

原 著

インスリン抵抗性からみた sirolimus-eluting stent と paclitaxel-eluting stent の内膜増殖の検討

獨協医科大学越谷病院 循環器内科

藤掛 彰則 小松 孝昭 谷口 勲 黒柳 享義
新 健太郎 由布 哲夫 小松 禎子 東 昭宏
酒井 良彦 高柳 寛

要 旨 (目的) 虚血性心疾患の治療において経皮的冠動脈形成術は有用な治療であるが再狭窄が問題である。これに対し、近年薬剤溶出性ステント (Drug eluting stent : DES) が臨床応用され再狭窄は減少してきているが依然として認めている。現在数種類の DES が臨床使用されているが、病態によりどの DES を選択するか明確な指標はない。主に使用されているシロリムス溶出性ステント (sirolimus-eluting stent : SES) とパクリタキセル溶出性ステント (paclitaxel-eluting stent : PES) では塗布されている薬剤の作用機序が異なる。以前我々は DES 留置後においてもインスリン抵抗性が内膜増殖に関与していると報告してきた。本研究の目的は作用機序の異なるこれら2つの DES において、内膜増殖とインスリン抵抗性の関与を比較検討することである。

(方法) 2007年5月から2009年12月までに PCI を施行し DES を留置した 212 例を SES 留置例と PES 留置例それぞれで、インスリン抵抗性を認める群 (P 群) と認めない群 (N 群) に分けて再狭窄を検討した。

(結果) 再狭窄は SES 留置例、PES 留置例ともに P 群と N 群とで有意差を認めなかった。QCA 解析をするに PES 留置例では、最小血管径 (minimum lumen diameter : MLD)、%狭窄率 (% stenosis)、晩期損失径 (late lumen loss) に有意差を認めなかったが、SES 留置例では最小血管径で 2.18 ± 0.77 , 2.61 ± 0.53 ($p=0.028$)、晩期損失径で 0.36 ± 0.56 , 0.13 ± 0.22 mm ($p=0.048$) と有意差を認め、%狭窄率では 20.36 ± 24.44 , 12.2 ± 6.86 ($p=0.098$) と P 群で狭窄率が高い傾向を認めた。

(結語) PES 留置後は慢性期の内膜増殖にインスリン抵抗性の影響を受けないが、SES 留置後はインスリン抵抗性が内膜増殖に関与している。

Key Words : インスリン抵抗性, 薬剤溶出性ステント, 再狭窄

緒 言

虚血性心疾患の治療として経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention : PCI) は有用な治療法として確立している。その中でも冠動脈ステント留置はそれまでの課題であった急性冠閉塞を減少させ現在の PCI の主流となっている。しかし再狭窄が大きな課題となってきた^{1,2)}。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

窄は大幅に減少したが、依然として低率であるが認められている³⁾。現在 DES は塗布する薬剤の違いで様々な種類の DES が臨床応用されているが、シロリムスをはじめとする免疫抑制剤の塗布されているものとパクリタキセルをはじめとする抗がん剤が塗布されているものとに大別される。しかし塗布されている薬剤の内膜増殖抑制機序は異なり、DES の使用選択に関しても一定の基準がない。

一方、糖尿病は虚血性心疾患の重要な危険因子であるが、再狭窄においても独立した危険因子として知られている。近年、糖尿病の鋭敏な指標の一つとしてインスリン抵抗性が注目されており、従来の血糖および HbA1c のみではなくインスリン抵抗性を改善させる治療法も行われている。またインスリン抵抗性は糖尿病に限らず存

平成23年2月16日受付, 平成23年4月1日受理
別刷請求先: 藤掛彰則

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
獨協医科大学越谷病院 循環器内科

表 1-1 SES 留置例の患者背景

	Group P	Group N	P value
Number	66	52	N.S.
Age	65.1±7.6	66.4±8.7	N.S.
Sex (male/female)	49/17	48/4	N.S.
BMI	24.58±2.86	22.79±2.49	N.S.
Risk factor			
hypertension (%)	69.7	73.1	N.S.
systolic pressure (mmHg)	133.3±28.1	131.7±28.2	N.S.
diastolic pressure (mmHg)	69.7±11.9	70.0±11.2	N.S.
diabetes mellitus (%)	50.0	23.1	N.S.
HbA1c (%)	6.3±1.1	5.6±0.6	N.S.
hyperlipidemia (%)	90.9	80.8	N.S.
LDL-cholesterol (mg/dl)	111.6±31.5	109.9±30.5	N.S.
HDL-cholesterol (mg/dl)	50.7±28.5	51.2±22.9	N.S.
triglyceride (mg/dl)	136.0±66.6	145.8±78.2	N.S.
smoking (%)	28.8	36.5	N.S.
family history (%)	10.6	3.8	N.S.
Medication (%)			
ACE inhibitor or ARB	68.2	67.3	N.S.
statin	78.8	73.1	N.S.
β blocker	27.3	28.8	N.S.
Ca blocker	24.2	32.7	N.S.
ISDN	81.8	69.2	N.S.
SU	27.3	9.6	N.S.
α glucosidaze	22.7	7.7	N.S.
biguanide	7.6	3.8	N.S.

