

糖尿病患者における長期予後を見据えた虚血性心疾患治療の update

中村 元, 宮崎 俊一

Nakamura H, Miyazaki S: Current therapy on long-term prognosis in the diabetic patients with ischemic heart disease. J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 224-227

I. はじめに

太平洋戦争後に欧米型の食生活習慣や生活様式が広まった結果, わが国における虚血性心疾患の原因として糖尿病の占める割合は大きくなってきた。実際, 厚生労働省の報告によると, 平成9年に糖尿病の可能性を否定できない人が1370万人であったのが, 平成14年の報告では1620万人とわずか5年間で急激に増加している。糖尿病は虚血性心疾患の危険因子として重要であるだけでなく, 長期予後の規定因子としても重要である。また, 糖尿病合併虚血性心疾患では多枝病変例が多く, 冠血行再建術の選択においては糖尿病合併の有無も考慮すべき要因の一つである。例えばBARI(Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)試験¹⁾やARTS(Arterial Revascularization Therapies Study)試験²⁾のように, 糖尿病例においてはPOBA(plain old balloon angioplasty)やベアメタルステント(bare metal stent; BMS)留置例よりも冠動脈バイパス術(coronary artery bypass graft surgery; CABG)施行例のほうが予後が良好であるという報告もある。しかし, 近年の薬物溶出性ステント(drug eluting stent; DES)の出現により, 糖尿病を合併した虚血性心疾患に対する治療に新たな展開も加わってきた。また, 糖尿病自体に対する薬物療法でも心血管事故抑制効果の報告も出てきており, 長期予後を考えるうえで重要な治療の選択肢となり得ると思われる。本稿では, 糖尿病を合併した虚血性心疾患の長期予後を見据えた最近の治療について述べる。

II. 冠血行再建術の up to date : DES を中心に

わが国でも平成14年よりSirolimus-eluting stent, 平成19年よりPaclitaxel-eluting stentといったDESが使用できるようになり, 糖尿病患者の冠血行再建に新たな選択肢が加わった。その有用性を示すものにSIRIUS試験³⁾, TAXUS-IV試験⁴⁾がある。SIRIUS試験は冠動脈径2.5 mm~3.5 mmで病変長30 mmまでを対象とし, Sirolimus-

eluting stent と BMS の成績を比較したものである。サブグループ解析では糖尿病患者において9カ月後におけるtarget lesion revascularization (TLR)をBMS群22.3%, DES群6.9%と有意に低下させた⁵⁾。またmajor adverse cardiac event (MACE)においてもBMS群25%, DES群9.2%と有意に低下させた(図1)。TAXUS-IV試験は冠動脈径2.5 mm~3.75 mmで病変長10~28 mmを対象とし, Paclitaxel-eluting stent と BMS の成績を比較したものである。サブグループ解析では糖尿病患者において12カ月後におけるTLRをBMS群20.9%, DES群7.4%と有意に低下させた⁶⁾。また, MACEにおいてもBMS群27.7%, DES群15.6%と有意に低下させたが, インスリン使用例に限って検討するとDES群においてMACE発生率は低い傾向にあったが有意な差はなかった(図2)。単純な冠動脈病変におけるDESの有用性は様々な大規模臨床試験で証明されたが, 糖尿病における病変はびまん性病変, 石灰化病変, 小血管病変, 末梢病変といった複雑な形態である場合が多く, RESERCH試験⁷⁾では糖尿病患者におけるDESの効果はまだ十分でないことも示されている。びまん性病変, 石灰化病変では, しばしば病変へのdeliveryや十分なステント拡張が得られずDES留置が困難となる。こういった場合, DESのコーティングを保ったまま留置するためにロータブレードによる前処置が有用かもしれない。小血管病変に対するDESの成績は, SIRIUS試験(糖尿病症例26%)では2.5 mm未満の血管であっても再狭窄率はBMS群22.3%, DES群6.6%と有意に低く, またSVELTE試験⁸⁾(糖尿病症例26.7%)でもDESの再狭窄率はin stent 3.2%, in lesion 6.3%と良好である。このようにDESを使用することで, 糖尿病患者においても再狭窄は非糖尿病患者と同等のレベルになってきたように思われる。しかしながら, DESの晩期における冠動脈血栓症の問題もあり, BMSと比しての長期予後改善に関しては未だ結論が出ておらず, 今後十分に検討していく必要がある。

