

運動負荷試験および冠動脈造影から診断された インスリン非依存性糖尿病患者の 無症候性冠動脈疾患

仲 元 司

佐久市立国保浅間総合病院内科
(指導: 山田 隆司教授 信州大学老年医学教室)

Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus as Judged by Exercise Testing and Coronary Arteriography

Motoji NAKA

*Department of Medicine, Asama General Hospital
(Director: Prof. Takashi YAMADA
Department of Geriatrics, Endocrinology and
Metabolism, Shinshu University School of Medicine)*

The prevalence of silent coronary artery disease (CAD) was investigated in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared with non-diabetic control subjects by treadmill exercise testing and coronary arteriography (CAG). Treadmill exercise testing was performed in 132 NIDDM patients with normal resting ECG (52 males and 80 females, mean age 61 years) and in 140 non-diabetics (61 males and 79 females, mean age 60), and revealed significant ST depression in 41 diabetics (31%) and 42 non-diabetics (30%) (not significantly different). CAG was performed in 36 of the 41 diabetics and 34 of the 42 non-diabetics with positive exercise testing who gave their consent. Among these subjects, diabetic patients had silent CAD with a 2.2 times higher prevalence than non-diabetics ($p < 0.05$). Diabetic patients receiving insulin had a 2.6 times greater prevalence of silent CAD than those not receiving it ($p < 0.05$). Similarly, diabetic patients with retinopathy showed a 2.5 times greater prevalence of silent CAD than those without it ($p < 0.05$). *Shinshu Med. J.*, 39: 459-466, 1991

(Received for publication November 29, 1990)

Key words: silent coronary artery disease, diabetes mellitus, non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), treadmill exercise testing, coronary arteriography

無症候性冠動脈疾患, 糖尿病, インスリン非依存性糖尿病, トレッドミル運動負荷試験, 冠動脈造影法

I はじめに

運動がインスリンに対する標的臓器の感受性を増大させることは正常人に関しても¹⁾, インスリン依存性糖尿病患者²⁾, インスリン非依存性糖尿病患者³⁾に関し

てもよく知られており, 日常生活における運動療法は糖尿病治療の基礎の1つとして長らく推奨されてきた。しかしながら, 少なからぬ数の糖尿病患者は激しい運動が禁忌となるような無症候性冠動脈疾患を有している可能性があるため, 運動療法の計画や実施に際して

我々はジレンマに直面することになる⁴⁾。このことから糖尿病患者の運動処方前に無症候性冠動脈疾患の検索が必要となる。さらに、無症候者を対象にした疫学的研究によると、運動負荷時に有意のST変化を認める群では数年以内に冠動脈疾患が進行する危険性が高い⁶⁾⁻¹¹⁾ので一層このような検索が望ましい。しかし最近の冠動脈造影に基づく研究では無症候者の運動負荷時のST変化の偽陽性の頻度は高く¹²⁾⁻¹⁵⁾、無症候性冠動脈疾患に関する初期の報告には疑問が残る。したがって無症候性冠動脈疾患の患者を見出すにはトレッドミル運動負荷試験よりも冠動脈造影法によるほうがより確実である。

本研究では心症状のないインスリン非依存性糖尿病患者(以下NIDDM)および非糖尿病患者にトレッドミル運動負荷試験を行い、運動負荷試験陽性者には冠動脈造影を行った。得られた結果は糖尿病患者では非糖尿病患者に比べ無症候性冠動脈疾患が高率であることを示したので報告する。

II 対象および方法

対象は1988年4月から同年12月までに浅間総合病院および信州大学医学部附属病院に来院したNIDDMの患者142名および年齢、性の一致した非糖尿病患者149名である。糖尿病の診断はWHOの経口糖負荷試験の診断基準に基づき¹⁶⁾、NIDDMの診断は過去に報告した診断基準に基づいて行った¹⁷⁾。非糖尿病患者は人間ドックおよび定期検診受診者のうち同意を得て運動負荷試験を行い、糖尿病患者群と年齢、性、body mass index、高血圧の有無、血清コレステロール値のほぼ等しい者を選んだ。

