

原 著

## 高度インスリン抵抗性状態における薬剤溶出性ステント 留置後再狭窄の予測因子の検討

獨協医科大学越谷病院 循環器内科

由布 哲夫 小松 孝昭 谷口 勲 黒柳 享義  
藤掛 彰則 小松 禎子 尾崎 文武 中村日出彦  
東 昭宏 酒井 良彦 高柳 寛

**要 旨 目的：**虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈形成術（Percutaneous coronary intervention : PCI）は有用な治療法として確立されている。薬剤溶出性ステント（Drug-eluting stent : DES）により、大きな問題であった再狭窄は減少したが、完全には克服されていない。最近糖尿病の前段階としてインスリン抵抗性が注目されており、再狭窄に影響を及ぼすことが示唆されている。今回我々は Homeostasis Model Assessment 指数（HOMA-IR）を用いてインスリン抵抗性の程度と DES 留置後の再狭窄の関連を検討した。

**方法：**2007年5月から2010年10月までに待機的にPCIを施行しDESを留置した248例について、HOMA-IRより高度インスリン抵抗性を有する群（H群：n=75）と中等度インスリン抵抗性を有する群（M群：n=64）およびインスリン抵抗性を有さない群（L群：n=109）に分類し、定量的冠動脈造影を用いて再狭窄率および再狭窄関連因子について検討した。

**結果：**再狭窄率はH群で有意に高かった（ $p=0.0005$ ）。慢性期最小血管径はH群で他の2群と比較して有意に小さかった（H： $1.62 \pm 1.02$  mm, M： $2.42 \pm 0.48$  mm, L： $2.17 \pm 0.70$  mm,  $p=0.0086$ ）。さらに%狭窄率はH群で他の2群と比較して有意に大きく（H： $40.1 \pm 34.7\%$ , M： $14.7 \pm 10.4\%$ , L： $22.7 \pm 21.6\%$ ,  $p=0.0092$ ）、晩期損失径もH群で他の2群と比較して有意に大きかった（H： $0.87 \pm 0.90$  mm, M： $0.19 \pm 0.17$  mm, L： $0.41 \pm 0.62$  mm,  $p=0.0097$ ）。

**結論：**高度インスリン抵抗性は、DES留置後再狭窄の危険因子となりえると考えられた。

**Key Words：**インスリン抵抗性, HOMA-IR, 再狭窄, 薬剤溶出性ステント, 内膜増殖

### 緒 言

1977年にAndreas R. Grünzigがはじめてバルーン血管形成術を施行して以降35年が経過し、経皮的冠動脈形成術（Percutaneous coronary intervention : PCI）は目覚ましい進歩を遂げ、成熟した治療法として確立されており、虚血性心疾患治療の中心的役割を担っている。金属ステントの登場により、バルーン血管形成術の問題点であった急性冠閉塞の問題は克服された<sup>1,2)</sup>。さらに

薬剤溶出性ステント（Drug-eluting stent : DES）は、大きな問題点であった再狭窄を減少させたが、低率ではあるが現在でも認められる<sup>3)</sup>。

糖尿病は虚血性心疾患の重要な危険因子であり、Japan Public Health Center-based prospective Studyでは正常群に対して糖尿病群では虚血性心疾患の発症リスクが3.05倍上昇したと報告されている<sup>4)</sup>。また、糖尿病はステント留置後の再狭窄率も高くするといわれている<sup>5,6)</sup>。

以前よりインスリン抵抗性は糖尿病の重要な病態の一つと考えられていたが、Reavenは冠動脈疾患の危険因子（インスリン抵抗性、高インスリン血症、耐糖能異常、高中性脂肪血症、低HDL血症、高血圧）がインスリン抵抗性で密接につながっており、それらが重複して存在

平成25年2月18日受付, 平成25年4月1日受理  
別刷請求先: 由布哲夫

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50  
獨協医科大学越谷病院 循環器内科

する病態をシンドローム X と提唱し<sup>7-9)</sup>、それ以降、糖尿病の前段階であるインスリン抵抗性が注目されている。以前我々は、DES 留置後再狭窄とインスリン抵抗性との関連について検討し、インスリン抵抗性が DES 留置後の内膜増殖に影響を及ぼしていると報告した<sup>10)</sup>、インスリン抵抗性の程度と再狭窄との関連について検討した報告はない。

