

Utility of maximum carotid intima-media
thickness for predicting coronary artery plaque in
asymptomatic patients with type 2 diabetes
(無症候性 2 型糖尿病患者における頸動脈
maximum-IMT の冠動脈病変予測能に関する検討)

2 0 1 4

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

藤 原 和 哉

目次

緒言

第Ⅰ章. 冠動脈 CT による冠動脈狭窄病変および冠動脈不安定プラークの診断における頸動脈 max-IMT を含めた各臨床指標の検討

I-1-1. 背景

I-1-2. 目的

I-1-3. 方法

I-1-4. 結果

I-1-5. 考察

I-1-6. 結論

第Ⅱ章. フラミンガムリスクスコア、UKPDS リスクエンジン、JALS-ECC、max-IMT による冠動脈病変予測能に関する検討

Ⅱ-1-1. 背景

Ⅱ-1-2. 目的

Ⅱ-1-3. 方法

Ⅱ-1-4. 結果

Ⅱ-1-5. 考察

Ⅱ-1-6. 結論

総括

謝辞

引用文献

発表論文リスト

図表

略語（出現順）

Computed Tomography ; CT

Intima-media thickness ; IMT

Maximum IMT ; max-IMT

Framingham risk score ; FRS

UK Prospective Diabetes Study ; UKPDS

Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine ; JALS-ECC

Low-density lipoprotein ; LDL

High-density lipoprotein ; HDL

LDL コレステロール ; LDL-C

HDL コレステロール ; HDL-C

LDL-C/HDL-C 比 ; LDL/HDL 比

トリグリセライド ; TG

推算糸球体濾過量 ; eGFR

総コレステロール ; TC

Hounsfield unit ; HU

分散分析 ; ANOVA

Receiver operating characteristic curve ; ROC 曲線

曲線下面積 ; AUC

Net reclassification improvement ; NRI

Integrated discrimination improvement ; IDI

ACE 阻害薬 ; アンギオテンシン変換酵素阻害薬

ARB ; アンギオテンシン II 受容体拮抗薬

緒言

動脈硬化疾患は糖尿病特有の合併症ではないが、糖尿病患者の生命予後ならびに生活の質は心血管疾患によって大きく左右されるといっても過言ではない。なかでも、冠動脈疾患はより早期から出現することから、糖尿病患者の生活の質にとって極めて重要である。糖尿病患者の初発心筋梗塞発症は非糖尿病患者の 5 倍以上であり、2 型糖尿病患者は冠動脈疾患の既往がなくても冠動脈疾患の既往を有するものと同等の冠動脈疾患リスクを有し、また冠動脈疾患の重症度も高いことから、冠動脈疾患を発症する患者を同定することは最も重要な課題の 1 つである(1, 2)。よって、2 型糖尿病患者では心血管イベントリスクの軽減のため、心血管危険因子の包括的かつ集中的な管理が推奨されているが、それでもなお、治療効果が十分でない症例が存在し、冠動脈疾患の発症は依然として高いことが報告されている(3, 4)。実際に、日本人を対象とした研究において、2 型糖尿病患者の急性心筋梗塞の発症は 1000 人年あたり 3.8 人であり、一般集団の 0.6-1.4 人と比較し高い(5-7)。一方、2 型糖尿病における冠動脈疾患は、無症候性が多いこと(8)、既存のリスク因子での推定が困難であること(9)、診断に冠動脈造影検査といった侵襲的な処置が必要であることの理由から、早期発見が困難である側面をあわせ持つ。

これまでに、心血管疾患の予測を目的として多くのリスクスコアが開発されている。なかでも日常臨床においては、一般集団から作成された Framingham risk score (FRS) (10)、2 型糖尿病患者から作成された UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine (11)が広く普及している。また、近年、Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC) のデータベース(6)から、日本人の急性心筋梗塞を予測するリスクスコアが開発された。しかしながら、一般的にリスクス

コアは将来の心血管疾患の予測するものであり、必ずしも対象の現在の冠動脈の状態を十分に評価できない可能性が指摘されてきた(12)。また、一般集団における検討では、リスクスコアを構成する年齢、血圧、脂質、喫煙といった古典的なリスク因子では、冠動脈心疾患の発症や冠動脈心疾患による死亡を 50-75% しか予測できない可能性があることも示されている(13, 14)。さらに、負荷心筋シンチグラフィによる無症候性 2 型糖尿病患者を対象とした研究では、無症候性心筋虚血はその患者が有する既存の心血管疾患危険因子の数によらないこと(9)、将来の心臓死(9, 15, 16)、心筋梗塞(15, 16)、重症心不全(16)の危険因子であることが明らかとされている。

従来、脳血管の動脈硬化を推定するために測定されてきた非侵襲的な検査である頸動脈超音波による intima-media thickness (内膜中膜複合体, IMT) は、将来の脳血管疾患を予測するだけでなく、冠動脈の動脈硬化進展のサロゲートマーカーとなることが多くの疫学研究や介入研究において示されている(17, 18)。なかでも、IMT の最大値である maximum IMT (max-IMT) は再現性と信頼性が高く、冠動脈病変の予測に有用であることが明らかとされている(17, 19)。実際に、Rotterdam Study や Cardiovascular Health Study では、総頸動脈、内頸動脈、分岐部の max-IMT それぞれが、既存の心血管リスク因子と独立して心筋梗塞発症を予測する指標であることが報告されている(17, 19)。しかしながら、これまでの研究では、冠動脈病変の有無と max-IMT の関連については十分に明らかにされていない。

近年、非侵襲的な冠動脈病変の診断法として冠動脈 Computed Tomography (冠動脈 CT) が広く使用されている(20-23)。白人、アフリカ人、アジア人を対象として冠動脈 CT による冠動脈狭窄病変の有無、およびその重症度と、総死亡、および非致

死性心筋梗塞の関連を検討した CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry では、冠動脈 CT で診断した冠動脈狭窄病変の存在、およびその重症度が、人種を問わず、総死亡および非致死性心筋梗塞の危険因子であることが明らかとされている(22)。さらに同試験では、冠動脈 CT の結果を National Cholesterol Education Program のリスク分類に追加することで、総死亡の予測能が改善することが示されている(23)。

急性冠症候群の3分の2は不安定プラークの破綻が原因とされるが、その不安定プラークは、大きな脂質コア、薄い線維性皮膜、ポジティブリモデリング（血管の外方向への膨張リモデリング）といった特徴を持つ(14)。しかし、不安定プラークは既存のリスク因子での推定が困難であることや、血管の狭窄を伴わない病変があることから非侵襲的に病変を特定するのが困難とされてきた(12, 20, 24, 25)。冠動脈 CT は冠動脈の狭窄だけではなく、急性冠症候群の責任病変となるプラークの性状を評価することが可能である。Motoyama らは、冠動脈疾患の存在が疑われるか、または冠動脈疾患の既往があり冠動脈 CT を施行した 1059 人を平均 2.3 年間前向きに追跡し、ポジティブリモデリングを伴う低輝度のプラーク、すなわち不安定プラークを有する 45 人のうち 10 人 (22%) が急性冠症候群を発症したことを報告した(20)。

一方で、冠動脈 CT は被曝量が多いことや造影剤による腎機能障害などから、その適応は慎重に検討しなければならず、米国のガイドラインでは、冠動脈 CT による冠動脈のスクリーニングによる心血管イベントの抑制効果を支持する検討が乏しいことから、心血管疾患の低リスクの無症候性の患者において冠動脈 CT を施行することは勧められていない(26)。また冠動脈 CT は石灰化病変において、内

腔の評価が困難である。これらの課題があるものの、非侵襲的で合併症の少ない検査であることに異論はなく、血管造影では検出が困難であるプラークの性状を評価できる特性をもつ(27)。現実的にすべての対象において冠動脈 CT を施行するのは困難であり、冠動脈狭窄病変、冠動脈不安定プラークを有する患者を推定する方法を確立することが望まれる。

以上の背景から、本研究では、はじめに心血管疾患の高い無症候性 2 型糖尿病患者を対象に、max-IMT を含む各臨床指標の冠動脈病変予測能を明らかにした（第 I 章）。その結果、冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者において、頸動脈の max-IMT が冠動脈 CT にて診断した冠動脈狭窄病変の検出に有用であることが明らかとなった。そこで第 II 章では、前述のリスクスコアが現在の冠動脈狭窄病変を予測できるかどうかを明らかにし、さらにリスクスコアに max-IMT を加えることで冠動脈病変予測能が向上するかどうかを検討した。

第 I 章

冠動脈 CT による冠動脈狭窄病変および冠動脈不安定プラークの診断における頸動脈 max-IMT を含めた各臨床指標の検討

I-1-1. 背景

冠動脈疾患は糖尿病患者にとって重要な合併症である(28)。2 型糖尿病患者では心血管イベントリスクを軽減するため、心血管危険因子の包括的かつ集中的な管理が推奨されているが、それでもなお、治療効果が十分でない症例が存在し、冠動脈疾患の発症は依然として高い(34)。我が国の報告では、糖尿病専門医のコホートである JDDM (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group) において、2 型糖尿病患者の冠動脈心疾患の発症は 1000 人年あたり 4.4 人である(29)。また、JDCS (Japan Diabetes Complications Study) における 2 型糖尿病患者の急性心筋梗塞は 1000 人年あたり 3.8 人であり、一般集団の 0.6-1.4 人と比較し高い(5-7)。

急性冠症候群の責任病変の多くは、有意狭窄を伴わないことも多い(20, 25)。急性冠症候群の責任病変の 3 分の 2 は不安定プラークの破綻が原因であり、大きな脂質コア、薄い線維性皮膜、ポジティブリモデリング (血管の外方向への膨張りリモデリング) といった特徴を有する(30)。無症候性 2 型糖尿病患者を対象として、無症候性心筋虚血のスクリーニングの効果を検討した DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) 試験では、無症候性心筋虚血の存在は、その患者が保有する既存の心血管疾患の危険因子での推定が困難であることを報告している(9)。さらに無症候性心筋虚血そのものが将来の心イベント(9, 15, 16)や全死亡(31)の危険

因子となることが示されている。

近年、非侵襲的に冠動脈病変の診断法として冠動脈 CT が広く使用されてきている(20-23)。冠動脈 CT は冠動脈の狭窄だけではなく、血管造影では検出が困難なプラークの性状を評価することが可能である(20, 32, 34)。一方で、冠動脈 CT は造影剤による腎機能障害や被曝量が臨床上の問題となり、その適応は慎重な検討が必要である。現在、スクリーニング目的で冠動脈 CT による冠動脈病変のスクリーニングは支持されていない(26)。そこで、冠動脈狭窄病変、冠動脈不安定プラークを有する患者を推定する方法を確立することができれば日常臨床において有用である。

非侵襲的な検査である頸動脈超音波検査により測定された IMT は、冠動脈の動脈硬化進展のサロゲートマーカーとなることが多くの疫学研究や、介入研究において示されている(17, 18, 35)。なかでも、mean IMT ではなく、IMT の最大値である max-IMT が冠動脈狭窄病変の検出に有用であることが報告されている(36)。しかしながら、これまでの報告では、冠動脈心疾患の極めて高リスクな対象や、冠動脈心疾患の既往のある者を対象としており(37)、冠動脈疾患のリスクが高い無症候性の 2 型患者において max-IMT が有用であるかは明らかではない。

本研究では、心血管疾患の高い無症候性 2 型糖尿病患者を対象に、max-IMT の冠動脈病変予測能を、冠動脈疾患における臨床指標とともに評価した。2 型糖尿病患者を対象とした疫学研究において、低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) コレステロール (LDL-C) は、欧米人(38)、および日本人において(39)、冠動脈心疾患発症における重要な危険因子のひとつであることが示されており、同研究では、高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) コレステロール (HDL-C) の低下が、冠動脈心疾患発症における重要な危険因子であることが明らかとされている(38)

(39)。一般集団においては、LDL-C/ HDL-C 比 (LDL/HDL 比) が、LDL-C、および HDL-C を単独の指標として使用した場合と比較し、冠動脈心疾患発症の予測能を向上させることが報告されており(40)、日本人 2 型糖尿病患者における冠動脈心疾患発症の予測においても LDL/HDL 比の有用性が報告されている(39)。さらに、冠動脈疾患を発症した患者を対象とし、血管内超音波検査で冠動脈プラークを検討した結果、LDL/HDL 比が冠動脈不安定プラークと関連することも示されおり(41)、本研究では、LDL/HDL 比を各臨床指標とともに検討した。

I-1-2. 目的

冠動脈疾患病変を有するリスクの高い患者を推定し、冠動脈疾患の早期発見と予防につなげることを目的とし、2 型糖尿病患者における冠動脈 CT による冠動脈狭窄病変および冠動脈不安定プラークの診断に関する臨床指標を明らかにする。また max-IMT の冠動脈病変予測能を明らかにする。

I-1-3. 方法

対象

2009 年 4 月から 2011 年 3 月までに筑波大学附属病院内分泌代謝・糖尿病内科に糖尿病教育目的に入院した 2 型糖尿病患者のうち、以下に記載した項目から無症候性心筋虚血が疑われ冠動脈 CT を施行した 101 症例について後ろ向きに検討を行った。冠動脈 CT の適応は、造影剤による腎機能障害、造影剤アレルギー、放射線被曝などのリスク・ベネフィット比を考慮し、以下のように定めた。1) max-IMT 肥厚例 ($\geq 1.1\text{mm}$)、2) 心電図異常例、3) 運動負荷心電図にて陽性所見を呈した例、4) 心

臓超音波検査での壁運動異常を呈した例。日本人の健常者を対象とした研究では mean IMT は 1.1mm 未満であることが多いことから max-IMT ≥ 1.1 mm を対象とした (42)。心電図異常は、q 波、ST-T 変化、陰性 T 波と定義した。除外基準は以下の通りとした。1) 胸痛がある者、2) 冠動脈疾患の既往がある者、3) 1 型糖尿病の者、4) 他の内分泌疾患を合併している者、5) 血清トリグリセライド (TG) 値 ≥ 400 mg/dL の者、6) 上室性の不整脈がある者。全ての患者において問診、身体診察、血液検査、頸動脈超音波検査を含む検査を施行した。高血圧は、収縮期血圧 ≥ 140 mmHg かつ、または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg、または降圧薬内服中と定義した。糖尿病網膜症の診断は眼科医が行った。尿中アルブミン値 ≥ 30 mg/日を糖尿病腎症と定義した。推算糸球体濾過量 (eGFR) は日本人の換算式にて算出された (43)。糖尿病性神経障害は、下肢振動覚の低下 (10 秒以下)、または両側のアキレス腱反射の低下、またはモノフィラメントによる皮膚感覚の低下にて診断された。本研究は筑波大学附属病院の倫理委員会より承認を受けており、ヘルシンキ宣言に従って行われた。

血液検査

血液検体は、一晩絶食の後、対象から採血したものをを用いた。血糖値、総コレステロール (TC)、HDL-C、TG、クレアチニンは自動分析器 (日立自動分析装置 7700、日立ハイテクノロジーズ) にて測定された。LDLコレステロール (LDL-C) は Friedewald の式によって算出された。HbA1c は HPLC 法による自動グリコヘモグロビン分析計 (HLC-723G9、東ソー) にて測定された。また HbA1c は国際標準値 (NGSP 値) へ変換された (44)。