ACE inhibitor : angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin II receptor blocker, ISDN : Isosorbide dinitrate, SU : sulfonyleurea.

Data are Mean ±SD

在し、非糖尿病患者においてもインスリン抵抗性が再狭窄の要因であるとの報告もある⁴⁾。また、以前我々は DES 留置症例においても内膜増殖にインスリン抵抗性が関与すると報告したが⁵⁾、ステントに塗布されている薬剤の作用機所の差異によるインスリン抵抗性の関与について報告する研究はまだなされていない。

目 的

本研究は代表的な 2 種類の DES であるシロリムス溶出性ステント (sirolimus-eluting stent : SES) 留置例とパクリタキセル溶出性ステント (paclitaxel-eluting stent : PES) 留置例それぞれにおいて、インスリン抵抗性を Homeostasis Model Assessment 指数 (HOMA-IR) を用いて評価し、インスリン抵抗性と慢性期再狭窄について検討した。

対象と方法

1. 対 象

2007 年 5 月から 2009 年 12 月までに当院に入院した狭心症症例で待機的に PCI を施行した連続 716 例中、DES にて治療した 342 例で治療前に血液検査にて空腹時血糖値、および空腹時血漿インスリン値を測定した 263 例を登録した。そのうちインスリン使用例および空腹時血糖 200 mg/dl 以上の HOMA-IR 計測不适当 51 例を除外し、HOMA-IR を計測し慢性期も冠動脈造影 (coronary angiography : CAG) を施行した 212 例を対象として SES 留置例 118 例と PES 留置例 94 例それぞれで、インスリン抵抗性を認める群 (SES : 66 例, PES : 54 例) と認めない群 (SES : 52 例, PES : 40 例) で再狭窄と定量的冠動脈造影 (quantitative coronary angiography : QCA) 解析にて晩期損失径 (late lumen loss) 及び%狭窄率 (% stenosis) を計測し比較した。

なお、本研究は患者とその家族に十分なインフォーム

表 1-2 PES 留置例の患者背景

	Group P	Group N	P value
Number	54	40	N.S.
Age	66.6±8.7	67.9±8.8	N.S.
Sex (male/female)	45/9	27/13	N.S.
BMI	25.63±3.37	23.09±2.57	N.S.
Risk factor			
hypertension (%)	85.2	85.0	N.S.
systolic pressure (mmHg)	129.9±19.1	132.6±30.6	N.S.
diastolic pressure (mmHg)	68.0±9.7	69.2±15.1	N.S.
diabetes mellitus (%)	50.0	35.0	N.S.
HbA1c (%)	5.8±0.8	5.8±1.4	N.S.
hyperlipidemia (%)	81.5	82.5	N.S.
LDL-cholesterol (mg/dl)	110.4±32.7	97.3±29.8	N.S.
HDL-cholesterol (mg/dl)	44.6±17.1	48.8±16.5	N.S.
triglyceride (mg/dl)	126.3±63.1	126.0±57.1	N.S.
smoking (%)	42.6	30.0	N.S.
family history (%)	11.1	7.5	N.S.
Medication (%)			
ACE inhibitor or ARB	75.9	70.0	N.S.
statin	77.8	75.0	N.S.
β blocker	37.0	27.5	N.S.
Ca blocker	24.1	42.5	N.S.
ISDN	64.8	77.5	N.S.
SU	22.2	15.0	N.S.
α glucosidaze	16.7	12.5	N.S.
biguanide	7.4	5.0	N.S.

