— 原 著 —

運動負荷心プールシンチグラフィによる 糖尿病患者の左心機能評価

藤井 裕介・原 文男

日本医科大学内科学第1教室

Radionuclide ventriculographic evaluation of exercised left ventricular performance in asymptomatic diabetic patients

Yusuke Fujii and Fumio Hara

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Radionuclide ventriculography was made in 49 asymptomatic diabetic patients, aged 30~70 years, to investigate cardiac function. Comparisons were made with 33 age- and sex-matched non-diabetic controls.

Radionuclide ventriculography was performed at rest and during dynamic exercise by multigraded, supine bicycle ergometer. The resting left ventricular ejection fractions were similar between the diabetic patients and control subjects. No significant rise in the left ventricular ejection fractions during dynamic exercise was observed in the diabetic patients [$58.4 \pm 9.8\%$ (mean $\pm$ SD) to $60.3 \pm 9.9\%$]. In the control subjects, the left ventricular ejection fractions increased during dynamic exercise [59.3 ± 8.4 to 63.0 ± 11.4 ($p < 0.05$)]. Peak ejection rates were similar in both groups at rest [-2.62 ± 0.64 (s^{-1}) vs -2.66 ± 0.52] and during dynamic exercise [-3.25 ± 0.74 vs -3.23 ± 0.90]. Time to end-systole were similar in both groups at rest [315 ± 42 (ms) vs 309 ± 42] and during dynamic exercise [258 ± 37 vs 262 ± 37]. The resting peak filling rates were similar in both groups [2.27 ± 0.62 (s^{-1}) vs 2.45 ± 0.58], and the peak filling rates increased ($p < 0.001$) during dynamic exercise in both groups [2.68 ± 0.61 vs 3.28 ± 0.74]. However, the percent changes of the peak filling rates were significantly lower in diabetic patients ($p < 0.001$). In four of the diabetic patients, hypokinesis of the intraventricular septum was observed. No relation was indicated between the percent changes of the left ventricular ejection fraction and the value of HbA_{1c} in the diabetic patients. These results suggest that diabetic patients have less cardiac reserved performance.

Key words: diabetes mellitus, radionuclide ventriculography, dynamic exercise test, cardiac function

緒 言

糖尿病患者では、罹患期間が長くなるにしたがって、多臓器にわたり組織学的変化や機能障害が出現するが、合併症として糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症が良く知られている。また、近年に至り、糖尿病の潜在的臓器機能障害の存在が注目されてきている。心臓についても明らかな冠動脈疾患や器質的心疾患がないのに心機能障害を認める例が報告されるようになった^{1,2)}。また、糖尿病に疾患特異性のある心筋症 (diabetic cardiomyopathy³⁾、あるいは diabetic

myocardiopathy)の存在も示唆されており、近年心臓も糖尿病の影響を受ける臓器として例外とはなり得ず、心機能障害やその成因について臨床的報告がなされるようになった。糖尿病は臨床経過が長期にわたるため、心臓障害の病態も単一ではなく、代謝障害、細血管障害、心臓自律神経障害などいろいろな因子が複雑にからみあって影響するものと考えられる。その結果、軽度の場合は潜在的な心機能障害として存在し、やがて心筋の機能障害、ひいては心臓全体として心機能障害が出現するものと思われる。したがって、明らかな心臓病変のない時期 (preclinical stage) に心筋障害の存在を把握することは临床上重要と考えられる。

本研究は、糖尿病患者の左心機能を評価する目的で、99mTc-HSAによる運動負荷心プールシンチグラフィ

Correspondence to Yusuke Fujii, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School Second Hospital, 1-396 Kosugicho, Nakahara-ku Kawasaki 211, Japan