冠動脈 CT

冠動脈狭窄病変、冠動脈不安定プラークはPhilips Brilliance 64列CT (Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA) を用い、再構成間隔を0.625mmとし再構成した。撮影条件は、管電圧 120 kV、管電流600-1050 mA、ディテクタピッチ 0.2とした。60mlの造影剤 (iopamidol 370 mg/mL; Schering AG, Berlin, Germany) を4mL/sの速度で静脈投与した。上行大動脈内のCT値が事前定義された100 Hounsfield unit (HU) のウィンドウレベルに達した時点で7-9秒の息止めを指示し、その間にCTデータの取得および心電図トレースが自動的に測定された。患者の心拍数が70回/分以上の時には、撮影の1時間前に経口的にメトプロロール20mgを投与した。撮影された画像は、Brilliance Workspace 3-D workstation (Philips Medical Systems) にて解析された。解析された画像は、それぞれ患者情報を知らない2人の経験の豊富な読影者により評価された。冠動脈CTにおいて50%以上の狭窄病変を冠動脈狭窄病変、またCT値<50HU、かつポジティブリモデリングインデックス (>1.10) を有する病変を冠動脈不安定プラークと定義した(32, 45, 46)。冠動脈狭窄病変に基づき、1) 冠動脈狭窄病変、冠動脈不安定プラークをともに有さない群、2) 冠動脈狭窄病変を有するが、冠動脈不安定プラークを有さない群、3) 冠動脈狭窄病変を有さないが、冠動脈不安定プラークを有する群、4) 冠動脈狭窄病変、冠動脈不安定プラークをともに有する群の4つの群へ分類した。

頸動脈超音波検査

頸動脈超音波検査は、熟練した医師または検査技師により、下記の標準化された方法に基づいて評価された。7.5 または 10MHz のプローブを用い、仰臥位にて総頸

動脈、頸部内頸動脈を B モード断層法にて測定された。測定項目として IMT およびプラークの性状を評価された。総頸動脈を鎖骨上から分岐部を超えて頭部へ追跡し、計測可能な範囲まで測定した。IMT は各領域での最大の内膜中膜複合体の厚さと定義した。Max-IMT は外頸動脈を除く、両側の総頸動脈、分岐部、内頸動脈の IMT の最大値と定義した。Mean IMT は、左右および near wall、far wall の総頸動脈を観察し、分岐部を除く両側の総頸動脈の max-IMT とその両側 1cm の 3 点の IMT の平均値と定義した(42)。頸動脈プラークに関し、輝度と表面の形態の評価を行った。不整な表面性状のプラーク、または低輝度エコープラーク、または潰瘍形成をきたしているプラークを頸動脈複雑性プラークと定義した(47)。観測者内における日内変動、日間変動、観測者間における変動はそれぞれ $3.0 \pm 3.0\%$ 、 $2.7 \pm 3.7\%$ 、 $6.8 \pm 2.4\%$ と IMT 測定の再現性は良好であった。

統計学的手法

カテゴリカル変数は数と割合を示し、 χ^2 二乗検定、Fisher の直接法による正確検定を使用した。数量値は平均値 \pm 標準偏差、または中央値と第 1 四分位、第 3 四分位で表した。連続変数はそれぞれの分布に基づき、2 群の検討 (冠動脈狭窄病変の有無、冠動脈不安定プラークの有無) においては Student の t 検定 または Mann-Whitney の U 検定、4 群 (冠動脈狭窄病変の有無、冠動脈不安定プラークの有無の組み合わせ) の検討においては分散分析 (ANOVA) または Kruskal-Wallis 検定を適宜使用した。冠動脈狭窄病変、もしくは冠動脈不安定プラークに関連する予測因子を検討することを目的とし、冠動脈狭窄病変、または冠動脈不安定プラークを独立変数とし、max-IMT、LDL/HDL 比を含む各臨床指標を従属変数とした多変

量解析（ロジスティック回帰分析）を施行した。Max-IMT、LDL/HDL 比の 3 分位における冠動脈狭窄病変、または冠動脈不安定プラークを有する患者の割合に関しては一元配置の分散分析（one-way ANOVA）、多重比較法（Bonferroni post hoc test）を適宜使用した。Mean IMT、max-IMT、LDL/HDL 比、またこれらの臨床指標の組み合わせにおける冠動脈狭窄病変、または冠動脈不安定プラークの予測能は Receiver operating characteristic curve（ROC 曲線）を用い、ROC 曲線の曲線下面積（AUC）、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比にて評価した。全ての統計解析は SPSS (version 15.0; Chicago, IL) にて行われ、統計学的有意水準は 5%未満とした。

I - 1 - 4．結果

患者特性

期間中に 124 人において冠動脈 CT が施行された。1 型糖尿病患者 3 人、冠動脈疾患の既往 4 人、内分泌疾患の合併 7 人、血清中性脂肪 400 mg/dL 以上 1 人、急性代謝失調 3 人、アーチファクトのため解析不能 5 人の計 23 人を対象から除外し、101 人を解析対象とした。対象のうち max-IMT 肥厚例 ($\geq 1.1\text{mm}$)、心電図異常例、運動負荷心電図陽性所見、心臓超音波検査での壁運動異常を有する者はそれぞれ、97 人、31 人、24 人、31 人であった。

冠動脈狭窄病変の有無、冠動脈不安定プラークの有無の組み合わせで分類した対象者の特徴を表 1 に示す。性別、高血圧、糖尿病網膜症、LDL/HDL 比、降圧薬の使用、max-IMT、頸動脈複雑性プラークは 4 群で有意に差がみられた。冠動脈狭窄病変の有無、また冠動脈不安定プラークの有無でそれぞれ 2 群に分類した対象者の

特徴を表 2 に示す。冠動脈狭窄病変を有する群はそうでない群と比較し、有意に高齢であり、男性の割合、高血圧、糖尿病網膜症、降圧薬使用、LDL/HDL 比、max-IMT が有意に高値であり、HDL-C が有意に低値であった。冠動脈不安定プラークを有する群はそうでない群と比較し、糖尿病罹患期間、LDL/HDL 比、max-IMT、頸動脈複雑性プラークを有する割合、スタチン使用割合が有意に高値であり、拡張期血圧、HDL-C が有意に低値であった。

ロジスティック回帰分析による検討 (表 3) では、年齢、肥満度、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、HbA1c、max-IMT、頸動脈複雑性プラークを補正後も、男性 (オッズ比 3.33、 $p = 0.031$ 、95%信頼区間 (confidence interval, CI) [1.12 -9.95])、糖尿病罹患期間 (オッズ比 1.08、 $p = 0.024$ 、95%CI [1.01 -1.15])、収縮期血圧 (オッズ比 1.03、 $p = 0.039$ 、95%CI [1.00 -1.06])、LDL/HDL 比 (オッズ比 2.38、 $p = 0.013$ 、95%CI [1.20 -4.71]) は冠動脈狭窄病変の独立した関連因子であった。また、LDL/HDL 比 (オッズ比 1.59、 $p = 0.042$ 、95%CI [1.02 -2.49]) は、年齢、性別、肥満度、収縮期血圧、糖尿病罹患期間、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、HbA1c、max-IMT、頸動脈複雑性プラークを補正後も、冠動脈不安定プラークの独立した関連因子であった。

Max-IMT と LDL/HDL 比の組み合わせによる冠動脈病変予測

Max-IMT と LDL/HDL 比の組み合わせによる冠動脈狭窄病変または冠動脈不安定プラークを有する者の割合を表 4 および図 1 に示す。Max-IMT の 3 分位に基づく検討では、第 1 三分位において 12 人 (34%)、第 2 三分位 26 人 (81%)、第 3 三分位 25 人 (74%) が冠動脈狭窄病変を有した ($p < 0.001$)。第 2 三分位および第 3 三分位における冠動脈狭窄病変有病率は、第 1 三分位と比較し有意に高値であつ

た (第 2 三分位 $p < 0.001$ 、第 3 三分位 $p = 0.001$)。LDL/HDL 比の 3 分位に基づく検討では、第 1 三分位において 18 人 (55%)、第 2 三分位 20 人 (61%) 第 3 三分位 25 人 (71%) が冠動脈狭窄病変を有した ($p = 0.352$)。Max-IMT の 3 分位に LDL/HDL 比の 3 分位を追加することで冠動脈狭窄病変の存在を予測する効果を検討した結果、冠動脈狭窄病変を再分類することはなかった (max-IMT 第 1 三分位 $p = 0.949$ 、max-IMT 第 2 三分位 $p = 0.531$ 、max-IMT 第 3 三分位 $p = 0.512$) (表 4)。

LDL/HDL 比の 3 分位に Max-IMT の 3 分位を追加することで冠動脈狭窄病変の存在を予測する効果を検討した結果、冠動脈狭窄病変を有する割合は max-IMT の第 2 三分位または第 3 三分位で増加する傾向がみられ、LDL/HDL 比の第 3 三分位では再分類に有意な影響を及ぼしていた (LDL/HDL 比第 1 三分位 $p = 0.166$ 、LDL/HDL 比第 2 三分位 $p = 0.135$ 、LDL/HDL 比第 3 三分位 $p = 0.001$) (表 4)。

Max-IMT の 3 分位に基づく検討では、第 1 三分位において 6 人 (17%)、第 2 三分位 11 人 (34%) 第 3 三分位 13 人 (38%) が冠動脈不安定プラークを有した ($p = 0.352$)。LDL/HDL 比の 3 分位に基づく検討では、第 1 三分位において 7 人 (21%)、第 2 三分位 8 人 (24%) 第 3 三分位 15 人 (43%) が冠動脈不安定プラークを有した ($p = 0.107$)。Max-IMT の 3 分位に LDL/HDL 比の 3 分位を追加することで冠動脈不安定プラークの存在を予測する効果を検討した結果、冠動脈不安定プラークを有する割合は max-IMT の第 1 三分位または第 3 三分位で増加する傾向がみられたが統計学的に有意ではなかった (LDL/HDL 比第 1 三分位 $p = 0.078$ 、LDL/HDL 比第 2 三分位 $p = 0.698$ 、LDL/HDL 比第 3 三分位 $p = 0.654$) (表 4)。

LDL/HDL 比の 3 分位に Max-IMT の 3 分位を追加することで冠動脈不安定プラークの存在を予測する効果

を検討した結果、LDL/HDL 比の第 1 三分位または第 2 三分位で、冠動脈不安定プラークを有する割合は、max-IMT の第 2 三分位または第 3 三分位で max-IMT の第 1 三分位と比較して増加する傾向がみられたが、統計学的に有意差はなかった (LDL/HDL 比第 1 三分位 $p = 0.220$ 、LDL/HDL 比第 2 三分位 $p = 0.274$) (表 4) 。 LDL/HDL 比の第 3 三分位では上記関連はみられなかった (LDL/HDL 比第 3 三分位 $p = 0.956$) (表 4) 。

Max-IMT、mean IMT、LDL/HDL 比の冠動脈病変予測能

冠動脈狭窄病変予測の各臨床指標の AUC をそれぞれ図 2A、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比を表 5 に示す。Max-IMT ≥ 1.7 mm の冠動脈狭窄病変予測の AUC は 0.711 (95% CI [0.601-0.820]; $p < 0.001$) であり、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比はそれぞれ 0.89、0.55、0.77、0.75 であった。LDL/HDL ≥ 3.0 の冠動脈狭窄病変予測の AUC は 0.618 (95% CI [0.508-0.728]; $p = 0.048$) であり、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比はそれぞれ 0.40、0.74、0.71、0.42 であった。Max-IMT と LDL/HDL 比を組み合わせることで AUC は 0.732 (95% CI [0.632-0.831]; $p < 0.001$) と向上した。Max-IMT ≥ 1.8 mm と LDL/HDL ≥ 2.5 の組み合わせが Youden Index が最大となり、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比はそれぞれ 0.52、0.87、0.87、0.52 であった。一方、mean IMT は AUC 0.581 (95% CI [0.465-0.697]; $p = 0.176$) と冠動脈狭窄病変を識別する有意な指標とはならなかった。

冠動脈不安定プラークの予測の各臨床指標の AUC をそれぞれ図 2B、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比を表 5 に示す。Max-IMT ≥ 2.1 mm の冠動脈不安定プラ

ーク予測の AUC は 0.655 (95% CI [0.537-0.773]; $p = 0.014$) であり、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比はそれぞれ 0.80、0.45、0.38、0.84 であった。LDL/HDL ≥ 3.0 の冠動脈不安定プラーク予測の AUC は 0.629 (95% CI [0.504-0.754]; $p = 0.042$) であり、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比はそれぞれ 0.50、0.72、0.43、0.77 であった。Max-IMT と LDL/HDL 比を組み合わせることで AUC は 0.710 (95% CI [0.601-0.818]; $p = 0.001$) と向上した。Max-IMT ≥ 2.3 mm と LDL/HDL ≥ 3.0 の組み合わせが Youden Index が最大となり、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比はそれぞれ 0.90、0.44、0.40、0.91 であった。一方、mean IMT は AUC 0.543 (95% CI [0.419-0.668]; $p = 0.492$) と冠動脈不安定プラークを識別する有意な指標とはならなかった。

I-1-5. 考察

本研究では、以下の 3 点が明らかとなった。

- 1) 男性、糖尿病罹患期間、収縮期血圧、LDL/HDL 比は冠動脈狭窄病変の独立した関連因子であり、LDL/HDL 比は冠動脈不安定プラークの独立した関連因子である。
- 2) max-IMT は冠動脈狭窄病変、冠動脈不安定プラークの両者を予測できる臨床指標である。
- 3) max-IMT と LDL/HDL 比を組み合わせることで、冠動脈狭窄病変、冠動脈不安定プラークの両者を予測する ROC 曲線の AUC が向上する。

本研究は、無症候性の心血管疾患高リスク 2 型糖尿病患者に対し、冠動脈 CT にて診断した冠動脈不安定プラークを予測する臨床指標を検討したはじめての研究である。

高 LDL 血症、低 HDL 血症、収縮期血圧の上昇、高血糖、喫煙、糖尿病網膜症は 2 型糖尿病患者における心血管の独立した危険因子である(38, 48)。また TC/HDL-C 比や LDL/HDL 比は将来の心血管疾患の予測に関し、脂質単独の指標と比較し有用な指標であることが報告されている(40)。また古典的心血管危険因子によって冠動脈プラークの安定性に与える影響が異なることが報告されている。Burke らは突然死、または、外傷より死亡した剖検例において冠動脈を病理学的に検討した。その結果、男性においては加齢と高血圧、女性においては HbA1c 上昇と高血圧が安定化プラークの存在と関連することを明らかにした(30, 49)。また、プラークの潰瘍は男女ともに喫煙と関連し、プラークの破裂は男女ともに TC と関連し、さらに男性では TC/HDL-C、喫煙と関連していた(30, 49)。また、スタチンの使用によらず、低 HDL-C 血症は心血管疾患の危険因子であることが示されている(50)。これらの疫学的、病理学的研究結果は、今回のわれわれの結果を支持するものである。

本研究においては、冠動脈不安定プラークを有する群はそうでない群と比較して拡張期血圧が低値であった。これは、冠動脈不安定プラークを有する群において降圧薬内服の割合が多いことが影響していると考えられた。さらに冠動脈不安定プラークを有する群ではスタチンの使用割合が多く、これは冠動脈不安定プラークを有する群において LDL-C のコントロールが悪いことを反映していると考えられた。

頸動脈 IMT は将来の心血管疾患の強い予測因子であり(51)、冠動脈造影で評価された冠動脈プラークと関連していることが示されている(37)。これまでにも、無症

候性 2 型糖尿病患者における冠動脈 CT にて診断した冠動脈狭窄病変と max-IMT の肥厚が関連することが報告されている(52, 53)。また総頸動脈の mean IMT と比較して、総頸動脈、分岐部、内頸動脈の max-IMT それぞれが、心血管疾患の発症や冠動脈狭窄病変の検出に有用であることが明らかとされている(17, 53)。さらに頸動脈プラークの性状が冠動脈疾患と関連することが示されている(54)。低輝度プラークは、脂質とマクロファージを豊富に含み(55)、安定冠動脈疾患を有する対象において将来の冠動脈イベントを予測する臨床指標となる(54)。それに加えプラークの表面が不整であることもまた血管イベントの予測因子であり(56)、これらは本研究の結果と合致する。

