

糖尿病性心筋梗塞の治療の選択の問題

所属機関 東邦大学医学部附属大森病院循環器診断センター
研究者名 矢部 喜正

《研究の概要》

I. 研究事業の目的

(1) 糖尿病の血管障害は macroangiopathy と microangiopathy を来とし、特に心臓、腎の障害は生命の予後に重大な影響を来たすし、また網膜症は今後 QOL に大きな影響を来たしてくる。このような血管障害を来たす DM に急性心筋梗塞が発生するとき microangiopathy を合併する糖尿病では内科的な PTCA によるものと、外科的な AC バイパスによる治療がよいかを検討するのが本研究の目的である。2) microangiopathy として Nephropathy を合併しているときに心筋梗塞をきっかけとして、腎不全の進行が促進され、そのために透析を必要とする可能性が大きい。そのため PTCA によるものか、外科的に AC バイパスあるいは、これらをせずに血栓溶解治療によるかを含めた内科的な治療について検討することが目的。

(2) 研究事業の必要性

糖尿病患者における急性心筋梗塞の治療においては糖尿病性 microangiopathy などによる糖尿病、非糖尿病の急性心筋梗塞に PTCA を施行、症例を年齢性差のマッチする症例に比して検討したが、糖尿病症例ステント治療後の再狭窄及び冠動脈内膜の増殖が有意に強く認められた。DM 症例では冠血管そのものが有意に狭小化しており、それが再狭窄の危険因子として、糖尿病特有の合併症の関与、血糖コントロールなどと検討。再狭窄の予防上記の実験に平行して再狭窄に対する予防として、ACE-Inhibiter や AngiotensinII を含め薬剤による抑制の検討により最適な治療法検討する必要性がある。

(3) 期待される成果

わが国における糖尿病合冠動脈疾患患者の予後とそれに影響を及ぼす因子を明らかにすることにより治療面での向上が期待できる。ここ 2 年の成果として ACE-Inhibitor の術前投与により再狭窄率や血管内 REMODELING の改善が認められ、今後 AT2-Blocker の投与による冠動脈内膜の増殖抑制の有無、内科的及び外科治療成績を非糖尿病患者との比較検討により長期予後の改善が期待される。

II. 研究事業の実施計画

(1) 研究計画・方法

糖尿病合併患者における冠動脈血行再建の方法、臨床イベントの発生の関連を検討し非糖尿病患者と比較検討、AT2-Inhibitor 内服群では血管内超音波 (IVUS)、などを用い糖尿病合併患者及び非糖尿病合併患者のコントロールグループと比較検討し、内膜の増殖程度、vascular remodeling、再狭窄の発生頻度を検討する。

(2) 研究の特色、独創的な点

PTCA、AC-バイパス、内服による内科的治療が公平に選択され、信頼の高いデータ及び結果が期待できる。

冠動脈疾患を合併している糖尿病患者に対する治療法に関しては海外での研究結果は数多く発表されているが、日本における研究は少なく、通常の治療選択に加え冠動脈再狭窄の抑制を目的とした ACE-Inhibitor や AT2-Inhibitor の有効性を検討する。

III. 研究成果

(1) 実施内容

2000年1月から2003年4月までに当院にてPTCAを施行したステント症例450例が対象となり糖尿病、非糖尿病症例に分類、急性心筋梗塞に対するPTCA症例及び狭心症に対しての待機的PTCA症例を年齢性差のマッチする症例に比して検討した。Sub-GroupとしてAT2-Inhibitorを術前1週間以上前より内服開始した群と非投与群とも比較検討を行った。その他の項目としてHbA1cの推移、高脂血症の有無及び治療内容も検討項目に追加した。糖尿病症例ステント治療後の再狭窄及び冠動脈内膜の増殖がIVUSを用いた検討では有意に強く認められた。この再狭窄はmicroangiopathyによるものか、あるいはdialyseそのものによることかを今後検討する。DM症例では冠血管そのものが有意に狭小化しており、それが再狭窄の危険因子として、またこれがdialyseとどのように関与しているかを検討する。一方CABG症例についてみるとグラフトの再狭窄あるいは閉鎖がDMでは非DMより多いことに対し、DMおよび非DM症例の内胸動脈、撓骨動脈、胃大網動脈、伏在静脈のAngiotensinIIの生産能、ACEおよびChymase活性について検討し、再狭窄の予防、上記の実験に平行して再狭窄に対する予防として、AT2-Inhibitorを含め薬剤による内膜増殖抑制の検討により最適な治療法及び再狭窄予防を検討する必要性がある。