糖尿病患者、非糖尿病患者ともに原因不明の胸痛、明らかな狭心痛、心筋梗塞の既往を持つものは除外した。

先天性心疾患、リウマチ性弁膜症、ジギタリス剤の投与を受けている者も対象からはずした。

トレッドミル運動負荷試験はMarquette社製CASE IIを用い、Bruceのプロトコール¹⁸⁾に基づいて空腹時に行った。運動中、血圧および12誘導心電図を連続モニターした。運動負荷は予想最大心拍数の90%以上に達するまで継続し、虚血性のST変化が観察された場合は1分以内に中止した。J点における最低1mmの水平型もしくは下降型のST低下、またはJ点より0.08秒における2mm以上のJ型のST低下を陽性基準とした。

選択的冠動脈造影は、大腿動脈穿刺によりJudkins¹⁹⁾の方法に基づいて行った。患者の背景や運動負荷の結果を知らされていない観察者が造影所見を判定し、American Heart Associationの分類²⁰⁾に従って主要冠動脈の75%以上の狭窄を有意狭窄とした。

眼底の網膜所見は瞳孔散大後、眼科医によって直接眼底鏡と眼底写真を用いて判定された。

血圧は患者を横臥の姿勢で安静にし、カフを腕に巻いて心臓の高さに固定し測定した。コロトコフ音の聞こえ始める点を収縮期圧、消失する点を拡張期圧とした。収縮期圧160mmHg以上または拡張期圧95mmHg以上の者、あるいは降圧剤服用の既往のあるものを高血圧患者とした。

また自律神経障害の指標としてR-R間隔の変動係数(coefficient of variation, 以下CV_{R-R})を計測した²¹⁾。

統計学的有意差はカイ自乗検定およびStudent's *t* 検定を用いて判定した。

III 結 果

A 対象者の背景因子

表1 糖尿病患者と非糖尿病患者の背景因子

	Diabetics	Non-diabetics	p value
No. of subjects	132	140	
Age (years)	61±4*	60±8*	NS**
Sex			
Male (113)	52/113 (46%)	61/113 (54%)	} NS***
Female (159)	80/159 (50%)	79/159 (50%)	
Hypertension + (138)	73/138 (53%)	65/138 (47%)	} NS***
- (134)	59/134 (44%)	75/134 (56%)	
Body mass index (kg/m ²)	25.4±3.2	25.3±2.9	NS**
Cholesterol (mg/dl)	211±32	208±25	NS**

* mean±SD, ** Student's *t* test, *** Chi-squared test

糖尿病患者142名中10名, 非糖尿病患者149名中9名は下肢の疲労や膝の痛み等の理由により検査の中断を余儀なくされ, 運動負荷量が不十分なため本研究から除外した。

本研究の対象となった糖尿病患者132名および非糖尿病患者140名の背景因子を表1に掲げる。Body mass indexは体重(kg)/身長(m)²の式により求めた。すでに対象の項に述べた通り両群間の年齢, 性, 高血圧の有無, body mass index, 血清コレステロール値に有意差はみられなかった。

B トレッドミル運動負荷試験におけるST低下

132名のNIDDM患者のうち41名(31%), 140名の非糖尿病患者のうち42名(30%)に有意のST低下を認

めたが運動負荷中に胸痛などの症状を呈した例はなかった。運動負荷試験陽性率は糖尿病, 非糖尿病両群間で有意差がなかった。いずれの群でも男性に比べて女性で運動負荷試験陽性率が高かった(p<0.05, 表2, 3)。血清コレステロール値はいずれの群においても陰性群より陽性群で高値を示した(p<0.05, 表2, 3)。高血圧を有する者の方が高い運動負荷試験陽性率を示したが統計学的に有意差のあったのは非糖尿病群のみであった(表2, 3)。

糖尿病群において治療法は陽性率とは無関係であった。糖尿病の罹病期間, グリコヘモグロビン(以下HbA_{1c})で評価した血糖コントロール, 高血圧の有無, body mass index, 網膜症の有無, CV_{R-R}の値も陽性