フィーを行い、運動負荷による心機能の変化と、局所壁運動異常の有無について検討した。

研究対象および方法

(1) 研究対象

対象は1986年8月～1987年2月に日本医科大学付属第二病院内科に入院または通院した、マスター二重負荷試験陰性で、臨床的に循環器合併症を認めない non-insulin dependent の糖尿病患者49例(男29例, 女20例, 年齢30～70歳, 平均51.8歳)で、対照として心疾患を有しない健常者33例(男18例, 女15例, 年齢30～70歳, 平均49.5歳)を加え、計82例につき以下の検討を行った。なお、健常者コントロール群は、男女とも糖尿病患者群と同一年齢構成となるように選んだ (Table 1)。

(2) 研究方法

1) 安静時心ブールシンチグラフィー

ヒト血清アルブミン標識 99 mTC 30 mCi 静注約15分後より平衡相において、臥位で汎用コリメーターを装着したシンチカメラを左40°, 足方に15°挙上した modified LAO position とし、心電図 R 波を trigger として multigate 法を用い、1フレーム30 ms の間隔で multigated image を約300万カウント収集し、データ採取を行った⁴⁻⁶⁾。

2) 運動負荷心ブールシンチグラフィー

安静時データ収集後、仰臥位自転車エルゴメーター (Sweden Monark 社, Model 881) を用い、12.5 W より運動負荷を開始し、2分毎に12.5 W ずつ増加させ、多段階運動負荷を行った⁵⁾。心拍数を、Lester ら⁷⁾の基準にしたがい Moderate を endpoint として運動を負荷し、負荷終了前に安静時と同一位で負荷時データを収集した。得られた安静時および負荷時心ブールイメージはコンピューター処理にて time activity curve を作成し、収縮期指標として ejection fraction (EF と略)、peak ejection rate (PER と略)、time to endsys-

tole (TES と略)、また拡張期指標として peak filling rate (PFR と略) を測定した。また、ブレイバック処理を用い、視覚的に局所壁運動を観察した。

なお、負荷前より負荷終了まで心電図 (C5～C5 R) とカフ法による血圧を経時的に記録し、心拍数 (HR と略)、収縮期血圧 (BPs と略) より rate pressure product (RPP と略; $RPP = HR \times BPs$) を算出した。

3) 統計学的処理

連続量データの解析は F 検定を用い、離散量データは χ^2 検定を用いて群間の有意差を検定し、危険率 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。データはすべて平均値±標準偏差で示した。

結 果

1. 対象症例の検討

対象症例のうち30歳代の糖尿病患者のヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c} と略; 平均 $8.0 \pm 1.8\%$) は40歳以上の糖尿病患者の HbA_{1c} (平均 $7.0 \pm 1.3\%$) に比べ高く、糖尿病のコントロール状態は悪かったが、その他の臨床的所見に明らかな差は認められなかった。

2. Ejection fraction (EF) についての検討

EF は Fig. 1 に示すようにコントロール群において負荷前 $59.3 \pm 8.4\%$ から負荷後 $63.0 \pm 11.4\%$ と有意に増加 ($p < 0.05$) したが、糖尿病患者群 (DM 群 と略) では負荷前 $58.4 \pm 9.8\%$ から負荷後 $60.3 \pm 9.9\%$ と増加傾向はあるものの有意な増加を認めなかった。また、DM 群とコントロール群の各々の負荷前 EF、負荷後 EF には有意差を認めなかった。

EF を各年齢別に DM 群とコントロール群とで比較すると、40歳以上ではコントロール群で、負荷前 $58.2 \pm 6.8\%$ から負荷後 $60.3 \pm 10.5\%$ 、DM 群で負荷前 $57.9 \pm 9.6\%$ から負荷後 $60.2 \pm 10.2\%$ と負荷後 EF の増加傾向を認めるのに対し、30歳代ではコントロール群で負荷前 $61.8 \pm 11.3\%$ から負荷後 $66.7 \pm 11.4\%$ と増加傾向を認めたが、DM 群では負荷前 $61.7 \pm 11.9\%$ から負荷後 $61.2 \pm 8.7\%$ と EF の減少傾向が認められた。

