な左室壁運動異常, ひいては左室機能異常を惹き起こすと考えられる。

心筋シンチ撮像にさいし御協力いただいた本学放射線科 大嶽 達先生に謝意を表します。

#### 文 献

- 1) Rubler S, Dlugash J, Yugeoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* **30**: 595-602, 1972
- 2) Abenavoli T, Rubler S, Fisher VJ, Axelrod HI, Zuckerman KP: Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic males. *Circulation* **63**: 54-64, 1981
- 3) 水野清雄, 元田 憲, 中山 章, 五十嵐 豊, 竹田亮祐: 糖尿病性心筋障害の負荷タリウムシンチグラフィおよび心臓カテーテル検査による検討. *J Cardiogr* **15**: 427-437, 1985
- 4) Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B: Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* **60**: 885-899, 1977
- 5) Fisher VW, Barner HB, Leskiw ML: Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. *Diabetes* **28**: 713-719, 1979
- 6) Factor SM, Okun EM, Minase T: Capillary microaneurysms in the human diabetic hearts. *N Engl J Med* **302**: 384-388, 1980
- 7) 横田邦信, 高木敬三: 糖尿病ヒト心筋内微小血管構築の変化について. 糖尿病と心臓障害. 医歯薬出版, 1985, pp 67-78
- 8) Preston FE, Ward JD, Marcola BH, Porter NR, Timperley WR: Elevated  $\beta$ -thromboglobulin levels and circulating platelet aggregation in diabetic microangiopathy. *Lancet* **1**: 238-239, 1978
- 9) Weich HF, Strauss HW, Pitt B: The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation*

- 56: 188-191, 1977
- 10) Ku D, Akera T, Tobin T: Effects of monovalent cations on cardiac Na, K-ATPase activity and on contractile force. *Arch Pharmacol* **290**: 113, 1975 (abstr)
  - 11) Krivokapich J, Shine KI: The effects of hyperkalemia and glycoside on thallium exchange in rabbit ventricle. *Am J Physiol* **240**: H612-619, 1981
  - 12) Grunwald AM, Watson DD, Holzgrefe HH Jr, Irving JF, Beller GA: Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium. *Circulation* **64**: 610-618, 1981
  - 13) Wilson RA, Okada RD, Strauss HW, Pohost GM: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on thallium myocardial clearance. *Circulation* **68**: 203-209, 1983
  - 14) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol* **34**: 29-34, 1974
  - 15) Shapiro LM, Leatherdale BA, Makinnon J, Fletcher RF: Left ventricular function in diabetes mellitus II: Relation between clinical features and left ventricular function. *Br Heart J* **45**: 129-132, 1981
  - 16) Posner J, Ilya R, Wanderman K, Weitzman S: Systolic time intervals in diabetes. *Diabetologia* **24**: 249-252, 1983
  - 17) Rubler S, Sajadi MRM, Araoye MA, Holford FD: Noninvasive estimation of myocardial performance in patients with diabetes. *Diabetes* **27**: 127-134, 1978
  - 18) Rynkiewicz A, Semetkowska-Jurkiewicz E, Wyrzykowski B: Systolic and diastolic time intervals in young diabetics. *Br Heart J* **44**: 280-283, 1980
  - 19) Shapiro EM: Echocardiographic features of impaired ventricular function in diabetes mellitus. *Br Heart J* **47**: 439-444, 1982
  - 20) Sanderson JE, Brown DJ, Rivellese A, Kohner E: Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *Br Med J* **1**: 404-407, 1978
  - 21) Seneviratne BIB: Diabetic cardiomyopathy: the preclinical phase. *Br Med J* **1**: 1444-1446, 1977
  - 22) Friedman NE, Levitsky LL, Edidin DV, Vitullo DA, Lacina SJ, Chiemmongkoltip P: Echocardiographic evidence for impaired myocardial performance in children with Type 1 diabetes mellitus. *Am J Med* **73**: 846-850, 1982
  - 23) Vered Z, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M, Neufeld HN: Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* **54**: 633-637, 1984