



原著

2 型糖尿病患者における脈波伝播速度に影響する因子の検討

古谷 友希^{1,3,4*}, 田村 由馬², 田宮 創⁶, 小川 将³, 北濱 眞司⁸, 元山 猛⁹, 中谷 祐己⁷, 安 隆則⁵

1. 獨協医科大学日光医療センター 心臓・血管・腎臓内科 研究生
2. 獨協医科大学日光医療センター リハビリテーション部
3. 東京都健康長寿医療センター研究所 社会参加と地域保険研究チーム
4. 医学アカデミー 理学療法学科
5. 獨協医科大学日光医療センター 心臓・血管・腎臓内科
6. 新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 理学療法学科
7. 獨協医科大学日光医療センター 糖尿病・内分泌内科
8. 川鶴プラザクリニック
9. 元山クリニック

要旨

【背景/目的】 2 型糖尿病 (T2DM) 患者における動脈硬化の進行を ba-PWV により定義し, ba-PWV と体組成因子, 筋力, 患者特性との関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】 T2DM 患者 128 名を対象に動脈硬化指標, 体組成, 体格項目, 血液検査データ, 背景因子を評価した。統計解析は Pearson の積率相関係数, Spearman の順位相関係数, 重回帰分析, ロジスティック回帰分析, ANCOVA を実施した ($p < 0.05$)。

【結果】 対象者は年齢 63.12 ± 11.96 歳, BMI $25.58 \pm 4.35 \text{ kg/m}^2$, ba-PWV $1666.03 \pm 368.19 \text{ cm/s}$, SBP $139.36 \pm 16.52 \text{ mmHg}$, 罹患年数 11.25 ± 9.45 年, HbA1c $6.9 \pm 0.72\%$ だった。ba-PWV を従属変数とし, 単変量解析での関連要因を従属変数とする年齢と SBP で調整したロジスティック回帰分析では BMI (OR = 0.84, 95% CI 0.726-0.965, $p < 0.001$) が採択された。また, BMI の cut off 値は 26.28 kg/m^2 (曲線下面積 0.71, 95% IC 0.60-0.82) だった。ANCOVA では, BMI が ba-PWV の有意な説明因子だった ($p < 0.05$)。

【考察】 本研究は T2DM 患者の BMI が動脈硬化の出現頻度に関連したことを明らかにし, そのうえで BMI の cut off 値を提案した。

*責任著者連絡先:

古谷 友希
獨協医科大学 日光医療センター 心臓・血管・腎臓内科
〒321-2523 栃木県日光市高德 632
E-mail: furuya19870818@gmail.com

キーワード:

2 型糖尿病, 動脈硬化, BMI

初回投稿受付日: 2021 年 12 月 16 日

採択日: 2022 年 2 月 1 日

はじめに

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus: T2DM)は、血管内皮機能障害を引き起こし、患者の多くは高血圧を呈す。また、臨床的には若年発症および進行を特徴とした動脈硬化を伴う¹⁾。T2DMの罹患期間は、年齢、血圧、心拍数、心血管イベントやメタボリックシンドロームの有無を調整しても、脈波伝播速度(brachial-ankle Pulse Wave Velocity: ba-PWV)と独立して関連している²⁾。さらに、非T2DM患者(HbA1c 5.8%)を含んだ軽症T2DM患者群(HbA1c 6.6%)のba-PWVは、血糖値とともに上昇し、ウエスト周囲径およびウエストヒップ比と有意な正の相関を示した³⁾。さらに、ba-PWVで測定された動脈硬化の進行は、T2DMにおける全死亡および心血管死亡のリスクを予測することが明らかであり、ba-PWVの予後予測の有用性が報告された⁴⁾。これらの結果からはT2DMの罹患期間、体組成、イベント発生リスクと動脈硬化とが密接に関係しているものと考えられる。

T2DM患者の治療目標は「健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持、健康な人と変わらない寿命の確保」である。この達成のためには、糖尿病性細小血管合併症及び動脈硬化性疾患の発症・進展の阻止が必須である⁵⁾。したがって日々T2DM患者と関わる医療職にとっては合併症の有無を確認すること動脈硬化の有無またはその進行を評価することは重要である。また、T2DMは慢性の代謝疾患で患者の多くは外来診療を受けていること⁶⁾を鑑みると、医療職がT2DMに関わる場面の多くは自宅もしくは診療所などの小規模な医療施設であることが想定される。

しかし、現状では動脈硬化を評価する手法は限られ、一般的にはba-PWVの評価は専門の機器による計測⁷⁾が必要である。おおくのT2DM患者と医療職が関わるのが想定される訪問リハビリテーションなどの在宅医療場面や小規模な医療施設などでは評価スペースの問題や機器の持ち運び等の問題で評価

実施が困難である。

T2DM患者の治療目標達成のためには動脈硬化を評価することが重要であることから、本研究はT2DM患者において体組成や筋力、患者特性を評価し、動脈硬化の進行に影響する因子を明らかにすることを目的とした。動脈硬化の進行は、ba-PWVの測定により評価した。