(3) 成果

最終的に対象となったのはステント植え込み後、遠隔期に追跡しえてIVUSが術前、術直後、2ヶ月後及び6ヶ月後の確認造影で施行し得た145例(糖尿病(D)62例70病変、非糖尿病(ND)83例92病変)、QCAにてMLD、RDを計測し、さらにLate Loss (sLL:術後径-2ヶ月後径、ILL:術後径-6ヶ月後径、△LL:6ヶ月後-2ヶ月後)を算出し、DMではHbA1cに関して検討した。またIVUSより血管内腔面積(LA)、ステント面積(SA)を計測し、さらに各面積の増殖量(sd:2ヶ月後面積-術後面積、ld:6ヶ月後面積-術後面積、△d:6ヶ月後面積-2ヶ月後面積)を算出した。

結果、MLDはDで 2.68 ± 0.52 、 2.11 ± 0.62 、 1.85 ± 0.74 、NDで 3.04 ± 0.47 、 2.62 ± 0.47 、 2.18 ± 0.67 と推移し、いずれも有意($P < 0.05$)に減少し、特にHbA1cが6.0%以上の群では 2.55 ± 0.48 、 1.86 ± 0.86 、 1.55 ± 0.972 と推移した。Late LossはNDでsLL、△LLに差異を認めなかったのに対し、Dでは△LLに比しsLLで有意($P < 0.05$)に大を示した。IVUSでも同様にLAの減少量はNDよりもDで、△dに比しsdで有意($P < 0.05$)に大を示した。

糖尿病例は非糖尿病例に比し、早期に新生内膜が増生することが示唆された。またHbA1cが6%以上の群はHbA1cが6%未満の群に比しより新生内膜の増殖傾向が認められた。

IV. 考察

糖尿病患者において新生内膜の増殖は非糖尿病患者より明らかに顕著であり、早期に認められた。PCI 前からの ACE-及び ARB-Inhibitor 投与によりある程度増殖を抑制させ、糖尿病のコントロールを良好にすることにより非糖尿病患者と同等の再狭窄率を保つことが示唆された。今後さらに症例を増やし検討を続けてゆくことが必要と考えられた。

V. 研究成果の発表

1. Thomas NAGANO, Yoshimasa YABE:

The multiple Applicability of ACE-Inhibitors the 17th World Congress of the International Society for Heart Research July 2001, Winnipeg, CANADA

2. 永野登益、中野 元、石黒 聡、戸田幹人、矢部喜正:

The effect of ACE-Inhibitors on Coronary Restenosis after Stenting
日本冠疾患学会、2001年12月

3. Thomas NAGANO, Yoshimasa YABE:

The effect of ACE-Inhibitors on Stent-Restenosis in Diabetic Patients **AHA Asia Pacific Scientific Forum April 2002**

4. 投稿予定

Thomas NAGANO, Yoshimasa YABE

The effect of ARB-Inhibitors on Stent-Restenosis in Normal and Diabetic Patients

The 18th World Congress of the International Society for Heart Research June 2004, Brisbane, Australia

小山信彊	東邦大学医学部附属大森病院 胸部心臓血管外科 教授	
武田信彬	慈恵医大青戸病院総合診療部 診療部長	糖尿病における冠動脈硬化の危険因子
百村伸一	虎の門病院 循環器センター内科部長	血管内超音波を用いた糖尿病患者における 急性冠症候群の検討
成瀬好洋	虎の門病院 循環器センター外科部長	冠状動脈バイパス術の手術成績に対する糖 尿病の影響 (2002年4月～2003年3月)
幕内晴朗	同上	(2001年10月～2002年3月)
竹内靖男	東京女子医科大学附属第二病院 心臓血管外科教授	(2000年5月～2001年9月)

研究報告

「糖尿病性心筋梗塞の治療の選択の問題」という事業名の下に5名の班員がそれぞれ分担して研究を行なった。従って、本研究報告もそれぞれの班員ごとに分けて記載する事とする。

研究報告

I 研究目的

虚血性心不全の改善に外科治療が中長期的に効果的であるか。
糖尿病の有無により外科的治療の効果に差を生じるか。
補助治療として ACE 阻害薬が有効か。

II 研究計画および材料と方法

虚血性心疾患に対する外科治療症例特に冠動脈バイパス手術症例を中心に虚血性心筋症症例を含め、心不全症例は NYHA3 以上、LVEDd 60mm 以上、術前心臓カテーテル検査にて LVEF30%未満または術前超音波検査にて LVEF30%未満を対象とした。観察期間は術後 5 年以上とした。

評価項目として NYHA の改善度、BNP、ECHO、心臓カテーテル検査、心プールシンチ等により心機能の改善度を検討した。さらに ACE 阻害薬（コバシル 2mg より最大 8mg まで）の投与による臨床成績の改善も検討する事とした。

