

【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) にお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。

$HOMA-IR = \text{空腹時血糖 (mg/dl)} \times \text{空腹時血漿インスリン値} (\mu\text{U/ml}) / 405$ 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。