糖尿病患者では多枝病変例が多く, 特に3枝病変例に対してはCABGを施行することが多い。その根拠として, BARI試験やARTS試験での糖尿病症例における長期予後

近畿大学医学部内科学教室循環器内科部門(〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2)

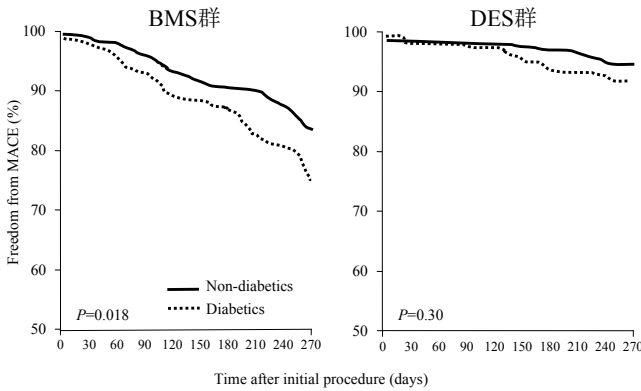


図1 DES群において9カ月後のMACE回避率は糖尿病例非糖尿病例の間に有意差は見出せなかった。

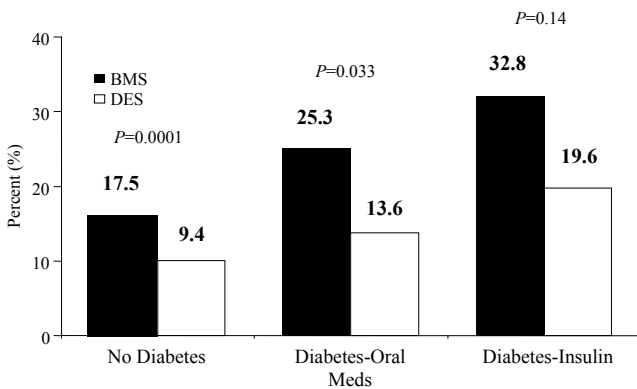


図2 12カ月後のMACE発生率は非糖尿病例、糖尿病例(内服治療群)においてDES群で有意に抑制されたが、糖尿病例(インスリン治療群)では有意差は見出せなかった。

がインターベンション治療よりもCABG施行例のほうが優っていたことが挙げられる。しかし、実際の臨床現場では、患者の年齢、併存疾患の有無、解剖学的特徴、心機能の程度、血行再建に要するコストの問題、QOL改善における有用性などを考慮して冠血行再建術の方法を決めているのが現状であり、糖尿病を合併しているということのみで適応決定しているわけではない。DESの長期予後改善効果を検討したARTS-II試験の報告では、DES群は1年後のMACE回避率においてCABG群と同等かまたは良好な結果であった⁹⁾。今後、多枝病変例においてもDESを用いたインターベンション治療が第一選択となる可能性を示唆するデータである。ただし、BMS時代の経験から糖尿病合併例に対するDESの長期予後改善効果についてはさらなる検討が必要と思われる。一方、糖尿病合併虚血性心疾患のend-stageともいべき枯れ枝状の冠動脈造影像を示す極端な重症例に対しては、再生医療を含む画期的治療が必要と思われるが、現時点では予防医学が唯一の対応ではないだろうか。

III. 薬物療法の up to date : 予防医学の重要性

前項で述べたように、糖尿病患者における虚血性心疾患の治療はDESの出現により選択肢が増えた。しかし、TAXUS-IV試験が示すようにインスリン使用例のような重度の糖尿病患者においては満足に行く結果は得られていない。また、冠血行再建術は冠動脈狭窄に対する対策であり、動脈硬化性変化そのものに対する治療ではない。そこで、一次予防、二次予防の観点から薬物療法の有効性について述べる。