本研究で、無症候性 2 型糖尿病患者において、max-IMT は冠動脈狭窄病変だけではなく、冠動脈不安定プラークを予測する指標であることが明らかとなった。一方 LDL/HDL 比は、max-IMT の第 1 三分位にて冠動脈不安定プラークを予測する指標であったが、冠動脈狭窄病変を予測する臨床指標ではなかった。さらに、max-IMT の 3 分位における検討にて、第 1 三分位と第 2 三分位で冠動脈狭窄病変を有する割合が大きく増加し、第 2 三分位と第 3 三分位では冠動脈狭窄病変を有する割合が比較的同様であった結果は、max-IMT が冠動脈狭窄病変の検出に関して閾値を持つ可能性を示している。しかしながら、今回の検討においては、max-IMT の第 1 三分位で冠動脈狭窄病変を有する割合が 34%存在することから、max-IMT を用いて冠動脈狭窄病変検出のカットオフ値を規定することは困難であると考えられた。

Kasami らは冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者を対象とし、max-IMT の冠動脈狭窄病変予測のカットオフ値を $\text{max-IMT} \geq 1.90 \text{ mm}$ とし、感度、特異度がそれ

ぞれ 0.83、0.55 であることを報告している(53)。同様に Irie らは無症候性 2 型糖尿病患者を対象とし、Max-IMT ≥ 1.55 mm の感度、特異度がそれぞれ 0.90、0.46 であることを示している(52)。これらの結果はわれわれの研究結果と一致しており、max-IMT が冠動脈狭窄病変の予測に有用であることを示している。

冠動脈狭窄病変の検出において、max-IMT と LDL/HDL 比を組み合わせることでその予測能が改善することを示したが、max-IMT を単独の臨床指標として使用すると冠動脈狭窄病変の検出感度が高く、LDL/HDL 比を組み合わせることで、max-IMT を単独の臨床指標と比較し、特異度が上昇した。すなわち max-IMT を単独で使用することは冠動脈狭窄病変の除外に有用であり、max-IMT と LDL/HDL 比を組み合わせることで冠動脈狭窄病変を有する対象を特定することができる。本研究における冠動脈不安定プラークを予測する max-IMT のカットオフ値は Max-IMT ≥ 2.1 mm であるが、この結果は max-IMT ≥ 1.9 mm が心筋梗塞と関連することを示した先行研究(57)と一致する。また max-IMT と LDL/HDL 比を組み合わせることで冠動脈不安定プラークの予測能が改善し、max-IMT ≥ 1.7 mm または LDL/HDL ≥ 3.0 の冠動脈不安定プラーク存在の感度、特異度はそれぞれ 0.97、0.27 であった。現実的に急性冠症候群において、冠動脈造影検査で責任病変の狭窄率が 50%未満であることも報告されており(20, 25)、同病変を有する対象を検出することは重要である。今回の研究対象では、max-IMT ≥ 1.7 mm または LDL/HDL ≥ 3.0 を使用すると、冠動脈狭窄病変を有さず冠動脈不安定プラークを有する 7 人のうち 5 人をスクリーニングすることができた。

臨床への応用

これまでに多くの心血管疾患を予測するリスクスコアが報告されているが(58)、リスクスコアは対象の現在の冠動脈の状態を十分に反映できないことが示されている(59)。Lee らは FRS、systematic coronary risk evaluation、Chinese multi-provincial cohort study のリスクスコアを用い、冠動脈 CT にて診断した冠動脈狭窄病変の予測能を検討した。その結果、各リスクスコアの感度、特異度はそれぞれ 0.61-0.70、0.55-0.66 であることが明らかとなった(59)。本研究と過去の研究における max-IMT の冠動脈狭窄病変検出の感度、特異度はそれぞれ 0.83-0.93、0.46-0.57 であった(52, 53)。つまり、冠動脈狭窄病変の検出において max-IMT はリスクスコアと比較し有用な可能性が示唆された。さらに、本研究から max-IMT と LDL/HDL の 2 つの臨床指標のみで冠動脈の状態を予測できる可能性が示された。つまりこれらの結果は、頸動脈超音波が冠動脈の狭窄のみならず、その性状を把握する有用な検査である可能性を示している。

本研究の限界

本研究はいくつかの研究限界を有する。第 1 に本研究のデザインが横断研究であるため、冠動脈病変と max-IMT、LDL/HDL 比の関連の因果関係については本研究から言及することはできない。また人種、症例数が限られていることから、各臨床指標のカットオフ値を定めることはできず、今後大規模な縦断研究により、max-IMT、LDL/HDL 比と冠動脈疾患の発症、予後を解明することが必要である。また本研究の対象は無症候性だが、心血管リスクの高い対象であることにも留意する必要がある。しかし、冠動脈狭窄病変の max-IMT の AUC は、これまでの報告と

類似しているため(36, 52, 53)、本研究の結果は冠動脈疾患の危険の低い集団にも適応できる可能性があると考えられた。第 2 に max-IMT <1.1mm の対象群が存在しないことである。第 3 に冠動脈 CT による冠動脈不安定プラークの定義については統一されていない点が挙げられる。実際に、急性冠症候群の 3 分の 1 の原因の plaque erosion (粥腫のびらん) (60)は冠動脈 CT では特定することができない。第 4 に頸動脈 IMT の測定方法(51)、第 5 に頸動脈 IMT の測定者の検者間格差が挙げられる。今後、適切な症例数でのカットオフ値の調査および我々の結果が一般化できることを確認するために、他の人種においても更なる調査を行うことが必要といえる。

I - 1 - 6 . 結論

男性、糖尿病罹患期間、収縮期血圧、LDL/HDL 比は冠動脈狭窄病変の独立した関連因子であり、LDL/HDL 比は冠動脈不安定プラークの独立した関連因子であった。本研究により、max-IMT は冠動脈狭窄病変、冠動脈不安定プラークの両者を予測できる臨床指標であることが示され、max-IMT と LDL/HDL 比を組み合わせることで、その予測能が向上することが示された。

第Ⅱ章

Framingham risk score、UKPDS risk engine、JALS-ECC、max-IMT による冠動脈狭窄病変予測能に関する検討

Ⅱ-1-1. 背景

Haffner らは糖尿病が冠動脈疾患の発症にもたらす影響を検討することを目的とし、2 型糖尿病患者と非糖尿病患者をあわせた 2432 人を 7 年間追跡した。その結果、心筋梗塞の既往のない糖尿病患者と心筋梗塞の既往のある非糖尿病患者の心筋梗塞発症率は、それぞれ 20%、19%と同等であることを明らかにした(1)。また、我が国の久山町研究においても、糖尿病患者では、正常耐糖能者と比較して、冠動脈疾患の発症が、男性で 1.58 倍 (95% CI 0.83-3.00)、女性で 3.46 倍 (95% CI 1.59-7.54) と、女性においては有意に増加させることが報告されている(61)。冠動脈疾患を発症する患者を同定することは最も重要な課題の 1 つであり、とりわけ冠動脈疾患が多い 2 型糖尿病患者においてはより重要な課題となる。

日常臨床では、心血管疾患発症の予測にリスクスコアが利用されており、なかでも一般集団から作成された FRS (10)、2 型糖尿病患者から作成された UKPDS risk engine (11)が頻繁に使用される。リスクスコアの先駆けとして作成された FRS は糖尿病を危険因子の一つとしており、UKPDS risk engine は糖尿病罹患期間を危険因子として組み込んでいる。また、近年、JALS-ECC のデータベース(6)から、日本人の急性心筋梗塞を予測するリスクスコアが開発された。しかしながら、一般的にリスクスコアは未来の心血管疾患の予測するものであり、必ずしも対象の現在の冠動

脈の状態を十分に評価できない可能性がある。また、リスクスコアを構成する年齢、血圧、脂質、喫煙といった古典的な心血管リスク因子では、冠動脈心疾患の発症や冠動脈心疾患による死亡を 50-75% しか予測できない可能性があることが指摘されている(13, 14)。さらに、欧米のリスクスコアは、他の人種において冠動脈疾患を正しく評価できないことも報告されており(62, 63)、FRS を中国人に使用すると冠動脈心疾患発症のリスクを過大評価することが示されている(63)。

頸動脈 IMT は非侵襲的に計測でき、その IMT をリスクスコアに追加することで、心血管疾患の予測能が向上することが報告されている(64, 65)。一方で、2 型糖尿病患者においては、mean IMT を FRS に追加しても心血管疾患の予測能は改善しないことも示されている(66)。第 I 章では、冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者を対象に、頸動脈の max-IMT が冠動脈 CT にて診断した冠動脈狭窄病変の検出に有用であることを明らかにしたが、本研究では、前述のリスクスコアが現在の冠動脈狭窄病変を予測できるかどうかを明らかにし、これらのリスクスコアに max-IMT を加えることで冠動脈狭窄病変の予測能が向上するかどうかを検討した。

II-1-2. 目的

2 型糖尿病患者における冠動脈 CT による冠動脈狭窄病変とリスクスコア、およびリスクスコアと max-IMT を組み合わせた指標の関係を明らかにすること。

II-1-3. 方法

対象

2009 年 4 月から 2012 年 3 月までに筑波大学附属病院内分泌代謝・糖尿病内科に糖

尿病教育目的に入院した2型糖尿病患者のうち、無症候性心筋虚血が疑われ冠動脈CTを施行した116症例について検討を行った。冠動脈CTの適応、除外基準は、第I章I-1-3に準じた。全ての患者において問診、身体診察、血液検査、頸動脈超音波検査を含む検査を施行した。FRS、UKPDS risk engineを用い10年の心血管疾患のリスクを算出し(10, 11)、JALS-ECCのスコアにて5年の急性心筋梗塞のリスクを算出した(6)。対象を各リスクスコア毎に3分位へ分類した。高血圧、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、eGFR、糖尿病性神経障害の診断基準は、第I章I-1-3に準じた。本研究は筑波大学附属病院の倫理委員会より承認を受けており、ヘルシンキ宣言に従って行われた。

血液検査

血液検体は、一晩絶食の後、対象から採血したものを用いた。血糖値、TC、HDL-C、TG、クレアチニンは自動分析器（日立自動分析装置7700、日立ハイテクノロジー）にて測定された。LDLはFriedewaldの式によって算出された。HbA1cはHPLC法による自動グリコヘモグロビン分析計（HLC-723G9、東ソー）にて測定された。HbA1cは国際標準値（NGSP値）へ変換された(44)。

冠動脈CT

詳細は、第I章I-1-3に準じた。解析された画像は、それぞれ患者情報を知らない2人の経験の豊富な読影者により評価された。冠動脈CTにおいて50%以上の狭窄病変を冠動脈狭窄病変と定義した。

頸動脈超音波検査

詳細は、第 I 章 I-1-3 に準じた。プラークは、max-IMT が 1.1mm を超え、変曲点を有する限局性の隆起病変または限局性の 50%以上の血管リモデリングを有する病変と定義した。プラーク数は、総頸動脈の遠位 10mm から内頸動脈近位部のプラークの総数とした。頸動脈の狭窄率は、血管系の内周径を血管壁外膜間距離と内周径の差で除して算出した。

統計学的手法

カテゴリカル変数は数と割合を表し、Fisherの直接法による正確検定を使用した。数量値は平均値 ± 標準偏差、または中央値と第1四分位、第3四分位で表した。連続変数はそれぞれの分布に基づき、2群の検討においてはStudentの t 検定、またはMann-Whitney のU検定を適宜使用した。冠動脈狭窄病変を有するオッズ比を明らかにするために、各リスクスコアまたはmax-IMTの第1三分位を参照とし、多変量解析（ロジスティック回帰分析）を施行した。各リスクスコア、またはmax-IMTの3分位において冠動脈狭窄病変を有する患者の割合を検討するため一般線型モデルを用い検討を行った。Max-IMTをリスクスコアに追加することで冠動脈狭窄病変を有する患者を再分類できるかを検討するため、各リスクスコアの3分位毎にmax-IMTの第1三分位と第2三分位および第3三分位の合計に関して、Fisherの直接法による正確検定を用い評価した。各リスクスコア、max-IMTおよびこれらの指標の組み合わせにおける冠動脈狭窄病変の予測能はROC曲線のAUCにて評価した。各IMT関連指標の追加効果は、冠動脈狭窄病変の予測確率を低リスク、中等度リスク、高リスクの3つのカテゴリー（0-<30%, 30-<60%, および ≥60%）に分類し、各IMT

関連指標を追加し、net reclassification improvement (NRI) 、 integrated discrimination improvement (IDI) にて評価した(67)。全ての統計解析はSPSS (version 15.0; Chicago, IL) にて行われ、統計学的有意水準、境界域の有意水準はそれぞれ、5%未満、10%未満とした。

II-1-4. 結果

患者特性

期間中に 139 人において冠動脈 CT が施行された。1 型糖尿病患者 3 人、冠動脈疾患の既往 4 人、内分泌疾患の合併 7 人、血清中性脂肪 400 mg/dL 以上 1 人、急性代謝失調 3 人、アーチファクトのため解析不能 5 人の計 23 人を対象から除外し、116 人を解析対象とした。対象のうち max-IMT 肥厚例 ($\geq 1.1\text{mm}$) 、心電図異常例、運動負荷心電図陽性所見、心臓超音波検査での壁運動異常を有する者はそれぞれ、109 人、36 人、24 人、35 人であった。

冠動脈狭窄病変の有無で分類した対象者の特徴を表 6 に示す。冠動脈狭窄病変を有する群はそうでない群と比較し、有意に高齢であり、男性の割合、糖尿病罹患期間、高血圧、降圧薬の内服割合、糖尿病網膜症、プラーク数、mean IMT、max-IMT が有意に高値であった。また FRS、UKPKD、JALS-ECC が有意に高値であった。一方、HDL-C は有意に低値であった。

各リスクスコアと冠動脈狭窄病変の関連

各リスクスコアの 3 分位と冠動脈狭窄病変関連を表 7 および図 3 に示す。FRS

の 3 分位に基づく検討では、第 1 三分位において 13 人 (30%)、第 2 三分位 25 人 (69%) 第 3 三分位 30 人 (81%) が冠動脈狭窄病変を有した。UKPDS risk engine の 3 分位に基づく検討では、第 1 三分位において 12 人 (31%)、第 2 三分位 23 人 (59%) 第 3 三分位 33 人 (87%) が冠動脈狭窄病変を有した。JALS-ECC の 3 分位に基づく検討では、第 1 三分位において 14 人 (35%)、第 2 三分位 20 人 (59%) 第 3 三分位 34 人 (81%) が冠動脈狭窄病変を有した。FRS、UKPDS risk engine、JALS-ECC いずれのリスクスコアにおいても、リスクスコアの増加とともに冠動脈狭窄病変を有する割合は有意に増加した (FRS, $p < 0.001$, UKPDS risk engine, $p < 0.001$, JALS-ECC, $p = 0.001$)。

各リスクスコアと **Max-IMT**、**Mean IMT** の組み合わせによる冠動脈病変予測

冠動脈狭窄病変予測の各臨床指標の AUC をそれぞれ表 8 に示す。FRS、UKPDS、JALS-ECC の冠動脈狭窄病変予測の AUC はそれぞれ 0.763 (95% CI [0.674-0.853]; $p < 0.001$)、0.785 (95% CI [0.703-0.868]; $p < 0.001$)、0.767 (95% CI [0.681-0.853]; $p < 0.001$) であった。FRS、UKPDS risk engine、JALS-ECC と max-IMT を組み合わせることで、AUC は FRS 0.788 (95% CI [0.705-0.872]; $p < 0.001$)、UKPDS risk engine 0.800 (95% CI [0.720-0.879]; $p < 0.001$)、JALS-ECC 0.786 (95% CI [0.703-0.869]; $p < 0.001$) と向上した。一方、FRS、UKPDS risk engine、JALS-ECC と mean IMT を組み合わせることで、AUC は増加しなかった (表 9)。