方法

研究参加者は内科クリニックに自立して通院することが可能であり、患者特性や検査結果のデータ使用に関し同意が得られたT2DM患者128名とした。除外基準は、1型糖尿病、下肢運動障害(下肢の浮腫・腫脹がない場合は除外しない)、四肢欠損、中枢神経系障害による明らかな麻痺、足関節上腕血圧比(ankle-brachial index: ABI) ≤ 0.9 、下肢動脈閉塞症の疑い、悪性新生物、妊娠または妊娠の疑い、心臓ペースメーカーなどの体内埋め込み物、重度の下肢浮腫(深沢変法⁸⁾で2, 3, NPE: non pitting edemaと判断した者)、その他、主治医が研究参加に不適合と判断した患者とし、14名の患者が除外され、114名が解析対象(以下、対象者)となった。

本研究は、ヘルシンキ宣言の原則および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則って計画され、獨協医科大学の倫理委員会の承認(承認番号:日光 30015)を得て実施された。すべての研究参加者は、書面によるインフォームド・コンセントを得た。

体組成項目として、下肢周囲径の測定と生体電気インピーダンス(Bioelectrical Impedance Analysis: BIA)を実施した。下肢周囲径(脛骨粗面位置周囲径、下腿26%位置周囲径)は、患者を仰臥位にしてロータリーメジャーを用いて1mm単位で測定した。下腿26%位置周囲径は、腓骨長を100%とし、腓骨頭から外果までの長さの頭側26%の位置で測定した⁹⁾。下肢周囲径は、体格や性別の影響により変化すること

が予想されるため、下腿脛骨粗面の位置で計測した下腿周囲径で除算して補正した値を用いた。BIA は体組成計 (DC-430A-P, TANITA, Tokyo, Japan) を用いて、骨格筋量、脂肪量を評価した。骨格筋量および脂肪量はそれぞれ体重で除算し筋量体重比および体脂肪率を求めた。また、身長と体重の測定値から BMI を算出した。

筋力指標はハンドヘルドダイナモメーター (μ -tas MT1; 株式会社アニマ, Tokyo, Japan) を用いて、座位での膝伸展筋力および足関節底屈筋力を測定した。膝伸展筋力および足関節底屈筋力は、ハンドヘルドダイナモメーターで得られた値 (kgf) と下腿長 (m) との積を算出し、それぞれ筋肉量 (kg) および体重 (kg) で除算して補正した¹³⁾。握力は標準的なデジタル握力計 (Grip-D, 武井科学器械製作所, Nigata, Japan) を用いて利き手で 2 回測定した。握力計のハンドルは測定前に近位指節間関節の高さに調整した。得られた値は体重で除算し握力体重比を算出し、2 回の平均値を採用した。

動脈硬化の指標は ABI, 収縮期血圧 (Systolic blood pressure: SBP) (mmHg), ba-PWV (cm/s) を計測した。これらは、空調の効いた室内 (温度約 26°C) にて 10 分間以上仰臥位で安静にした後、血圧脈波測定装置 (HBP-8000, フクダコーリン株式会社, Tokyo, Japan) を用いて測定した。

臨床的糖尿病性神経障害の評価は、2 つの前提条件と 3 つの神経学的検査項目で判定した。前提条件は、(1) 糖尿病と診断されていること、(2) 糖尿病性末梢神経障害 (Diabetic peripheral neuropathy: DPN) 以外の神経疾患を除外できることとした。また、(1) DPN によると思われる自覚症状、(2) 両側内果の振動閾値の低下、(3) 両側アキレス腱反射の異常の有無の基準のうち 2 つ以上が存在する場合に DPN とした¹¹⁾。両側内果の振動閾値は c 音叉を用いて仰臥位で測定した。アキレス腱反射は仰臥位で打腱器を用いて測定した。

血液検査データはカルテより随時血糖値 (mg/dL), Triglyceride (mg/dL), HbA1c (%) を情報収集した。これらはその他の評価実施日から 2 ヶ月以内のデータを情報収集した。

T2DM の罹患年数は、T2DM の診断日をカルテより情報収集し、その時点から起算した年数を罹患年数とした。

統計解析は ba-PWV が年齢別基準値以上のものと基準値未満のものとの各パラメーターの差を対応のない t 検定および χ^2 検定を用いて比較した。ba-PWV の年齢別基準値は小林ら¹²⁾が報告する回帰式 (男性 $Y = 13.68X + 678.82$, 女性 $Y = 15.95X + 514.69$) を用いて算出した。

ba-PWV と各検査値との相関関係を、パラメトリックデータには Pearson の積率相関係数検定を行い、ノンパラメトリックデータには Spearman の順位相関係数検定を用いて検討した。

ba-PWV に影響を与える要因の検討には、ba-PWV を従属変数とした重回帰分析 (BIC を用いた stepwise の変数選択) を行った。独立変数には単相関検定において有意な相関を示した下腿周囲径 (%), 先行研究で関連が示されている T2DM 罹患期間 (年数)¹³⁾, 足関節反射異常¹⁴⁾, 握力体重比 (kg/body weight)¹⁵⁾, BMI (m²/kg)¹⁶⁾, HbA1c (%)¹⁷⁾, 性別¹⁸⁾ とした。これらの因子は、年齢 (歳)^{13,16,17)} および SBP (mmHg)^{13,16,17)} で調整した。