Data are Mean ± SD

ドコンセントを施行し口頭と文書にて十分説明し、患者の同意を得て施行した。

2. 治療方法

すべての症例に治療前よりアスピリン 100 mg とチクロピジン 200 mg またはクロピドグレル 75 mg を投与した。冠動脈造影に関しては 2007 年 5 月から 2009 年 5 月までの症例においては SIEMENS 社製 COROSCOPE にて行い、2009 年 6 月から 12 月までの症例は SIEMENS 社製 AXION Artis dBC にて行い、有意狭窄に対して PCI 施行した。

全症例において DES を留置した。冠血管拡張薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬、β 遮断薬、カルシウムチャンネル拮抗薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は患者の状態により適宜使用した。糖尿病患者における血糖降下薬は、スルホニルウレア剤、ビグアナイド類、α グルコシダーゼ阻害薬を使用した。チアゾリジン誘導体およびインスリン使用症例は除外した。

インスリン抵抗性の指標としては空腹時血糖値と空腹

時血漿インスリン値で求められる HOMA-IR を用いた。HOMA-IR = 空腹時血糖値 (mg/dl) × 空腹時血漿インスリン値 (μU/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。

PCI 前の HOMA-IR からインスリン抵抗性を認める群 (P 群) とインスリン抵抗性を認めない群 (N 群) に分類した。その後 PCI を施行し治療 8 ヶ月後に冠動脈造影を施行した。この時の再狭窄の有無と QCA による late lumen loss および % stenosis を 2 群間で比較検討した。

QCA による検討は QCA-CMS (version 6.0, Medis, Leiden, Netherlands) による自動辺縁描出法を用い最小血管径の中枢側と末梢側で正常な部位より対照血管径 (reference diameter : RD), 最小血管径 (minimum lumen diameter : MLD) を急性期および慢性期に計測し late lumen loss, % stenosis を算出した。再狭窄の定義は、平均 8 ヶ月後の造影においてステント内の内腔径で再狭窄率 50% 以上とした。

表 2-1 SES 留置例の血管背景因子

	Group P	Group N	P value
Number	66	52	N.S.
stented coronary vessels			N.S.
LAD (%)	71.2	55.8	
LCx (%)	21.2	21.2	
RCA (%)	6.1	21.2	
LMT (%)	9.1	7.7	
number of diseased vessels			N.S.
1VD (%)	30.3	36.5	
2VD (%)	40.9	26.9	
3VD (%)	25.8	36.5	
AHA type			
B2・C (%)	69.7	65.4	N.S.
Stent			
stent diameter (mm)	2.90±0.35	2.96±0.31	N.S.
total stent length (mm)	33.0±17.9	35.5±21.3	N.S.

LAD : left anterior descending, LCx : left circumflex, RCA : right coronary artery,
LMT : left main trunk, VD : vessel disease. Data are Mean ± SD

表 2-2 PES 留置例の血管背景因子

	Group P	Group N	P value
Number	54	40	N.S.
stented coronary vessels			N.S.
LAD (%)	33.3	42.5	
LCx (%)	25.9	27.5	
RCA (%)	38.9	30.0	
LMT (%)	5.6	2.5	
number of diseased vessels			N.S.
1VD (%)	25.9	25.0	
2VD (%)	31.5	22.5	
3VD (%)	42.6	45.0	
AHA type			
B2・C (%)	51.9	50.0	N.S.
Stent			
stent diameter (mm)	3.05±0.34	2.89±0.33	N.S.
total stent length (mm)	30.9±18.8	33.0±22.9	N.S.

Data are Mean ± SD

統計解析

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。統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。すべての統計解析システムには Stat View 5.0 (Abacus compute Inc. Berkley, CA, USA) を用いた。

結果

対象症例 212 例中 SES を留置した 118 例において P 群 66 例, N 群 52 例であり, また PES を留置した 94 例においては P 群 54 例, N 群 40 例であった。

1. 患者背景 (表 1)

SES 留置例, PES 留置例ともに両群間で年齢, 性別, body mass index (BMI), 血圧, 糖尿病, 高脂血症,

表 3-1 SES 留置群における再狭窄率と QCA 解析

	Group P (n=66)	Group N (n=52)	P value
Restenosis rate (%)	12.1	11.5	N.S.
QCA analysis			
pre			
reference diameter (mm)	2.47±0.59	2.55±0.67	N.S.
minimal lumen diameter (mm)	1.03±0.46	0.95±0.54	N.S.
% stenosis (%)	67.23±13.75	63.45±17.84	N.S.
post			
reference diameter (mm)	3.02±0.41	2.99±0.56	N.S.
minimal lumen diameter (mm)	2.61±0.45	2.61±0.53	N.S.
% stenosis (%)	13.67±8.35	12.38±8.34	N.S.
8 month follow up			
reference diameter (mm)	2.75±0.43	2.97±0.54	N.S.
minimal lumen diameter (mm)	2.18±0.77	2.61±0.53	0.028
% stenosis (%)	20.36±24.44	12.20±6.86	0.098
late lumen loss (mm)	0.36±0.56	0.13±0.22	0.048