DECODE研究¹⁰⁾では糖尿病患者の心事故発生には空腹時血糖ではなく食後血糖のほうが強く関与していると報告している。また、STOP-NIDDM試験¹¹⁾では耐糖能異常を有する患者にアカルボースを投与することにより、糖尿病への進展を抑制し、心血管系イベント(特に心筋梗塞)発生を有意に抑制したと報告している。最近では、心筋梗塞既往のある糖尿病患者にピオグリタゾン投与することによる二次予防効果を検討したPROactive試験の結果が報告された¹²⁾。このサブグループ解析によると、ピオグリタゾン投与群において新たな心筋梗塞の発症を有意に抑制(図3)し、有用性が示唆された。前述したように、DESは糖尿病例においても再狭窄を抑制するが、動脈硬化そのものを治療しているわけではない。つまりDESが新規病変を抑制することはない。したがって糖尿病合併冠動脈疾患患者の長期予後を改善させるためには薬物などによる新規冠動脈病変の抑制は必須である。現在、われわれは初期糖尿病を合併した器質的冠動脈疾患例を対象として食後高血糖は正薬であるα-glucosidase inhibitorとグリニド系薬物による二次予防効果を検討する前向き無作為割り付け試験を進行中である(DIANA: DIAbetes and diffuse coronary Narrowing Analysis: DIANA研究)。本研究は国立循環器病センターを中心とした多施設協同試験であり、症例登録は終了しており平成20年2月頃には結果が出る予定である。

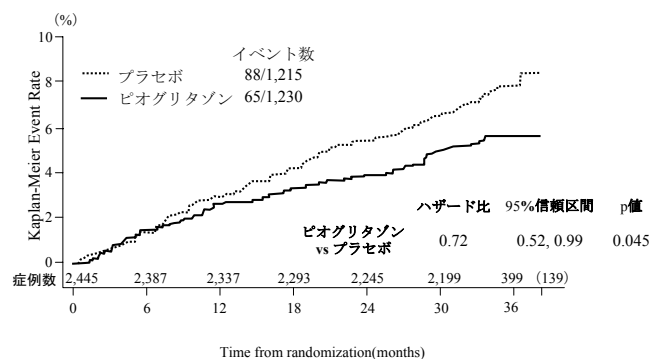


図3 ピオグリタゾン群はプラセボ群に比して、36カ月間の観察期間における心筋梗塞発症リスクを28%減少させた。

IV. 糖尿病に合併した動脈硬化促進因子を管理する重要性

1. 脂質管理

平成 19 年, わが国における動脈硬化性疾患予防ガイドライン¹³⁾ が5年ぶりに改訂された。ここでは糖尿病の有無は動脈硬化性疾患の一次予防において高リスク群に分類され, 厳格な脂質管理(LDL コレステロール 120 未満, HDL コレステロール 40 以上, トリグリセライド 150 未満)が必要とされている。また, 最近では, 網膜症, 微量アルブミン尿, 高血圧, 喫煙のいずれか一つ以上を合併した糖尿病患者を対象としたアトルバスタチンによる心血管疾患の一次予防効果を検討した CARDS 試験が発表された¹⁴⁾。LDL コレステロール値がそれほど高くない(平均 117 mg/dl)糖尿病患者にアトルバスタチンを投与することにより LDL コレステロール値は 40%低下し, 心血管イベントの発生については 37%の有意なリスク低下が認められた。糖尿病患者における厳格な LDL コレステロールのコントロールの重要性を示唆する結果である。さらに FIELD 試験では, 糖尿病に合併した高トリグリセライド血症および低 HDL コレステロール血症に対し, フェノフィブラートを投与することにより, 心血管イベントに対する一次予防効果が報告されている¹⁵⁾。

2. 血圧管理

高血圧を合併した糖尿病患者はハイリスクであり, 血圧管理により心血管系疾患が減少することは UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)¹⁶⁾ などの大規模臨床試験の結果からすでに広く認識されている。わが国の「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」(JDS2004)¹⁷⁾ や高血圧治療ガイドライン(JSH2004)¹⁸⁾ では糖尿病は高リスク群に分類され, 降圧目標を 130/80 mmHg 未満としている。一般論として糖尿病患者における第一選択薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬, 長時間作用型カルシウム拮抗薬とされているが, 糖尿病合併虚血性心疾患での血圧管理ではβ遮断薬が有用であり, 第一選択として良い。