## 目 的

本研究は DES 留置症例において、インスリン抵抗性を Homeostasis Model Assessment 指数 (HOMA-IR) を用いて評価し、インスリン抵抗性の程度と再狭窄との関連について検討した。

## 対 象

2007 年 5 月から 2010 年 10 月までに当院にて待機的 PCI にて DES が留置された狭心症症例連続 1028 例のうち、空腹時血糖値、空腹時血漿インスリン値が測定された 291 例を登録した。それらのうち、空腹時血糖値 200 mg/dl 以上の HOMA-IR 測定不适当例およびインスリン製剤使用例 43 例を除外した 248 例を対象とした。対象症例の HOMA-IR を計測しインスリン抵抗性が低い群 (L 群: 109 例)、中程度インスリン抵抗性を有する群 (M 群: 64 例)、高度インスリン抵抗性を有する群 (H 群: 75 例) の 3 群に分類し、慢性期まで冠動脈造影検査 (Coronary angiography: CAG) を施行して DES 留置後再狭窄について、CAG および定量的冠動脈造影 (quantitative coronary angiography: QCA) 解析にて比較検討を行った。

なお、本研究にあたっては、患者およびその家族に口頭と文書による十分なインフォームドコンセントを施行し、同意を得たうえで施行した。

## 方 法

すべての症例は待機的に PCI が施行された。また、すべての症例において PCI 前よりアスピリン 100 mg とチクロピジン 200 mg またはクロピドグレル 75 mg を投与した。CAG は 2007 年 5 月から 2009 年 5 月までは SIEMENS 社製 COROSCOPE で施行し、2009 年 6 月から 2010 年 10 月までは SIEMENS 社製 AXION Artis dBC で施行した。75% 狭窄以上の有意狭窄に対して PCI を施行し、全病変に DES を留置した。DES はシロリムス溶出性ステント (Sirolimus-eluting stent: SES, 133 例)、パクリタキセル溶出性ステント (Paclitaxel-eluting stent: PES, 80 例) およびエベロリムス溶出性ステント (Everolimus-eluting stent: EES, 35 例) を

使用した。

冠拡張薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬、カルシウムチャンネル拮抗薬、 $\beta$  遮断薬、HMG-Co 還元酵素阻害薬は患者の状態により適宜使用された。糖尿病罹患患者においては経口血糖降下薬として、スルホニルウレア剤、ビグアナイド類、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬が使用された。チアゾリジン誘導体およびインスリン製剤使用症例は除外症例とした。

インスリン抵抗性は空腹時血糖と空腹時血漿インスリン値から求められる Homeostasis Model Assessment 指数 (HOMA-IR) を用いて評価した。

HOMA-IR は

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{空腹時血糖値 (mg/dl)} \times \text{空腹時血漿インスリン値 } (\mu\text{U/ml})}{405}$$
 で算出し、PCI 前の HOMA-IR から 2.5 未満を L 群、2.5 以上 5.0 未満を M 群、5.0 以上を H 群とした。

その後 PCI にて DES を留置し、約 8 か月後に慢性期 CAG を施行した。その際再狭窄の有無と QCA 解析による晩期損失径 (late lumen loss) および % 狭窄率 (% stenosis) を 3 群間で比較検討した。

QCA 解析は QCA-CMS (version 6.0, Medis, Leiden, Netherlands) による自動辺縁描出法を用い、最少血管径の中核側と末梢側で正常な部位より対照血管径 (reference diameter: RD)、最少血管径 (minimal lumen diameter: MLD) を急性期および慢性期に計測し、late lumen loss および % stenosis を算出した。再狭窄の定義は、約 8 か月後の慢性期 CAG における、ステント内の内腔径で狭窄率 50% 以上とした。

## 統計解析

結果は平均  $\pm$  標準偏差 (Mean  $\pm$  SD) で表記した。統計的処理は 2 群間の連続変数に関する解析には対応のない t 検定を、3 群間の連続変数に関する解析には t 検定の多変量分散分析を用いた。カテゴリー変数に関する検定には  $\chi^2$  検定を用いた。また、危険因子の検討にはロジスティック回帰分析を用いた。すべての統計解析システムには Stat View 5.0 (Abacus compute Inc. Berkley, USA) を用いた。統計的有意水準は  $p < 0.05$  とした。