QCA : ruantitative coronary angiography

Data are Mean ± SD

表 3-2 PES 留置群における再狭窄率と QCA 解析

	Group P (n=54)	Group N (n=40)	P value
Restenosisrate (%)	13.0	12.5	N.S.
QCA analysis			
pre			
reference diameter (mm)	2.65±0.75	2.30±0.52	N.S.
minimal lumen diameter (mm)	1.05±0.54	0.91±0.29	N.S.
% stenosis (%)	60.71±19.46	59.23±13.30	N.S.
post			
reference diameter (mm)	3.08±0.49	3.04±0.77	N.S.
minimal lumen diameter (mm)	2.58±0.37	2.67±0.67	N.S.
% stenosis (%)	15.92±10.04	11.63±6.48	N.S.
8 month follow up			
reference diameter (mm)	2.75±0.39	2.71±0.83	N.S.
minimal lumen diameter (mm)	2.07±0.50	2.40±0.69	N.S.
% stenosis (%)	20.73±18.36	12.9±4.61	N.S.
late lumen loss (mm)	0.31±0.22	0.25±0.29	N.S.

Data are Mean ± SD

喫煙歴、家族歴およびそれらの内服加療薬について有意差を認めなかった。尚、糖尿病は内服加療例、および内服未加療例は日本糖尿病学会 (Japan Diabetes Society : JDS) の基準である HbA1c (JDS 値) を用い診断基準に準じた 6.5% 以上をカットオフ値とした。

2. 血管背景因子 (表 2)

SES 留置例, PES 留置例ともに、両群間でステントを入れた病変分布に有意差を認めなかった。また AHA type 分類・病変枝数においても有意差を認めなかった。ステント径・ステント長においても両群間に有意差を認めなかった。

3. 治療成功率

治療成功率は 100% であった。また治療時合併症に関しても発生を認めなかった。

4. 再狭窄率 (表 3) (図 1)

8ヶ月後、SES 留置例では P 群で 13.1%、N 群で 11.1%、PES 留置例でも P 群で 11.9%、N 群で 10.4% と再狭窄率では P,N 両群間で有意差を認めなかった。

5. 定量的冠動脈造影 (表 3) (図 2)

SES 留置例, PES 留置例ともに P 群, N 群の両群間において QCA にて計測した PCI 前の RD, MLD, % stenosis に有意差を認めなかった。また治療直後の RD,

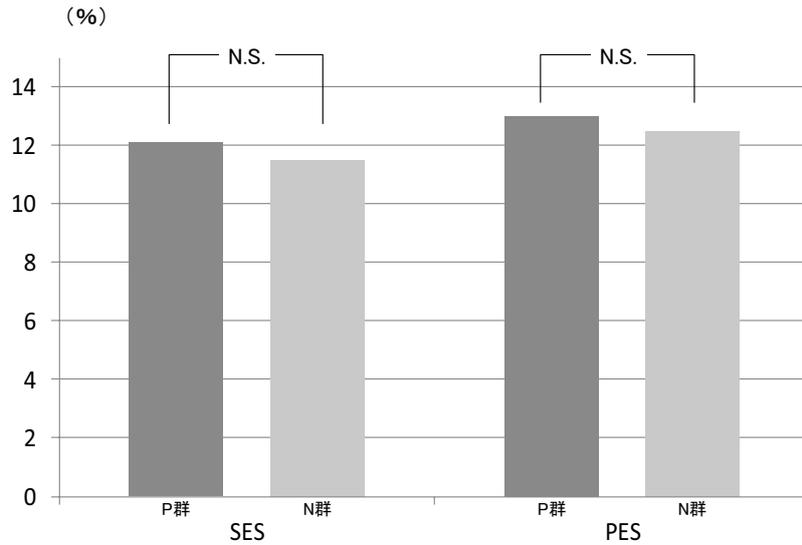


図 1 SES 留置例と PES 留置例の再狭窄率

ステント留置 8 ヶ月後に SES 留置例では再狭窄率が P 群で 12.1%，N 群で 11.5%，PES 留置例でも P 群で 13.0%，N 群で 12.5% と再狭窄率では有意差を認めなかった。