III 研究成果

虚血性心疾患に対する外科治療症例は 260 例を対象とし予後を観察中である。その内虚血性心筋症として経過観察している症例は 12 例である。260 例中死亡例は 14 例 5.8%であったが、術死および在院死亡は 6 例で 4 例は虚血性心筋症症例であったが心血管イベントでの死亡例は 3 例であった。糖尿病の有無により外科的治療の効果を検討している症例は、待機的単独冠動脈バイパス術 103 例で全例軽快退院となり最長 5 年の経過観察中の死亡例は認めていない。糖尿病群と非糖尿病群の手術時の平均年齢は 63.8 ± 9.2 歳 : 64.9 ± 8.3 歳、LMT 病変は 20 例 (41.7%) : 20 例 (36.4%)、OMI は 21 例 (43.8%) : 19 例 (34.5%)、UAP は 29 例 (60.4%) : 25 例 (45.5%)、3 枝病変は 33 例 (68.8%) : 20 例 (36.4%) であった。EF は 0.58 ± 0.14 : 0.60 ± 0.11 で平均病変枝数は 2.6 ± 0.7 : 2.2 ± 0.9 ($p < 0.05$) であった。両群間で EF はほぼ同等の数値を示したが糖尿病群で LMT、OMI、UAP 等の重症例の割合が高く、平均病変枝数は糖尿病群で有意に高かった。また、 $Cr < 2.0$ の腎機能障害は 8 例 (16.7%) : 4 例 (8.3%) でそのうちで透析症例は糖尿病群 4 例 (8.3%)、非糖尿病群は全例透析症例であった。糖尿病群と非糖尿病群でのバイパス吻合枝数は 2.8 ± 1.1 : 2.8 ± 1.1 で、OPCAB は 32 例 (66.7%) : 28 例 (51.9%) であったがその導入初期は high risk 症例に限定していたためだと思われる。術後 maxCK-MB は 32.3 ± 23.4 : 40.4 ± 40.0 (IU/L) で在院日数は 27.3 ± 13.4 : 20.6 ± 6.4 (日) ($p < 0.01$) であった。待機的単独冠動脈バイパス術 103 例は全例 ACE 阻害薬を投与しており、経過観察中に心血管イベントで死亡した 6 症例は全て ACE 阻害薬を投与していない前期の症例であった。心機能の改善度についてはデータの集積中で解析の段階となっていない。

VI 考察

ACE 阻害剤の投与により虚血性心疾患に対する外科治療の手術成績が改善される可能性が示唆され、糖尿病を合併する虚血性心疾患の外科治療成績が、非糖尿病症例と同等の早期予後が得られたことより、長期予後としての心機能の改善についても良好な結果が期待される。虚血性心筋症については 12 例中 8 例が経過観察されているが、症例数が少なく臨床的検討の段階ではない。

V 研究成果の発表

- 1) 渡邊善則、小山信彌、塩野則次、川崎宗泰、横室浩樹、小澤 司、濱田 聡、吉原克則、山崎史朗、永野登益、石黒 聡、矢部喜正：Off pump CABG の術中グラフト造影による評価。胸部外科 2001;54(4)332-335
- 2) 渡邊善則、小山信彌、塩野則次、川崎宗泰、横室浩樹、小澤 司、藤井毅郎、桜川 浩、濱田 聡、益原大志、吉原克則、山崎史朗：MIDCAB と OPCAB を如何に選択したか。第 5 回日本冠動脈外科学会学術集会 東京 2000. 7
- 3) 渡邊善則、小山信彌、塩野則次、川崎宗泰、横室浩樹、小澤 司、濱田 聡、吉原克則、山崎史朗、永野登益、石黒 聡、矢部喜正：Off pump CABG における術中造影の有用性。第 14 回日本冠疾患学会学術集会 ミニシンポジウム 広島 2000. 12
- 4) 渡邊善則、塩野則次、横室浩樹、川崎宗泰、藤井毅郎、浜田 聡、益原大志、吉原克則、小山信彌：透析患者に対する OPCAB の早期臨床成績。第 63 回日本臨床外科学会総会、横浜、2001. 12
- 5) 渡邊善則、小山信彌、塩野則次、川崎宗泰、横室浩樹、藤井毅郎、浜田 聡、益原大志、和田真一、吉原克則：冠疾患に対する外科戦略治療。第 15 回日本冠疾患学会学術集会、東京、2001. 1
- 6) 渡邊善則、小山信彌、塩野則次、川崎宗泰、横室浩樹、藤井毅郎、浜田 聡、益原大志、和田真一、吉原克則：虚血性心疾患に対する外科治療 - 低侵襲 CABG の展望 -。第 32 回日本心臓血管外科学会学術総会、大阪、2002. 2
- 7) Yoshinori Watanabe, Nobuya Koyama, Noritsugu Shiono, Muneyasu Kawasaki, Hiraki Yokomuro, Takeshiro Fujii, Satoshi Hamada, Hiroshi Masuhara, Shinita Wada, Katsunori Yoshihara：OFF PUMP CABG FOR HEMODIALYSIS PATIENTS The 10th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular Surgery April 2002, Jeju Island, Korea
- 8) 渡邊善則、小山信彌、塩野則次、川崎宗泰、横室浩樹、藤井毅郎、小澤司、浜田聡、益原大志、吉原克則：虚血性心疾患に対する治療戦略-OPCAB による完全血行再建の試み-。第 7 回日本冠動脈外科学会学術大会 ディベートシンポジウム東京 2002. 7
- 9) 渡邊善則、塩野則次、浜田 聡、横室浩樹、川崎宗泰、藤井毅郎、小澤 司、益原大志、和田真一、吉原克則、小山信彌：重症心筋虚血・心不全に対する外科治療成績の検討。第 33 回日本心臓血管外科学会学術総会、札幌、2003. 5
- 10) 渡邊善則、小山信彌、塩野則次、川崎宗泰、横室浩樹、小澤 司、藤井毅郎、濱田 聡、益原大志、和田真一、吉原克則：Severe 急性冠症候群に対する OPCAB。胸部外科 56:678-681, 2003