## 結 果

全体の再狭窄率は 13.7% であった。対象症例 248 例は H 群 75 例、M 群 64 例、L 群 109 例に割り付けられた。

### 1. 患者背景 (表 1)

3 群間において年齢、性別、高血圧、脂質異常症、喫煙歴、家族歴および内服加療薬において有意差は認めら

表 1 患者背景

	Group H	Group M	Group L	p value
Number	75	64	109	
Age	65.7±8.2	67.5±8.2	67.5±8.3	N.S.
Sex (Male/Female)	62/13	54/10	87/22	N.S.
Risk Factor				
Hypertension (%)	66.7	57.8	64.2	N.S.
Diabetes Mellitus (%)	40	31.3	21.1	0.021
HbA1c (%)	5.9±0.8	5.9±0.75	5.8±1.1	N.S.
Dyslipidemia (%)	81.3	79.7	69.7	N.S.
LDL-cholesterol (mg/dl)	108.4±26.4	112.3±32.7	108.8±29.3	N.S.
HDL-cholesterol (mg/dl)	43.9±10.6	48.0±13.3	47.6±13.9	N.S.
Triglyceride (mg/dl)	149.5±105.3	140.4±75.8	137±69.6	N.S.
Smoking (%)	40	28.1	38.5	N.S.
Family History (%)	13.3	7.8	5.5	N.S.
Drug treatment (%)				
ACE inhibitor & ARB	73.3	62.5	72.5	N.S.
Statin	76	75	74.3	N.S.
β-blocker	28	28.1	41.3	N.S.
Ca-blocker	38.7	28.1	39.4	N.S.
ISDN	77.3	71.9	63.3	N.S.
SU	22.7	21.9	11	N.S.
α-glucosidase	20	9.4	9.2	N.S.
Biguanide	5.3	9.4	7.3	N.S.

ACE : angiotensin converting enzyme, ARB : angiotensin 2 receptor blocker, ISDN : isosorbide dinitrate, SU : sulfonylurea

表 2 血管背景因子

	Group H	Group M	Group L	p value
Target coronary vessels				
LAD	38	32	49	N.S.
LCx	14	8	22	N.S.
RCA	21	20	34	N.S.
LMT	2	4	4	N.S.
Number of diseased vessels				
1VD	32	18	39	N.S.
2VD	21	28	30	N.S.
3VD	21	17	40	N.S.
AHA type				
B2・C (%)	46.7	57.8	48.6	N.S.
Stent				
stent diameter (mm)	2.94±0.36	2.99±0.35	2.99±0.35	N.S.
total stent length (mm)	31.1±18.8	35.0±26.1	30.8±20.8	N.S.

LAD : left anterior descending, LCx : left circumflex, RCA : right coronary artery, LMT : left main trunk, VD : vessel disease

れなかった。糖尿病罹患率では有意差が認められたが、HbA1c 値では有意差は認められなかった。なお、HbA1c に関しては、現在は世界標準基準 (NGSP) が使用されているが、対象期間が2007年5月から2010

年10月であるため、従来の日本糖尿病学会 (Japan Diabetes Society : JDS) の基準である JDS 値を用い、経口血糖降下薬内服例および HbA1c 6.5% 以上を糖尿病とした。

表3 再狭窄率およびQCA解析

	Group H	Group M	Group L	p value
Restenosis rate (%)	26.7	7.8	8.3	0.0005
QCA analysis				
Pre				
reference diameter (mm)	2.52±0.56	2.42±0.50	2.66±0.61	N.S.
minimal lumen diameter (mm)	0.74±0.34	0.54±0.45	0.74±0.49	N.S.
lesion length (mm)	20.6±13.3	19.3±19.0	24.7±20.9	N.S.
% stenosis (%)	71.1±13.0	77.2±16.2	73.1±14.4	
Post				
minimal lumen diameter (mm)	2.53±0.37	2.57±0.51	2.62±0.48	N.S.
% stenosis (%)	12.8±7.55	12.0±8.02	11.0±5.12	N.S.
8 month follow up CAG				
minimal lumen diameter (mm)	1.62±1.02	2.42±0.48	2.17±0.70	0.0086
% stenosis (%)	40.1±34.7	14.7±10.4	22.7±21.6	0.0092
late lumen loss (mm)	0.87±0.90	0.19±0.17	0.41±0.62	0.0097

