

【34】

氏 名 小 松 禎 子

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 乙第714号

学位授与の日付 平成26年2月28日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項

学位論文題目 **インスリン抵抗性から見た薬剤溶出性ステント留置後のlate catch up現象についての検討**

論文審査委員 (主査) 教授 犬 飼 敏 彦
(副査) 教授 安 西 尚 彦
教授 竹 田 徹 朗

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

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。動脈硬化を来すいろいろな疾病が現在メタボリックシンドロームとして総称されている。このメタボリックシンドロームの病態としてインスリン抵抗性があり、糖尿病のみならず高血圧や脂質異常症の発症にも関与しておりこの予防や治療が課題となっている。

一方、虚血性心疾患の治療法として、近年経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention：PCI）が低侵襲な治療として多く行われるようになってきたが再狭窄が課題であった。これに対して薬剤溶出性ステント（Drug Eluting Stent：DES）が臨床応用されるようになり再狭窄率を減らしたが、ステント血栓症や治療8か月以降にステント内に狭窄を認める現象であるlate catch up現象などの新たな課題が懸念されている。また、生存率を含めた長期心血管イベント（Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events：MACCE）において再狭窄以外を改善させた報告はない。

【目 的】

インスリン抵抗性とDES留置患者の慢性期の心血管イベントの関連を調べるためにインスリン抵抗性をHomeostasis Model Assessment指数（HOMA-IR）を用いて検討した。

【対象と方法】

2004年8月より2008年11月までにPCIを施行しDESを使用した109例についてHOMA-IRを計測しインスリン抵抗性を認める群（P群：n =63）と認めない群（N群：n =46）にわけ慢性期における心血管イベントについて検討した。インスリン抵抗性の指標としては空腹時血糖と空腹時血漿インスリン値で求められるHOMA-IRを用いた。

HOMA-IR=空腹時血糖（mg/dl）×空腹時血漿インスリン値（ μ U/ml）/ 405で計算し2.5以上をインスリン抵抗性ありと定義した。

尚、インフォームドコンセントについては口頭と文書にて十分に説明し患者の同意を得て施行した。

結果は平均±標準偏差（Mean±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。また、長期イベントについてはKaplan-Meier法を用いた。統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結 果】

観察期間は平均で 5.48 ± 1.30 年であった。心臓死、再狭窄、心筋梗塞、脳梗塞、心不全、ステント血栓症においては両群間において有意差を認めなかった。しかしlate catch up現象においてはP群12.7%とN群2.2%と有意差を認めた（ $p = 0.048$ ）。Late catch up現象に関与すると思われる6個の危険因子において単変量解析を行ったところインスリン抵抗性のみが有意な因子（ $p = 0.049$ オッズ比6.545、95%信頼区間0.789-54.317）と判定された。

【考 察】

インスリン抵抗性とMACCEに関し検討した結果から、薬剤溶出性ステント使用下では心臓死・再狭窄率・心筋梗塞発症率・脳梗塞発症率・心不全発症率・ステント血栓症について両群間に有意差を認めなかったがlate catch up現象についてはインスリン抵抗性を有する群が有意に高値を示した。これらの結果からlate catch up現象にインスリン抵抗性が関与していると考えた。

Late catch up現象とはPCI後8か月頃までに認められる再狭窄ではなく、治療8か月以降にステント内に狭窄を認める現象である。PCIは風船により侵襲的に血管内腔を開大する治療だが、血管の裂傷や解離などによって血管壁に傷害が加わる場合がある。この傷害は血管内皮層の再建によって治癒するが、再狭窄はこの血管壁の修復過程における過剰反応の一つとされる。内膜・中膜の傷害治癒機転として平滑筋細胞の新たな中膜から内膜への遊走・増殖が起こる。DESはこの増殖過程をステントから流出した薬剤が細胞内へ移行し、ブロックすることで内膜増殖抑制効果を発揮することを主眼としている。しかし薬剤効果が消失した後も血管平滑筋の遊走・増殖が起こりうる状態が続くと細胞増殖を促進し内膜増殖が増加する可能性がある。本研究における結果よりDESに塗布されている薬剤が作用している間は血管平滑筋の遊走・増殖は薬剤により抑制されているが、薬剤効果が消失した後、インスリン抵抗性を有する場合は徐々に血管平滑筋が遊走・増殖し内膜増殖を来すのではないかと推測した。このためDESが広く臨床応用された現在においてもインスリン抵抗性を改善させることが重要である。

【結 論】

インスリン抵抗性はDES留置後のlate catch up現象の予測因子であった。インスリン抵抗性を改善させることにより慢性期における心血管イベントのさらなる減少が期待される。

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。虚血性心疾患の治療法として、近年経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention : PCI) が低侵襲な治療として広く行われているが再狭窄が課題であり、それに対して薬剤溶出性ステント (drug eluting stent : DES) が臨床応用されるようになり再狭窄率を減らしたが、生存率を含めた長期心血管イベントにおいて、再狭窄以外を改善させた報告はない。そこで申請者は、インスリン抵抗性とDES留置患者の慢性期の心血管イベントの関連を調べるために、インスリン抵抗性をHomeostasis Model Assessment指数 (HOMA-IR) を用いて検討した。

PCIでDESを使用した109例についてHOMA-IRを計測し、インスリン抵抗性を認める群 (P群 : n =63) と認めない群 (N群 : n =46) に分類し、慢性期における心血管イベントについて検討した。観察期間は平均 5.48 ± 1.30 年で、その結果は心臓死、再狭窄、心筋梗塞、脳梗塞、心不全、ステント血栓症においては両群間において有意差を認めなかったが、遅発性にステント内に狭窄を認めるlate catch up現象において、P群12.7%に比しN群2.2%と有意差を認めた ($p=0.048$)。この現象に関与する6個の危険因子において単変量解析を行ったところインスリン抵抗性のみが有意な因子と判定された。これらの事実から申請者は、late catch up現象にインスリン抵抗性が密接に関与していると結論した。

【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、DES留置例を対象にインスリン抵抗性を評価して比較検討している。症例数 (109例) は限られてはいるが、定量化は適切で再発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5年を超えてDES留置例を追跡し、HOMA-IRを基にして二群に分類しその間のlate catch up現象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、二群間で対比検討が行われている。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を基に二群に分類し、late catch up現象を比較し、確立された統計解析を用いて、P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この現象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late catch up現象を比較し、二群間に差があることを明らかにしている。これは、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、長期にわたって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 : 105-112, 2013