Max-IMT のリスクスコアへの追加効果

各リスクスコアの 3 分位に max-IMT の 3 分位を追加することで冠動脈狭窄病変

を再分類する効果を検討した結果を表 7 と 図 4 に示す。冠動脈狭窄病変を有する割合は FRS の第 1 三分位から第 3 三分位、UKPDS の第 1 三分位と第 2 三分位、JALS-ECC の第 1 三分位と第 2 三分位で有意に増加した(FRS の第 1 三分位 $p = 0.054$ 、FRS の第 2 三分位 $p = 0.056$ 、FRS の第 3 三分位 $p = 0.015$ 、UKPDS risk engine の第 1 三分位 $p = 0.082$ 、UKPDS risk engine の第 2 三分位 $p = 0.060$ 、JALS-ECC の第 1 三分位 $p = 0.007$ 、JALS-ECC の第 2 三分位 $p = 0.080$)。各リスクスコアの 3 分位に max-IMT の 3 分位を追加することで冠動脈狭窄病変を有するオッズ比は、統計学的に有意に低下した (表 8) 。Max-IMT 関連指標を追加することで冠動脈狭窄病変の予測能が向上するかに関し、IDI を用いて検討した結果を表 10 に示す。Max-IMT $\geq 1.9\text{mm}$ をそれぞれのリスクスコアに追加すると、冠動脈狭窄病変検出における IDI は 9.3% (95% CI [3.4-15.3%]; $p = 0.002$) 、6.8% (95% CI [2.1-11.5%]; $p = 0.005$) 、8.7% (95% CI [3.2-14.2%]; $p = 0.002$) と有意に改善した。Max-IMT 関連指標を追加することで、冠動脈狭窄病変予測能が向上するか NRI を用いて検討した結果を表 11、表 12 に示す。Max-IMT $\geq 1.9\text{mm}$ をそれぞれのリスクスコアに追加すると、それぞれのリスクスコアの冠動脈狭窄病変を有さない対象では、FRS 48 人中 12 人 (25.0%) 、UKPDS risk engine 48 人中 6 人 (12.5%) 、 JALS-ECC 48 人中 22 人 (45.8%) 、冠動脈狭窄病変を有する対象では、FRS 68 人中 5 人 (7.4%) 、UKPDS 68 人中 5 人 (7.4%) 、JALS-ECC 68 人中 4 人 (5.9%)であり、合わせると NRI は FRS 32.4% (95% CI [8.0-56.7%]; $p = 0.009$) 、UKPDS risk engine 19.9% (95% CI [-2.3-42.0%]; $p = 0.079$) 、JALS-ECC 51.7% (95% CI [26.6-76.9%]; $p < 0.001$) と有意に増加した。

Mean IMT のリスクスコアへの追加効果

各リスクスコアの3分位に mean IMT の3分位を追加することで冠動脈狭窄病変を再分類する効果を検討した結果を表9、表13と図5に示す。冠動脈狭窄病変を有する割合はFRSの第3三分位のみで有意に増加した (FRSの第3三分位 $p = 0.045$)。各リスクスコアの3分位に mean IMT の3分位を追加することで冠動脈狭窄病変を有するオッズ比はさほど低下しなかった (表9)。Mean IMT 関連指標を追加することで冠動脈狭窄病変予測能が向上するか IDI を用いて検討した結果を表10に示す。Mean IMT $\geq 0.9\text{mm}$ をそれぞれのリスクスコアに追加すると冠動脈狭窄病変検出における IDI は 2.7% (95%CI [-0.1-5.9%]; $p = 0.102$)、0.9% (95%CI [-0.9-2.6%]; $p = 0.327$)、1.0% (95%CI [-0.7-2.8%]; $p = 0.261$) であった。Mean IMT 関連指標を追加することで冠動脈狭窄病変の予測能が向上するか NRI を用いて検討した結果を表14、表15に示す。Mean IMT $\geq 0.9\text{mm}$ をそれぞれのリスクスコアに追加すると、それぞれのリスクスコアの冠動脈狭窄病変を有さない対象では、FRS 48 人中 3 人 (6.3%)、UKPDS risk engine 48 人中 1 人 (2.1%)、JALS-ECC 48 人中 3 人 (6.3%)、冠動脈狭窄病変を有する対象では、FRS 68 人中 1 人 (1.5%)、UKPDS risk engine 68 人中 0 人 (0.0%)、JALS-ECC 68 人中 2 人 (2.9%) であり、合わせると NRI は FRS 7.7% (95% CI [-9.8-25.3%]; $p = 0.389$)、UKPDS risk engine 2.1% (95% CI [-9.5-13.6%]; $p = 0.724$)、JALS-ECC 9.2% (95% CI [-4.3-22.7%]; $p = 0.183$) であった。

II-1-5. 考察

本研究では、以下の2点が明らかとなった。

- 1) 各リスクスコアは、無症候性2型糖尿病患者において冠動脈CTで診断した冠動脈狭窄病変を検出する有用な指標である。

2) 各リスクスコアに max-IMT を組み合わせることで、冠動脈狭窄病変を予測する ROC 曲線の AUC が向上し、IDI、NRI が改善する。

非侵襲的な冠動脈病変の診断として冠動脈 CT が広く使用されてきており、冠動脈 CT で診断された冠動脈狭窄病変は、将来の冠動脈心疾患の発症を予測することが示されている(21, 68)。これまでに多くの心血管疾患を予測するリスクスコアが報告されており、それらを用い冠動脈疾患の予測が行われているが(58, 69-71)、各リスクスコアの冠動脈心疾患予測の AUC は糖尿病患者において 0.61-0.70 と、冠動脈心疾患を中等度予測できることが報告されている(58)。

中国の一般集団を対象とした研究では、冠動脈 CT にて診断した冠動脈狭窄において FRS の AUC は 0.67、無症候性のドイツ人を対象とした研究では、FRS の AUC は 0.68、冠動脈疾患の既往のない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした研究では、UKPDS risk engine の AUC は 0.66 であることが示されている(36, 59, 72)。本研究では、FRS、UKPDS risk engine、JALS-ECC の冠動脈狭窄病変の AUC はそれぞれ 0.763、0.785、0.767 であった。これらの研究間の AUC の差は、以下に挙げる対象者の属性が原因であると考えられた。Lee らは中国人を対象に、一般的な健康診断として冠動脈 CT を施行しており(59)、Versteylen らは安定狭心症を対象としていた(72)。Irie らの研究は冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病を対象としたが(36)、本研究の対象は同研究と比較し、心血管疾患のリスクが高い集団であった。実際に、Irie らの集団と比較し、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、糖尿病網膜症の頻度、HbA1c、LDL-C はわれわれの集団で高値であり、HDL-C は低値であった。

本研究では、冠動脈狭窄病変を予測する AUC は、UKPDS、JALS-ECC、FRS の

順で高値であったが、この差は各リスクスコア作成に使用された患者特性、観察期間、アウトカムの違いによる影響と考えられた。FRS では心筋梗塞、狭心症、突然死を冠動脈疾患と定義しているが(10)、UKPDS risk engine では心筋梗塞、突然死を冠動脈疾患と定義しており(11)、JALS-ECC では心筋梗塞のみが冠動脈疾患と定義されていた(6)。FRS と UKPDS risk engine は 10 年の冠動脈疾患発症率であり(10, 11)、一方 JALS-ECC は 5 年の心筋梗塞発症率である(6)。FRS と UKPDS は欧米人を対象にしており、JALS-ECC は日本人を対象としたリスクスコアである(6, 10, 11)。

UKPDS risk engine は 2 型糖尿病を対象としたリスクスコアであり、HbA1c や糖尿病罹患期間といった糖尿病患者に特化した評価項目を含んでいる(11)。糖尿病罹患期間は冠動脈 CT で診断した冠動脈狭窄病変の関連因子であることが示されており(52, 73)、UKPDS は 2 型糖尿病の冠動脈狭窄病変を予測する有用なリスクスコアである可能性があるが、今後、我々の結果が一般化できることを確認するために、更なる調査を行うことが必要である。

リスクスコアの心血管イベント予測能は十分とはいえず、年齢、血圧、脂質、喫煙といった古典的な心血管リスク因子では、冠動脈心疾患の発症や冠動脈心疾患による死亡を 50-75% しか予測できない可能性があることが指摘されている(13, 14)。よってリスクスコアに新たな指標を追加し冠動脈疾患の予測能が向上できれば、リスクの高い対象患者がより明確となる。Polak らは FRS に頸動脈の IMT を追加することで将来の冠動脈疾患発症の予測能が改善することを報告している(64)。同研究では、FRS に内頸動脈の max-IMT >1.5 mm を追加することで心血管疾患発症の AUC が 0.748 から 0.762 に向上し、NRI が 7.3% 増加することを明らかにした(64)。Irie らは冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病を対象とし、UKPDS risk engine に

max-IMT を追加することで冠動脈狭窄病変の予測能が改善することを示した(36)。これらの研究結果と本研究の結果から、リスクスコアと max-IMT の組み合わせは冠動脈疾患の発症のみならず、冠動脈狭窄病変の予測に有用であると考えられる。

本研究では、多変量解析からいずれのリスクスコアにおいても、max-IMT をリスクスコアに追加することで、冠動脈狭窄病変を有するオッズ比を有意に低下させた。またリスクスコアが低い群において、max-IMT の増加に伴い冠動脈狭窄病変を有する割合が有意に増加した。つまり、リスクスコアが低い群で max-IMT を測定することで冠動脈狭窄病変を有する対象を特定できることが示された。よって同集団に対し負荷心電図、心筋負荷シンチグラフィ、冠動脈 CT を用い冠動脈の評価を行い、さらに脂質低下療法を含む適切な治療を行うことで冠動脈疾患の予防につながる可能性がある(74)。

第 1 章の検討において、max-IMT は冠動脈狭窄病変の検出に関して閾値を持つ可能性が明らかとなっていたが、今回の検討でも同様に、max-IMT 第 1 三分位と第 2 三分位で冠動脈狭窄病変を有する割合が大きく増加し、第 2 三分位と第 3 三分位では冠動脈狭窄病変を有する割合はさほど変わらなかった。それに加え、max-IMT $\geq 1.9\text{mm}$ をリスクスコアに追加すると、いずれのリスクスコアにおいても NRI および IDI は、max-IMT を連続変数として加えた場合より増加した。今回の研究では、倫理的側面から max-IMT $< 1.1\text{mm}$ の対象群が存在せず、各リスクスコアにおいて的確なカットオフ値を規定することが今後の検討課題であると考えられた。本研究では、FRS の第 1 三分位、UKPDS の第 1 三分位、第 2 三分位、JALS-ECC の第 2 三分位において、max-IMT の第 2 三分位の冠動脈狭窄病変を有する割合が第 3 三分位より高かった。これは横断研究であることと、冠動脈疾患の危険が高い

対象を除外しているため、max-IMT の第 3 三分位の冠動脈狭窄病変を有する対象を過小評価している影響が考えられた。

2 型糖尿病患者において mean IMT の心血管疾患予測能に関しての有効性については議論が分かれている。Yoshida らは冠動脈疾患の既往のない日本人 2 型糖尿病患者を対象に、FRS に mean IMT を追加することで血管疾患の発症を予測する AUC が 0.66 から 0.74 に向上することを示した。一方で、Ruijter らは欧米人を中心としたメタ解析にて、2 型糖尿病患者では mean IMT を FRS に追加しても心血管疾患の予測能は改善しないことを報告しており(66)、一般集団においても同様な見解が示されている(75)。我々の検討において、リスクスコアに mean IMT を追加しても、冠動脈狭窄病変の予測能は改善せず、冠動脈狭窄病変を有するオッズ比はさほど低下しなかった。また、Irie らも冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病を対象とした検討において、mean IMT を UKPDS risk engine に追加しても冠動脈狭窄病変の予測能は改善しないことを報告している(36)。Yoshida らの検討においては、心血管死、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、安定狭心症、一過性脳虚血発作や虚血性脳梗塞をエンドポイントにしており(65)、Ruijter らは、脳梗塞、心筋梗塞の発症をエンドポイントにしていた(66)。今後、2 型糖尿病患者における mean IMT の冠動脈イベント予測能に関しては、更なる検討が必要と考えられた。

本研究の限界

本研究はいくつかの研究限界を有する。第 1 章で述べたことに加え、FRS、UKPDS risk engine を日本人に適応した点である。これまでに欧米のリスクスコアは、他の人種の冠動脈疾患を正しく評価できないことが報告されており(62, 63)、実際に、

FRS、UKPDS risk engine の冠動脈疾患発症リスクは JALS-ECC より高値であった。

しかし、FRS、UKPDS risk engine は JALS-ECC と同等以上に冠動脈狭窄を予測でき
ており、冠動脈狭窄病変の検出に有用な指標であると考えられた。今後、適切なサ
ンプル数でのカットオフ値の調査および我々の結果が一般化できることを確認す
るために、他の人種においても更なる調査を行うことが必要といえる。

II-1-6. 結論

各リスクスコアは 2 型糖尿病で冠動脈疾患リスクの高い患者の現在の冠動脈病
変を予測する有効な指標となる可能性が示唆され、max-IMT を追加することでそ
の予測能が改善することが示された。

総括

各種検討の結果、本邦において 2 型糖尿病患者の冠動脈病変の予測に対し、頸動脈 max-IMT が有用であることが裏付けられた。

今後、本研究により明らかとなった max-IMT を使用し、前向きな検討を行い、さらに冠動脈病変のリスクが高い患者を早期発見し、治療およびリスク管理を行うことで、2 型糖尿病患者の冠動脈疾患発症の抑制につながるかを検討することが必要と考えられる。

謝辞

本研究を遂行するに当たり、御指導、御鞭撻を賜りました筑波大学医療系鈴木浩明准教授に謹んで感謝申し上げます。

また、本研究に当たり、有益な御助言、御協力また御指導賜りました筑波大学医療系島野仁教授、佐藤明准教授、石津智子講師に心より感謝いたします。

最後になりましたが、公私に渡り多大なる御協力を頂きました筑波大学医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科の皆様、新潟大学医学部 血液・内分泌・代謝内科学講座の皆様、筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター総合病院水戸協同病院の皆様、家族、そして御支援頂きましたすべての方々に深く御礼申し上げます。

引用文献

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444
3. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729-2736
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393
5. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3448-3456
6. Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, Harada A, Ohashi Y, Ando T, Ueshima H. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC. *Circ J* 2010;74:1346-1356
7. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis* 2009;203:587-592

8. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 1999;22:1396-1400
9. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961
10. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847
11. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-679
12. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Piori SG, Rekhater MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003;108:1772-1778

13. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. *Arch Intern Med* 2001;161:2657-2660
14. Lefkowitz RJ, Willerson JT. Prospects for cardiovascular research. *JAMA* 2001;285:581-587
15. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, Heller GV. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002;105:32-40
16. Kato M, Matsumoto N, Nakano Y, Suzuki Y, Yoda S, Sato Y, Kasama S, Nagao K, Hirayama A. Combined Assessment of Myocardial Perfusion and Function by ECG-Gated Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography for the Prediction of Future Cardiac Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ J* 2011;75:376-382
17. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002;23:934-940
18. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Kosugi K, Shimizu Y, Kawamori R, Hori M. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000;23:1310-1315
19. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction

and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22

20. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49-57
21. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1237-1247
22. Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury RC, Delago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Karlsberg RP, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Plank F, Raff GL, Labounty TM, Shaw LJ, Min JK. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol* 2013;111:479-485
23. Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman D, Budoff M, Cademartiri F, Callister T, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury R, Delago A, Dunning A, Feuchtner G, Gomez M, Kaufmann P, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Min JK, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Hausleiter J. Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (CORonary CT Angiography EvaluatioN For Clinical

- Outcomes: An International Multicenter Registry). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:468-476
24. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhater MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-1672
 25. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671
 26. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, Rubin GD, Kramer CM, Wolk MJ. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and

Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation* 2010;122:e525-555

27. Leber AW, Becker A, Knez A, von Ziegler F, Sirol M, Nikolaou K, Ohnesorge B, Fayad ZA, Becker CR, Reiser M, Steinbeck G, Boekstegers P. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:672-677
28. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas, fourth edition. Available from <http://www.idf.org/diabetesatlas/>. Accessed 1 August 2011.
29. Yokoyama H, Matsushima M, Kawai K, Hirao K, Oishi M, Sugimoto H, Takeda H, Minami M, Kobayashi M, Sone H. Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with Type 2 diabetes in primary care settings: a prospective cohort study (JDDM 20). *Diabet Med* 2011;28:1221-1228
30. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-1282
31. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:43-49
32. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, Inoue K, Okumura M, Ishii J, Anno H, Virmani R, Ozaki Y, Hishida H, Narula J. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:319-326

33. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-2336
34. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagjitsingh AV, Jukema JW, Pundziute G, van der Wall EE, Bax JJ. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart* 2008;94:290-295
35. Tanaka S, Honda M, Wu B, Kazumi T. Clinical features of normal weight Japanese patients with type 2 diabetes who had formerly been obese. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:115-121
36. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Kasami R, Sumitsuji S, Yamasaki K, Tachibana K, Kuroda T, Sakamoto K, Umayahara Y, Ueda Y, Kosugi K, Shimomura I. Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012;221:438-444
37. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004;90:1286-1290
38. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in noninsulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-828
39. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Ishibashi S, Oikawa S, Shimano H, Katayama S,

- Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2012;35:1150-1157
40. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298:776-785
41. Kimura T, Itoh T, Fusazaki T, Matsui H, Sugawara S, Ogino Y, Endo H, Kobayashi K, Nakamura M. Low-density lipoprotein-cholesterol/high-density lipoprotein-cholesterol ratio predicts lipid-rich coronary plaque in patients with coronary artery disease--integrated-backscatter intravascular ultrasound study. *Circ J* 2010;74:1392-1398
42. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H, Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Kamada T. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 1992;15:1290-1294
43. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-992
44. Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, Oka Y, Hanafusa T, Ito H, Tominaga M, Oikawa S, Noda M, Takahiko Kawamura T, Tokio Sanke T, Namba M, Hashiramoto M, Sasahara T, Nishio Y, Kuwa K, Ueki K, Takei I, Umemoto M, Murakami M, Yamakado M, Yatomi Y, Ohashi H. International clinical harmonization of glycated

hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *Diabetology International* 2012;3:8-10

45. Uetani T, Amano T, Kunimura A, Kumagai S, Ando H, Yokoi K, Yoshida T, Kato B, Kato M, Marui N, Nanki M, Matsubara T, Ishii H, Izawa H, Murohara T. The association between plaque characterization by CT angiography and post-procedural myocardial infarction in patients with elective stent implantation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:19-28
46. Komatsu S, Hirayama A, Omori Y, Ueda Y, Mizote I, Fujisawa Y, Kiyomoto M, Higashide T, Kodama K. Detection of coronary plaque by computed tomography with a novel plaque analysis system, 'Plaque Map', and comparison with intravascular ultrasound and angioscopy. *Circ J* 2005;69:72-77
47. Triposkiadis F, Sitaridis G, Kostoulas J, Skoularigis J, Zintzaras E, Fezoulidis I. Carotid plaque composition in stable and unstable coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;150:782-789
48. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011;34:1238-1244
49. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;97:2110-2116
50. Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010;153:800-808

51. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467
52. Irie Y, Sakamoto K, Kubo F, Okusu T, Katura T, Yamamoto Y, Umayahara Y, Katakami N, Kaneto H, Kashiya T, Ueda Y, Kosugi K. Association of coronary artery stenosis with carotid atherosclerosis in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:337-344
53. Kasami R, Kaneto H, Katakami N, Sumitsuji S, Yamasaki K, Kuroda T, Tachibana K, Yasuda T, Kuroda A, Matsuoka TA, Matsuhisa M, Shimomura I. Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness and the Presence and Extent of Coronary Stenosis in Type 2 Diabetic Patients With Carotid Atherosclerosis but Without History of Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2011;34:468-470
54. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, Kojima S, Hirai N, Kawano H, Soejima H, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1177-1184
55. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Bentzon J, Wiebe BM, Zhou J, Falk E, Sillesen H. Macrophages are associated with lipid-rich carotid artery plaques, echolucency on B-mode imaging, and elevated plasma lipid levels. *J Vasc Surg* 2002;35:137-145
56. Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, Elkind MS, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study. *Stroke* 2006;37:2696-2701
57. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study.

Neurology 2008;70:1200-1207

58. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2009;52:2001-2014
59. Lee BC, Lee WJ, Hsu HC, Chien KL, Shih TT, Chen MF. Using clinical cardiovascular risk scores to predict coronary artery plaque severity and stenosis detected by CT coronary angiography in asymptomatic Chinese subjects. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:669-678
60. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, Motoyama S, Naruse H, Hattori K, Kawai H, Sarai M, Takagi Y, Ishii J, Anno H, Virmani R, Serruys PW, Narula J. Coronary CT angiographic characteristics of culprit lesions in acute coronary syndromes not related to plaque rupture as defined by optical coherence tomography and angioscopy. *Eur Heart J* 2011;32:2814-2823
61. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2010;41:203-209
62. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-187
63. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB, Sr., Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 2004;291:2591-2599

64. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365:213-221
65. Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, Shimizu T, Ikeda F, Ohmura C, Kanazawa A, Hirose T, Kawamori R, Watada H. The Combination of Framingham Risk Score and Carotid Intima-Media Thickness Improves the Prediction of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011;35:178-180
66. den Ruijter HM, Peters SA, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Engstrom G, Eijkemans MJ, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Ikram MA, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness does not add to Framingham risk score in individuals with diabetes mellitus: the USE-IMT initiative. *Diabetologia* 2013;56:1494-1502
67. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-172; discussion 207-112
68. Rana JS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury R, Delago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Karlsberg RP, Kim YJ, Leipsic J, Labounty TM, Lin FY, Maffei E, Raff G, Villines TC, Shaw LJ, Berman DS, Min JK. Differences in Prevalence, Extent, Severity, and Prognosis of

Coronary Artery Disease Among Patients With and Without Diabetes Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography: Results from 10,110 individuals from the CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes): an InteRnational Multicenter Registry. *Diabetes Care* 2012;35:1787-1794

69. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Mehta RL, Byrne CD. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet Med* 2005;22:554-562
70. Simmons RK, Coleman RL, Price HC, Holman RR, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Performance of the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine and the Framingham Risk Equations in Estimating Cardiovascular Disease in the EPIC-Norfolk Cohort. *Diabetes Care* 2009;32:708-713
71. van der Heijden AA, Ortegon MM, Niessen LW, Nijpels G, Dekker JM. Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS risk functions: The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2009;32:2094-2098
72. Versteyslen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 2011;18:904-911
73. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Kodama S, Heianza Y, Saito K, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yamada N, Sone H, Shimano H. Carotid Artery Plaque and LDL-to-HDL Cholesterol Ratio Predict Atherosclerotic Status in Coronary Arteries in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J*

Atheroscler Thromb 2013;20:452-464

74. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. JAMA 2007;297:499-508
75. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA 2012;308:788-795

発表論文リスト

1. Kazuya Fujihara, Hiroaki Suzuki, Akira Sato, Tomoko Ishizu, Satoru Kodama, Yoriko Heianza, Kazumi Saito, Hitoshi Iwasaki, Kazuto Kobayashi, Shigeru Yatoh, Akimitsu Takahashi, Naoya Yahagi, Hirohito Sone, Hitoshi Shimano Comparison of Framingham Risk Score, UKPDS Risk Engine, JALS-ECC, and maximum carotid intima-media thickness for predicting coronary artery stenosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes. J Atheroscler Thromb (in press).
2. Kazuya Fujihara, Hiroaki Suzuki, Akira Sato, Satoru Kodama, Yoriko Heianza, Kazumi Saito, Hitoshi Iwasaki, Kazuto Kobayashi, Shigeru Yatoh, Akimitsu Takahashi, Nobuhiro Yamada, Hirohito Sone, Hitoshi Shimano Carotid artery plaque and LDL-to-HDL cholesterol ratio predict atherosclerotic status in coronary arteries in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. J Atheroscler Thromb 2013; 20: 452-64.
3. Kazuya Fujihara, Aki Saito, Yoriko Heianza, Hidehiko Gibo, Hiroaki Suzuki, Hitoshi Shimano, Kazumi Saito, Satoru Kodama, Nobuhiro Yamada, Hirohito Sone Impact of psychological stress caused by the Great East Japan Earthquake on glycemic control in patients with diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012;120:560-3
4. Kazuya Fujihara, Satoru Kodama, Chika Horikawa, Sakiko Yoshizawa, Ayumi Sugawara, Reiko Hirasawa, Hitoshi Shimano, Yoko Yachi, Akiko Suzuki, Osamu Hanyu, Hirohito Sone The relationship between diabetic neuropathy and sleep apnea syndrome - A meta-analysis. Sleep Disord. 2013;2013:150371. doi: 10.1155/2013/150371.

図表

表 1. 対象者の特性

	(-)	(+)	(-)	(+)	P 値
冠動脈狭窄病変	(-)	(+)	(-)	(+)	
冠動脈不安定プラーク	(-)	(+)	(-)	(+)	
	n = 31	n = 40	n = 7	n = 23	
年齢 (歳)	60 ± 10	63 ± 10	56 ± 10	65 ± 10	0.093
男性/女性	12/19	30/10	5/2	16/7	0.012
BMI (kg/m ²)	25.9 ± 6.0	26.1 ± 5.4	27.7 ± 3.6	26.0 ± 4.4	0.870
糖尿病罹患期間 (年)	7.0 (1.0-12.0)	8.5 (2.0-19.5)	9.0 (6.0-15.0)	12.0 (7.0-20.0)	0.081
高血圧, n (%)	15 (48)	33 (83)	3 (43)	18 (78)	0.006
収縮期血圧 (mmHg)	133 ± 19	140 ± 20	131 ± 11	133 ± 17	0.310
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 11	80 ± 10	76 ± 8	73 ± 13	0.090
喫煙, n (%)	8 (26)	11 (28)	4 (57)	9 (39)	0.320
冠動脈疾患家族歴, n (%)	5 (16)	8 (20)	2 (29)	6 (26)	0.784
糖尿病網膜症, n (%)	5 (16)	20 (50)	2 (29)	10 (43)	0.025
糖尿病腎症, n (%)	10 (32)	20 (50)	2 (29)	8 (35)	0.378
糖尿病神経障害, n (%)	15 (48)	23 (58)	2 (29)	15 (65)	0.311
HbA1c (%)	10.0 ± 2.2	10.1 ± 1.9	10.2 ± 2.3	9.4 ± 1.7	0.535
空腹時血糖 (mmol/L)	9.8 ± 3.5	9.1 ± 2.6	9.3 ± 4.0	8.6 ± 2.0	0.477
総コレステロール (mmol/L)	5.04 ± 1.13	4.89 ± 1.13	4.73 ± 0.97	5.21 ± 1.54	0.724
LDL コレステロール (mmol/L)	2.98 ± 0.77	3.00 ± 0.96	2.84 ± 0.93	3.39 ± 1.33	0.367
HDL コレステロール (mmol/L)	1.37 ± 0.57	1.19 ± 0.40	1.11 ± 0.13	1.05 ± 0.23	0.054
LDL/HDL 比	2.4 ± 0.8	2.7 ± 1.0	2.7 ± 1.1	3.4 ± 1.6	0.011
トリグリセライド (mmol/L)	1.53 ± 0.58	1.55 ± 0.72	1.71 ± 0.52	1.66 ± 0.68	0.818
白血球数 (x10 ⁹ /L)	6.0 ± 1.8	7.1 ± 2.2	7.3 ± 1.7	7.0 ± 1.8	0.143
eGFR (ml/min/1.73m ²)	89 ± 28	91 ± 33	79 ± 22	81 ± 18	0.552
内服薬, n (%)					
インスリン治療	7 (23)	8 (20)	2 (29)	5 (22)	0.965
SU 薬	18 (58)	19 (48)	3 (43)	12 (52)	0.800
速効型インスリン分泌促進薬	2 (6)	3 (8)	1 (14)	1 (4)	0.836
メトホルミン	11 (35)	14 (35)	4 (57)	11 (48)	0.547
チアゾリジン薬	2 (6)	6 (15)	1 (14)	4 (17)	0.630

α -グルコシダーゼ阻害薬	7 (23)	5 (13)	3 (43)	8 (35)	0.117
インクレチン関連薬	4 (13)	7 (18)	0 (0)	1 (4)	0.330
スタチン	8 (26)	12 (30)	4 (57)	12 (52)	0.111
降圧薬	6 (19)	19 (48)	3 (43)	15 (65)	0.007
ACE 阻害薬または ARB	6 (19)	17 (43)	3 (43)	13 (57)	0.041
Ca 拮抗薬	4 (13)	18 (45)	1 (14)	13 (57)	0.003
β 遮断薬	1 (3)	4 (10)	0 (0)	2 (9)	0.598
Mean IMT (mm)	1.0 (0.8-1.3)	1.0 (0.9-1.2)	0.9 (0.8-0.9)	1.1 (0.9-1.4)	0.146
Max-IMT (mm)	1.6 (1.3-2.6)	2.4 (2.0-3.0)	2.3 (1.1-3.1)	2.6 (2.2-3.6)	0.001
頸動脈複雑性プラーク, <i>n</i> (%)	7 (23)	12 (30)	1 (14)	14 (61)	0.013

BMI, body mass index; 高血圧, 収縮期血圧 ≥ 140 mmHg かつ/または 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg または、治療中; eGFR, 推算糸球体濾過量; LDL/HDL 比, LDL コレステロール/HDL コレステロール比; IMT, intima-media thickness; ACE 阻害薬, アンギオテンシン変換酵素阻害薬; ARB: アンギオテンシン II 受容体拮抗薬

表 2. 対象者の特性

	全症例 <i>n</i> = 101	冠動脈狭窄病変		<i>P</i> 値	冠動脈不安定プラーク		<i>P</i> 値
		(-) <i>n</i> = 38	(+) <i>n</i> = 63		(-) <i>n</i> = 71	(+) <i>n</i> = 30	
年齢 (歳)	62 ± 10	59 ± 10	64 ± 10	0.032	61 ± 10	63 ± 11	0.417
男性/女性	63/38	17/21	46/17	0.006	42/29	21/9	0.372
BMI (kg/m ²)	26.1 ± 5.2	26.2 ± 5.6	26.0 ± 5.1	0.848	26.0 ± 5.6	26.4 ± 4.3	0.740
糖尿病罹患期間 (年)	9.0 (2.5-15.0)	8.5 (1.8-12.3)	10.0 (4.0-20.0)	0.053	8.0 (2.0-13.0)	10.5 (6.8-20.0)	0.039
高血圧, <i>n</i> (%)	69 (68)	18 (47)	51 (81)	0.001	48 (68)	21 (70)	1.000
収縮期血圧 (mmHg)	136 ± 19	133 ± 18	138 ± 19	0.228	137 ± 20	133 ± 15	0.257
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 11	77 ± 10	77 ± 12	0.772	78 ± 10	73 ± 12	0.029
喫煙, <i>n</i> (%)	32 (32)	12 (32)	20 (32)	1.000	19 (27)	13 (43)	0.109
冠動脈疾患家族歴, <i>n</i> (%)	21 (21)	7 (18)	14 (22)	0.801	13 (18)	8 (27)	0.422
糖尿病網膜症, <i>n</i> (%)	37 (37)	7 (18)	30 (48)	0.005	25 (35)	12 (40)	0.658
糖尿病腎症, <i>n</i> (%)	40 (40)	12 (32)	28 (44)	0.216	30 (42)	10 (33)	0.506
糖尿病神経障害, <i>n</i> (%)	55 (54)	17 (45)	38 (60)	0.152	38 (54)	17 (57)	0.829
HbA1c (%)	9.9 ± 2.0	10.1 ± 2.2	9.9 ± 1.9	0.678	10.1 ± 2.1	9.6 ± 1.9	0.271
空腹時血糖 (mmol/L)	9.2 ± 2.9	9.8 ± 3.5	8.9 ± 2.4	0.158	9.4 ± 3.0	8.8 ± 2.6	0.332
総コレステロール (mmol/L)	5.00 ± 1.21	4.99 ± 1.10	5.00 ± 1.29	0.937	4.96 ± 1.12	5.10 ± 1.43	0.611
LDL コレステロール (mmol/L)	3.07 ± 1.01	2.42 ± 0.86	3.14 ± 1.12	0.368	2.99 ± 0.88	3.26 ± 1.25	0.214
HDL コレステロール (mmol/L)	1.21 ± 0.43	1.32 ± 0.53	1.14 ± 0.35	0.042	1.27 ± 0.49	1.07 ± 0.21	0.005
LDL/HDL 比	2.8 ± 1.2	2.4 ± 0.9	3.0 ± 1.3	0.013	2.6 ± 0.9	3.3 ± 1.6	0.029
トリグリセライド (mmol/L)	1.58 ± 0.65	1.56 ± 0.56	1.59 ± 0.70	0.835	1.54 ± 0.66	1.67 ± 0.64	0.347
白血球数 (x10 ⁹ /L)	6.8 ± 2.0	6.3 ± 1.8	7.1 ± 2.1	0.066	6.7 ± 2.1	7.1 ± 1.8	0.348
eGFR (ml/min/1.73m ²)	87 ± 28	87 ± 27	88 ± 29	0.984	90 ± 31	81 ± 19	0.105
内服薬, <i>n</i> (%)							
インスリン治療	22 (22)	9 (24)	13 (21)	0.805	15 (21)	7 (23)	0.797
SU 薬	52 (51)	21 (55)	31 (49)	0.681	37 (52)	15 (50)	1.000
速効型インスリン分泌促進薬	7 (7)	3 (8)	4 (6)	1.000	5 (7)	2 (7)	1.000
メトホルミン	40 (40)	15 (39)	25 (40)	1.000	25 (35)	15 (50)	0.187
チアゾリジン薬	13 (13)	3 (8)	10 (16)	0.361	8 (11)	5 (17)	0.520
α-グルコシダーゼ阻害薬	23 (23)	10 (26)	13 (21)	0.625	12 (17)	11 (37)	0.039
インクレチン関連薬	12 (12)	4 (11)	8 (13)	1.000	11 (15)	1 (3)	0.103
スタチン	36 (36)	12 (32)	24 (38)	0.529	20 (28)	16 (53)	0.023