表2 心電図が正常で心症状のないNIDDM患者132名のトレッドミル運動負荷試験結果

	Positive group	Negative group	p value
No. of patients	41 (31%)	91 (69%)	
Age (years)	62±4*	60±5*	NS**
Sex			p<0.05***
Male (52)	11/52 (21%)	41/52 (79%)	
Female (80)	30/80 (38%)	50/80 (63%)	
Therapy			NS***
Diet (19)	5/19 (26%)	14/19 (74%)	
SU (42)	11/42 (26%)	31/42 (74%)	
Insulin (71)	25/71 (35%)	46/71 (65%)	
Duration (years)	12±8	11±6	NS**
HbA _{1c} (%)	9.2±1.4	9.4±1.7	NS**
Hypertension			NS***
+ (73)	27/73 (37%)	46/73 (63%)	
- (59)	14/59 (24%)	45/59 (76%)	
Body mass index (kg/m ²)	25.8±3.7	25.2±2.6	NS**
Cholesterol (mg/dl)	229±38	203±29	p<0.001**
Retinopathy			NS***
+ (51)	18/51 (35%)	33/51 (65%)	
- (81)	23/81 (28%)	58/81 (72%)	
CV _{R-R} (%)	2.0±1.0	2.4±0.8	NS**

* mean±SD, ** Student's *t* test, *** Chi-squared test, SU Sulfonylurea

表3 非糖尿病患者140名のトレッドミル運動負荷試験結果

	Positive group	Negative group	p value
No. of subjects	42 (30%)	98 (70%)	
Age (years)	60±7*	60±7*	NS**
Sex			p<0.05***
Male (61)	12/61 (20%)	49/61 (80%)	
Female (79)	30/79 (38%)	49/79 (62%)	
Hypertension			p<0.05***
+ (65)	25/65 (38%)	40/65 (62%)	
- (75)	17/75 (23%)	58/75 (77%)	
Body mass index (kg/m ²)	25.2±2.7	25.4±3.0	NS**
Cholesterol (mg/dl)	215±30	205±21	p<0.05**

* mean±SD, ** Student's *t* test, *** Chi-squared test

表 4 運動負荷試験陽性の NIDDM 患者36名の冠動脈造影所見

	Narrowing (+)	Narrowing (-)	p value
No. of patients	14 (39%)	22 (61%)	
Age (years)	63±8*	61±5*	NS**
Sex			p<0.05***
Male (10)	7/10 (70%)	3/10 (30%)	
Female (26)	7/26 (27%)	19/26 (73%)	
Therapy			p<0.05***
Diet, SU (15)	3/15 (20%)	12/15 (80%)	
Insulin (21)	11/21 (52%)	10/21 (48%)	
Duration (years)	12±7	10±6	NS**
HbA _{1c} (%)	8.8±1.2	8.5±1.3	NS**
Hypertension			NS***
+ (24)	12/24 (50%)	12/24 (50%)	
- (12)	2/12 (17%)	10/12 (83%)	
Body mass index (kg/m ²)	25.8±3.5	25.3±2.9	NS**
Cholesterol (mg/dl)	216±40	234±36	NS**
Retinopathy			p<0.05***
+ (15)	9/15 (60%)	6/15 (40%)	
- (21)	5/21 (24%)	16/21 (76%)	
CV _{R-R} (%)	2.0±0.7	2.5±0.8	NS**

* mean±SD, ** Student's *t* test, *** Chi-squared test, SU Sulfonylurea

表 5 運動負荷試験陽性の非糖尿病患者34名の冠動脈造影所見

	Narrowing (+)	Narrowing (-)	p value
No. of subjects	6 (18%)	28 (82%)	
Age (years)	63±7*	61±4*	NS**
Sex			p<0.05***
Male (10)	4/10 (40%)	6/10 (60%)	
Female (24)	2/24 (8%)	22/24 (92%)	
Hypertension			NS***
+ (20)	4/20 (20%)	16/20 (80%)	
- (14)	2/14 (14%)	12/14 (86%)	
Body mass index (kg/m ²)	25.3±2.8	25.6±3.2	NS**
Cholesterol (mg/dl)	224±30	214±29	NS**