QCA : quantitative coronary angiography

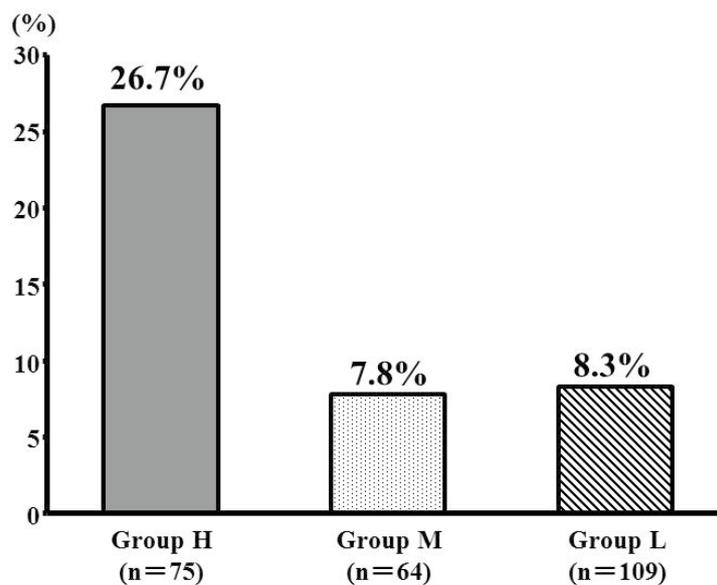


図1 3群間における再狭窄率  
再狭窄率はH群において有意に高かった (p=0.0005).

## 2. 血管背景因子 (表2)

3群間においてステントを留置した標的病変枝分布に有意差を認めなかった。また標的病変枝数およびAmerican Heart Association (AHA) type分類においても各群間で有意差は認められなかった。留置したステント径およびステント長においても有意差は認められなかった。

## 3. 治療成功率

3群間における治療成功率は100%であり、PCI施行時および術後の合併症に関してもすべての群において発

生を認めなかった。

## 4. 再狭窄率 (表3) (図1)

慢性期冠動脈造影において再狭窄率はH群で26.7%、M群で7.8%、L群で8.3%とH群で有意に高かった (p=0.0005)。

## 5. 定量的冠動脈造影 (表3) (図2)

3群間でQCAにて計測したPCI前のRD, MLD, % stenosisに有意差は認められなかった。またPCI直後のMLD, % stenosisでも3群間で有意差は認められな

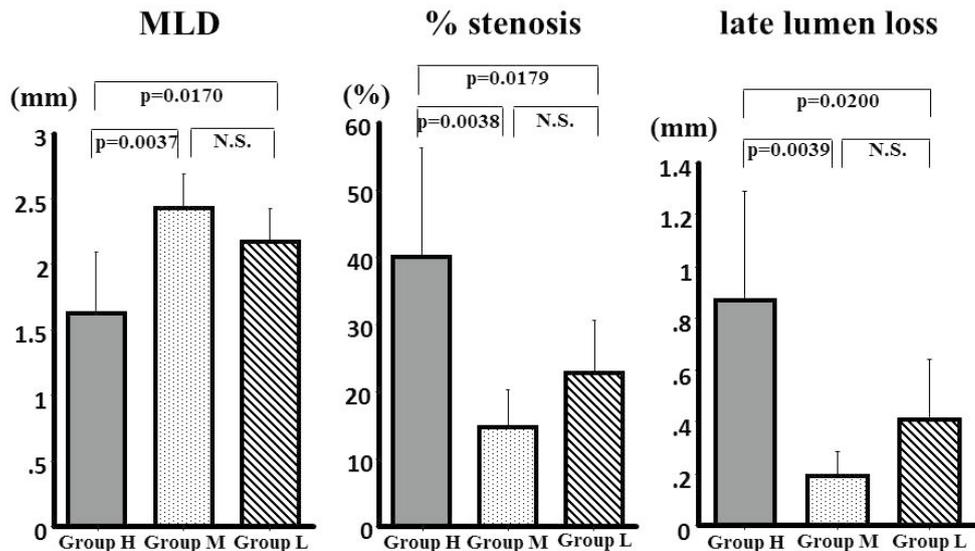


図2 3群間における慢性期QCA解析

慢性期MLDはH群で有意に小さかった(H群対L群;  $p=0.0170$ , H群対M群;  $p=0.0037$ ). % stenosisではH群で有意に大きく(H群対L群;  $p=0.0179$ , H群対M群;  $p=0.0038$ ), またLate lumen lossにおいてもH群で有意に大きかった(H群対L群;  $p=0.0200$ , H群対M群;  $p=0.0039$ ).