3. Peak ejection rate (PER) についての検討

PER はコントロール群で負荷前 $-2.66 \pm 0.52 \text{ s}^{-1}$ から負荷後 $-3.23 \pm 0.90 \text{ s}^{-1}$ と有意に低下 ($p < 0.001$) した。また、DM 群でも負荷前 $-2.62 \pm 0.64 \text{ s}^{-1}$ から負荷後 $-3.24 \pm 0.74 \text{ s}^{-1}$ と有意に低下 ($p < 0.001$) した。DM

Table 1 Characteristics of the study group

age	30～39	40～49	50～59	60～	Total
DM					
Female	2	5	7	6	20
Male	4	13	6	6	29
HbA _{1c} (%)	8.0 ± 1.8	7.3 ± 1.0	7.3 ± 1.8	6.1 ± 0.7	7.1 ± 1.5
Control					
Female	5	4	3	3	15
Male	6	3	3	6	18

Fig. 1 Changes in radionuclide ventriculographic values during dynamic exercise (mean $\pm$ SD). Left ventricular ejection fraction were similar in both groups at rest, and increased during dynamic exercise in control group, but no significant rise was observed during dynamic exercise in diabetic patients. Peak ejection rate and time to end-systole were similar in both groups at rest and during dynamic exercises. Peak filling rate were similar in both groups at rest, and increased during dynamic exercise. However, percent change of peak filling rate were significantly lower in diabetic patients ($p < 0.001$). R: at rest, EX: during dynamic exercise, ■ diabetic patients; □ control subjects.

群とコントロール群の各々の負荷前 PER, 負荷後 PER には有意差を認めなかった。

PER を各年齢別に DM 群とコントロール群とで比較すると, 40 歳以上では DM 群, コントロール群とも負荷後 PER の有意の低下 ($p < 0.001$, $p < 0.01$) を認めたのに対し, 30 歳代ではコントロール群で PER の有意な低下 ($p < 0.05$) を認めたが, DM 群では PER の有意の低下を認めなかった。

4. Time to endsystole (TES) についての検討

TES はコントロール群で負荷前 309 ± 42.3 ms から負荷後 262 ± 36.6 ms と有意 ($p < 0.001$) に短縮し, DM 群でも負荷前 315 ± 38.3 ms から負荷後 258 ± 33.5 ms と有意 ($p < 0.001$) に短縮した。DM 群とコントロール群の各々の負荷前 TES, 負荷後 TES には有意差を認めなかった。

TES を各年齢別に DM 群とコントロール群とで比較すると, 40 歳以上では DM 群, コントロール群とも負荷後 TES の有意な短縮 ($p < 0.001$, $p < 0.05$) を認めるのに対し, 30 歳代ではコントロール群で TES の有意な短縮 ($p < 0.05$) を認めたが, DM 群では TES の有意な短縮を認めなかった。

5. Peak filling rate (PFR) についての検討

PFR はコントロール群で負荷前 2.45 ± 0.588 s⁻¹ から負荷後 3.28 ± 0.737 s⁻¹ と有意 ($p < 0.001$) に増加し, DM 群でも負荷前 2.27 ± 0.618 s⁻¹ から負荷後 2.68 ± 0.612 s⁻¹ と有意 ($p < 0.001$) に増加したが, その増加率はコントロール群に比べ, DM 群の方が有意に低かった ($p < 0.001$)。

PFR を各年齢別に DM 群とコントロール群とで比較すると, 40 歳以上では DM 群, コントロール群とも負荷後 PFR の有意 ($p < 0.001$, $p < 0.001$) な増加を認めるのに対し, 30 歳代ではコントロール群で PFR の有意 ($p < 0.01$) な増加を認めたが, DM 群では PFR の有意の増加を認めず, 低下傾向を認めた。