各検査値が動脈硬化に及ぼす影響を調査する目的で二項ロジスティック回帰分析を実施した。従属変数は ba-PWV を先行研究¹⁹⁾ に基づき 1400cm/s 以上を動脈硬化あり、未満を動脈硬化なしとし、また、独立変数および調整変数は重回帰分析と同様の変数を用いた。

また、ROC 曲線を用いて動脈硬化に対する BMI の cut off 値を算出した。加えて得られた cut off 値の正確度評価の目的で陽性率、真の有病率、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、陽性尤度比、陰性

尤度比の算出を行った。

最後に加齢の影響を考慮した ba-PWV と BMI との関係を検討する目的で、BMI の cut off 値で対象者を群別し、ba-PWV を従属変数、年齢を独立変数とする共分散分析 (analysis of covariance: ANCOVA) を実施した。

すべての変数は Q-Q プロットおよび Shapiro-Wilk 正規性検定を用いて事前に正規性を確認した。統計解析は、R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) のグラフィカルユーザーインターフェースである EZR (version 4.0.3) を用いて行った²⁰⁾。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。

結果

対象者は年齢 63.12 ± 11.96 歳で、男女比は男性 69 名、女性 45 名となった。体重は 67.46 ± 14.93 kg、

BMI 25.58 ± 4.35 kg/m²、下腿周囲径 (%) 106.78 ± 5.24 % であった。動脈硬化指標では ABI 1.12 ± 0.08 、ba-PWV 1666.03 ± 368.19 cm/s、SBP 139.36 ± 16.52 mmHg であった。体組成指標では筋量 44.61 ± 9.28 kg、筋量体重比 0.67 ± 0.08 kg/body weight、体脂肪率 0.3 ± 0.09 kg/body weight であった。筋力指標では握力体重比 0.45 ± 0.13 kg/body weight、膝伸展筋力 22.24 ± 10.74 kgf·m/kg/body weight、足関節底屈筋力 14 ± 4.16 kgf·m/kg/body weight であった。血液検査では血糖値 153.4 ± 51.54 mg/dL、Triglyceride 158.41 ± 120.07 mg/dL、HbA1c 6.9 ± 0.72 % であった。また、対象者の T2DM 罹患年数は 11.25 ± 9.45 年で、T2DM 合併症として全体の 60.5% に末梢神経障害が認められ、0.9% に慢性腎不全が認められた。その他の既往歴を含む全体の要約を表 1 に示す。

表 1. 対象者の基本属性

	対象者 (n = 114)	ba-PWV 基準値未満 (n = 40)	ba-PWV 基準値以上 (n = 74)	p value
性別 (人)	男/女 69/45	25/15	44/30	0.842
年齢 (歳)	63.12 ± 11.96	61.3 ± 11.84	64.11 ± 11.99	0.233
体重 (kg)	67.46 ± 14.93	71.66 ± 16.07	65.18 ± 13.86	0.026 †
BMI (kg/m ²)	25.58 ± 4.35	26.76 ± 4.69	24.94 ± 4.04	0.032 †
ABI	1.12 ± 0.08	1.1 ± 0.1	1.13 ± 0.07	0.087
ba-PWV 代表値 (cm/s)	1666.03 ± 368.19	1347.97 ± 145.69	1837.95 ± 336.33	$p < 0.001$ †
SBP (mmHg)	139.36 ± 16.52	131.57 ± 14.75	143.57 ± 15.97	$p < 0.001$ †
動脈硬化人 (%)	75(65.8)	10(25)	65(87.8)	$p < 0.001$ ‡
筋量 (kg)	44.61 ± 9.28	46.19 ± 9.91	43.76 ± 8.88	0.183
筋量体重比 (kg/body weight)	0.67 ± 0.08	0.65 ± 0.08	0.68 ± 0.07	0.09
体脂肪率 (kg/body weight)	0.3 ± 0.09	0.32 ± 0.11	0.29 ± 0.07	0.027 †
下腿周囲径 (%)	106.78 ± 5.24	108.61 ± 4.7	105.79 ± 5.28	0.006 †
握力体重比 (kg/body weight)	0.45 ± 0.13	0.43 ± 0.12	0.46 ± 0.13	0.153