った. 慢性期MLDはH群で他の2群と比較して有意に小さく(H:  $1.62 \pm 1.02$  mm, M:  $2.42 \pm 0.48$  mm, L:  $2.17 \pm 0.70$  mm,  $p=0.0086$ ), 慢性期% stenosisはH群で他の2群と比較して有意に大きかった(H:  $40.1 \pm 34.7\%$ , M:  $14.7 \pm 10.4\%$ , L:  $22.7 \pm 21.6\%$ ,  $p=0.0092$ ). またlate lumen lossにおいてもH群で他の2群と比較して有意に大きかった(H:  $0.87 \pm 0.90$  mm, M:  $0.19 \pm 0.17$  mm, L:  $0.41 \pm 0.62$  mm,  $p=0.0097$ ).

#### 6. ロジスティック回帰分析 (表4)

冠動脈危険因子である10項目についてロジスティック回帰分析を行った結果, HOMA-IR 5.0以上のみが薬剤溶出性ステント留置後再狭窄の独立した予測因子となった(オッズ比: 4.13, 95%信頼区間: 1.95-8.73,  $p=0.0002$ ).

### 考 察

インスリン抵抗性の程度と再狭窄との関連を検討した結果, 薬剤溶出性ステント使用症例において, H群においては, 再狭窄率は有意に高く, またQCA解析結果においても, 慢性期MLDはH群において有意に小さく, 慢性期% stenosisおよびlate lumen lossはH群において有意に高値であった. また, ロジスティック回帰分析の結果, 再狭窄の危険因子として, HOMA-IR 5.0以上のみ有意差が認められた. これらの結果より, ステント留置後再狭窄の原因の一つとしてあげられる内膜増殖

表4 ロジスティック解析

	OR	95% C.I.	p value
Hypertension	0.80	0.38, 1.68	N.S.
Diabetes Mellitus	1.84	0.87, 3.88	N.S.
HbA1c	1.34	0.95, 1.89	N.S.
Dyslipidemia	0.53	0.25, 1.15	N.S.
LDL-cholesterol	0.99	0.98, 1.00	N.S.
HDL-cholesterol	0.97	0.94, 1.01	N.S.
Triglyceride	1.00	1.00, 1.01	N.S.
Smoking	0.95	0.45, 2.03	N.S.
Family History	0.29	0.04, 2.27	N.S.
HOMA-IR $\geq 5.0$	4.13	1.95, 8.73	0.0002

OR: odds ratio, C.I.: confidence interval

において, 高度インスリン抵抗性がその予測因子となりえると考えられた.

#### 1. 糖尿病とインスリン抵抗性

インスリン抵抗性とは糖代謝におけるインスリンの組織感受性の低下であり, ある一定濃度のインスリンが存在しながら, その作用を発揮できない病態である. インスリン抵抗性は遺伝的要因のみではなく, 加齢, 肥満, 過栄養などの後天的要因によっても生じるといわれている<sup>11)</sup>. インスリン抵抗性は以前は2型糖尿病の病態のひとつとして認識されていたが, 近年非糖尿病患者におい

でも認められることが報告されている<sup>12,13)</sup>。特に肥満症例、高血圧症例、脂質代謝異常症例などで多く、Reavenの提唱するシンドローム X<sup>7~9)</sup>やKaplanの提唱する死の四重奏<sup>14)</sup>、DeFronzoの提唱するインスリン抵抗性症候群<sup>15)</sup>などを総称し、メタボリックシンドロームとして注目されている。

インスリン抵抗性が存在すると、血糖正常化のためにはより多くのインスリンが必要となり、結果的に高インスリン血症となる。これまで高インスリン血症と虚血性心疾患との関係についてはいくつかの報告がなされているが、Despressらは空腹時の高インスリン血症が心血管イベントの独立した危険因子であると報告している<sup>16)</sup>。また本邦における久山町研究でも、高インスリン血症が虚血性心疾患の重要な危険因子であると示唆されている<sup>17,18)</sup>。