研究報告

I 研究目的

糖尿病における心臓障害で最も重要なものは冠動脈硬化が原因となる虚血性心疾患であり、これは大血管症 (macroangiopathy) の一つであるが、それを心臓の細小血管症 (microangiopathy)、自律神経異常、心筋の代謝異常といった、いわゆる糖尿病性心筋症 (diabetic cardiomyopathy) が修飾する。Framingham study での約 20 年間の追跡調査では糖尿病患者における心筋梗塞の発生頻度は非糖尿病患者に比べ男性で約 2 倍、女性で約 3 倍である。非糖尿病患者における心筋梗塞の発症は男性のほうが多いが、糖尿病患者では女性の方が多くなる。この糖尿病における冠動脈硬化のメカニズムはまだ明らかではない。本研究では従来からの危険因子、すなわち高血糖、高血圧、高脂血症、喫煙、肥満のみでなく、新しい危険因子とでもいべき血中ホモシステイン、トロンボモジュリン、PAI-1、t-PA、セロトニン、VEGF、VCAM-1、ICAM-1、ELAM-1 と冠動脈硬化の関係を検討し、心筋梗塞の原因としての動脈硬化について、糖尿病患者に何か危険因子の特徴があるかどうかを調べ、治療法の選択に役立てることができるかを検討することが目的である。

II 研究計画および材料と方法

糖尿病患者の血液中のホモシステイン、トロンボモジュリン、PAI-1、t-PA、セロトニン、VEGF、VCAM-1、ICAM-1、ELAM-1 を測定した。患者は東京慈恵会医科大学青戸病院総合診療部の外来に通院中の糖尿病患者で、年齢、性別、治療法等に関係なく、説明と同意のもとに午前中空腹状態で約 10ml 採血、その場で遠心分離機で血清を分離、SRL 研究所に搬送、HPLC 法で各項目を測定した。これらの項目の他に空腹時血糖、HbA1c、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド、尿酸、BNP も測定。また、心電図、胸部レ線写真等の検査を実施した。胸痛などの症状や心電図変化など虚血性変化と今回測定した各パラメーターとの関連の有無を検討した。

III 研究成果

患者の内訳は男性 10 名、女性 10 名、合計 20 名で、平均年齢は 65.3 歳である。血中セロトニン濃度は虚血性心疾患(無症候性心筋虚血を含む)を有さない糖尿病患者に比べて、虚血性心疾患を有する患者では有意に高かった。ちなみに健康人に比べて糖尿病患者では有意に血中セロトニン濃度は高値を示した。血中ホモシステイン濃度、トロンボモジュリン、PAI-1、t-PA、VEGF、VCAM-1、ICAM-1、ELAM-1 は、虚血性心疾患を有する群、有さない群の間に有意差を認めなかった。総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド、尿酸、HbA1c に関しても、虚血性心疾患を有する群、有さない群の間には有意差はなかった。血中 BNP 濃度は虚血性心疾患を有する群の方が有さない群よりも高値を示す傾向にあったが有意な差ではなかった。