膝伸展筋力 (kgf · m/kg/body weight)		22.24 ± 10.74	14.57 ± 4.48	13.68 ± 3.97	0.279
足関節底屈筋力 (kgf · m/kg/body weight)		14 ± 4.16	20.94 ± 8.55	22.95 ± 11.75	0.342
罹患年数 (年)		11.25 ± 9.45	9.47 ± 9.28	12.2 ± 9.47	0.142
随時血糖値 (mg/dL)		153.4 ± 51.54	138.43 ± 38.3	161.5 ± 56.02	0.022 †
Triglyceride (mg/dL)		158.41 ± 120.07	143.05 ± 74.15	166.72 ± 138.49	0.317
HbA1c (%)		6.9 ± 0.72	6.7 ± 0.69	7.01 ± 0.72	0.025 †
末梢神経障害 人(%)		69 (60.5)	28 (70.0)	41 (55.4)	0.161
	0 個	33 (28.9)	10 (25.0)	23 (31.1)	
末梢神経障害症状	1 個	27 (23.7)	16 (40.0)	11 (14.9)	0.021 ‡
所見の個数 人(%)	2 個	43 (37.7)	10 (25.0)	33 (44.6)	
	3 個	11 (9.6)	4 (10.0)	7 (9.5)	
アキレス腱反射の異常 人(%)		55 (48.2)	15 (37.5)	40 (54.1)	0.117
振動覚の異常人(%)		74 (64.9)	26 (65.0)	48 (64.9)	1
自覚症状の有無人(%)		17 (14.9)	7 (17.5)	10 (13.5)	0.59
慢性閉塞性肺疾患人(%)		1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1
C型肝炎 人(%)		1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1
てんかん 人(%)		1 (0.9)	1 (2.5)	0 (0.0)	0.351
バセドウ病 人(%)		4 (3.5)	2 (5.0)	2 (2.7)	0.611
虚血性心疾患 人(%)		11 (9.6)	2 (5.0)	9 (12.2)	0.324
虚血性脳血管障害人(%)		9 (7.9)	2 (5.0)	7 (9.5)	0.491
橋本病 人(%)		2 (1.8)	1 (2.5)	1 (1.4)	1
甲状腺機能低下症人(%)		4 (3.5)	2 (5.0)	2 (2.7)	0.611
高コレステロール血症 人(%)		59 (51.8)	20 (50.0)	39 (52.7)	0.845
脂質異常症 人(%)		17 (14.9)	7 (17.5)	10 (13.5)	0.59
高尿酸血症 人(%)		12 (10.5)	8 (20.0)	4 (5.4)	0.024 ‡
骨粗鬆症 人(%)		5 (4.4)	3 (7.5)	2 (2.7)	0.342
脂肪肝 人(%)		1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1
慢性肝炎 人(%)		12 (10.5)	3 (7.5)	9 (12.2)	0.536
慢性心不全 人(%)		1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1
慢性腎不全 人(%)		1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	1
高血圧 人(%)		77 (67.5)	29 (72.5)	48 (64.9)	0.53

†対応のない t 検定, ‡ χ^2 検定, 平均値 ± 標準偏差

また、ba-PWV (cm/s) と BMI (m/kg²) との関係を示す散布図を図1に示す。加えて、各々の対象者における肥満度に属する集団の糖尿病罹患年数を表2に示す。

ba-PWV を年齢別基準値で分けた対象者特性の差の検討では体重、BMI、ba-PWV、SBP、体脂肪率、下腿周囲径(%), 血糖値、HbA1c、末梢神経障害症状所見の個数に有意差を認めた ($p < 0.05$) (表1)。

ba-PWV との相関分析では、動脈硬化の有無、性別、体重、BMI、年齢、ABI、SBP、筋量、筋量体重比、体脂肪率、下腿周囲径(%), 握力体重比、膝伸展筋力、足関節底屈筋力、罹患年数、血糖値、Triglyceride、HbA1c %, 末梢神経障害の有無、末梢神経障害症状所見の個数に相関関係を認めた (表3)。

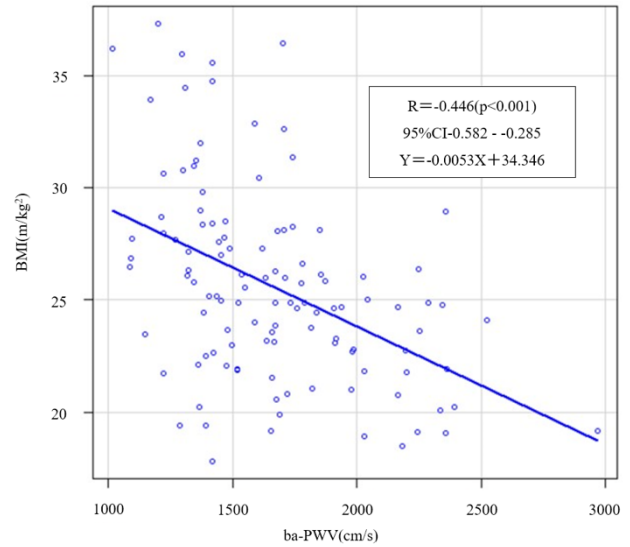


図1. ba-PWV と BMI との関係を示す散布図

表2. 対象者における肥満度に属する集団の糖尿病罹患年数

肥満度分類	対象者 人(%)	罹患年数 平均(年) ± 標準偏差
痩せ : BMI > 18.5	2 (1.8)	4.00 [3.00, 5.00]
正常 : BMI 18.5 ~ 24.9	56 (49.1)	13.29 ± 10.66
1度肥満 : BMI 25.0 ~ 29.9	39 (34.2)	9.85 ± 7.99
2度肥満 : BMI 30 ~ 34.9	12 (10.5)	10.08 ± 8.27
3度肥満 : BMI 35 ~ 40	5 (4.4)	5.00 ± 2.92

サンプル数を考慮し、痩せの罹患期間のみ平均[最小値, 最大値]で表記している。

表3. ba-PWV と各対象者特性との相関関係

項目	$r(\rho)$	p value	
動脈硬化 (%)	0.820	$p < 0.001$	‡
性別	-0.147	0.118	
体重 (kg)	-0.475	$p < 0.001$	†
BMI (kg/m ²)	-0.446	$p < 0.001$	†
年齢 (歳)	0.569	$p < 0.001$	†
ABI	0.264	$p < 0.01$	†
SBP (mmHg)	0.542	$p < 0.001$	†