6. 局所壁運動異常

DM 群 49 例のうち 4 例 (8.1%) に明らかな中隔壁運動の低下が認められた。コントロール群には中隔壁運動の低下は認められなかった。運動負荷時 modified LAO position によりデータ収集を行ったため左室自由壁運動異常の存在は確認できなかった。

7. DM のコントロール状態と EF の変化率との関係

DM 群において血糖コントロールの指標として

HbA_{1c}を取り上げ、HbA_{1c}と各心機能パラメーターとを比較した。DM群での患者個々の負荷前後のEFの変化率とHbA_{1c}との間に有意の相関は認められなかった。

8. 運動負荷前後の heart rate (HR), rate pressure product (RPP) の変化

HRはコントロール群で負荷前77±11bpmから負荷後119±10bpm, DM群で負荷前77±12bpmから負荷後121±15bpmに変化したが、両群間の負荷前、負荷後に有意差は認められなかった。また、RPPはコントロール群で負荷前 $9.9 \pm 2.2 \times 10^3$ から負荷後 $19.3 \pm 3.3 \times 10^3$, DM群で負荷前 $9.4 \pm 2.3 \times 10^3$ から負荷後 $20.7 \pm 3.7 \times 10^3$ に変化したが、両群間の各々の負荷前、負荷後に有意差は認められなかった。

考 察

糖尿病患者では心不全の発生率が非糖尿病患者に比較して多いことが1974年Kannelら⁸⁾のFramingham studyにより報告されて以来、糖尿病患者の心機能が注目されるようになり、心機図法、心エコー法、心プールシンチグラフィ法など主として非侵襲的手法による研究が行われ、評価されてきた。糖尿病に血管障害が好発することは周知の事実であり、糖尿病患者にみられる心疾患も従来、冠動脈硬化症との関連で理解されがちであった。近年、冠動脈病変を基盤としない、糖尿病そのものによる病変の結果として心臓にも心筋障害、心機能障害などの合併症が存在することが確認され、軽度の場合、顕性とならずに潜在的な心機能障害として存在することが明らかにされてきた。この観点から、できるだけ冠硬化症の関与を除外した症例での左心機能の評価がされるようになってきた。諸家の報告では、糖尿病による心機能障害の特徴として、①左室収縮時間の延長⁹⁾、②駆出率の低下¹⁰⁾、③等容拡張期の延長¹¹⁾、④心機能の変化は糖尿病合併症が高度になるほど大きい¹⁰⁾、⑤高血圧の合併は心筋障害を促進する¹²⁾、などが指摘されている。糖尿病心筋の機能に関しては概ね、対照に比較して左心機能障害が存在するという報告が多数を占めている。また、Abenovoliら¹³⁾は無症候性糖尿病患者に負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィを施行し、虚血部の検出に対する運動負荷の必要性を示した。安静時の検査では把握しがたい潜在性の心機能障害でも、運動負荷により臨床上的明らかな変化として、とらえることが可能である。本研究の運動

負荷心プールシンチグラフィの結果も、無症候性糖尿病患者での安静時諸指標はすべて健常者と比較して有意差が認められなかったが、運動負荷によって初めて変化する指標が認められた。ことに収縮期指標となるEFは健常者では運動負荷で有意に増加するのに対し、糖尿病患者ではEFの増加傾向はあるものの、統計学的な有意差は認められなかった。また、拡張期指標となるPFRは運動負荷後両群とも有意に増加するのが認められたが、その増加率は健常者群に比べ糖尿病群の方が有意に低値であったことより、糖尿病心では収縮能、拡張能がともに障害されていることが示唆され、この障害の存在を明らかにするには運動負荷心プールシンチグラフィが有用であることが確認された。