IV 考察

糖尿病における動脈硬化のメカニズムとして、まず脂質異常があるが、これはインスリンの作用不足によって VLDL の肝臓からの放出亢進、リポ蛋白リパーゼの活性低下による VLDL の異化障害と HDL (VLDL の異化過程で生じる) の生成低下を来し、トリグリセリドの上昇、HDL-コレステロールの低下を招く。この HDL-コレステロールの低下は動脈硬化につながる。また、上昇したトリグリセリドは LDL を small dense LDL にするが、この small dense LDL は酸化されやすく酸化 LDL となって、マクロファージに取り込まれて、マクロファージの泡沫化を来す。一方、トリグリセリドを多く含むリポ蛋白 (カイロミクロン、VLDL) の分解遺残物であるレムナント (レムナントリポ蛋白) は正常ではリポ蛋白リパーゼによって速やかに代謝されるため血中に殆ど存在しないが、リポ蛋白リパーゼ活性が低下するとレムナントが代謝されずに血中に増え、これもマクロファージに取り込まれて、泡沫化させる。また、LDL は高血糖下で糖化 LDL となって LDL 受容体への親和性が低下し、処理を受けずに血中に長く停滞するため血中 LDL 濃度が上昇するが、これも small dense LDL (酸化を受けやすい) となり、酸化 LDL となってマクロファージに取り込まれて泡沫化させる。糖尿病では酸化ストレスも増加し、この影響でも酸化 LDL が増える。高インスリン血症は平滑筋細胞の DNA 合成も亢進させる。この他にも蛋白の糖化、プロテインキナーゼ (PKC) の活性化、ポリオール代謝の活性化などが関係していると考えられる。今回の結果で血中セロトニン濃度が虚血性心疾患で高かったことが、冠動脈硬化にどのように影響したかは明らかではないが、培養細胞を用いたわれわれの最近の研究成果から考えると平滑筋の増殖に働いた可能性はある。また、HDL-コレステロールや LDL-コレステロールの濃度に有意差がなくても、今回は測定しなかったが上記のように酸化 LDL やレムナント、あるいは LP (a) などの動脈硬化促進に働くリポタンパクに差があったかもしれない。その他、高血圧、肥満、喫煙といった危険因子の合併についても当然その影響は大きいのでこれらを有した場合のそれぞれの程度の差も考えに入れなければならない。

V 研究成果の発表

1. Takeda N: Cardiomyopathy: Molecular and immunological aspects (Review). *Int J Mol Med* 11:13-16, 2003.
2. Wang J, Takeda N, et al: Modification of myosin gene expression by imidapril in failing heart due to myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 34:847-857, 2002.
3. Brasil D, Takeda N, et al: Blockade of 5-HT_{2A} receptors by sarpogrelate protects the heart against myocardial infarction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 7: 53-59, 2002.
4. 門脇 孝、岩本安彦、関原久彦、武田信彬、他：糖尿病患者における血漿 BNP 濃度測定の臨床的意義。 *糖尿病* 44:927-933, 2001.
5. Takeda N, et al: Effect of pimobendan in patients with chronic heart failure. *Exp Clin Cardiol* 6:195-199, 2001.

研究報告

A) 糖尿病が経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後経過に及ぼす影響

本研究の最終目標は糖尿病を伴う心筋梗塞患者の予後を明らかにすることであるが、まず初年度には虎の門病院循環器センター内科で経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 治療を受けた糖尿病患者の予後と背景因子の解析を行った。1994年4月から1999年6月までの期間に冠動脈内ステント植え込みに成功した394例、439病変のうち慢性期に冠動脈造影による追跡をしえた260例324病変を対象として、糖尿病群と非糖尿病群について遠隔成績および再狭窄に関する因子について多変量解析をおこなった。その結果、対象症例324病変全体の再狭窄率は35.4%、TLR (標的病変血行債権率) は19.8%であった。患者背景では糖尿病群で高脂血症の合併が有意に高かったが、他の危険因子については糖尿病、非糖尿病群で差は見られなかった。ステント留置後の最終バルーン径は糖尿病で有意に小さく (3.21 ± 0.56 vs 3.39 ± 0.51 , $p < 0.05$)、ステントの種類やステント長および最大拡張圧などの因子に差は見られなかった。これは治療対象となった病変の対照血管径 (reference diameter) が糖尿病群では小さいことを意味する。糖尿病群の再狭窄率とTLR率は非糖尿病群に比べていずれも有意に高率であった (再狭窄率48.3%対26.9%、 $p < 0.05$ 、TLR率28.9%対15.2%、 $p < 0.05$)。さらに糖尿病群内部での検討では、糖尿病自体の治療手段については食事療法と薬物療法群の間で再狭窄およびTLRには差がなかったが、再狭窄を来たした患者と非再狭窄患者との比較では前者に維持透析例が多かった (21.3%対5.4% $p < 0.05$)。以上より糖尿病患者では非糖尿病患者に比して対照血管径が小さく、再狭窄およびTLRは効率であった。また糖尿病患者における際狭窄に維持透析が関与している可能性が示唆された。