* mean±SD, ** Student's *t* test, *** Chi-squared test

群と陰性群の間で差がなかった。

C 運動負荷試験陽性の NIDDM36名, および非糖尿病患者34名の冠動脈造影所見

糖尿病患者の41名の運動負荷試験陽性者のうち検査の承諾が得られた36名に冠動脈造影を行った。非糖尿病患者では運動負荷試験陽性者42名中34名に冠動脈造影を施行した。糖尿病患者では36名中14名(39%), 非糖尿病患者では34名中6名(18%)に有意な冠動脈狭窄を認めた(表4, 5)。したがって運動負荷試験陽性者の中では非糖尿病患者より糖尿病患者の方が2.2倍無症候性冠動脈疾患の頻度が高いことになる(p<0.05, 表6, 7)。

糖尿病群では、インスリン治療群の方が非インスリン治療群に比べて2.6倍無症候性冠動脈疾患の頻度が

高かった(p<0.05, 表4, 6)。また網膜症のある群の方が無い群より2.5倍無症候性冠動脈疾患の頻度が高かった(p<0.05, 表4, 6)。高血圧のある群と無い群の間の倍率は3.0であったがこれは有意ではなかった(表6)。糖尿病の罹病期間, HbA_{1c}により評価した血糖コントロール, CV_{R-R}の値は冠動脈疾患の頻度とは無関係であった。さらにbody mass index, 血清コレステロール値は糖尿病, 非糖尿病群いずれにおいても冠動脈疾患の頻度と無関係であった(表4, 5)。注目すべきことには、運動負荷試験陽性率は男性よりも女性のほうが高かったのに、冠動脈造影によって検出された冠動脈狭窄の頻度は糖尿病, 非糖尿病群いずれにおいても有意に女性のほうが低かった(p<0.05 表2-5)。これは運動負荷試験の偽陽性が女性にお

表6 運動負荷試験陽性の糖尿病患者における性差, インスリン治療の有無, 高血圧の有無, 網膜症の有無と冠動脈疾患の頻度との関係

		Incidence of CAD	Odds ratio*	p value**	phi coefficient
Gender	Male	7/10 (70%)	2.6	p<0.05	0.396
	Female	7/26 (27%)			
Insulin treatment	(+)	11/21 (52%)	2.6	p<0.05	0.327
	(-)	3/15 (20%)			
Hypertension	(+)	12/24 (50%)	3.0	NS	0.322
	(-)	2/12 (17%)			
Retinopathy	(+)	9/15 (60%)	2.5	p<0.05	0.366
	(-)	5/21 (24%)			

* Odds ratio = $\frac{\text{percent of subjects with risk factor who have CAD}}{\text{percent of subjects without risk factor who have CAD}}$

** Chi-squared test

表7 運動負荷試験陽性者全員における性差, 糖尿病の有無, 高血圧の有無と冠動脈疾患の頻度との関係

		Incidence of CAD	Odds ratio*	p value**	phi coefficient
Gender	Male	11/20 (55%)	3.1	p<0.05	0.37
	Female	9/50 (18%)			
Diabetes mellitus	(+)	14/36 (39%)	2.2	p<0.05	0.235
	(-)	6/34 (18%)			
Hypertension	(+)	16/44 (36%)	2.4	NS	0.224
	(-)	4/26 (15%)			

* Odds ratio = $\frac{\text{percent of subjects with risk factor who have CAD}}{\text{percent of subjects without risk factor who have CAD}}$

** Chi-squared test

いてより一般的であることを物語っている。

IV 考 察

著者の知る限りにおいてはトレッドミル運動負荷試験に加え冠動脈造影を行って糖尿病患者, 非糖尿病患者の無症候性冠動脈疾患の頻度を比較検討した報告はない。今回の検討では安静時心電図が正常で症状のないNIDDM患者の31%, および非糖尿病患者の30%で運動負荷試験が陽性であった。この結果はNIDDMでは非糖尿病患者に比べて冠動脈疾患の頻度が高いという報告に矛盾する²²⁾⁻²⁵⁾。さらに運動負荷試験の陽性率はNIDDMの治療法とも網膜症や神経障害(CV_{R-R})とも無関係であった。すなわち, 合併症がなく食事療法のみで治療される軽度の糖尿病も合併症を有しインスリンで治療されるより進行した糖尿病も運動負荷試験の陽性率は同じということになり, その結果に疑問が