筋量 (kg)	-0.346	$p < 0.001$	†
筋量体重比 (kg/body weight)	0.256	$p < 0.01$	†
体脂肪率 (kg/body weight)	-0.247	$p < 0.01$	†
下腿周囲径 (%)	-0.522	$p < 0.001$	†
握力体重比 (kg/body weight)	0.045	0.636	
膝伸展筋力 (kgf · m/kg/body weight)	-0.210	$p < 0.05$	†
足関節底屈筋力 (kgf · m/kg/body weight)	-0.046	0.626	
罹患年数 (年)	0.213	$p < 0.05$	†
随時血糖値 (mg/dL)	0.322	$p < 0.001$	†
Triglyceride (mg/dL)	-0.068	0.473	
HbA1c (%)	0.181	0.054	
末梢神経障害の有無 (%)	0.034	0.719	
末梢神経障害症状所見の個数 (%)	0.158	0.093	
アキレス腱反射の異常 (%)	0.206	0.028	
振動覚の異常 (%)	0.137	0.146	
自覚症状の有無 (%)	-0.062	0.511	

†Pearson の積率相関係数, ‡Spearman の順位相関係数, $p < 0.05$

重回帰分析では, BMI, HbA1c %, アキレス腱反射異常, 下腿周囲径 (%) が有意な独立変数として採択された(表 4). ba-PWV を 1400 cm/s で分けた 2 項

ロジスティック回帰分析では, BMI (OR = 0.84, 95% CI 0.73-0.97) が有意な独立変数として採択された(表 5).

表 4. ba-PWV を従属変数とした重回帰分析の結果

	偏回帰係数	β	標準誤差	t value	p value
BMI (kg/m ²)	-20.67	-0.24	6.36	-3.25	$p < 0.01$
SBP (mmHg)	8.76	0.39	1.48	5.92	$p < 0.001$
HbA1c (%)	74.86	0.15	32.40	2.31	0.02
アキレス腱反射異常	108.22	0.15	46.31	2.34	0.02
下腿周囲径 (%)	-12.37	-0.18	5.49	-2.25	0.03
性別 (男女)					
年齢 (歳)	6.25	0.20	2.51	2.49	0.01
膝伸展筋力 (kgf · m/kg/body weight)					
罹患年数 (年)					

R = 0.59, djusted R = 0.57

表 5. ba-PWV を 1400 cm/以上と未満で区切った値を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果

	odds ratio	95%CI	p value
BMI (kg/m ²)	0.837	0.726 - 0.965	p < 0.05
SBP (mmHg)	1.100	1.050 - 1.150	p < 0.001
HbA1c (%)			
アキレス腱反射異常			
下腿周囲径 (%)			
性別 (男女)			
年齢 (歳)	1.070	1.020 - 1.130	p < 0.01
膝伸展筋力 (kgf · m/kg/body weight)			
罹患年数 (年)			

ba-PWV が 1400 cm/s 以上となる BMI の cut off 値は 26.28kg/m²(曲線下面積 0.71, 95% IC 0.60-0.82) 未満と算出された(図 2). cut off 値の正確度評価では検査の陽性率 0.63 (95% CI 0.54-0.72), 真の有病率 0.66(95%IC 0.56-0.74), 感度 0.77(95% IC 0.66-0.86), 特異度 0.641(95% IC 0.47-0.79), 陽性的中率 0.81(95% IC 0.70-0.89), 陰性的中率 0.60(95%

IC 0.433-0.74), 陽性尤度比 2.15(95% IC 1.40-3.34), 陰性尤度比 0.35(95% IC 0.22-0.57)であった(表 6).

ANCOVA では独立変数と共変数の交互作用は認められず($p = 0.246$), BMI ($F = 9.32, p < 0.01$)および年齢 ($F = 33.48, p < 0.001$)は ba-PWV の有意な説明因子であった(図 3).