年齢別にみると、30歳代の糖尿病患者では、運動負荷後EFの低下傾向が出現し、PFRも有意な増加を認めず、40歳以上の糖尿病患者に比べ運動負荷によってより強い収縮期および拡張期障害が出現した。症例数が少ないので推測の域を出ないが、若年者の場合ほど糖尿病としては重症であることが多く、また高齢になるほど動脈硬化や冠硬化が加わる分かつて運動負荷に対する反応は糖尿病患者と健常者と差が少なくなったことが考えられる。なお、30歳代の糖尿病患者のHbA_{1c}(平均 8.0 ± 1.8)は40歳代以上の糖尿病患者のHbA_{1c}(平均 7.0 ± 1.3)に比べ高く、糖尿病のコントロール状態は悪かったが、患者個々の運動負荷前後のEFの変化率とHbA_{1c}の値に相関は認められなかった。Goldweitら¹⁴⁾も心プールシンチグラフィと心エコーによる研究で、糖尿病患者の血糖やHbA_{1c}とEFとの関連は認められなかったと報告しており、本研究の結果もこれと一致している。

斎木ら¹⁵⁾は、30歳以下の糖尿病患者で健常者を対照に心エコー、頸動脈波により心機能を検討したところ、心機能に有意差を認めなかったが、薬剤により自律神経機能を抑制したのち心機能をみるとポンプ機能の指標である駆出力の低下、心筋収縮性の低下を示唆する変化を認め、潜在性心機能低下を支持する所見であると述べている。

局所壁運動については、運動負荷時modified LAO positionにより平衡時法でデータ収集を行ったため、中隔壁運動以外は詳細に分析できなかったが、糖尿病患者49例中4例(8.1%)に中隔壁運動の明らかな低下が認められた。元田ら¹⁶⁾は、マスター二重負荷心電図陰性の糖尿病患者39例に²⁰¹Tl負荷心筋シンチグラ

フィーを施行し、12例に灌流異常を認め、このうち5例に心カテーテル検査を行い、有意な冠動脈狭窄はいずれの症例にも認められなかったものの、左室造影によってはほぼ全例に左室壁の hypokinesis を主体とした壁運動異常が検出されたと報告している。

この糖尿病での心機能低下は、糖尿病による macroangiopathy, microangiopathy, すなわち血管系の障害による心筋虚血と、インスリン作用の欠乏による心筋細胞自体のエネルギー代謝の障害の2大因子が関与していることは明らかである。

糖尿病心では組織学的に、①心筋内細小血管の内皮細胞の増殖、肥厚とそれに伴う狭窄や壁の肥厚、②毛細血管基底膜肥厚、③細小血管内皮細胞下のPAS陽性物質の沈着、④小血管周囲の細胞浸潤と線維の増加、⑤網細血管瘤が認められ^{3,17,18)}、これらの変化は冠動脈造影で異常を認めない症例においても出現することが報告されている⁹⁾。壁内細小動脈の異常は心筋微小循環の障害をきたし、心筋および間質病変を惹起すると推定される。これらの病理学的変化は、糖尿病による micro-macroangiopathy から引き起こされる虚血の存在でさらに心筋障害を助長するものと考えられる。

エネルギー代謝の障害から考えると、①糖尿病の代謝異常そのものによる心筋細胞のエネルギー利用や産生障害、②心筋活動電位の変化、③膜イオン輸送の変化、④収縮蛋白の構造の変化などが考えられる。ことに心筋生化学的には、糖尿病動物を用いた研究で、糖尿病心での心筋間質における糖蛋白の増加、収縮蛋白の変性が報告され¹⁹⁾、心筋形質膜の Na-K ATPase 活性低下、Ca 結合能低下など膜イオン輸送の異常が示唆されている²⁰⁾。また、心筋細胞膜の α , β 受容体の減少²¹⁾、カテコールアミンに対する adenylylase 系の反応の低下²²⁾なども関与するものと考えられる。