残った。したがってこの運動負荷の結果には非糖尿病患者での報告¹²⁾⁻¹⁵⁾と同様, 相当数の偽陽性者が含まれていると考えられた。

そこで実際の冠動脈狭窄の頻度を知るため運動負荷試験陽性者には冠動脈造影の検査を受けるように勧め, 糖尿病では41名中36名, 非糖尿病患者では42名中34名に冠動脈造影を施行し得た。しかし運動負荷試験陰性者には検査の侵襲性を考慮して冠動脈造影を施行しなかった。このため本研究では無症候者に対する運動負荷試験の sensitivity, specificity を評価することはできなかった。

冠動脈所見では運動負荷試験陽性のNIDDM患者36名中14名(39%), および非糖尿病患者34名中6名(18%)に有意の冠動脈狭窄を認めた。言い換えると糖尿病では運動負荷試験陽性者の61%, 非糖尿病患者では82%が偽陽性(すなわち実際には冠動脈狭窄はない

が運動負荷試験陽性の者)であった。この運動負荷試験の陽性率および偽陽性率は非糖尿病患者に関する過去の報告と矛盾しない¹⁴⁾¹⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾。もし運動負荷試験陽性者全員に冠動脈造影を施行したならば、NIDDM患者では132名のうち12.1% (31%×39%)、非糖尿病患者では140名のうち5.3% (30%×18%)が無症候性冠動脈疾患と診断される可能性がある。著者の得た非糖尿病患者における無症候性冠動脈疾患の予想率 (5.3%)は過去の報告¹⁴⁾²⁸⁾よりも高率である。その最大の理由は著者の対象の平均年齢がこれらの報告よりも高いためと考えられる¹⁴⁾²⁸⁾。一方著者の得たこの頻度は冠動脈造影のかわりに201タリウム心筋シンチグラフィを用いた別の報告とほぼ同様であった²⁹⁾。

無症候性冠動脈疾患が臨床的に顕性の冠動脈疾患と同一の成因によって生ずるとすれば軽症の糖尿病よりも重症の糖尿病の方に無症候性冠動脈疾患が多いと予想される。ところがHbA_{1c}および罹病期間を指標とした糖尿病の重症度は冠動脈狭窄のある群とない群とで差がなかった。この理由は、HbA_{1c}は短期間の血糖コントロールを表すものであって病気の全経過にわたる血糖コントロールを示すものではないということであろう。インスリン治療群がインスリンを開始することになった理由が血糖コントロールの不良であることは明白なので、現時点でのHbA_{1c}には有意差が見られなくとも非インスリン治療群と比べてインスリン治療群の方が病歴全般にわたる血糖コントロールは不良のはずである。今回の検討ではインスリン治療群は非インスリン治療群の2.6倍無症候性冠動脈疾患の頻度が高かった。そのうち網膜症を伴う群は伴わない群の2.5倍無症候性冠動脈疾患の頻度が高かった (いずれも $p < 0.05$, 表4, 6)。この結果から無症候性冠動脈疾患の進展は糖尿病の重症度に関連すると考えられる。

著者の得た結果と同様、糖尿病の罹病期間ではなくインスリン使用の有無からみた重症度が冠動脈疾患の

独立した危険因子になるという報告がある³⁰⁾。また若年発症のインスリン依存性糖尿病について coronary event (すなわち狭心症, 心筋梗塞, 心臓死)の発生を追跡した報告によると, このような症例における冠動脈疾患は早期に起こりかつ重症であるという³¹⁾。その理由として, インスリン治療者の末梢血中の高インスリン状態が動脈硬化を進展させ, 冠動脈疾患の発生を促進している可能性も考えられる³²⁾³³⁾。いずれにせよ, 冠動脈疾患の進展に関与するのが高血糖そのものか, 高インスリン血症か, その両方なのかは現在のところ不明である。

V ま と め

運動負荷試験陽性者について見ると, 糖尿病患者は非糖尿病患者の2.2倍無症候性冠動脈疾患の頻度が高かった。さらに糖尿病患者において, インスリン治療群は非インスリン治療群の2.6倍, 網膜症を伴う群は伴わない群の2.5倍無症候性冠動脈疾患の頻度が高かった。運動負荷陰性者に含まれる無症候性冠動脈疾患の頻度は今回の検討で明らかにできなかった。以上の結果から糖尿病患者に対し運動療法の処方をする際には, 著者の行ったような方法で糖尿病患者を注意深くスクリーニングするのが賢明と思われる。