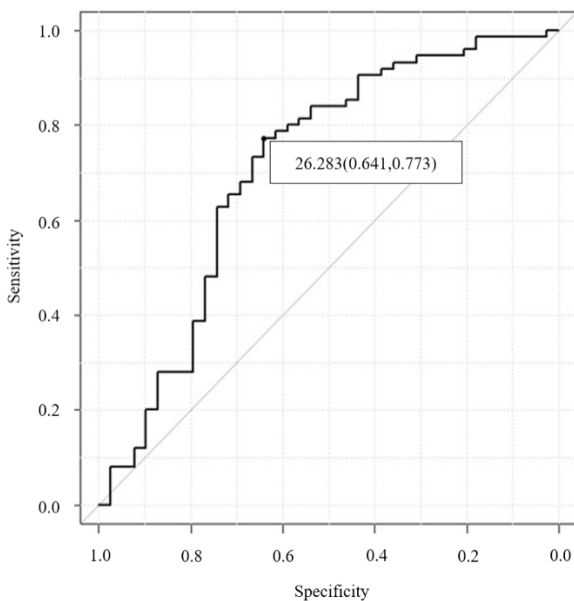


図 2. BMI の cut off 値を示した ROC 曲線

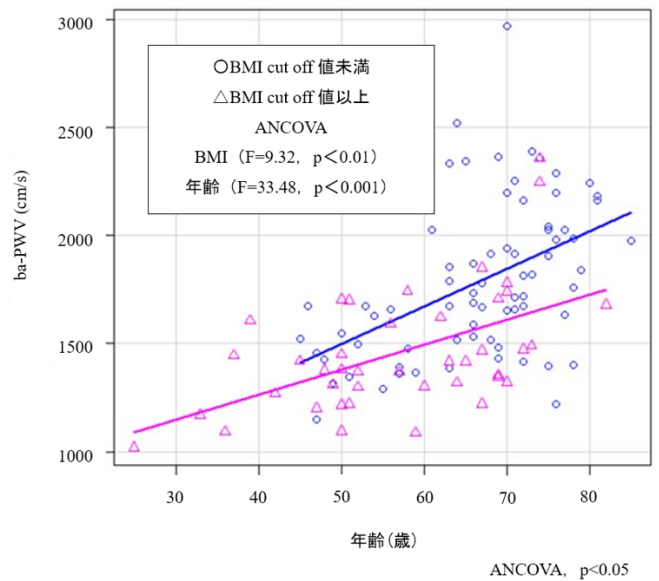


図 3. BMI を cut off 値で群別した ba-PWV と年齢との関係

表 6. 定性検査の診断への正確度評価の結果

	推定値	信頼区間下限	信頼区間上限
検査の陽性率	0.632	0.536	0.72
真の有病率	0.658	0.563	0.744
感度	0.773	0.662	0.862
特異度	0.641	0.472	0.788
陽性的中率	0.806	0.695	0.889
陰性的中率	0.595	0.433	0.744
診断精度	0.728	0.637	0.807
陽性尤度比	2.154	1.392	3.335
陰性尤度比	0.354	0.219	0.571

考察

本研究は T2DM 患者における動脈硬化と体組成との関係を調査し, ba-PWV と BMI との関係を示す散布図(図 1)や多変量解析の結果から, ba-PWV の上昇と BMI の低下に関連性が認められ, BMI が 26.28kg/m^2 を下回ると動脈硬化の発生頻度が増加することを明らかにした. 加齢要因も BMI 低下や動脈硬化の進行に影響を与えている可能性が考えられたが, ba-PWV が年齢別基準値を上回るか否かで分けた 2 群において年齢の有意差はなかった. さらに, ANCOVA の結果では, 年齢と BMI とに交互作用がないこと, および分布図の回帰直線は BMI の高値群と比較して BMI の低値群が高位であることから, 加齢の影響を踏まえても BMI は ba-PWV に影響している因子であると考えられた.

T2DM 患者の BMI に関する報告では, 1 度肥満 ($\text{BMI}25 \sim 29.9\text{kg/m}^2$) は普通体重 ($\text{BMI}18.5 \sim 25\text{kg/m}^2$) よりも死亡リスクが低いのに対し, 2 度肥満 ($30 \sim 35\text{kg/m}^2$) は普通体重 ($\text{BMI}18.5 \sim 25\text{kg/m}^2$) と同様の死亡リスクがあった. また, 低体重 ($\text{BMI} < 18.5$) においては生命予後が最も悪い²¹⁾と報告されている. さらに BMI40 以上の 4 度肥満者においても死亡リスクは高いが²²⁾, 本研究では対象者の BMI は

17.82 ~ 37.34 であったため BMI40 以上の対象者は含まれなかった. つまり T2DM 患者にとって理想的な BMI は最も死亡リスクが低い 25 ~ 30 の間にあると考えられ, 本研究で検出された動脈硬化を指標にした BMI の cut off 値は死亡リスクの観点と同等の値であった. ただし, 動脈硬化性疾患や糖尿病の新規発症の予防には適正範囲内に体重を維持することが推奨されており^{23,24)}, 糖尿病発症予防と発症後の体重管理は異なる.

慢性疾患においては体重減少が生命予後の悪化要因であり, 「肥満パラドックス」^{25,26,27,28)}の存在が報告されている. 肥満パラドックスは, 高齢者における過体重はサルコペニアやフレイル, 骨粗鬆症や栄養不全などに対する蓄え(メタボリック・リザーブ)として機能し, むしろ生命予後の改善に寄与する可能性²⁹⁾が示されている. T2DM 患者においても, 病期の進行によりインスリン抵抗性を亢進させ, 筋蛋白合成の低下や骨格筋量の低下に結び付く³⁰⁾と考えられている. また, T2DM の血糖値の上昇およびインスリン抵抗性亢進に伴う高インスリン血症は血管内皮機能障害を惹起するとされている. この血糖値の上昇は, Glucose Transporter Type 1 (GLUT 1) を介した内皮細胞への糖取り込みが亢進し, ポリオール経路,

Protein Kinase C (PKC) 経路, Advanced Glycation End Products (AGEs) 形成亢進により細胞内代謝障害を引き起こし, 内皮細胞の機能障害を誘導する. さらにインスリン抵抗性が生じるとこの経路によるシグナル伝達障害が生じ, 血管内皮機能障害が進行する³¹⁾.