降圧薬	43 (43)	9 (24)	34 (54)	0.004	25 (35)	18 (60)	0.028
ACE 阻害薬または ARB	39 (39)	9 (24)	30 (48)	0.021	23 (32)	16 (53)	0.073
Ca 拮抗薬	36 (36)	5 (13)	31 (49)	<0.001	22 (31)	14 (47)	0.173
β 遮断薬	7 (7)	1 (3)	6 (10)	0.250	5 (7)	2 (7)	1.000
Mean IMT (mm)	1.0 (0.8-1.4)	0.9 (0.8-1.2)	1.1 (0.9-1.4)	0.173	1.1 (0.8-1.2)	1.0 (0.9-1.4)	0.489
Max-IMT (mm)	2.3 (1.6-3.1)	1.6 (1.2-2.7)	2.4 (2.1-3.2)	<0.001	2.1 (1.5-2.8)	2.6 (2.1-3.7)	0.014
頸動脈複雑性プラーク, <i>n</i> (%)	34 (34)	8 (21)	26 (41)	0.050	19 (27)	15 (50)	0.037

BMI, body mass index; 高血圧, 収縮期血圧 ≥ 140 mmHg かつ／または 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg または、治療中; eGFR, 推算糸球体濾過量; LDL/HDL 比, LDL コレステロール／HDL コレステロール比; IMT, intima-media thickness; ACE 阻害薬, アンギオテンシン変換酵素阻害薬; ARB: アンギオテンシン II 受容体拮抗薬

表 3. 冠動脈狭窄病変および冠動脈不安定プラークと各臨床指標の関連—ロジスティック回帰分析

	B	SE	OR (95% CI)	P 値
冠動脈狭窄病変				
年齢	0.056	0.033	1.06 (0.99-1.13)	0.091
性別 (男性/女性)	1.203	0.558	3.33 (1.12-9.95)	0.031
BMI	0.001	0.057	1.00 (0.90-1.12)	0.990
収縮期血圧	0.032	0.015	1.03 (1.00-1.06)	0.039
糖尿病罹患期間	0.074	0.033	1.08 (1.01-1.15)	0.024
喫煙	-0.623	0.614	0.54 (0.16-1.79)	0.311
冠動脈疾患家族歴	0.459	0.652	1.58 (0.44-5.68)	0.482
HbA1c	0.071	0.145	1.07 (0.81-1.43)	0.626
Max-IMT	0.358	0.373	1.43 (0.69-2.97)	0.338
LDL/HDL 比	0.866	0.348	2.38 (1.20-4.71)	0.013
頸動脈複雑性プラーク	0.562	0.652	1.75 (0.49-6.30)	0.389
冠動脈不安定プラーク				
年齢	0.003	0.031	1.00 (0.94-1.07)	0.920
性別 (男性/女性)	0.041	0.553	1.04 (0.35-3.08)	0.940
BMI	0.053	0.055	1.05 (0.95-1.18)	0.343
収縮期血圧	-0.012	0.016	0.99 (0.96-1.02)	0.446
糖尿病罹患期間	0.040	0.028	1.04 (0.98-1.10)	0.156
喫煙	0.631	0.549	1.88 (0.64-5.52)	0.251
冠動脈疾患家族歴	0.533	0.601	1.70 (0.52-5.54)	0.375
HbA1c	-0.164	0.148	0.85 (0.63-1.13)	0.267
Max-IMT	0.417	0.347	1.52 (0.77-2.99)	0.230
LDL/HDL 比	0.464	0.229	1.59 (1.02-2.49)	0.042
頸動脈複雑性プラーク	0.579	0.583	1.79 (0.57-5.59)	0.320

BMI, body mass index; 高血圧, 収縮期血圧 ≥ 140 mmHg かつ/または 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg または、治療中; IMT, intima-media thickness; ; LDL/HDL 比, LDL コレステロール/HDL コレステロール比

表 4. Max-IMT と LDL/HDL-C 比の 3 分位による冠動脈病変の頻度

	Max-IMT(mm)				Max-IMT LDL/HDL 比 3 分位の の P 値
	Total	T1 (<2.0)	T2 (2.0-2.6)	T3 (≥2.7)	
冠動脈狭窄病変					
LDL/HDL 比					
Total		12 / 35 (34)	26 / 32 (81)**	25 / 34 (74)*	0.001
T1 (<2.17)	18 / 33 (55)	5 / 14 (36)	6 / 8 (75)	7/11 (64)	0.166
T2 (2.17-3.06)	20 / 33 (61)	4 / 11 (36)	9 / 12 (75)	7/10 (70)	0.135
T3 (>3.06)	25 / 35 (71)	3 / 10 (30)	11 / 12 (92) *	11/13 (85) *	0.001
LDL/HDL 比 3 分位の P 値	0.352	0.949	0.531	0.512	
冠動脈不安定プラーク					
LDL/HDL 比					
Total		6 / 35 (17)	11 / 32 (34)	13 / 34 (38)	0.352
T1 (<2.17)	7 / 33 (21)	1/14 (7)	3/8 (38)	3/11 (27)	0.220
T2 (2.17-3.06)	8 / 33 (24)	1/11 (9)	3/12 (25)	4/10 (40)	0.274
T3 (>3.06)	15 / 35 (43)	4/10 (40)	5/12 (42)	6/13 (46)	0.956
LDL/HDL 比 3 分位の P 値	0.107	0.078	0.698	0.654	

P* < 0.01 and *P* < 0.001 vs. T1 in max-IMT. IMT, intima-media thickness; LDL/HDL 比, LDL コレステロール/HDL コレステロール比

表 5. Max-IMT および LDL/HDL 比による冠動脈狭窄病変、冠動脈不安定プラークの感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比

	冠動脈狭窄病変(n= 63)				冠動脈不安定プラーク(n= 30)			
	感度	特異度	陽性尤度比	陰性尤度比	感度	特異度	陽性尤度比	陰性尤度比
Max-IMT								
(mm)								
1.2	0.97	0.18	0.66	0.78	0.93	0.10	0.30	0.78
1.3	0.94	0.24	0.67	0.69	0.90	0.13	0.30	0.75
1.4	0.90	0.29	0.68	0.65	0.90	0.18	0.32	0.81
1.5	0.89	0.34	0.69	0.65	0.90	0.23	0.33	0.84
1.6	0.89	0.45	0.73	0.71	0.90	0.28	0.35	0.87
1.7	0.89	0.55	0.77	0.75	0.87	0.32	0.35	0.85
1.8	0.86	0.58	0.77	0.71	0.83	0.35	0.35	0.83
1.9	0.84	0.58	0.77	0.69	0.80	0.35	0.34	0.81
2.0	0.81	0.63	0.78	0.67	0.80	0.41	0.36	0.83
2.1	0.78	0.66	0.79	0.64	0.80	0.45	0.38	0.84
LDL/HDL								
2.0	0.75	0.34	0.65	0.45	0.77	0.31	0.32	0.76
2.5	0.59	0.61	0.71	0.47	0.63	0.54	0.37	0.78
3.0	0.40	0.74	0.71	0.42	0.50	0.72	0.43	0.77
3.5	0.29	0.89	0.82	0.43	0.33	0.83	0.45	0.75
4.0	0.16	0.95	0.93	0.40	0.23	0.93	0.58	0.74

LDL/HDL 比, LDL コレステロール/HDL コレステロール比; IMT, intima-media thickness

表 6. 対象者の特性

	全症例 <i>n</i> = 116	冠動脈 狭窄病変		<i>P</i> 値
		(-) <i>n</i> = 48	(+) <i>n</i> = 68	
年齢 (歳)	61 ± 11	57 ± 12	64 ± 10	0.002
男性/女性	68/48	29/19	49/19	0.037
BMI (kg/m ²)	26.3 ± 5.2	26.5 ± 5.6	26.1 ± 5.0	0.652
糖尿病罹患期間 (年)	9.0 (3.0-17.0)	7.5 (1.0-12.8)	10.0 (4.0-20.0)	0.019
高血圧, <i>n</i> (%)	78 (67)	23 (48)	55 (81)	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	135 ± 19	132 ± 19	138 ± 19	0.068
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 11	76 ± 11	78 ± 12	0.466
喫煙, <i>n</i> (%)	35 (30)	14 (29)	21 (31)	1.000
冠動脈疾患家族歴, <i>n</i> (%)	24 (21)	10 (21)	14 (21)	1.000
糖尿病網膜症, <i>n</i> (%)	42 (36)	8 (17)	34 (50)	<0.001
糖尿病腎症, <i>n</i> (%)	46 (40)	15 (31)	31 (46)	0.129
糖尿病神経障害, <i>n</i> (%)	67 (58)	24 (50)	43 (63)	0.184
HbA1c (%)	10.0 ± 2.0	10.1 ± 2.2	9.8 ± 1.9	0.213
空腹時血糖 (mmol/L)	9.0 ± 2.8	9.3 ± 3.4	8.8 ± 2.4	0.197
総コレステロール (mmol/L)	5.01 ± 1.19	4.99 ± 1.06	5.02 ± 1.29	0.898
LDL コレステロール (mmol/L)	3.09 ± 0.98	2.99 ± 0.75	3.15 ± 1.11	0.387
HDL コレステロール (mmol/L)	1.19 ± 0.43	1.29 ± 0.51	1.13 ± 0.34	0.045
トリグリセライド (mmol/L)	1.59 ± 0.66	1.56 ± 0.58	1.62 ± 0.72	0.610
eGFR (ml/min/1.73m ²)	86 ± 27	87 ± 26	86 ± 29	0.877
内服薬, <i>n</i> (%)				
インスリン治療	27 (23)	14 (29)	13 (19)	0.265
SU 薬	58 (50)	25 (52)	33 (49)	0.851
速効型インスリン分泌促進薬	9 (8)	5 (10)	4 (6)	0.486
メトホルミン	47 (41)	19 (40)	28 (41)	1.000
チアゾリジン薬	13 (11)	3 (6)	10 (15)	0.233
α-グルコシダーゼ阻害薬	24 (21)	10 (21)	14 (21)	1.000
インクレチン関連薬	16 (14)	6 (13)	10 (15)	0.791
スタチン	39 (34)	14 (29)	25 (37)	0.430
降圧薬	46 (40)	11 (23)	35 (51)	0.002
ACE 阻害薬または ARB	46 (40)	13 (27)	33 (49)	0.022

Ca拮抗薬	40 (34)	7 (15)	33 (49)	<0.001
β遮断薬	7 (6)	1 (2)	6 (9)	0.237
Mean IMT (mm)	1.0 (0.8-1.2)	0.9 (0.7-1.2)	1.1 (0.9-1.4)	0.027
Max-IMT (mm)	2.3 (1.5-2.9)	1.6 (1.2-2.6)	2.5 (2.1-3.2)	<0.001
総頸動脈血管壁外膜間距離(mm)	7.8 ± 0.7	7.6 ± 0.7	8.0 ± 0.7	0.004
総頸動脈内周径(mm)	5.9 ± 0.8	5.9 ± 0.6	5.9 ± 0.9	0.590
狭窄度 (%)	25 ± 7	23 ± 5	26 ± 8	0.024
プラーク数	3.1 ± 1.5	2.6 ± 1.7	3.5 ± 1.2	0.017
FRS (%)	20.0 (11.0-27.0)	11.0 (7.0-20.0)	22.0 (17.0-32.0)	<0.001
UKPDS (%)	25.8 (15.7-41.1)	15.9 (11.4-26.9)	35.8 (23.2-48.3)	<0.001
JALS-ECC (%)	0.32 (0.17-0.69)	0.20 (0.10-0.30)	0.56 (0.24-0.98)	<0.001

BMI, body mass index; 高血圧, 収縮期血圧 ≥ 140 mmHg かつ／または 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg または、治療中; eGFR, 推算糸球体濾過量; LDL/HDL 比, LDL コレステロール／HDL コレステロール比; IMT, intima-media thickness; ACE 阻害薬, アンギオテンシン変換酵素阻害薬; ARB: アンギオテンシン II 受容体拮抗薬; FRS, Framingham risk score; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study risk engine; JALS-ECC, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine risk score

表 7. Max-IMT と各リスクスコアの 3 分位による冠動脈病変の頻度

	Max-IMT (mm)			T1 vs (T2+T3) の <i>P</i> 値
	全症例	T1 (≤1.8)	T2 (1.9-2.6)	T3 (≥2.7)
全症例		11 / 38 (29)	30 / 40 (75)	27 / 38 (71)
FRS				
T1 (≤14)	13 / 43 (30)	3 / 20 (15)	7 / 14 (50)	3 / 9 (33)
T2 (15-24)	25 / 36 (69)	5 / 11 (45)	9 / 11 (82)	11 / 14 (79)
T3 (≥25)	30 / 37 (81)	3 / 7 (43)	14 / 15 (93)	13 / 15 (87)
UKPDS				
T1 (≤18.9)	12 / 39 (31)	4 / 22 (18)	6 / 11 (55)	2 / 6 (33)
T2 (19.0-35.9)	23 / 39 (59)	3 / 10 (30)	14 / 17 (82)	6 / 12 (50)
T3 (≥36.0)	33 / 38 (87)	4 / 6 (67)	10 / 12 (83)	19 / 20 (95)
JALS-ECC				
T1 (≤0.18)	14 / 40 (35)	2 / 18 (11)	8 / 14 (57)	4 / 8 (50)
T2 (0.19-0.52)	20 / 34 (59)	5 / 13 (38)	8 / 9 (89)	7 / 12 (58)
T3 (≥0.53)	34 / 42 (81)	4 / 7 (57)	14 / 17 (82)	16 / 18 (89)

FRS, Framingham risk score; IMT, intima-media thickness; JALS-ECC, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine risk score;
UKPDS, UK Prospective Diabetes Study risk engine