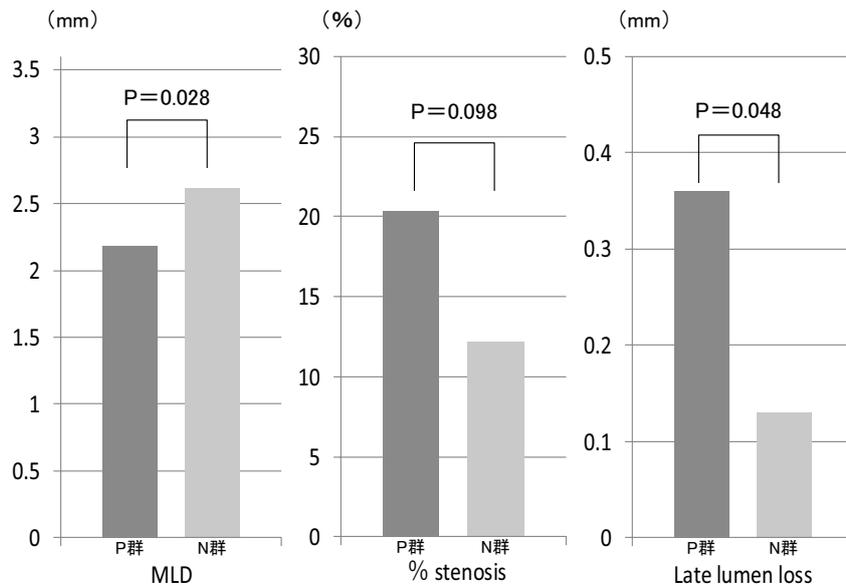


図 2-1 SES 留置症例における QCA 解析の結果 (8 ヶ月 follow up)

MLD において P 群 2.18 ± 0.77 mm, N 群で 2.61 ± 0.53 mm と有意差を認めた ($p = 0.028$)。また % stenosis においては P 群で $20.36 \pm 24.44\%$, N 群で $12.2 \pm 6.86\%$ と P 群で狭窄率が高い傾向を認めた ($p = 0.098$)。Late lumen loss においては P 群で 0.36 ± 0.56 mm, N 群で 0.13 ± 0.22 mm と有意差を認めた ($p = 0.048$)。

MLD, % stenosis も有意差を認めなかった。

PES 留置例では RD, MLD, % stenosis も P 群, N 群の両群間において有意差を認めなかったが, SES 留置例で MLD において P 群 2.18 ± 0.77 mm, N 群で 2.61 ± 0.53 mm, と有意差を認めた ($p = 0.028$)。また % stenosis においては P 群で $20.36 \pm 24.44\%$, N 群で $12.2 \pm 6.86\%$, と P 群で狭窄率が若干高い傾向を認めた ($p =$

0.098)。Late lumen loss は P 群で 0.36 ± 0.56 mm, N 群で 0.13 ± 0.22 mm と有意差を認めた ($p = 0.048$)。

考 察

インスリン抵抗性と再狭窄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再狭窄率は両群間に有意差は認めなかったが PES 留置例では QCA 解析で慢性

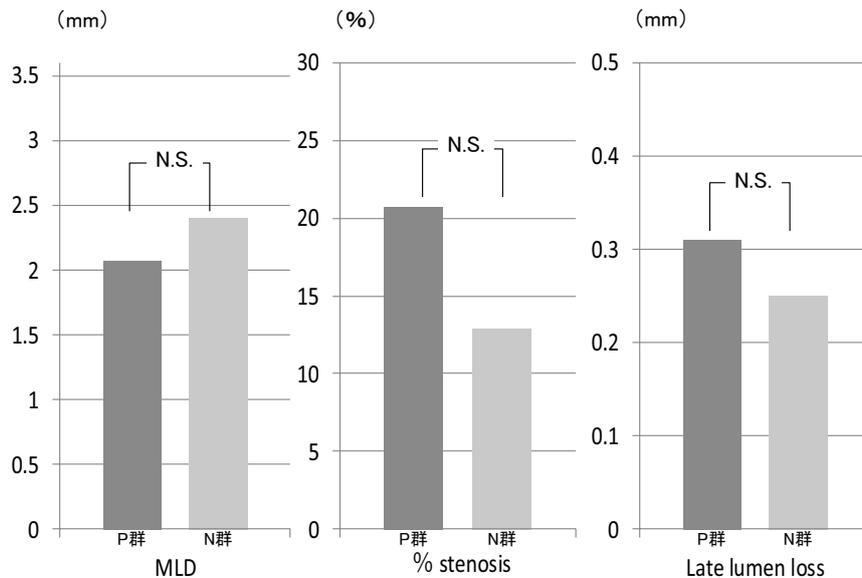


図 2-2 PES 留置症例における QCA 解析の結果 (8 ヶ月 follow up)
MLD, % stenosis, Late Lumen Loss も有意差を認めなかった。

期 MLD, % stenosis 及び late lumen loss において有意差を認めなかったのに対し, SES 留置例では QCA 解析では慢性期 MLD, % stenosis および late lumen loss において有意にインスリン抵抗性を有する群が高値を示した。これは PES 留置例においてはインスリン抵抗性によって内膜増殖は影響を受けないが, SES 留置例では内膜増殖にインスリン抵抗性が関与していると思われる。

