

## 【20】

氏 名	東 昭 宏
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第637号
学位授与の日付	平成26年3月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管）)
学位論文題目	インスリン抵抗性改善による冠動脈ステント術後再狭窄予防効果
論文審査委員	(主査) 教授 福 田 宏 嗣 (副査) 教授 麻 生 好 正 教授 堀 中 繁 夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention：PCI）は冠動脈心疾患の確立された治療法である。かつてPCIの最大の弱点は再狭窄であったが、近年の薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent：DES）の登場により再狭窄は著しく減少した。しかしながらDESを用いても再狭窄率をゼロにするまでには至っていない。我々はインスリン抵抗性が再狭窄の予測因子であり、DES留置後の内膜増殖にも関与すること、高度インスリン抵抗性はDES留置後の再狭窄の予測因子となりうることを報告してきた。しかしインスリン抵抗性改善による再狭窄抑制効果を検討した報告はない。

#### 【目 的】

本研究の目的は、慢性冠動脈疾患におけるステント留置症例において、治療前後の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変化と再狭窄について検討することである。

#### 【対象と方法】

2010年1月より2011年11月までに獨協医科大学越谷病院循環器内科に入院した慢性冠動脈疾患患者で待機的に冠動脈ステント術を施行した連続368例中、空腹時血糖値および空腹時インスリン値を測定し、HOMA-IR 2.5以上のインスリン抵抗性を有した82例を対象とした。ステントはbare metal stent（BMS）またはDESを用い、BMS留置例は治療6ヵ月後、DES留置例は治療8ヵ月後に慢性期

冠動脈造影を施行した。

インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを算出し、ステント術後HOMA-IR / ステント術前HOMA-IR < 1 を改善群と定義した上で、インスリン抵抗性が改善した群と悪化した群に分類し、慢性期冠動脈造影にて再狭窄の有無と自動辺縁描出法を用いた定量的冠動脈造影 (quantitative coronary angiography : QCA) による晩期損失径 (late lumen loss) 及び% diameter stenosisを2群間で比較検討した。再狭窄の定義は慢性期において内腔径で% diameter stenosisが50%以上とした。

統計処理は、2群間の連続変数に関する解析には対応のないt検定またはMann-WhitneyのU検定を、カテゴリ変数には $\chi^2$ 検定を用いた。統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。

### 【結 果】

対象症例82例中インスリン抵抗性が改善した群は54例、悪化した群は28例であった。インスリン抵抗性改善、悪化の両群間で患者背景、冠動脈ステント術背景には有意差を認めなかった。

慢性期の再狭窄率はインスリン抵抗性改善群で4例 (7.4%)、悪化群で7例 (25.0%) と改善群で有意に低率であった ( $p = 0.0267$ )。ステント術前、術直後のQCA諸量では対照血管径、最小血管径、% diameter stenosisに両群間で有意差は認めなかった。慢性期においては対照血管径には有意差を認めなかったが、最小血管径がインスリン抵抗性改善群 $2.52 \pm 0.63$ mm、悪化群 $2.04 \pm 0.70$ mmと改善群で有意に高値であり ( $p = 0.0021$ )、% diameter stenosisは改善群 $18.32 \pm 16.89\%$ 、悪化群 $31.07 \pm 26.93\%$ と改善群で有意に低値であった ( $p = 0.0102$ )。またlate lumen lossも改善群 $0.17 \pm 0.21$ mm、悪化群 $0.32 \pm 0.42$ mmと改善群で有意に低値であった ( $p = 0.0335$ )。

### 【考 察】

インスリン抵抗性の改善と再狭窄発症との関連を検討した結果、インスリン抵抗性改善群において有意に再狭窄率が低値を示した。またインスリン抵抗性改善群において慢性期minimum lumen diameterは有意に高値を示し、% stenosis、late lumen lossは有意に低値を示した。以上の結果からインスリン抵抗性を改善させることが再狭窄の予防につながる可能性が示唆された。

再狭窄は平滑筋細胞増殖による新生内膜の過剰増殖によって生じ、血管壁の修復過程におけるいわば過剰修復反応と考えられる。BMSが広く使用されていた時代、糖尿病が再狭窄の独立した危険因子として知られていたが、その機序の一つとしてインスリン抵抗性の際の代償性高インスリン状態により血管平滑筋細胞を増殖させることが考えられる。近年DESが頻用されるようになり、再狭窄の頻度は明らかに減少した。しかしながらDES留置症例においてもインスリン抵抗性が内膜増殖に関与すること、再狭窄率が増加することを見出し、インスリン抵抗性がDES留置後の再狭窄に深く関与する可能性を考えた。

