

なぜ血糖強化コントロールをしても大血管障害は減らないのか： 冠動脈侵襲的治療医が ACCORD, ADVANCE を読み解く

土手 慶五, 加藤 雅也, 長沼 亨, 佐々木正太, 上田健太郎

Dote K, Katoh M, Naganuma T, Sasaki S, Ueda K: **Ineffectiveness of intensive glysemic control in the ACCORD and ADVANCE trials for the prevention of major vascular events: a comment from an interventional cardiologist.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 239-246

I. はじめに

糖尿病の冠動脈には、急性冠症候群(acute coronary syndrome; ACS)と無症候性心筋虚血という二面性がある¹⁾。図1は、2000年に右冠動脈に心筋梗塞を発症し、その8年後に急性心不全を発症した例で、2000年の時点で左前下行枝はすでに無症候性にびまん性90%狭窄が完成している。そのびまん性の狭窄は8年間何の支障もなく経過したことが重大である。すなわち、2000年の心筋梗塞と8年後の心不全、そして8年間全く変化なく、びまん性の90%狭窄であった無症候性虚血、そのいずれかをどのように観察するかで、大規模臨床試験の結果は大きく変わってくる。

血糖強化コントロールの大規模試験である ACCORD²⁾, ADVANCE³⁾ のいずれにおいても、一次エンドポイントは、死亡、非致死的心筋梗塞である。心不全、冠動脈に対する侵襲的治療は二次ポイントになっている。結論を先にいえば、心筋梗塞と、無症候性心筋虚血から心不全にいたった状態、この二つの合併症としての出現時期はかなり異なる。急性心筋梗塞が先で、その数年から十数年後に発症するのが心不全である。もちろん、図2のごとく、全く急性冠症候群を経過せずにいきなり心不全を発症し、冠動脈造影を試行してビックリという症例も多い。発現時期が異なる合併症を、4~5年の期間観察するのは、思春期のにきびと、壮年期の白髪を同時に観察するようなものといっては過激すぎるか。

冠動脈インターベンションナリストは長年の経験から、冠動脈造影所見をみて、その症例の危険因子がわかるという逆説的な観察眼を身につけている⁴⁾。いわゆる、チリチリ糖尿病血管という所見である。ステントを植えるにしてもバイパスを繋ぐにしても血管が細くて大変だなという冠動脈である。このチリチリ血管が心筋梗塞を起こさないとい

う事実も経験的に知っている。

大規模臨床試験で、血糖を厳格にコントロールしても、大血管障害は抑制できないというエビデンスが示され話題を呼んでいる。誤解をおそれずに大胆に主張させていただくが、急性心筋梗塞を年間100例以上治療しているような病院の医師なら、そんなこと今更何を？という印象を持つのではないだろうか。糖尿病単独では、急性冠症候群心事故の危険因子とならないとする意見⁵⁾を冠動脈侵襲的治療医は納得している。

本稿では、糖尿病の病歴が10年を超え、血糖強化コントロールが困難となった症例では、血糖に厳格に介入しても、大血管(冠動脈)事故を減少させない理由を、糖尿病専門医に容易かつ簡略に理解を深めていただくにはどう説明すればよいか腐心した。自分ならこう説明する、それは推論で言い過ぎだと、自分流の論説、反論を想起しながら拝読いただければ幸甚である。

II. 大規模臨床試験で対象となった糖尿病大血管障害

誤解を招く表現であるが、循環器専門医が診療している糖尿病症例と、糖尿病専門医のそれとは糖尿病が違う(表1)。A1Cの値が違う。インシュリンが導入されている症例の頻度、病歴の長さが違う。

当院の急性冠症候群のうち3割が糖尿病と診断される。その急性冠症候群合併糖尿病の平均A1Cは6.9であった。検診で糖尿の気があるから気をつけましょうといわれていた症例がほとんどで、インシュリン自己注射を施行されている症例はほとんどない。一方同じ期間に、当院内内分泌代謝科に教育入院した糖尿病症例のそれは10.1であった。不思議なことに、教育入院から、冠動脈精査に至る症例は少なく、またACSの既往の頻度も少ない。大規模臨床試験のA1Cについてみると、ACCORDでは8.2、ADVANCEでは7.1、VATSでは9.1で、糖尿病罹病歴は8~10年である。さらにインシュリン治療が介入前に24~55%で施行されていた⁶⁾。大規模臨床試験の対象は、病歴が長く、どちらかといえば、急性冠症候群合併糖尿病よりも糖尿病教

広島市立安佐市民病院循環器内科(〒731-0293 広島市安佐北区可部南2-1-1)