1. インスリン抵抗性とステント再狭窄

インスリン抵抗性とは 2 型糖尿病に代表されるインスリンの糖代謝に対する組織感受性の低下である。しかしこれは臨床的に明らかな糖尿病を認めない患者においてもしばしば認められ肥満例や高血圧症例にも認められることがあり, メタボリックシンドロームとして注目されている。インスリン抵抗性を発症すると血糖の正常化の為にインスリン分泌が多く必要となり, この高インスリン状態が冠動脈疾患の危険因子となる⁶⁾。Inoue らは冠動脈内皮障害や機能障害は高インスリン血症や高いインスリン抵抗性と関連があるとしており⁷⁾, Wang らは細胞外が高インスリン状態になると細胞内の MAP kinase が亢進しこれが内皮増殖を惹起すると報告した⁸⁾。Bruemmer らは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をつくり C-ペプチドが産生され, これが血管平滑筋細胞を増殖させると報告している⁹⁾。

PCI は血管壁に傷害を加えて, 内腔の開大を図る手技である。血管壁の傷害は血管内皮層の再建によって治癒するがその機能が十分に回復しないと動脈塞栓, 血管収

縮異常, 血管拡張機能の異常などのリスクが増大する。血管壁深部の傷害は細胞増殖によって治癒するが, 再狭窄の発生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^{10,11)}。

以前, 小松はインスリン抵抗性がステント再狭窄に関与すると報告した⁴⁾。また, 以前我々は DES 留置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を報告している⁵⁾。本研究においても, SES 留置例ではインスリン抵抗性が内膜増殖に関与することは明らかである。このためより早期からインスリン抵抗性を改善させることで内膜増殖を抑制し今後のさらなる再狭窄の抑制につながるとと思われる。

2. SES と PES の内膜増殖抑制機序

虚血性心疾患の治療として PCI は有用な治療法として確立している。その中でも冠動脈ステント留置はそれまでの課題であった急性冠閉塞を減少させ現在の主流となっている。しかし再狭窄が大きな課題となっていた。再狭窄の機序は様々なものが関与しており, 特に急性期には血管リコイル, 慢性期には新生内膜増殖が主体と考えられている。

ステントの開発により急性期の再狭窄であるリコイルが抑制されるようになったが, 慢性期の再狭窄は改善されていなかった。慢性期再狭窄の主体である新生内膜増殖は内膜, 中膜の傷害を起点としてスタートする。Inoue らはステント留置により種々の接着分子が活性化され, Late lumen loss や再狭窄に関与していると報告している¹²⁾。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。この遊走・増殖の契機となる生理活性物質としてPDGF, FGF, IL-1, TNF- α , TNF- β , AT IIなどのさまざまなサイトカインネットワークが存在する¹³⁾。これらサイトカインネットワークが平滑筋細胞に働きかけ細胞内でmTORを介する経路とMAPKを介する経路の2経路に伝わり、細胞周期に働きかけ細胞増殖を引き起こすとされている。DESはこのカスケードから始まる細胞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ができる。

2004年8月よりわが国でもDESが導入され、従来の金属ステントと比較し再狭窄率・再治療率は著明に改善した^{3,14~16)}。現在DESは塗布する薬の違いで様々な種類のDESが臨床応用されており、塗布する薬剤には、シロリムスに代表される免疫抑制剤とパクリタキセルに代表される抗がん剤とに大別することができる。その中でDESの臨床応用初期に登場したのがSESとPESである。

SESの内膜増殖抑制メカニズムは、シロリムスとFKBP12受容体が結合しmTORを介する経路内のmTORという細胞質に存在する酵素と結合してmTOR作用を抑制することでp27レベルが上昇し、サイクリン・CDK活性が抑制され、細胞増殖周期がG1後期で休止期に切り替わるためである^{17,18)}。

一方、PESの内膜増殖抑制メカニズムはパクリタキセルがmTORを介する経路とMAPKを介する経路の両経路で細胞微小管と結合し、蛋白重合を促進し、微小管の構造が安定化する。細胞分裂に必要な微小管の脱重合が阻害され、細胞分裂そのものを抑制することによって細胞増殖抑制作用を発揮するためである¹⁹⁾。