B) 糖尿病患者の冠動脈病変の血管内超音波 (IVUS) による検討

以上の結果を踏まえ平成13、14年度はさらに糖尿病における冠動脈硬化病変の特質をさらに明らかにするために血管内超音波を用いた研究をおこなった。

1) 冠動脈プラークの破裂に関する検討

冠動脈プラークの破裂は心筋梗塞の発生機序としてもっとも重要であると考えられている。このような冠動脈プラークの検出には血管内超音波 (IVUS) が非常に有用である。そこでIVUS上のプラーク破裂の見られた257病変について臨床像 (急性心筋梗塞、不安定狭心症など) との関連について検討した。その結果IVUS上のプラークの破裂の見られた部位はプラーク辺縁部68%、中心部32%で辺縁部に多かった。血栓の付着は急性心筋梗塞と不安定狭心症で安定狭心症などの他の臨床像群より多く ($p = 0.02$)、また複雑病変の破裂を有する症例でおおかった ($P = 0.04$)。さらにプラーク破裂はしばしば遠心性で、陽性リモデリング部位つまり対照血管径の拡大した部分にみられ、深部石灰化を伴い、内腔面積が比較的保たれている病変に多く、かつ有意狭窄部の近傍や分岐部に多かった。血管造影との対比ではプラーク破裂は潰瘍形成、(8%)、内膜フラップ (40%)、血栓 (7%)、動脈

瘤（7%）など血管造影上のいわゆる複雑病変と強く関連していた。

2) 冠動脈造影上有意狭窄ではない病変の血管内超音波上の特徴と糖尿病の関与

血管内超音波検査で有意狭窄が確かめられたにもかかわらず冠動脈造影上では有意狭窄が無いと判定された病変の血管内超音波上の特徴と糖尿病の関与について検討した。

404 例の患者の IVUS で有意狭窄とされる血管断面積 4mm^2 未満の 500 病変について対応する冠動脈造影像との関連を検討した。IVUS 指標としては外弾性膜面積、血管内腔面積、プラークおよび内膜面積（EEM-内腔面積）、プラーク付加（P&M/EEM）、石灰化、病変および石灰化の長さ、リモデリング指標（病変部 EEM/平均 EEM）などを測定した。一方、冠動脈造影上 QCA（定量的解析）で狭窄径が 50%未満のものを有意でない狭窄と定義した。

IVUS 上の狭窄が認められた病変の 28%は造影上非有意狭窄と判定された。多変量解析では同一血管の複数の狭窄病変、右冠動脈の病変、病変部の最大径評価における IVUS と血管造影の乖離などが IVUS と血管造影結果の不一致に positive に関与する因子であった。一方、病変部のプラーク負荷、平均対照内腔面積などは negative に作用する因子であった。糖尿病に関してはオッズ比 1.6（0.91-2.85）と有意ではないもののやはり不一致を増強する傾向があった。つまり糖尿病患者では血管造影上、有意狭窄ではなくても実際に高度狭窄である可能性が相対的に高く注意を要する。

3) IVUS を用いた糖尿病患者における急性冠症候群の検討

急性冠症候群における糖尿病の関与を IVUS を用いた形態学的な特徴から推察することを試みた。経皮経管冠動脈形成術の際に IVUS によって病変部とその周辺部を観察し、その形態的特徴を糖尿病、非糖尿病、急性冠症候群、非急性冠症候群の症例にわけて比較検討した。具体的には血管内超音波によって plaque rupture、intimal tear、thrombus、lipid pool を示唆する low echoic area、plaque の性状、石灰化の程度と分布、定量的計測（狭窄度、plaque 量、血管径、血管内腔径など）を観察した。

約 30 例の症例で血管内超音波による冠動脈の観察をおこなった結果；

i) plaque rupture の多発は非糖尿病患者にくらべ糖尿病患者に多く認められた。2 個以上の plaque rupture を有する患者のうち糖尿病患者は 39%であったのに対し、単発の rupture を有する患者のうち糖尿病患者の占める割合は 27%にすぎなかった。

ii) 糖尿病患者、非糖尿病患者にかかわらず、臨床的に急性冠動脈症候群の病態を呈していない場合でも plaque rupture の存在はしばしばみとめられた。

iii) 狭窄度、plaque 量、血管径、血管内腔径などの定量的計測データについては糖尿病、非糖尿病の各群間で明らかな差は見られなかった。

以上のように糖尿病患者において plaque rupture が多発する症例が多いということは plaque 量などで表される動脈硬化病変の重症度では説明できず糖尿病そのものにおける冠血管の不安定性を示唆していると考えられる。急性冠症候群は局所的な問題だけでなく血管全体の病態であることが近年報告されているが、それは糖尿病患者においてより顕著にあらわれると言えるかもしれない。