表 8. 冠動脈狭窄病変のリスクー各リスクスコアと max-IMT の有無のモデルにて

リスクスコア	病変を有する患者数/患者数	Max-IMT を含めないモデル		Max-IMT を含めたモデル	
		OR (95% CI)	P for trend	OR (95% CI)	P for trend
FRS			<0.001		<0.001
T1 (≤14)	13/43	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)	
T2 (15-24)	25/36	5.25 (2.00–13.7)		5.01 (1.85–14.0)	
T3 (≥25)	30/37	9.89 (3.46–28.2)		7.31 (2.44–21.9)	
AUC		0.763		0.788	
UKPDS			<0.001		<0.001
T1 (≤18.9)	12/39	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)	
T2 (19.0-35.9)	23/39	3.23 (1.27–8.21)		2.56 (0.97–6.74)	
T3 (≥36.0)	33/38	14.9 (4.65–47.4)		9.28 (2.73–31.5)	
AUC		0.785		0.800	
JALS-ECC			<0.001		0.004
T1 (≤0.18)	14/40	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)	
T2 (0.19-0.52)	20/34	2.65 (1.03–6.81)		1.07 (0.42–2.69)	
T3 (≥0.53)	34/42	7.89 (2.88–21.6)		3.45 (1.17–10.2)	
AUC		0.767		0.786	
Max-IMT (mm)					<0.001
T1 (≤1.8)	11/38	-	-	1.00 (Ref.)	
T2 (1.9-2.6)	30/40	-		7.36 (2.70–20.1)	
T3 (≥2.7)	27/38	-		6.02 (2.24–16.2)	
AUC		-		0.715	
Mean IMT (mm)					<0.001
T1 (≤0.8)	14/34	-	-	1.00 (Ref.)	
T2 (0.9-1.1)	31/45	-		3.16 (1.25–8.02)	
T3 (≥1.2)	23/37	-		2.35 (0.91–6.09)	
AUC		-		0.620	

FRS, Framingham risk score; IMT, intima-media thickness; JALS-ECC, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine risk score; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study risk engine

表 9. 冠動脈狭窄病変のリスクー各リスクスコアと mean IMT の有無のモデルにて

リスクスコア	病変を有する患者数/患者	Mean IMT を含めないモデル		Mean IMT を含めたモデル	
		OR (95% CI)	P for trend	OR (95% CI)	P for trend
FRS			<0.001		<0.001
T1 (≤ 14)	13/43	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)	
T2 (15-24)	25/36	5.25 (2.00–13.7)		4.79 (1.80–12.7)	
T3 (≥ 25)	30/37	9.89 (3.46–28.2)		8.89 (3.08–25.7)	
AUC		0.763		0.761	
UKPDS			<0.001		<0.001
T1 (≤ 18.9)	12/39	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)	
T2 (19.0-35.9)	23/39	3.23 (1.27–8.21)		3.04 (1.16–7.97)	
T3 (≥ 36.0)	33/38	14.9 (4.65–47.4)		13.5 (4.02–45.4)	
AUC		0.785		0.785	
JALS-ECC			<0.001		0.001
T1 (≤ 0.18)	14/40	1.00 (Ref.)		1.00 (Ref.)	
T2 (0.19-0.52)	20/34	2.65 (1.03–6.81)		2.51 (0.97–6.51)	
T3 (≥ 0.53)	34/42	7.89 (2.88–21.6)		6.86 (2.41–19.5)	
AUC		0.767		0.771	
Mean IMT (mm)					<0.001
T1 (≤ 0.8)	14/34	-	-	1.00 (Ref.)	
T2 (0.9-1.1)	31/45	-		3.16 (1.25–8.02)	
T3 (≥ 1.2)	23/37	-		2.35 (0.91–6.09)	
AUC		-		0.620	

FRS, Framingham risk score; IMT, intima-media thickness; JALS-ECC, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine risk score; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study risk engine

表 10. 各 IMT 関連指標の追加効果の検討－IDI にて解析

	Max-IMT	<i>P</i> 値	Max-IMT ≥1.9	<i>P</i> 値	Mean IMT	<i>P</i> 値	Mean IMT ≥0.9	<i>P</i> 値
IDI (%) (95% CI)								
FRS	5.4 (0.6-10.1)	0.026	9.3 (3.4-15.3)	0.002	0.4 (-1.2-2.0)	0.603	2.7 (-0.1-5.9)	0.102
UKPDS	2.6 (-0.1-5.8)	0.121	6.8 (2.1-11.5)	0.005	0.02 (-0.5-0.6)	0.931	0.9 (-0.9-2.6)	0.327
JALS	4.9 (0.6-9.2)	0.024	8.7 (3.2-14.2)	0.002	-0.2 (-0.4-0.7)	0.580	1.0 (-0.7-2.8)	0.261

CI, confidence interval; FRS, Framingham risk score; IDI, integrated discrimination improvement; IMT, intima-media thickness; JALS-ECC, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine risk score; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study risk engine

表 11. Max-IMT を連続変数として投入した NRI

オリジナルのモデル	再分類		
	低リスク	中等度リスク	高リスク
FRS			
冠動脈狭窄病変なし			
低リスク	6	3	0
中等度リスク	8	15	2
高リスク	0	5	9
冠動脈狭窄病変あり			
低リスク	2	0	0
中等度リスク	1	16	3
高リスク	0	5	41
NRI (%) (95% CI)	12.3 (-7.1-31.6) (P=0.009)		
UKPDS			
冠動脈狭窄病変なし			
低リスク	9	3	0
中等度リスク	8	12	5
高リスク	0	3	8
冠動脈狭窄病変あり			
低リスク	3	1	0
中等度リスク	2	13	5
高リスク	0	2	42
NRI (%) (95% CI)	9.2 (-10.8-29.2) (P=0.368)		
JALS			
冠動脈狭窄病変なし			
低リスク	0	0	0
中等度リスク	15	21	3
高リスク	0	2	7
冠動脈狭窄病変あり			
低リスク	0	0	0
中等度リスク	2	24	7
高リスク	0	4	31
NRI (%) (95% CI)	30.6 (9.6-51.6) (P=0.004)		

冠動脈狭窄病変の予測確率は低リスク、中等度リスク、高リスクの 3 つのカテゴリー（0-<30%, 30-<60%, and ≥60%）に分類した。それぞれのリスクスコアの冠動脈狭窄病変を有さない対象では、FRS 48 人中 8 人（16.7%）、UKPDS 48 人中 3 人（6.3%）、JALS-ECC 48 人中 14 人（29.2%）、冠動脈狭窄病変を有する対象では、FRS 68 人中 3 人（-4.4%）、UKPDS 68 人中 2 人（2.9%）、JALS-ECC 68 人中 1 人（1.5%）となり、合わせると NRI は FRS 12.3%、UKPDS 9.2%、JALS-ECC 30.6%となった。CI, confidence interval; FRS, Framingham risk score; IMT, intima-media thickness; JALS-ECC, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine risk score; NRI, net reclassification improvement; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study risk engine

表 12. Max-IMT $\geq 1.9\text{mm}$ をカットオフ値として投入した NRI

オリジナルのモデル	再分類		
	低リスク	中等度リスク	高リスク
FRS			
冠動脈狭窄病変なし			
低リスク	6	3	0
中等度リスク	13	8	4
高リスク	0	6	8
冠動脈狭窄病変あり			
低リスク	1	1	0
中等度リスク	2	7	11
高リスク	0	5	41
NRI (%) (95% CI)	32.4 (8.0-56.7) (P =0.009)		
UKPDS			
冠動脈狭窄病変なし			
低リスク	9	3	0
中等度リスク	11	9	5
高リスク	0	3	8
冠動脈狭窄病変あり			
低リスク	2	2	0
中等度リスク	3	9	8
高リスク	0	2	42
NRI (%) (95% CI)	19.9 (-2.3-42.0) (P =0.079)		
JALS			
冠動脈狭窄病変なし			
低リスク	0	0	0
中等度リスク	23	13	3
高リスク	0	2	7
冠動脈狭窄病変あり			
低リスク	0	0	0
中等度リスク	4	17	12
高リスク	0	4	31
NRI (%) (95% CI)	51.7 (26.6-76.9) (P <0.001)		

冠動脈狭窄病変の予測確率は低リスク、中等度リスク、高リスクの 3 つのカテゴリー (0-<30%, 30-<60%, and $\geq 60\%$) に分類した. それぞれのリスクスコアの冠動脈狭窄病変を有さない対象では、FRS 48 人中 12 人 (25.0%)、UKPDS 48 人中 6 人 (12.5%)、JALS-ECC 48 人中 22 人 (45.8%)、冠動脈狭窄病変を有する対象では、FRS 68 人中 5 人 (7.4%)、UKPDS 68 人中 5 人 (7.4%)、JALS-ECC 68 人中 4 人 (5.9%) となり、合わせると NRI は FRS 32.4%、UKPDS 19.9%、JALS-ECC 51.7%となった. CI, confidence interval; FRS, Framingham risk score; IMT, intima-media thickness; JALS-ECC, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine risk score; NRI, net reclassification improvement; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study risk engine

表 13. Mean IMT と各リスクスコアの 3 分位による冠動脈病変の頻度

	Mean IMT (mm)				T1 vs (T2+T3) の <i>P</i> 値
	全症例	T1 (≤0.8)	T2 (0.9-1.1)	T3 (≥1.2)	
全症例		14 / 34 (41)	31 / 45 (69)	23 / 37 (62)	
FRS					
T1 (≤14)	13 / 43 (30)	3 / 15 (20)	9 / 18 (50)	1 / 10 (10)	0.487
T2 (15-24)	25 / 36 (69)	6 / 10 (60)	11 / 14 (79)	8 / 12 (67)	0.457
T3 (≥25)	30 / 37 (81)	5 / 9 (56)	11 / 13 (85)	14 / 15 (93)	0.045
UKPDS					
T1 (≤18.9)	12 / 39 (31)	5 / 18 (28)	6 / 15 (40)	1 / 6 (17)	0.742
T2 (19.0-35.9)	23 / 39 (59)	5 / 11 (45)	12 / 13 (92)	6 / 15 (40)	0.307
T3 (≥36.0)	33 / 38 (87)	4 / 5 (80)	13 / 17 (76)	16 / 16 (100)	0.527
JALS-ECC					
T1 (≤0.18)	14 / 40 (35)	6 / 19 (32)	6 / 13 (46)	2 / 8 (25)	0.748
T2 (0.19-0.52)	20 / 34 (59)	3 / 9 (33)	12 / 16 (75)	5 / 9 (56)	0.116
T3 (≥0.53)	34 / 42 (81)	5 / 6 (83)	13 / 16 (81)	16 / 20 (80)	1.000

FRS, Framingham risk score; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study risk engine;

JALS-ECC, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine risk score; IMT; intima-media thickness

表 14. Mean IMT を連続変数として投入した NRI

オリジナルのモデル		再分類		
	低リスク	中等度リスク	高リスク	
FRS				
冠動脈狭窄病変なし				
低リスク	7	2		0
中等度リスク	2	23		0
高リスク	0	0		14
冠動脈狭窄病変あり				
低リスク	2	0		0
中等度リスク	0	19		1
高リスク	0	1		45
NRI (%) (95% CI)	0.0 (-9.1-9.1) (P=1.000)			
UKPDS				
冠動脈狭窄病変なし				
低リスク	12	0		0
中等度リスク	0	24		1
高リスク	0	0		11
冠動脈狭窄病変あり				
低リスク	4	0		0
中等度リスク	0	20		0
高リスク	0	0		44
NRI (%) (95% CI)	-2.1 (-6.2-2.0) (P=0.317)			
JALS				
冠動脈狭窄病変なし				
低リスク	0	0		0
中等度リスク	0	38		1
高リスク	0	0		9
冠動脈狭窄病変あり				
低リスク	0	0		0
中等度リスク	0	31		2
高リスク	0	0		35
NRI (%) (95% CI)	0.9 (-4.9-6.6) (P=0.770)			

冠動脈狭窄病変の予測確率は低リスク、中等度リスク、高リスクの 3 つのカテゴリー (0-<30%, 30-<60%, and ≥60%) に分類した。それぞれのリスクスコアの冠動脈狭窄病変を有さない対象では、FRS 48 人中 0 人 (0%)、UKPDS 48 人中 1 人 (-2.1%)、JALS-ECC 48 人中 1 人 (-2.1%)、冠動脈狭窄病変を有する対象では、FRS 68 人中 0 人 (0%)、UKPDS 68 人中 0 人 (0%)、JALS-ECC 68 人中 2 人 (2.9%) となり、合わせると NRI は FRS 0.0%、UKPDS -2.1%、JALS-ECC 0.9% となった。CI, confidence interval; FRS, Framingham risk score; IMT, intima-media thickness; JALS-ECC, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine risk score; NRI, net reclassification improvement; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study risk engine

表 15. Mean IMT $\geq 0.9\text{mm}$ をカットオフ値として投入した NRI

オリジナルのモデル	再分類		
	低リスク	中等度リスク	高リスク
FRS			
冠動脈狭窄病変なし			
低リスク	5	4	0
中等度リスク	7	17	1
高リスク	0	1	13
冠動脈狭窄病変あり			
低リスク	1	1	0
中等度リスク	1	14	5
高リスク	0	4	42
NRI (%) (95% CI)	7.7 (-9.8-25.3) (P=0.389)		
UKPDS			
冠動脈狭窄病変なし			
低リスク	11	1	0
中等度リスク	2	22	1
高リスク	0	1	10
冠動脈狭窄病変あり			
低リスク	2	2	0
中等度リスク	1	18	1
高リスク	0	2	42
NRI (%) (95% CI)	2.1 (-9.5-13.6) (P=0.724)		
JALS			
冠動脈狭窄病変なし			
低リスク	0	0	0
中等度リスク	5	32	2
高リスク	0	0	9
冠動脈狭窄病変あり			
低リスク	0	0	0
中等度リスク	2	26	5
高リスク	0	1	34
NRI (%) (95% CI)	9.2 (-4.3-22.7) (P=0.183)		

冠動脈狭窄病変の予測確率は低リスク、中等度リスク、高リスクの 3 つのカテゴリー (0-<30%, 30-<60%, and $\geq 60\%$) に分類した。それぞれのリスクスコアの冠動脈狭窄病変を有さない対象では、FRS 48 人中 3 人 (6.3%)、UKPDS 48 人中 1 人 (2.1%)、JALS-ECC 48 人中 3 人 (6.3%)、冠動脈狭窄病変を有する対象では、FRS 68 人中 1 人 (1.5%)、UKPDS 68 人中 0 人 (0.0%)、JALS-ECC 68 人中 2 人 (2.9%)、であり、合わせると NRI は FRS 7.7%、UKPDS 2.1%、JALS-ECC 9.2% となった。

CI, confidence interval; FRS, Framingham risk score; IMT, intima-media thickness; JALS-ECC, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine risk score; NRI, net reclassification improvement; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study risk engine

