

【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、カテゴリー変数には χ^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 ± 0.63 mm、悪化群 2.04 ± 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 ± 0.21 mm、悪化群 0.32 ± 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可能性が示唆された。