おわりに

以上が 3 年間の成果であるが、今後さらに IVUS 症例を増やしたうえで日本インターベンション学会などで成果を発表してゆく予定である。また最近当院ではマルチスライス CT

による冠動脈造影が可能となった。今後は IVUS のみならずこのような新しい modality を用いた糖尿病性冠血管病変の性状解析と臨床イベントの検討も行ってゆきたい。

なお本研究の成果は第 9 回日本新血管インターベンション学会（2000 年 6 月、大津）、第 66 回日本循環器学会学術集会（2002 年 4 月、札幌）で発表した。

研究成果（論文）は次のとおりです。

- 1) 谷川高士, 石綿清雄, 山本貴信, 藤本陽, 北林浩, 岩瀬孝, 西山信一郎, 中西成元, 百村伸一: 多枝疾患に対するステント治療後の長期予後糖尿病患者と非糖尿病患者との比較検討. J Cardiol. 2002 Mar;39(3):133-40.
- 2) Maehara A, Mintz GS, Bui AB, Walter OR, Castagna MT, Canas D, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Suddath WO, Laird JR Jr, Kent KM, Weissman NJ: Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol. 2002 Sep 4;40(5):904-10

成瀬好洋	虎の門病院	冠状動脈バイパス術の手術成績に対する糖尿病の	
	循環器センター外科部長	影響	(2002年4月～2003年3月)
幕内晴朗	同上		(2001年10月～2002年3月)

研究報告

I 研究目的

欧米における研究では、糖尿病の併存が冠状動脈バイパス術（CABG）の手術成績に影響をもたらす重要な因子であることがかねてより報告されているが、本邦における多数例の検討は未だ少ない。本研究の目的は日本人における糖尿病の併存が、CABGの早期及び遠隔成績いかなる影響をもたらすかを検証するとともに、動脈グラフトの多用など糖尿病症例に対する効果的な術式を検討することにある。

II 研究計画と方法

1 糖尿病の併存が CABG の手術成績全体に及ぼす影響

1982年から2000年12月までに当施設で行ったCABG1972例を対象とした。これらの症例に対して当施設のデータベース検索および病歴調査を行い、術前患者背景、手術関連因子、早期成績について糖尿病併存の有無がもたらす影響についてretrospectiveに比較検討を行った。またアンケート郵送法による予後調査を行い、累積生存率をKaplan-Meier法によって、予後因子をCox比例ハザードモデルにて算出することにより糖尿病併存の有無が遠隔成績に影響を与えるかどうかについて検討した。対象症例中、糖尿病症例は671例（34%）、非糖尿病症例は1301例（66%）で、糖尿病症例のうち331例（49%）が食事療法、194例（29%）が経口糖尿病薬、146例（22%）がインスリンによる治療を受けていた。糖尿病症例は非糖尿病症例に比較してより高齢で（ 62.2 ± 8.4 才 vs. 60.5 ± 9.5 才 $p < 0.001$ ）、3枝、LMT病変の頻度が高く（ 82% vs. 77% $p = 0.0178$ ）、心不全の既往（ 12% vs. 6.4% $p < 0.001$ ）、下肢閉塞性動脈硬化症を併存する頻度（ 7.2% vs. 2.7% $p < 0.001$ ）がより高率であった。平均バイパス本数は糖尿病症例 2.7 ± 0.8 枝に対し非糖尿病症例 2.6 ± 0.8 枝と糖尿病症例が有意に多く、動脈グラフト使用率（ 75% vs. 62% ）も糖尿病症例で高率となった。

2 糖尿病症例に対する動脈グラフトの有効性

同期間に行ったCABG症例のうち単独CABG症例1918例を対象とし、早期および遠隔成績に強い影響をもたらす維持透析症例35例を除外し、620例について検討した。動脈グラフト使用の有無が手術成績にもたらす影響を上記と同様の方法で検討した。これらの症例を静脈グラフトのみ使用したSVG群165例、動脈グラフトを1枝のみ使用したSA群286例、2枝以上の動脈グラフトを使用したMA群169例の3群に分類して早期成績を比較検討した。ついで各群におけるKaplan-Meier法による遠隔期生存率を求めるとともに、Cox比例ハザードモデルにより遠隔成績に寄与する因子を検討した。各群の平均年齢はSVG群、SA群、MA群それぞれ59歳、64歳、62歳で70歳以上の高齢者の比率は各々8%、27%、15%であった。女性症例の比率は19%、14%、17%、経口糖尿病薬またはインスリンで治療を受けていた症例の比率は各々32%、53%、60%であった。LVEF30%未満の低左心機能症例の比率（7%、7%、6%）、術前血清クレアチニン値 1.5mg/dl 以上の腎機能低下症例