本研究の糖尿病心では、運動負荷前値に健常者と比較して有意差のないことから、糖尿病による組織学的変化、心筋生化学変化およびエネルギー代謝の失調を基盤として、運動により、組織、構築上の変化に起因する相対的虚血が引き起こされ、さらにエネルギー代謝の障害が加算され、自律神経障害と相まって、運動負荷に対する左心機能の増大が障害されたものと考えられる。運動負荷による心機能の増大の障害は、無症候の糖尿病患者においても潜在的な心機能障害、あるいは心予備能の低下が存在することを示唆するものであり、糖尿病による多臓器機能障害の一つとして臨床上的重要なものと考えられる。

糖尿病患者では、全身および下肢筋群の疲労により運動負荷試験中止、あるいは目標心拍数に達しない症例が多く、心機能低下、加齢による筋力低下もさることながら、日常生活での運動能力を高める必要性があるものと思われた。

以上より、糖尿病患者では可能な限り血糖値を正常域に近い値に保ち合併症の進展を予防することは勿論、無症候患者においても潜在的な心機能障害、心予備能が低下していることを十分理解する必要がある。

結 論

明らかな心疾患をもたない糖尿病患者 49 例、年齢と性を一致させた健常者 33 例について 99 mTC-HSA による仰臥位自転車エルゴメーター法での運動負荷心プールのシンチグラフィーを行い、以下の成績を得た。

1) EF は運動負荷後健常者コントロール群で有意に増加したが、糖尿病患者群では増加傾向は認めるものの、有意の増加を認めなかった。これを年齢別にみると、30 歳代の糖尿病患者群では運動負荷後 EF の低下傾向が認められた。

2) PER は両群とも負荷後有意に低下したが、年齢別に分けると、30 歳代の糖尿病患者群では運動負荷後 PER の有意の低下を認めなかった。

3) TES は両群とも負荷後有意に短縮したが、年齢別に分けると、30 歳代の糖尿病患者群では運動負荷後 TES の有意の短縮を認めなかった。

4) PFR は両群とも負荷後有意に増加したが、その増加率はコントロール群に比べ、糖尿病群の方が有意に低かった。年齢別にみると、30 歳代の糖尿病患者群では運動負荷後 PFR の低下傾向が出現した。

5) 糖尿病患者群のうち、4 例に中隔壁運動の低下が認められた。

6) 糖尿病患者群では、負荷前後の EF の変化率と糖尿病のコントロール状態との間に有意の相関は認められなかった。

以上より、明らかな心疾患をもたない糖尿病患者でも運動負荷による心プールのシンチグラフィーにより心機能を解析すると、収縮期指標、拡張期指標ともに異常が出現し、preclinical stage での糖尿病による潜在的な心機能障害、心予備能の低下の存在が示唆された。また、糖尿病に見られるような潜在的な心機能障害の検出には、99 mTC-HSA による運動負荷心プールのシンチグラフィーが有用であると考えられた。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました恩師奥村英正教授に感謝致します。

