

氏 名 由 布 哲 夫

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 乙第710号

学位授与の日付 平成25年10月16日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項

学位論文題目 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

論文審査委員 (主査) 教授 井 上 晃 男
(副査) 教授 犬 飼 敏 彦
教授 大 畑 俊 裕

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

経皮的冠動脈形成術（Percutaneous coronary intervention：PCI）は虚血性心疾患の治療法として確立されているが、再狭窄が大きな問題点である。薬剤溶出性ステント（Drug-eluting stent：DES）の登場により再狭窄率は大きく改善したが、完全には克服されていない。糖尿病は虚血性心疾患の重要な危険因子であるが、再狭窄率も高くするといわれている。近年、糖尿病の前段階であるインスリン抵抗性が注目されており、以前申請者らはインスリン抵抗性とDES留置後再狭窄との関連を検討した。その結果、インスリン抵抗性がDES留置後の内膜増殖に影響していることが示唆されたが、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。

【目 的】

本研究の目的は、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することである。

【対象と方法】

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症例を登録し、空腹時血糖値200mg/dl以上のHOMA-IR測定不適当例およびインスリン製剤使用例を除外した248例を対象とした。HOMA-IRは $\text{HOMA-IR} = \text{空腹時血糖値 (mg/dl)} \times \text{空腹時血漿インスリン値 (}\mu\text{U/ml)} / 405$ で算出し、PCI前の

HOMA-IRから5.0以上を高度インスリン抵抗性を有する群（H群）、2.5以上5.0未満を中等度インスリン抵抗性を有する群（M群）、2.5未満をインスリン抵抗性の低い群（L群）とした。冠動脈造影検査（coronary angiography：CAG）および定量的冠動脈造影（quantitative coronary angiography：QCA）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、ロジスティック回帰分析にて再狭窄の危険因子について検討した。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。

【結 果】

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。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： $1.62 \pm 1.02\text{mm}$ 、M： $2.42 \pm 0.48\text{mm}$ 、L： $2.17 \pm 0.70\text{mm}$ 、 $p=0.0086$ ）。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： $0.87 \pm 0.90\text{mm}$ 、M： $0.19 \pm 0.17\text{mm}$ 、L： $0.41 \pm 0.62\text{mm}$ 、 $p=0.0097$ ）。ロジスティック回帰分析では、HOMA-IR 5.0以上のみがDES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-IR5.0以上のみが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。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、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、この高インスリン状態が血管平滑筋細胞を増殖させたり、内膜増殖を惹起すると報告されている。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。よって、より早期よりインスリン抵抗性に介入し、改善させることがDES留置後再狭窄のさらなる改善につながると考えられた。

【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、インスリン抵抗性を改善させることがDES留置後再狭窄の予防につながると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

経皮的冠動脈形成術（Percutaneous coronary intervention：PCI）は虚血性心疾患の治療法として

確立されているが、再狭窄が大きな問題点である。薬剤溶出性ステント（Drug-eluting stent：DES）の登場により再狭窄率は大きく改善したが、完全ではない。糖尿病はこの再狭窄率を高くするが、その前段階であるインスリン抵抗性が注目されており、DES留置後再狭窄との関連が疑われているが、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。そこで申請者は、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。対象は当院にて待機的PCIにてDESが留置された狭心症248例で、PCI前のHOMA-IRから5.0以上の高度インスリン抵抗性を有する群（H群75例）、2.5以上5.0未満の中等度インスリン抵抗性を有する群（M群64例）、2.5未満のインスリン抵抗性の低い群（L群109例）に分類した。冠動脈造影検査および定量的冠動脈造影（quantitative coronary angiography：QCA）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、ロジスティック回帰分析にて再狭窄の危険因子について検討した。その結果、再狭窄率はH群で有意に高く（ $p=0.0005$ ）、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く、HOMA-IRは独立した予測因子であった。そこで申請者は、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ける248例のDES留置例において、冠動脈病変計測により再狭窄率を比較検討している。症例数は限られてはいるが、HOMA-IRによる分類やQCAを用いての定量化は適切で再狭窄率の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、観察期間が平均8ヶ月と限られているがDES留置例を追跡しHOMA-IRを基にして三群に分類し定量的な冠動脈病変計測により再狭窄率を比較した研究である。

従来は糖尿病の有無や空腹時インスリン値のみで、HOMA-IRによる報告のない対象症例において、対比検討がされている。計測で得られた結果や用いた検討項目から、本研究は新奇性・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、PCIにてDESが留置された狭心症例において、HOMA-IRを基に三群に分類し、再狭窄率を定量的に測定し、確立された統計解析を用いて、H群に有意差が出現することを報告している。さらに多変量解析を駆使して再狭窄への各因子の関与を検討している。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】

申請論文では、HOMA-IRを用いてDES留置例の再狭窄率を比較し、H群に差があることを明らかにしている。これは、PCIの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研究と評価できる。

【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、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

40 : 95-103, 2013