本研究ではDES留置例とBMS留置例双方を対象としているが、本研究の結果はインスリン抵抗性改善により高インスリン状態が改善し血管平滑筋の過剰な遊走増殖が抑制される可能性を示唆するものとする。冠動脈疾患治療においてPCIは確立された治療法であるが、PCIのみで治療が完結できるわけではなく、PCI後にインスリン抵抗性改善に努めることが、冠動脈疾患の二次予防のために重要であると考えられた。

## 【結 論】

冠動脈ステント術前、術後慢性期のHOMA-IRを計測しインスリン抵抗性の改善と再狭窄との関連を評価した。その結果インスリン抵抗性が改善した群において有意に再狭窄率が低率であった。本研究の結果からステント治療後インスリン抵抗性を改善させることが再狭窄の予防につながることが示唆された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

動脈硬化を基盤とする虚血性心疾患は生命予後を左右する重大な疾患である。動脈硬化を来す有力な因子にインスリン抵抗性がある。虚血性心疾患の確立された治療法として、経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention：PCI）が広く行われているが、再狭窄が長い間最大の弱点であった。近年薬剤溶出性ステント（drug eluting stent：DES）が使用されるようになり再狭窄率は著しく減少したが、それでもゼロではない。一方インスリン抵抗性が再狭窄に関与することが報告されているが、インスリン抵抗性改善によって再狭窄を減少させたという報告はない。そこで申請者は、慢性冠動脈疾患におけるステント留置症例においてインスリン抵抗性と再狭窄の関連を検討した。インスリン抵抗性はHomeostasis Model Assessment指数（HOMA-IR）を用いて評価した。PCI前にHOMA-IR 2.5以上のインスリン抵抗性を有した82例について慢性期にもHOMA-IRを再計測し、インスリン抵抗性が改善した群（n=54）と悪化した群（n=28）に分類し、再狭窄について検討した。慢性期の再狭窄率は改善群で7.4%、悪化群で25.0%と改善群で有意に低率であった（ $p=0.0267$ ）。定量的冠動脈造影諸指標に関してはステント術前、術直後では対照血管径、最小血管径、% diameter stenosisに両群間で有意差は認めなかったが、慢性期において最小血管径はインスリン抵抗性改善群 $2.52 \pm 0.63\text{mm}$ 、悪化群 $2.04 \pm 0.70\text{mm}$ と改善群で有意に高値であり（ $p=0.0021$ ）、% diameter stenosisは改善群 $18.32 \pm 16.89\%$ 、悪化群 $31.07 \pm 26.93\%$ と改善群で有意に低値であった（ $p=0.0102$ ）。また晩期損失径も改善群 $0.17 \pm 0.21\text{mm}$ 、悪化群 $0.32 \pm 0.42\text{mm}$ と改善群で有意に低値であった（ $p=0.0335$ ）。これらの結果から申請者は、インスリン抵抗性改善により再狭窄は抑制され得ると結論した。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、越谷病院循環器内科において、ステント留置例を対象にインスリン抵抗性の改善が、再狭窄率を減少せしめるか否かを検討している。症例数（82例）は限られてはいるが、定量化は適切で検定には十分であり、客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

本研究は、術直後と慢性期のHOMA-IRの変化を基にして、インスリン抵抗性改善群、悪化群の2群に分類し再狭窄発症を比較した研究である。従来研究では糖尿病の有無や治療前のHOMA-IRの検討のみであったが、本研究ではHOMA-IRの変化による群分けが、なされており、その点で新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では確立された統計解析手法を用いて、両群間に有意差が出現することを報告している。そこから導き出された結論は、冠動脈の病態生理学の基本に矛盾するものではなく、また動脈硬化の発症機序など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文の結果はPCIの長期治療成績向上のみならず、他臓器の動脈硬化性病変の改善へ向けても大いに役立つ大変意義深い結果であると評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、循環器内科学や冠動脈および糖尿病の病態生理学の理論を学んだ上で、PCIの実践を重ね、作業仮説を立て、臨床例での比較検討を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は獨協医学会雑誌への掲載が受理されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、申請者は博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Dokkyo Journal of Medical Sciences

41 : 79-86, 2014