の比率（10%、15%、9%）には各群で差はなかったが、上行大動脈病変を有する症例の頻度は7%、15%、31%で、明らかな差が認められた。これらに対して各々2.4枝、2.7枝、3.1枝のバイパスを行った。SA群は98%の症例で内胸動脈（ITA）のみを使用していた。MA群では全例でITAを使用し、11例（7%）で両側ITAを153例（91%）で胃大網動脈、27例（16%）で撓骨骨動脈を使用していた。

III 研究成果

1 糖尿病の手術成績に及ぼす影響

早期死亡も含む入院死亡は糖尿病症例 2.5%、非糖尿病症例 1.9%と有意の差は認められなかった。むしろ周術期心筋梗塞の発生頻度は近年の症例が多い糖尿病症例に低率であった。縦隔炎の発生頻度も両群間に差はなかったが、慢性透析症例を除く術後新たに透析を必要とした症例の頻度は糖尿病症例で高率となった。このように早期成績では両群間にほとんど差はないものの、遠隔成績は糖尿病症例で不良であった。Kaplan-Meier法にて算出した非心臓死も含む遠隔生存率は、10年で糖尿病症例 72.8%に対して非糖尿病症例 78.2%、15年で各々58.8%、69.9%と有意の差が認められた。Cox比例ハザードモデルによる検討では、糖尿病の併存はハザード比 1.3061（95%CI 1.0407-1.6391）で有意の予後因子となった。一方、新たな心筋梗塞、PCI、再手術、心不全を心事故とした心事故非発生率は糖尿病症例と非糖尿病症例との間には明らかな差はなかった。

2 糖尿病症例における動脈グラフトの有効性

病院死亡はSVG群2例（1.2%）、SA群5例（1.8%）、MA群3例（1.8%）で早期成績では各群に差はなかった。また術後合併症の発症頻度は各群各々LOS（3.0%、3.1%、3.6%）、周術期心筋梗塞（18%、2.1%、0）、術後脳梗塞（1.8%、0.3%、1.1%）で明らかな差はなく、糖尿病症例で発生が危惧された縦隔炎もSA群に1例（0.3%）認められたのみであった。遠隔期生存率はSVG群、SA群、MA群でそれぞれ5年（87.4±2.9%、87.7±2.2%、95.3±2.3%）、10年（70.8±3.9%、78.1±3.4%、95.3±2.3%）となり、3群間で明らかな差が認められた。Cox比例ハザードモデルにおけるリスク比では腎機能低下（2.507 1.511-4.159）、糖尿病薬剤治療の有無（1.637 1.095-2.448）、上行大動脈病変（1.915 1.068-3.438）が有意の予後因子となった。SVG群に対してSA群ではリスク比 0.6568（0.4187-1.030）と有意の差とはならず、MA群でのみ有意となった（0.2307 0.0873-0.6097）。

IV 考察

糖尿病症例は非糖尿病症例と比較してより高齢かつ重症であるが、早期成績は遜色の無いものであった。しかしながら、糖尿病症例における遠隔成績は非糖尿病症例と比較して不良であり、糖尿病併存が冠状動脈バイパス術の遠隔成績に影響をもたらすことが明らかとなった。糖尿病症例に対するグラフト選択において、維持透析例を除いた早期成績では明らかな差は認められなかった。一方、遠隔成績では動脈グラフト使用群が有意に良好で、特に多枝動脈グラフトの使用が遠隔予後の改善に寄与するものと思われた。

V 研究成果の発表

1 成瀬好洋、幕内晴朗、小林俊也、林一郎、高山健彦、波房諭補、池田頼信、冠状動脈

- バイパス術の手術成績に対する糖尿病の影響、日本外科学会誌、103 卷(Suppl.)、p221、2002 年
- 2 成瀬好洋、幕内晴朗、小林俊也、林一郎、高山健彦、池田頼信、多枝動脈グラフトは遠隔予後を改善するか？ 日本胸部外科学会誌、50 卷(Suppl.)、p323、2002 年
 - 3 成瀬好洋、小林俊也、林一郎、高山健彦、池田頼信、幕内晴朗、糖尿病症例に対する冠状動脈バイパス術のグラフト選択、日本外科学会誌、104 卷(Suppl.)、p488、2003 年