インスリン抵抗性と虚血性心疾患との関連において、Hedbladらはインスリン抵抗性を有する群と有さない群とで虚血性心疾患による死亡と総死亡率を検討した結果、インスリン抵抗性を有する群で有意に死亡率が高かったと報告している<sup>19)</sup>。しかし、これはCAGによる検討を行ったものではなかった。以前我々はインスリン抵抗性とDES留置後再狭窄について検討をした<sup>10)</sup>が、インスリン抵抗性の程度と再狭窄との関連を検討した報告はない。

本研究ではインスリン抵抗性の程度をHOMA-IRにて評価し、再狭窄との関連を検討した。その結果、高度インスリン抵抗性はDES留置後の新生内膜過形成と関連していることが示唆され、インスリン抵抗性の改善が再狭窄予防につながると考えられた。

インスリン抵抗性を評価する手法としてはGlucose clamp法、SSPG法、Minimal model法などが一般的に知られているが、いずれも時間とコストがかかるというデメリットがある。一方HOMA-IRは比較的簡便に算出でき、インスリン抵抗性評価の指標として日常診療においても有用であると思われた。

## 2. インスリン抵抗性とステント内再狭窄

PCIは狭小化あるいは閉塞した血管内腔を開大する手技であるが、その根底には血管壁の傷害が存在する。すなわちバルーン拡張やステント留置により血管壁に亀裂や解離を加えることにより血管内腔の開大を得ている。血管壁の傷害は血管内皮層の再建によって修復されるが、物理的障害が内皮に加わった際、その機能が十分に回復していないと、動脈塞栓や血管収縮異常、血管拡張機能の異常などのリスクが増大する。この内皮機能の障害は動脈硬化発生の初期段階として重要であり、冠動脈

内皮障害や機能障害が高インスリン血症や高いインスリン抵抗性と関連があると報告されている<sup>20)</sup>。一方、血管壁深部に加わった障害は平滑筋細胞の増殖によって修復されるが、再狭窄はこの血管壁の修復過程における過剰反応のひとつとされる<sup>21,22)</sup>。バルーン形成術時代の再狭窄は急性期の血管の弾性リモデリングや晩期の血管外膜の線維化による血管リモデリングが主体であったが、ステント留置後のステント内再狭窄は、新生内膜の過形成が原因の主体とされる<sup>23)</sup>。

糖尿病が虚血性心疾患の独立した危険因子であることは広く認知されているが、再狭窄においても独立した危険因子として以前より指摘されており<sup>11)</sup>、その原因の一つとして高インスリン血症が指摘されている。インスリン抵抗性が存在すると代償的に高インスリン状態となるが、Bruemmerらはこの高インスリン状態がC-ペプチド産生を亢進し、血管平滑筋細胞を増殖させると報告している<sup>24)</sup>。また、細胞外の高インスリン状態は細胞内MAP kinaseを亢進させ、内皮増殖を惹起するとも報告されている<sup>25)</sup>。

DESにより再狭窄は劇的に減少しているが、完全に克服されないのは、新生内膜の過形成を惹起する要因の一つであるインスリン抵抗性の存在が大きく関与しているためと考えられる。小松はインスリン抵抗性がステント留置後の再狭窄に関与していると報告しており<sup>26)</sup>、以前の我々の研究でも、DES留置後の再狭窄率に有意差は認められなかったが、内膜増殖にインスリン抵抗性が関与していることを報告した<sup>10)</sup>。

本研究の結果では、H群の再狭窄率はM群やL群の再狭窄率と比較して有意に高かった。また、慢性期CAGのQCA解析結果、ロジスティック回帰分析の結果やH群の血漿インスリン値が他の群と比較して有意に高いことを合わせて考慮すると、高度インスリン抵抗性が新生内膜の過形成によるステント内再狭窄の独立した危険因子になりうることを示唆される。DESにより内膜増殖を抑制し再狭窄をおさえることは可能となったが、より強いインスリン抵抗性が存在すると、薬剤による抑制を超える内膜増殖が惹起されると考えられた。

## 3. 今後の治療戦略

虚血性心疾患の治療法としてPCIは確固たる地位を築いてきた。DESにより再狭窄は大きく改善しているが、完全には克服されていない。本研究によりDES留置後再狭窄において、高度インスリン抵抗性が独立した危険因子になりうることを示された。