本論文の要旨は昭和62年4月、第84回日本内科学会総会（東京）において発表した。

文 献

- 1) Shapiro, L.: A prospective study of heart disease in diabetes mellitus. *Quart. J. Med.*, 209, 55~68, 1984.
- 2) Airaksinen, J., Ikaheimo, M., Kaila, J., Linnaluoto, M. and Takkunen, J.: Impaired left ventricular filling in young diabetics. *Acta Med. Scand.*, 216, 509~516, 1984.
- 3) Hamby, L., Zonerach, S. and Sherman, L.: Diabetic cardiomyopathy. *J. Am. Med. Assoc.*, 229, 1749~1754, 1974.
- 4) 成田充啓, 栗原 正, 村野謙一, 宇佐美暢久, 本田 稔, 金尾啓右: 肥大心における拡張期指標の有用性: 99mTC心ブールイメージングによる検討. *核医*, 29, 1133~1144, 1983.
- 5) 大森好晃, 加納康至, 塩谷英之, 藤谷和大, 福崎 恒, 梶谷定志, 中島義治, 前田和美: 運動負荷心ブールシンチグラフィによる虚血性心疾患の左心機能評価. *心臓*, 17, 112~117, 1985.
- 6) 鯉坂隆一, 飯田 要, 松本龍馬, 藤田亮宣, 飯田啓治, 杉下清郎, 伊藤 巖, 武田 徹, 畠山六郎, 外山比南子, 秋貞雅祥: イソプロテレノール負荷心ブールシンチグラフィによる虚血性心疾患の左心機能評価. *心臓*, 18, 255~231, 1986.
- 7) Lester, F.H., Sheffield, L.T. and Reeves, T.J.: Electrocardiographic changes in clinically normal older men following near maximal and maximal exercise. *Circulation*, 36, 5~14, 1967.
- 8) Kannel, W.B., Hjortland, M. and Castelli, W.P.: Role of diabetes in congestive heart failure; The Framingham study. *Am. J. Cardiology*, 34, 29~34, 1974.
- 9) Ahmed, S.S., Jaferi, G.A., Narang, R.M. and Regan, T.J.: Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am. Heart. J.*, 89, 153~158, 1975.
- 10) Senevirante, B.I.B.: Diabetic cardiomyopathy; The pre-clinical phase. *Br. Med. J.*, 1, 1444~1446, 1977.
- 11) Shapiro, L.M.: Echocardiographic features of impaired ventricular function in diabetes mellitus. *Br. Heart. J.*, 47, 439~444, 1982.
- 12) Shapiro, L.M., Howat, A.P. and Calter, M.M.: Left ventricular function in diabetes mellitus I; Methodology and prevalence and spectrum of abnormalities. *Br. Heart J.*, 45, 122~128, 1981.
- 13) Abenavoli, T., Rubler, S., Fisher, V.J., Axelrod, H.T. and Zuckerman, K.P.: Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic males. *Circulation*, 63, 54~64, 1981.
- 14) Goldweit, R.S., Borer, J.S., Jovanovic, L.G., Drexler, A.J., Hochreiter, C.A., Devereux, R.B. and Peterson, C.M.: Relation of hemoglobin A1 and blood glucose to cardiac function in diabetes mellitus. *Am. J. Cardiology* 56, 642~646, 1985.
- 15) 斎木茂樹: 若年者糖尿病患者における心機能異常: 自律神経抑制および運動負荷の影響. *Jpn. Circ. J.*, 42, 1359~1371, 1978.
- 16) 元田 憲, 水野清雄, 布田信一, 竹田亮祐, 分枝久志, 多田明, 久田欣一: 糖尿病性心筋障害の臨床像: ^{210}Tl 心筋シンチ像, 心筋生検像を中心に. 糖尿病と心臓障害, 垂井清一郎, 杉本恒明, 永野 充 編, p. 23~31, 医歯薬出版社, 東京, 1985.
- 17) Factors, S.M.: Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N. Engl. J. Med.*, 302, 384~388, 1980.
- 18) Ledet, T.: Histological and histochemical change in the coronary arteries of old diabetic patients. *Diabetologia*, 4, 268~272, 1968.
- 19) Dillman, W.H.: Diabetes mellitus induces changes in cardiac myosin of the rat. *Diabetes*, 29, 579~582, 1980.
- 20) Iimura, T., Nagata, E., Watari, S., Kawanishi, M., Kawamura, M., Ohkubo, T. and Nagano, M.: Calcium binding of sarcolemma and sarcoplasmic reticulum in alloxan diabetes. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 15, 243~247, 1983.
- 21) Savarese, J.J. and Berkowitz, B.A.: Beta-adrenergic receptor decrease in diabetic rat heart. *Life Sci.*, 25, 2075~2078, 1979.
- 22) Srivastav, A.K. and Anand-Srivastava, M.B.: Streptozotocin induced diabetes and hormone sensitivity of adenylate cyclase in rat myocardial sarcolemma, aorta and liver. *Biochem. Pharmacol.*, 34, 2013~2017, 1985.

(受付: 1991年1月7日)