VI 謝 辞

なお本論文の主旨は第32回日本糖尿病学会総会 (1989年4月)において発表した。

稿を終えるに当たり, 本研究をまとめるに際し終始懇親なる御指導を賜り, 本論文の御校閲を賜りました信州大学老年医学教室教授山田隆司先生に深甚なる謝意を表します。また本研究に御協力頂いた信州大学老年医学教室の平松邦英先生, ならびに当院内科の吉沢国雄先生, 百瀬篤先生に深謝致します。

文 献

- 1) DeFronzo, R. A., Sherwin, R. S. and Kraemer, N.: Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes*, 36: 1379-1385, 1987
- 2) Landt, K. W., Campaigne, B. N., James, F. W. and Sperling, M. A.: Effects of exercise training on insulin sensitivity in adolescents with type I diabetes. *Diabetes Care*, 8: 461-465, 1985
- 3) Devlin, J. T., Hirshman, M., Horton, E. D. and Horton, E. S.: Enhanced peripheral and splanchnic insulin sensitivity in NIDDM men after single bout of exercise. *Diabetes*, 36: 434-439, 1987
- 4) Margolis, J. R., Kannel, W. B., Feinleib, M., Dawber, T. R. and McNamara, P. M.: Clinical features of unrecognized myocardial infarction—silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: The Framingh-

- am study. *Am J Cardiol*, 32 : 1-7, 1973
- 5) Chiariello, M., Indolfi, C., Cotecchia, M. R., Sifola, C., Romano, M. and Condorelli, M. : Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J*, 110 : 529-534, 1985
 - 6) Doyle, J. T. and Kinch, S. H. : The prognosis of an abnormal electrocardiographic stress test. *Circulation*, 41 : 545-553, 1970
 - 7) Bruce, R. A. and McDonough, J. R. : Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull NY Acad Med*, 45 : 1288-1305, 1969
 - 8) Aronow, W. S. and Cassidy, J. : Five year follow-up of double Master's test, maximal treadmill stress test, and resting and postexercise apexcardiogram in asymptomatic persons. *Circulation*, 52 : 616-618, 1975
 - 9) Froelicher, V. F., Jr., Thomas, M. M., Pillow, C. and Lancaster, M. C. : Epidemiologic study of asymptomatic men screened by maximal treadmill testing for latent coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 34 : 770-776, 1974
 - 10) Cumming, G. R., Samm, J., Borysyk, L. and Kich, L. : Electrocardiographic changes during exercise in asymptomatic men : 3-year follow-up. *Can Med Assoc J*, 112 : 578-581, 1975
 - 11) Giagnoni, E., Secchi, M. B., Wu, S. C., Morabito, A., Oltrona, L., Mancarella, S., Volpin, N., Fossa, L., Bettazzi, L., Arangio, G., Sachero, A. and Folli, G. : Prognostic value of exercise EKG testing in asymptomatic normotensive subjects. A prospective matched study. *N Engl J Med*, 309 : 1085-1089, 1983
 - 12) Erikssen, J., Dale, J., Rootwelt, K. and Myhre, E. : False suspicion of coronary heart disease : A 7 year follow-up study of 36 apparently healthy middle-aged men. *Circulation*, 68 : 490-497, 1983
 - 13) Erikssen, J., Enge, I., Forfang, K. and Storstein, O. : False positive diagnostic tests and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. *Circulation*, 54 : 371-376, 1976
 - 14) Froelicher, V. F., Jr., Yanowitz, F. G., Thompson, A. J. and Lancaster, M. C. : The correlation of coronary angiography and the electrocardiographic response to maximal treadmill testing in 76 asymptomatic men. *Circulation*, 48 : 597-604, 1973
 - 15) Borer, J. S., Brensike, J. F., Redwood, D. R., Itscoitz, S. B., Passamani, E. R., Stone, N. J., Richardson, J. M., Levy, R. I. and Epstein, S. E. : Limitations of the electrocardiographic response to exercise in predicting coronary-artery disease. *N Engl J Med*, 293 : 367-371, 1975
 - 16) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus : Second Report. Geneva, World Health Organization. Technical Report Series, No. 646 : 1980
 - 17) Yokokawa, N., Aizawa, T., Ishihara, M., Koizumi, Y., Yanagisawa, K. and Yamada, T. : Presence of anti-DNA antibody in diabetes mellitus : Its relation to the duration of diabetes and diabetic complications. *Metabolism*, 38 : 891-894, 1989
 - 18) Bruce, R. A. : Comparative prevalence of segmental ST depression after maximal exercise in healthy men in Seattle and Taipei. In : Karvonen, M. J. and Barry, A. J. (eds.) , *Physical activity and the heart. Proceedings of a symposium. Helsinki, Finland, pp.144-158, Charles C Thomas, Springfield, 1967*
 - 19) Judkins, M. P. : Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography. *Radiol Clin North Am*, 6 : 467-492, 1968
 - 20) Austen, W. G., Edwards, J. E., Frye, R. L., Gensini, G. G., Gott, V. L., Griffith, L. S. C., McGoon, D. C., Murphy, M. L. and Roe, B. B. : AHA committee report : A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the ad hoc committee for grading of coronary artery disease, council on cardiovascular surgery, American Heart Association. *Circulation*, 51 [Suppl] : 5-40, 1975
 - 21) Kageyama, S., Shimizu, M., Sasoh, F., Saito, N., Tanese, T. and Abe, M. : Quantitative analysis of