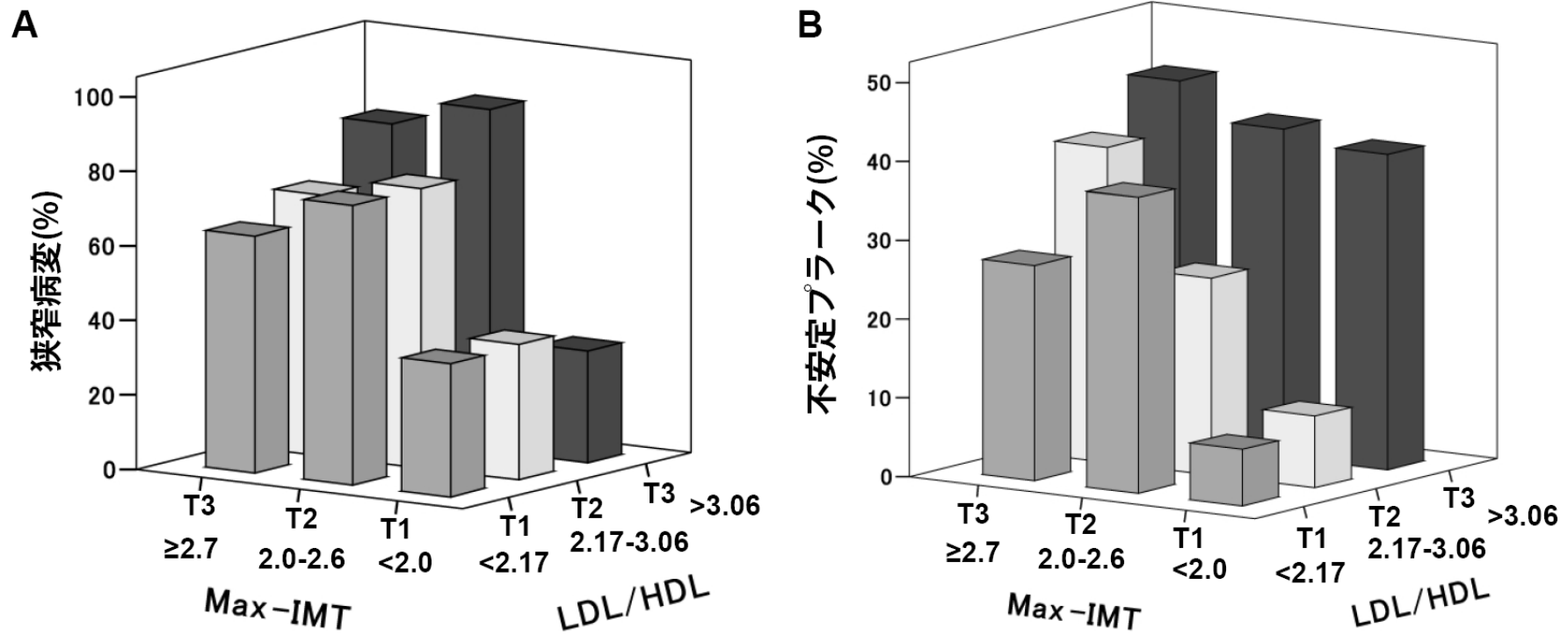


図1 Max-IMT と LDL/HDL 比の組み合わせと冠動脈狭窄病変，冠動脈不安定プラークの関連

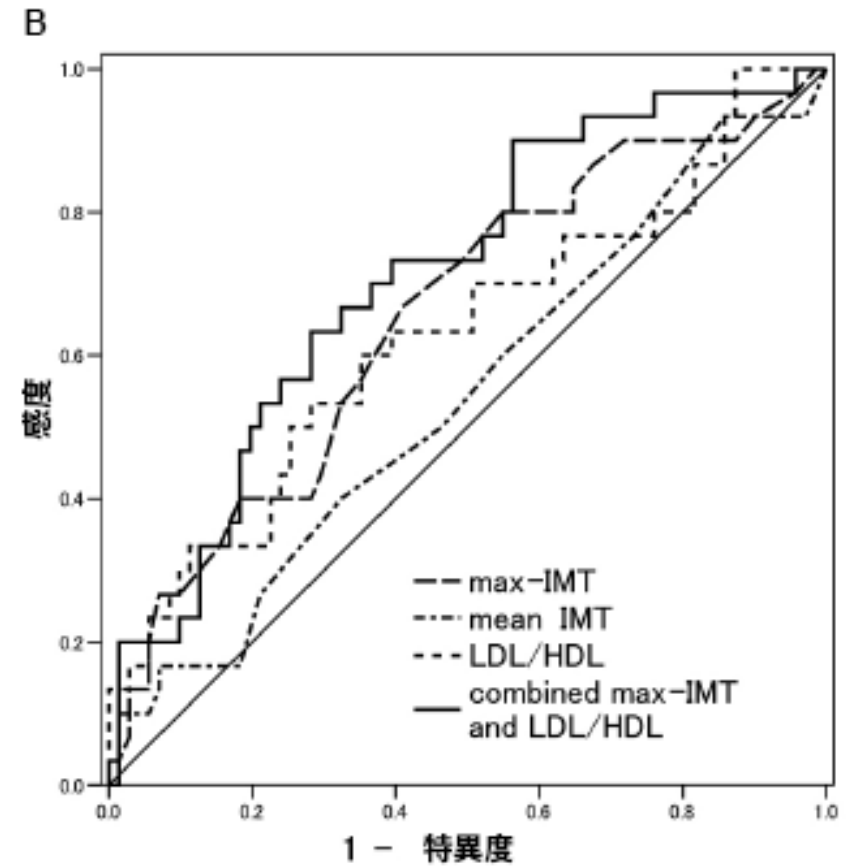
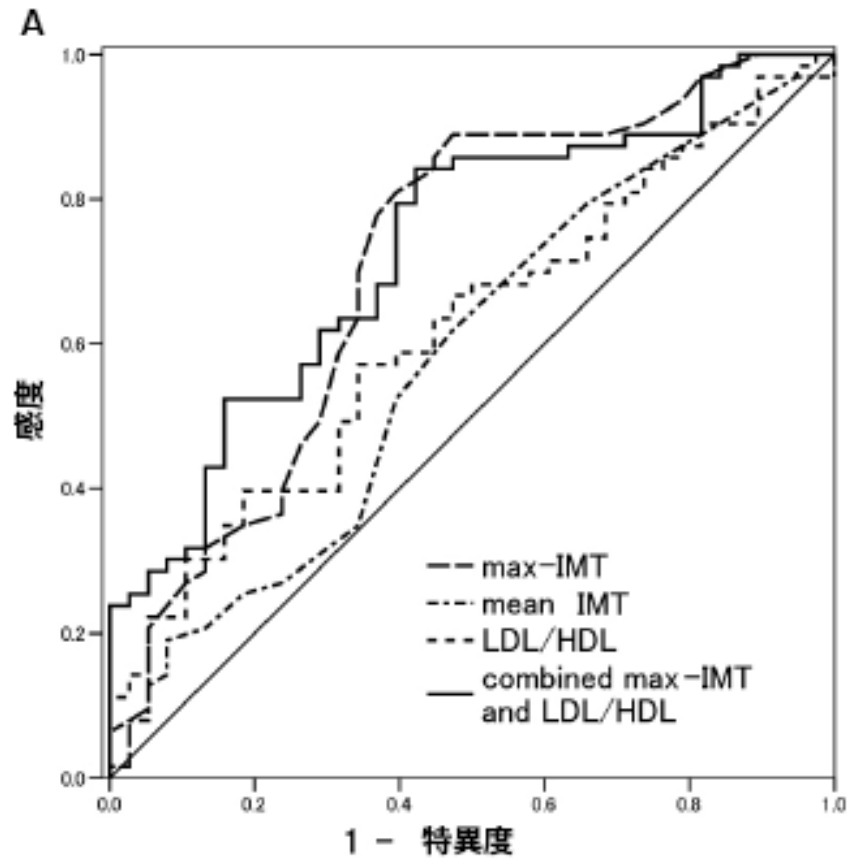


図2 Max-IMT、mean IMT、LDL/HDL 比の冠動脈狭病変予測能

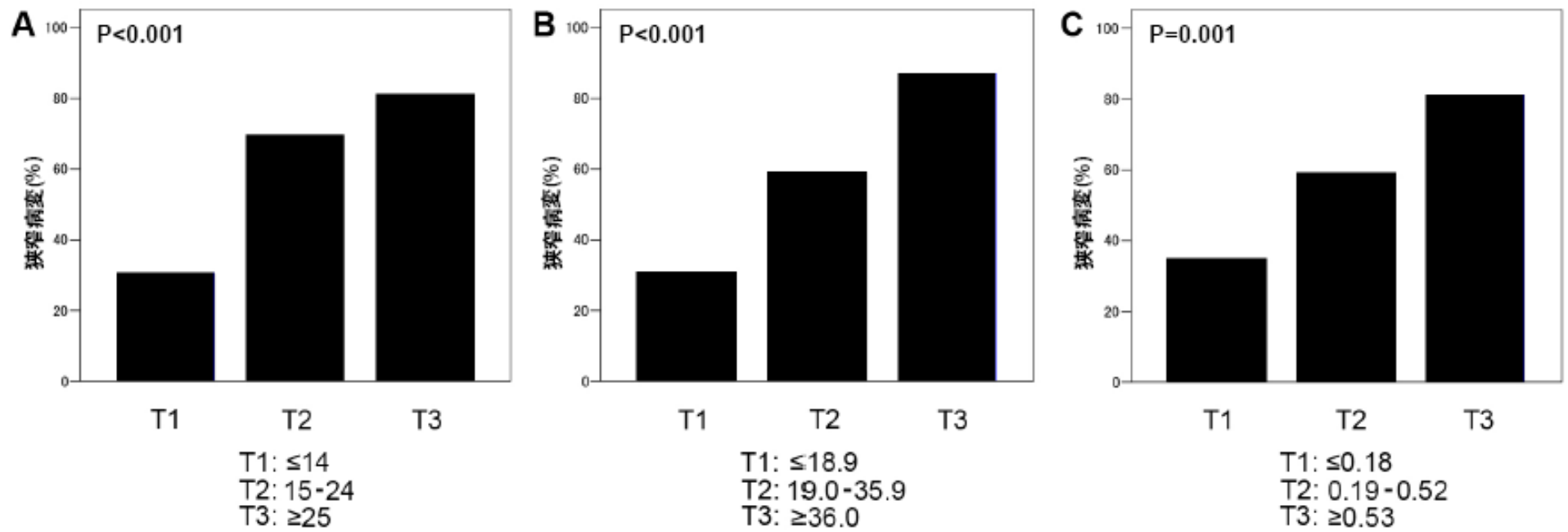


図 3 FRS、UKPDS risk engine、JALS-ECC と冠動脈狭窄病変の関連

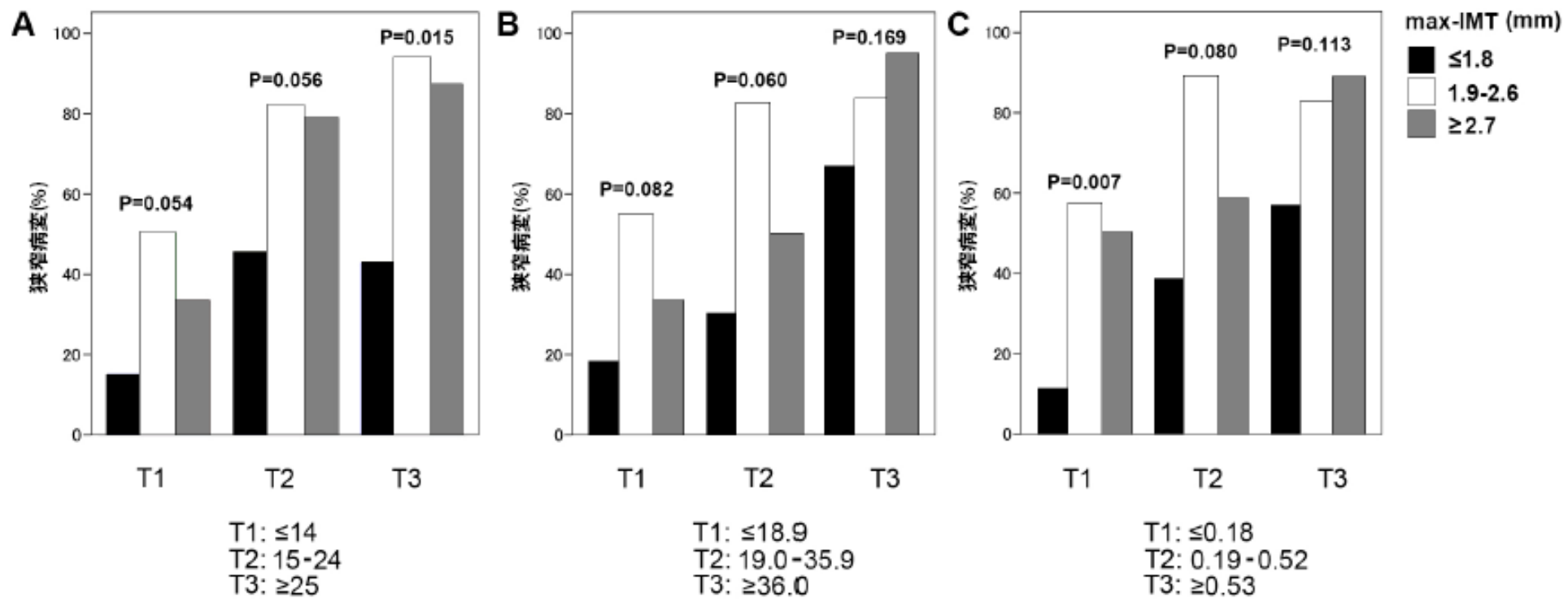


図4 FRS、UKPDS risk engine、JALS-ECC へ max-IMT の3分位を追加することでの冠動脈狭窄病変の再分類の効果

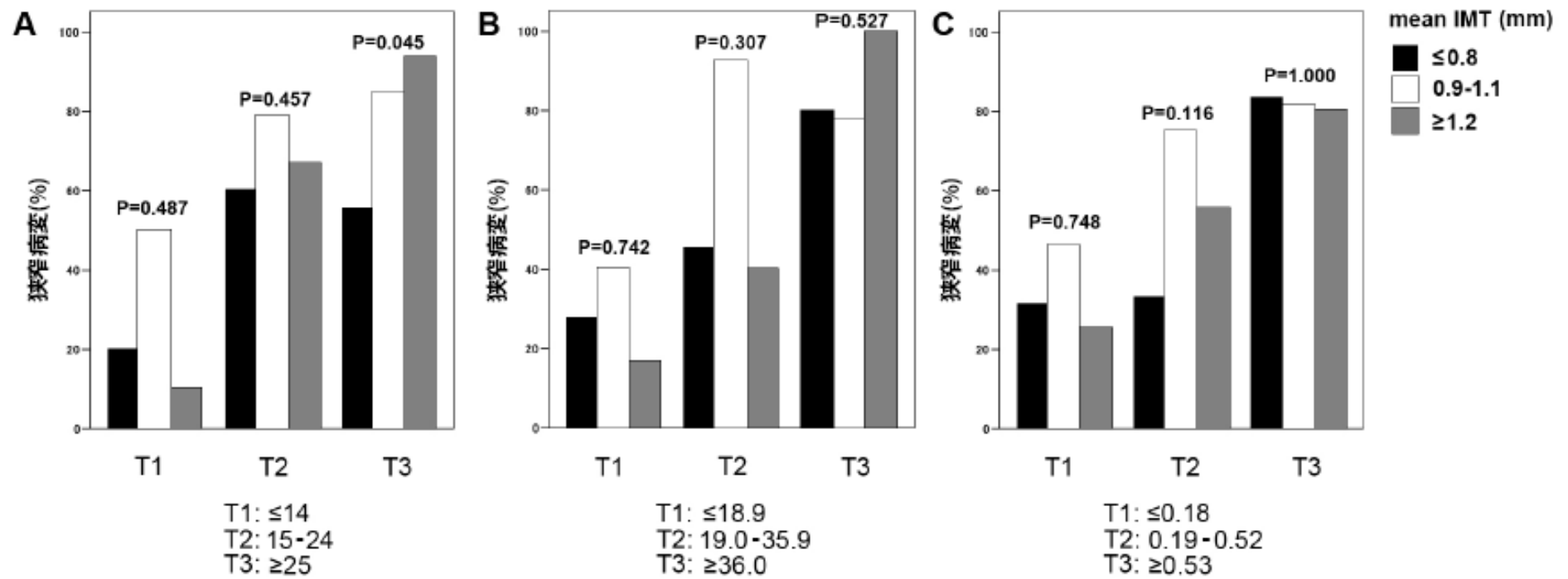


図5 FRS、UKPDS risk engine、JALS-ECC へ mean IMT の 3 分位を追加することでの冠動脈狭窄病変の再分類の効果