3. 肥満の管理

近年, メタボリック症候群の概念が提唱され, 一般にも広く知られるようになった。同症候群はインスリン抵抗性, 肥満を基礎として糖代謝異常, 高血圧, トリグリセリドおよび HDL コレステロール異常など動脈硬化促進因子 3 項目のうち 2 項目以上を満たすものと規定されている。虚血性心疾患の発症リスクを低下させるためには動脈硬化促進因子のコントロールに薬物が重要なのは上記の通りであるが, それに先立っての食事療法, 運動療法による肥満, 血糖, 血圧の管理が必要であることはいままでのない。

以上のように糖尿病に合併した冠危険因子の管理は重要であり, わが国でも高血圧もしくは脂質異常を合併した糖尿病患者を対象とした糖尿病予防対策研究(Japan Diabe-

tes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular disease : J-DOIT3)がスタートした。この研究は糖尿病, 血圧, 脂質異常を厳格にコントロール(HbA_{1c} 5.8%未満, 血圧 120/75 未満, LDL コレステロール 80 未満, 虚血性心疾患のある場合は 70 未満, HDL コレステロール 40 以上, トリグリセリド 120 未満, body mass index 22 以下)することによって血管合併症の発症, 進展抑制に優れることを検証するものであり結果が待たれる。

V. おわりに

糖尿病患者における虚血性心疾患の治療について長期予後の観点から概説した。虚血性心疾患の長期予後を改善するためには冠血行再建術だけではなく, 様々な薬物あるいは食事療法, 運動療法を含めた予防医学的な立場からの介入が重要であり, まさしく integrated medicine が重要な病態といえる。

文 献

- 1) The BARI Investigators: Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1122-1129
- 2) Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MCM, Franssen GMP, Nielsen TT, Paulsen PK, Gomes RS, de Queiroz e Melo JMG, dos Santos Neves JPM, Lindeboom W, Backx B on behalf of the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators: Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; **109**: 1114-1120
- 3) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, for the SIRIUS Investigators: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1315-1323
- 4) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME, for the TAXUS-IV Investigators: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; **350**: 221-231
- 5) Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, Simonton CA, Keim E, Wang P, Kuntz RE, Moses JW: Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients. *Circulation* 2004; **109**: 2273-2278
- 6) Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, Russell ME, Ellis SG, Mehran R, Stone GW, for the TAXUS-IV Investigators: Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus. The TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1172-1179
- 7) Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K,

- Daemen J, Liu TKK, McFadden E, Sianos G, Hofma SH, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter PJ: Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “Real World”: The rapamycin-eluting stent evaluated at rotterdam cardiology hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; **109**: 190–195
- 8) Meier B, Sousa E, Guagliumi G, Van den Branden F, Grenadier E, Windecker S, te Riele H, Voudris V, Eltchaninoff H, Lindvall B, Snead D, Talen A, for the SVELTE study: Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J* 2006; **151**: 1019.e1-1019.e7
 - 9) Valgimigli M, Dawkins K, Macaya C, de Bruyne B, Teiger E, Fajadet J, Gert R, De Servi S, Ramondo A, Wittebols K, Stoll HP, Rademaker TAM, Serruys PW: Impact of stable versus unstable coronary artery disease on 1-year outcome in elective patients undergoing multivessel revascularization with sirolimus-eluting stents: a subanalysis of the ARTS II trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 431–441
 - 10) The DECODE study group on behalf of the Europe an Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; **354**: 617–621
 - 11) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose: treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; **290**: 486–494
 - 12) Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM: The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) study. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1772–1780
 - 13) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版
 - 14) Colhoun HM, Betteridge, DJ Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 685–696
 - 15) The FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1849–1861
 - 16) UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; **317**: 703–713
 - 17) 日本糖尿病学会：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン，南江堂，2004
 - 18) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン，ライフサイエンス出版，2004