これら2つの薬剤メカニズムは、高血糖状態となることでシグナルの伝達経路に変化が起きることが知られている。Dawkinsらの報告によるとin vitroの結果において高血糖状態ではmTORを介する経路よりもMAPKを介する経路が新生内膜増殖に関与すると考えられており、両経路を抑制するパクリタキセルのほうが平滑筋細胞の遊走を防ぐことにより、新生内膜増殖抑制効果が期待できるとしている²⁰⁾。また、糖尿病における基礎研究においてパクリタキセルはインスリンの細胞内伝達物質で再狭窄に関与するPI3KとMAPKの両方のpathwayを阻害し、PI3K pathwayしか阻害できないシロリムスと異なった効果もたらしことが報告されている^{21~23)}。

本研究では、SES留置例とPES留置例でわけて検討した結果、PES留置例では慢性期MLD、% stenosis及びlate lumen lossにおいて有意差を認めなかったが、

SES留置例では慢性期MLD、% stenosis及びlate lumen lossにおいて有意にインスリン抵抗性を有する群が高値を示した。これはPES留置例においてはインスリン抵抗性による内膜増殖の影響を受けないが、SES留置例では内膜増殖にインスリン抵抗性が関与していると思われる。

このためSES留置例では留置後インスリン抵抗性を改善させることによりさらなる内膜増殖を抑制し再狭窄の減少につながる可能性が示唆された。

3. 今後の治療戦略

虚血性心疾患の治療としてのPCIは低侵襲な治療として確立されてきているが、DESの臨床応用された現在でも再狭窄の問題は低率ではあるが存在している。DES留置症例においてもインスリン抵抗性の改善は内膜増殖の抑制に影響し再狭窄率を減らす一助となりうる。特にSES留置症例においてはインスリン抵抗性を改善させることにより、更なる内膜増殖の抑制につながると思われる。

近年チアゾリジン系薬剤が臨床応用されインスリン抵抗性を改善させることにより心血管イベントを減少させることが報告されている²⁴⁾。今後、糖尿病症例のみでなく、インスリン抵抗性を指標としたより早期からの介入が再狭窄率の改善につながるものと思われる。

4. 本研究の限界

1) 本症例は単一施設における研究であり、今後症例数や観察期間を増やした多施設での検討および長期にわたる評価も必要と考えられる。

2) 再狭窄の機序として他の冠動脈危険因子の関与も否定できず高脂血症、禁煙、降圧療法への対応も必ずしも十分でないため、これらを加味した検討が必要である。

3) 今回使用したインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRはインスリン使用症例および空腹時血糖値が200mg/dlの症例では使用できないためこれらの症例においての検討ができなかった。今後インスリン使用症例においても使用可能なインスリン抵抗性の指標が待たれる。

4) DESは近年さらに多様化しており、今後さまざまなDESによる検討が必要である。

結 論

異なる作用機序を有する2つのDESであるSESとPESを用いて、それぞれにおいてインスリン抵抗性の再狭窄への関与を評価した。PES留置例では両群間において有意差を認めなかったが、SES留置例ではHO-

MA-IR が高値の群において MLD は有意に低値を認め late lumen loss は有意に高値を認めた. PES 留置例ではインスリン抵抗性の影響を受けないが, SES 留置例ではインスリン抵抗性を改善させることが内膜増殖を抑制し, 今後のさらなる再狭窄の減少につながる可能性が示唆され, 今後のリムス系 DES の管理に有用な知見となる.

謝 辞 本稿を終えるにあたり, ご指導を賜りました高柳寛教授に甚大なる謝意を表するとともに, 終始ご指導いただいた小松孝昭講師, 谷口勲講師, 酒井良彦教授はじめ獨協医科大学越谷病院循環器内科教室員各位に深謝致します.