現在の糖尿病診断基準では、HbA1cの値重要視されており、糖尿病の臨床診療では血糖値やHbA1cの値で

管理されていることが多い。しかし、インスリン抵抗性は糖尿病の重要な病態であると同時に、高血圧や脂質異常症などさまざまな動脈硬化危険因子と密接に関連しているため、より早期からインスリン抵抗性に介入し、適切な食事療法や運動療法、さらにはピオグリタゾンに代表されるインスリン抵抗性改善薬の導入により、インスリン抵抗性を改善させることが重要と考えられる。その一助として、インスリン抵抗性指標である HOMA-IR は有用と考えられる。さらには次世代の薬剤溶出性ステントとして、血管壁障害の治癒過程を阻害することなく、新生内膜の過形成のみを抑制できるステントの開発が待たれる。

#### 4. 本研究の限界

本研究は単一施設での検討であり、今後、他施設での症例数を増やした長期間による検討や今後にわたる評価が必要と考えられる。また、再狭窄危険因子として他の虚血性心疾患危険因子の関与も否定はできないため、脂質異常症、降圧療法への介入、禁煙指導の徹底なども十分に加味した検討が必要である。本研究で使用した HOMA-IR はインスリン使用症例や空腹時血糖が 200 mg/dl 以上の症例では使用できないため、今後これらの症例にも使用できる新たなインスリン抵抗性の指標の開発に期待を寄せるとともに、インスリン使用症例やインスリン抵抗性改善薬使用症例も含めた広範囲での検討および評価が必要であると考えられる。

### 結 論

高度インスリン抵抗性は DES 留置後再狭窄の予測因子として有用と考えられ、DES 留置症例においても、インスリン抵抗性を厳格に改善させることが更なる再狭窄の改善につながると思われる。

**謝 辞** 本稿を終えるにあたり、ご指導を賜りました高柳寛教授に甚大な謝意を表するとともに、終始ご指導いただきました酒井良彦教授、谷口勲講師、小松孝昭講師はじめ獨協医科大学越谷病院循環器内科教室員各位に深謝いたします。

### 文 献

- 1) Serruys PW, Jaeger P, Kiemeneij, et al : Benestent Study Group : A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* **331** : 489-495, 1994.
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al : A randomized

- comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *Stent Retenosis Study Investigators. N Engl J Med* **331** : 496-50, 1994.
- 3) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al : Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery (SIRIUS). *N Engl J Med* **349** : 1315-1323, 1994.
- 4) Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, et al : Diabetes and coronary heart disease in the general Japanese population : the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* **216** : 187-191, 2011.
- 5) Kastrati A, Schömig A, Elezi S, et al : Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* **30** : 1428-1436, 1997.
- 6) Mercado N, Boersma E, Wijns W, et al : Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis : a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol* **38** : 645-652, 2001.
- 7) Gerald M. Reaven : The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. *Metabolism* **41** : 16-19, 1992.
- 8) Gerald M Reaven : Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X) : An expanded definition. *Annu. Rev Med* **44** : 121-131, 1993.
- 9) Gerald Reaven. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **32** : 1754-1759, 2012.
- 10) 小松孝昭, 谷口 勲, 黒柳享義, 他 : Homeostasis Model Assessment 指数を用いたインスリン抵抗性による経皮的冠動脈形成術における薬剤溶出性ステント植え込み後の再狭窄の検討. *J Cardiol Jpn Ed* **5** : 165-171, 2010.
- 11) 西山信一郎 : 虚血性心疾患におけるインスリン抵抗性の意義と臨床評価. *Ischemic Heart Disease Frontier* **2** : 23-28, 2001.
- 12) Imura O, Shimamoto K, Masuda A, et al : Effect of a calcium channel blocker, manidipine, on insulin sensitivity in essential hypertensives. *J diabetes Complication* **9** : 215-219, 1995.
- 13) Abbot WG, Lillioja S, Young AA, et al : Relationship between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* **35** : 897-904, 1987.