これらを踏まえ本研究の結果を解釈すると, 加齢や病期の進行に伴うインスリン抵抗性亢進は骨格筋量低下を惹起し, BMI 低下となって現れる. これに対し, ある程度 BMI が高い対象者においてはメタボリック・リザーブ機能が働くが, そうでない対象者は骨格筋量が低下し, 更にインスリン抵抗性が亢進することで血管内皮機能の障害が ba-PWV の上昇として検出されると考えた.

本研究の結果は横断的な調査によって示されたものである. BMI の低下が動脈硬化を引き起こすと判断するには縦断的な調査により明確な因果関係を提示する必要がある. 現時点で BMI の低下が動脈硬化のリスクを変化させると言い切ることができない. また, BMI を用いて動脈硬化の有無をスクリーニングできるかどうかについては, 陽性尤度比が 2.15, 陰性尤度比が 0.35 となり, BMI のみで動脈硬化の陽性および陰性を評価できないことを示している. 加えて本研究では服薬状況を情報収集しておらず, 服薬の影響を加味した分析ができていない. また, LDL コレステロールの情報収集が不十分であり, LDL コレステロールの影響を加味した検討ができていない. 更に本研究ではインスリンの抵抗性亢進が動脈硬化を悪化させる機序を考察しているが, 内臓脂肪量の増加もインスリンの抵抗性を亢進させることが考えられ, この点については調査できておらず, ba-PWV の上昇に対する骨格筋量の低下に伴う影響と内臓脂肪量の増加との差異を検討できていない.

本研究は T2DM 患者の BMI が動脈硬化の出現頻度に関連したことを明らかにし, BMI の cut off 値を提案した. この結果は在宅医療場面など専門的な機

器を持ち込むことが困難な場合や機器購入が困難な小規模施設での, T2DM 患者に対する動脈硬化評価の端緒となる.

利益相反

開示すべき利益相反はない

謝辞

技術的支援をいただいた獨協医科大学日光医療センターの心臓リハビリテーションスタッフ, 技術的・知識的支援をいただいた川鶴プラザクリニックおよび元山クリニック, 事務的支援をいただいた吉澤恵子氏に感謝いたします. 本研究は, JSPS KAKENHI (Grant Number 21K17415) の支援を受けて行われました.

文献

- 1) Katayama S, Hatano M, Issiki M: Clinical features and therapeutic perspectives on hypertension in diabetics. *Hypertens Res* 2018; 41: 213-229.
- 2) Agnoletti D, Mansour A S, Zhang Y, et al: Clinical interaction between diabetes duration and aortic stiffness in type 2 diabetes mellitus. *Journal of human hypertension* 2017; 31(3): 189-194.
- 3) W Gong, B Lu, Z Yang, et al: Early-stage atherosclerosis in newly diagnosed, untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab* 2009; 35: 458-62.
- 4) JM Kim, SS Kim, IJ Kim, et al: Arterial stiffness is an independent predictor for risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the REBOUND study. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 1-9.
- 5) 綿田裕孝: 2. 糖尿病診療の新たな展開. *日本内科学会雑誌* 2020; 109(3):556-562.
- 6) 厚生労働省: 統計情報・白書 平成 29 年(2017)



- 患者調査の概況 .
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html> (2022年1月19日)
- 7) 山科章, 荻尾七臣, 原克彦: 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン. 2012; 3-112.
 - 8) 佐藤文: 下肢の浮腫を視る—看護の立場から—. 日本フットケア学会雑誌 2017; 15(2):46-49.
 - 9) Morikami A, Nishida Y, Takagi D: Evaluation of Maximal Calf Circumference on the Basis of Ultrasonography and Electromyography of the Soleus. *Rigakuryoho Kagaku* 2014; 29:1.
 - 10) Katoh M, Hiiragi Y, Hirano M, et al: Isometric knee muscle strength measurement using a belt-stabilized hand-held dynamometer and an isokinetic dynamometer with and without trunk fixation: investigation of agreement of measurement values and factors influencing measurement. *J Phys Ther Sci* 2019; 31: 878-883.
 - 11) Yasuda H, Sanada M, Kitada K, et al: Rationale and usefulness of newly devised abbreviated diagnostic criteria and staging for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77S: 178-83.
 - 12) 小林由希, 湯本幸子, 青木君代・他: 人間ドック受診者に PWV 測定を試みて. *健康医学* 2002; 17(3): 318-321.
 - 13) Wei L T, Jackie F P, Rachel M W, et al: Metabolic parameters associated with arterial stiffness in older adults with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 diabetes study. *J Hypertens* 2013; 31: 1010-1017.
 - 14) Byung K H, Bong G K, Dong H K, et al: Relationships between brachial-ankle pulse wave velocity and peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2012; 36, 443.
 - 15) Maximilian K, Nikolaus B, Ute S, et al: Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep* 2021; 11: 1-9.
 - 16) Hamamura M, Mita T, Osonoi Y, et al: Relationships among conventional cardiovascular risk factors and lifestyle habits with arterial stiffness in type 2 diabetic patients. *J Clin Med Res* 2017; 9: 297.
 - 17) Lee S W, Yun K W, Yu Y, et al: Determinants of the brachial-ankle pulse wave velocity (ba-PWV) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab (EnM)* 2008; 23: 253-259.
 - 18) Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al: Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 448-452.
 - 19) Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, et al: Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2003; 26: 615-622.
 - 20) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8.
 - 21) Costanzo P, Cleland J G, Pellicori P, et al: The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2015; 162(9): 610-618.
 - 22) Ginsberg H N, MacCallum P R: The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Journal of the cardiometabolic syndrome* 2009; 4(2): 113-119.