文 献

- 1) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al : A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* **331** : 489-495, 1994.
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al : A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* **331** : 496-501, 1994.
- 3) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al : Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery (SIRIUS). *N Engl J Med* **349** : 1315-1323, 2003.
- 4) 小松孝昭 : Homeostasis Model Assessment 指数を用いたインスリン抵抗性による冠動脈形成術後再狭窄の検討. *Dokkyo J Med Sci* **36** : 75-82, 2009.
- 5) 小松孝昭, 谷口勲, 黒柳享義, 他 : Homeostasis Model Assessment 指数を用いたインスリン抵抗性による経皮的冠動脈形成術における薬剤溶出性ステント植込み後の再狭窄の検討. *J Cardiol Jpn Ed* **5** : 165-171, 2010.
- 6) Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al : Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* **334** : 952-957, 1996.
- 7) Inoue T, Matusnaga R, Sakai Y, et al : Insulin resistance affects endothelium-dependent acetylcholine-induced coronary artery response. *Eur Heart J* **21** : 895-900, 2000.
- 8) Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. : Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* **53** : 2735-2740, 2004.
- 9) Bruemmer D : C-peptide in insulin resistance and vascular complications. : teaching an old dog new tricks. *Circ Res* **99** : 1149-1151, 2006.
- 10) Scholte AJ, Schuijff JD, haragitsingh AV, et al : Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart* **94** : 290-295, 2008.
- 11) Fox CS, Evans JC, Larson MG, et al : Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999. the Framingham heart study. *Circulation* **110** : 522-527, 2004.
- 12) Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, et al : Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation* **107** : 1757-1763, 2003.
- 13) 石綿清雄 : 再狭窄・その解決に向けた取り組みの歴史と今後の展望. 新目で見える循環器病シリーズ 20 カテーテルインターベンション. 光藤和明 (編), メジカルビュー社, 東京, pp230-237, 2006.
- 14) Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al : Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents : a collaborative network meta-analysis. *Lancet* **370** : 937-948, 2007.
- 15) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al : TAXUS IV investigators : A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* **350** : 221-231, 2004.
- 16) Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al : TAXUS IV investigators : Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease : a randomized controlled trial. *JAMA* **294** : 1215-1223, 2005.
- 17) Jayaraman T, Marks AR. Rapamycin-FKBP12 blocks proliferation, induces differentiation, and inhibits cdc2 kinase activity in a myogenic cell line. *J Biol Chem* **268** : 25385-25388, 1993.
- 18) Marx SO, Jayaraman T, Go LO, et al : Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* **76** : 412-417, 1995.
- 19) Jordan MA and Wilson L : Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* **4** : 253-265, 2004.
- 20) Dawkins KD, Grubr E, Guagliumi G, et al : Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in

- the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial : support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* **112** : 3306-3313, 2005.
- 21) Rask-Madsen C, King GL : Mechanisms of Disease : endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol Metab.* **3** : 46-56, 2007.
- 22) Jonas M, Edelman ER, Groothuis A. et al : Vascular neointimal formation and signaling pathway activation in response to stent injury in insulin-resistant and diabetic animals. *Circ. Res.* **97** : 725-733, 2005.
- 23) Pattersin C, Mapera S, Li HH. Et al : Comparative effects of paclitaxel and rapamycin on smooth muscle migration and survival : role of AKT-dependent signaling. *Alterscler. Thromb. Vasc. Biol.* **26** : 1473-1480, 2006.
- 24) Dormandy JA, Chabonnel B, Eckland DJ, et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomized controlled trial. *Lancet* **366** : 1279-1289, 2005.

Intimal Hyperplasia Estimated by Insulin Resistance in Patients with Sirolimus-eluting Stent Implantation and Paclitaxel-eluting Stent Implantation

Akinori Fujikake, Takaaki Komatsu, Isao Yaguchi, Takanori Kuroyanagi, Kentarou Atarashi, Tetsuo Yufu, Sachiko Komatsu, Akihiro Higashi, Yoshihiko Sakai, Kan Takayanagi

Department of Cardiology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

INTRODUCTION : Percutaneous coronary intervention (PCI) has been widely adopted as an effective treatment strategy for patients with ischemic heart disease. However, the rate of coronary artery restenosis is still high. Drug-eluting stent (DES) have been implanted in clinical practice and reduced the incidence of restenosis. Nevertheless, restenosis of coronary artery still occurs in DES patients. Two types of DES, sirolimus-eluting stent : SES and paclitaxel-eluting stent : PES are widely applied. Previously we reported that insulin resistance is one of the factors for stent restenosis. The aim of this study is to investigate the difference of intimal hyperplasia in insulin resistant patients with the two types of DES implantation.

METHODS : We studied the 320 patients who underwent PCI to a new lesion using DES between May 2007 and December 2009. We divided these patients by presence of insulin resistance into Group P (positive : n = 120) and Group N (negative : n = 92). Furthermore, we divided these patients into implantation of SES and PES. We measured

the minimal lumen diameter (MLD) and late loss by quantitative coronary angiography (QCA).

RESULTS : In SES implantation Group and PES implantation Group, the rate of restenosis was no difference between Group P and Group N. In PES implantation Group, MLD and Late Loss had no difference. However in SES implantation Group, MLD was significantly lower (2.18 ± 0.77 vs 2.61 ± 0.53 mm, $p < 0.05$) and Late Loss was significantly higher in Group P compared with Group N (0.36 ± 0.56 vs 0.13 ± 0.22 mm, $p < 0.05$).

CONCLUSION : We suggest that in patients who were implanted the two types of DES, insulin resistance was related to intimal hyperplasia. Especially SES patients with positive insulin resistance prone to show more intimal hyperplasia.

Key Words : Insulin resistance, Drug-eluting stent, Restenosis