- 14) Kaplan NM : The Deadly quartet. Upperbody obesity, glucose intolerance, hypertriglycemia, and hypertension. *Arch Intern Med* **149** : 1514-1520, 1989.
- 15) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **14** : 173-194, 1991.
- 16) Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al : Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* **334** : 952-957, 1996.
- 17) 上田一雄 : 久山町住民にみられた虚血性心疾患とその危険因子の時代的動向. *日循協誌* **26** : 155-160, 1992.
- 18) 清原 裕, 藤島正敏 : 心血管危険因子としてのインスリン抵抗性. *日老医誌* **34** : 360-364, 1997.
- 19) Hedblad B, Nilsson P, Engström G, et al : Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabet Med* **19** : 470-475, 2002.
- 20) Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al : Insulin resistance affect endothelium- dependent acetylcholine-induced coronary artery response. *Eur Heart J* **21** : 895-900, 2000.
- 21) Ueda M, Becker AE, Tsukada T, et al : Fibrocellular tissue response after percutaneous transluminal coronary angioplasty. An immunocytochemical analysis of the cellular composition. *Circulation* **83** : 1327-1332, 1991.
- 22) Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, et al : Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique. *Am J cardiol* **83** : 1170-1174, 1999.
- 23) Austin GE, Ratliff NB, Hollman J, et al : Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* **6** : 369-375, 1985.
- 24) Bruemmer D : C-peptide in insulin resistance and vascular complications : teaching an old dog new tricks. *Circ Res* **99** : 1149-1151, 2006.
- 25) Wang CC, Goalstone ML, Draznin B : Molecular mechanism of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* **53** : 2735-2740, 2004.
- 26) 小松孝昭 : Homeostasis Model Assessment 指数を用いたインスリン抵抗性による冠動脈形成術後再狭窄の検討. *Dokkyo Journal of Medical Sciences* **36** : 75-82, 2009.

## Severe Insulin Resistance is a Predictor of Restenosis after Drug-eluting Stent Implantation

Tetsuo Yufu, Takaaki Komatsu, Isao Yaguchi, Takanori Kuroyanagi, Akinori Fujikake, Sachiko Komatsu, Fumitake Ozaki, Hidehiko Nakamura, Akihiro Higashi, Yoshihiko Sakai, Kan Takayanagi

*Department of Cardiology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital*

### INTRODUCTION

Percutaneous coronary intervention (PCI) has been widely adopted as an effective treatment strategy for patients with ischemic heart disease ; especially, restenosis is suppressed after drug-eluting stent (DES) implantation. However, coronary artery restenosis after DES implantation still appear now and then. The aim of this study was to clarify the factors associated with coronary artery restenosis after DES implantation and evaluate the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index as a predictor of restenosis.

### METHODS

We reserched the clinical records of 248 patients who had been subjected to elective PCI and DES implantation between May 2007 and December 2010. We divided these patients by the value of HOMA-IR into three groups (Group H :  $\text{HOMA-IR} \geq 5.0$ , Group M :  $2.5 \leq \text{HOMA-IR} < 5.0$ , Group L :  $2.5 > \text{HOMA-IR}$ ), and examined the relationship between coronary artery restenosis and HOMA-IR.

### RESULTS

The rate of restenosis was significantly higher in Group H (26.7 %) than in the other two groups (M : 7.8 % and L : 8.3%,  $p=0.0005$  %). Follow up MLD was significantly lower in Group H (H :  $1.62 \pm 1.02$  mm v.s. M :  $2.42 \pm 0.48$  mm v.s. L :  $2.17 \pm 0.70$  mm,  $p=0.0086$ ). Furthermore, % stenosis and late lumen loss was significantly higher in Group H (H :  $40.1 \pm 34.7\%$ , M :  $14.7 \pm 10.4\%$ , L :  $22.7 \pm 21.6$  %,  $p=0.0092$ , and H :  $0.87 \pm 0.9$  mm v.s. M :  $0.19 \pm 0.17$  mm v.s. L :  $0.41 \pm 0.62$  mm,  $P=0.0097$ ). Logistic analysis showed that the only independent predictor of restenosis was HOMA-IR over 5.0 (OR 2.87 ;  $p=0.004$ ).

### CONCLUSION

The results suggested that severe insulin resistance was a predictor of restenosis after drug-eluting stent implantation ; furthermore, that improvement of insulin resistance may contribute to prevent coronary restenosis after drug-eluting stent implantation.

**Key words** : insulin resistance, HOMA-IR, restenosis, Drug-eluting stent, intimal hyperplasia