- 23) 門脇孝: 1. 肥満症と糖尿病. 日本内科学会雑誌 2011; 100(4): 939-944.
- 24) 藤岡由夫: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 における食事療法. 日本冠疾患学会雑誌 2018; 24.1: 20-25.
- 25) McAuley PA, Blair SN: Obesity paradoxes. *JSports Sci.* 2011; 29: 773–782.
- 26) Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al: Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666–678.
- 27) Clark AL, Chyu J, Horwich TB: The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2012; 110: 77–82.
- 28) Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, et al: Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke* 2011; 42: 30.
- 29) 益崎裕章, 島袋充生: 4. 肥満症とメタボリックシンドローム: 最近の知見と展望. 日本内科学会雑誌 2017; 106(3): 477-483.
- 30) 田村好史, 大塚光: 運動による骨格筋インスリン抵抗性改善とサルコペニア予防. *The Lipid* 2021; 32(1):70-75.
- 31) 渡辺大輔, 森本聡, 市原淳弘: (4) 動脈硬化と炎症のかかわり. 東京女子医科大学雑誌 2020; 90(5): 97-104.

Original article

Factors Affecting Pulse Wave Velocity in Type 2 Diabetic Patients

Furuya Tomoki^{1,3,4*}, Tamura Yuma², Tamiya Hajime⁶, Ogawa Susumu³, Kitahama Shinji⁸, Motoyama Takeshi⁹, Nakatani Yuki⁷, Yasu Takanori⁵

1. Research student, Factors Affecting Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus Department of Cardiovascular Medicine and Nephrology, Dokkyo Medical University Nikko Medical Center
2. Department of Rehabilitation, Dokkyo Medical University Nikko Medical Center
3. Research Team for Social Participation and Community Health Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
4. Igaku Academy, Department of Physical Therapy
5. Department of Cardiovascular Medicine and Nephrology, Dokkyo Medical University Nikko Medical Center
6. Department of Physical Therapy, Faculty of Rehabilitation, Niigata University of Health and Welfare
7. Department of Diabetes Mellitus and Endocrinology, Dokkyo Medical University
8. Kawatsuru Plaza Clinic
9. Motoyama Clinic

ABSTRACT

【Background/Purpose】 The purpose of this study was to define the progression of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) using brachial-ankle pulse wave velocity (ba-PWV) and to clarify the relationship between ba-PWV and body composition factors, muscle strength, and patient characteristics.

【Methods】 Atherosclerosis indices such as ba-PWV (cm/s) and systolic blood pressure (SBP; mmHg), body composition such as weight (kg) and muscle mass (kg), anthropometric parameters such as body mass index (BMI; kg/m²) and leg circumference (cm), hematological data such as HbA1c (%), and background factors such as medical history and age (years) were evaluated. Statistical analysis was performed using Pearson's product rate correlation coefficient, Spearman's rank correlation coefficient, multiple regression analysis, logistic regression analysis, and ANCOVA ($p < 0.05$).

【Results】 The mean age was 63.12 ± 11.96 years; BMI, 25.58 ± 4.35 kg/m²; ba-PWV, 1666.03 ± 368.19 cm/s; SBP, 139.36 ± 16.52 mmHg; disease duration, 11.25 ± 9.45 years; and HbA1c, $6.9 \pm 0.72\%$. BMI, HbA1c (%), abnormal achilles reflex, leg circumference (%), sex, knee extensor strength (kgf-m/kg), and years of illness (years) were dependent variables, and age (years) and SBP were adjusted variables. BMI (odds ratio 0.84, 95% confidence interval [CI] 0.726 – 0.965, $p < 0.001$) was included in a binomial logistic regression analysis with other variables. The cut-off BMI value was 26.28 kg/m² (area under the curve 0.71, 95% CI 0.60 – 0.82). In ANCOVA, when BMI was the group variable, ba-PWV was the dependent variable and age was the independent variable; there was no interaction between the group and independent variables ($p = 0.246$), and BMI and age were significant explanatory factors for ba-PWV ($p < 0.05$).

【Discussion】 This study showed that BMI was related to the frequency of arterial stiffness in T2DM patients and proposed a cutoff BMI value. These results provide a starting point for the evaluation of arterial stiffness in home health care settings for T2DM patients.



***Correspondence:**

Furuya Tomoki
Department of Cardiovascular Medicine and Nephrology,
Dokkyo Medical University Nikko Medical Center, 632
Takatoku, Nikko-city, Tochigi, 321-2523, Japan
E-mail: furuya19870818@gmail.com

Key words:

Type 2 diabetes mellitus, Arteriosclerosis, BMI

First submitted Dec. 16. 2021

Accepted Feb. 1. 2022