- diabetic autonomic neuropathy. *J Japan Diab Soc*, 22 : 627-634, 1979
- 22) Herman, J. B., Medalie, J. H. and Goldbourt, U. : Differences in cardiovascular morbidity and mortality between previously known and newly diagnosed adult diabetics. *Diabetologia*, 13 : 229-234, 1977
 - 23) Kannel, W. B. and McGee, D. L. : Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*, 241 : 2035-2038, 1979
 - 24) Uusitupa, M., Siitonen, O., Aro, A. and Pyörälä, K. : Prevalence of coronary heart disease, left ventricular failure and hypertension in middle-aged, newly diagnosed Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia*, 28 : 22-27, 1985
 - 25) Uusitupa, M., Siitonen, O., Pyörälä, K., Aro, A., Hersio, K., Penttilä, I. and Voutilainen, E. : The relationship of cardiovascular risk factors to the prevalence of coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 28 : 653-659, 1985
 - 26) Redwood, D. R., Borer, J.S. and Epstein, S. E. : Whither the ST segment during exercise ? *Circulation*, 54 : 703-706, 1976
 - 27) Epstein, S. E. : Value and limitations of the electrocardiographic response to exercise in the assessment of patients with coronary artery disease. *Controversies in cardiology—II*. *Am J Cardiol*, 42 : 667-674, 1978
 - 28) Erikssen, J. and Thaulow, E. : Follow-up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. In: Rutishauser, W. and Roskam, H. (eds.), *Silent myocardial ischemia*, pp.156-164, Springer-Verlag, Berlin, 1984
 - 29) Fleg, J. L., Gerstenblith, G., Zonderman, A. B., Becker, L. C., Weisfeldt, M. L., Costa, P. T., Jr. and Lakatta, E. G. : Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation*, 81 : 428-436, 1990
 - 30) Lemp, G. F., Zwaag, R. V., Hughes, J. P., Maddock, V., Kroetz, F., Ramanathan, K. B., Mirvis, D. M. and Sullivan, J. M. : Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 60 : 1015-1019, 1987
 - 31) Krolewski, A. S., Kosinski, E. J., Warram, J. H., Leland, O. S., Busick, E. J., Asmal, A. C., Rand, L. I., Christlieb, A. R., Bradley, R. F. and Kahn, C. R. : Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 59 : 750-755, 1987
 - 32) Stout, R. W., Bierman, E. L. and Ross, R. : Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res*, 36 : 319-327, 1975
 - 33) Taggart, H. and Stout, R. W. : Control of DNA synthesis in cultured vascular endothelial and smooth muscle cells—response to serum, platelet-deficient serum, lipid-free serum, insulin and oestrogens. *Atherosclerosis*, 37 : 549-557, 1980

(2. 11. 29 受稿)