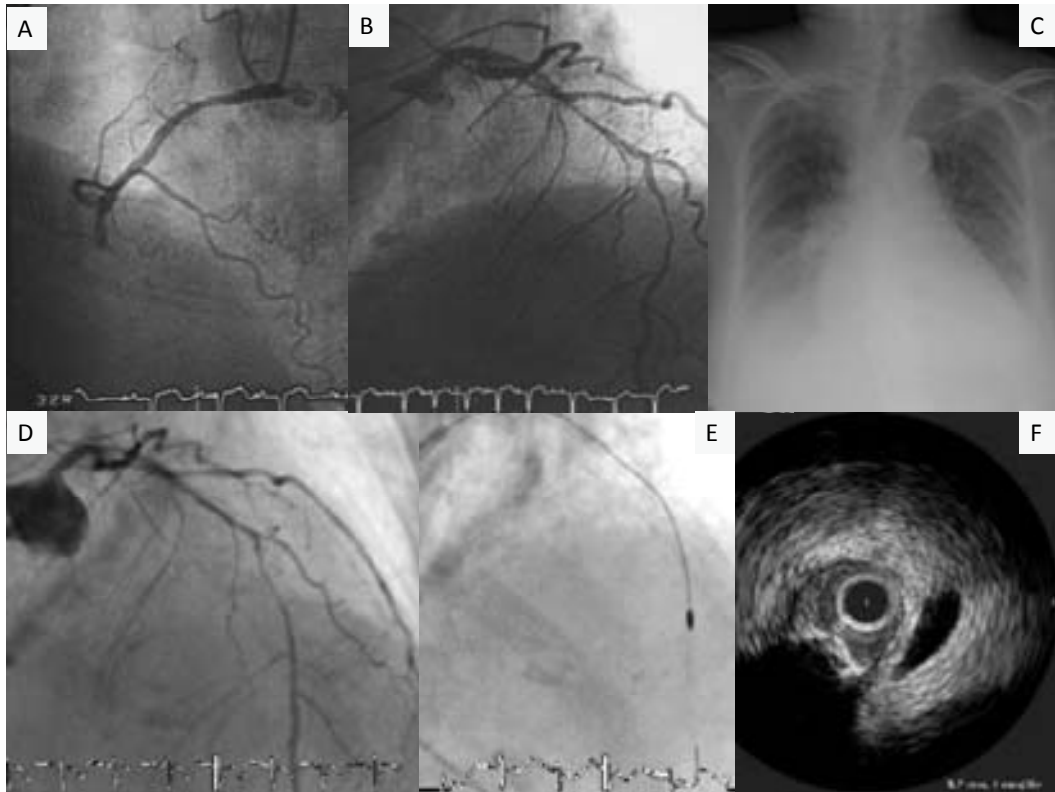


図1 急性心筋梗塞を発症した8年後に心不全を発症した糖尿病
 2000年に右冠動脈を責任病変とする心筋梗塞を発症(A)。そのときに、LADにもびまん性の90%狭窄を末梢まで認めた。内科的に治療し、2008年に肺水腫(C)を発症。右冠動脈は開存しており、LADも同様に90%狭窄を認めた。2008年の時には、薬剤溶出性ステントを得ていたため、ロータブレーターを使用した。IVUSでの責任病変の血管径は2.5 mmしかなく、きわめて細い血管であった。

表1 同じ時期に、急性心筋梗塞で循環器内科に入院した糖尿病と、代謝内科に教育入院した糖尿病の背景の相違

	ACS発症して緊急入院(循環器科)	糖尿病教育入院(内分泌代謝科)	
N	121	68	
年齢	65.9±10.4 歳	67.7±11.0 歳	NS
男性 (%)	72%	63%	NS
高血圧	72%	53%	p<0.05
喫煙歴	67%	43%	P<0.05
TCHO(mg/dl)	194.4±35.1	195.9±47.7	NS
TG(mg/dl)	128.6±49.2	132.1±53.5	NS
HDL(mg/dl)	46.4±12.8	56.3±18.5	p<0.001
LDL(mg/dl)	125.7±31.5	122.0±39.3	NS
FBS(mg/dl)	125.1±39.8	171.8±53.5	p<0.001
A1C	6.8±1.3	10.0±2.0	p<0.001
HOMA-R	3.3±2.5	2.0±1.3	p<0.001
インシュリン自己注射	7%	32%	p<0.01
冠動脈侵襲的治療	100%	5%	p<0.001

育入院のプロファイルに近似する。

糖尿病専門医は厳格な血糖コントロールの効果が糖尿病

歴が6年以内の症例に限って認められたことから早期に介入することが重要であるとしている。糖尿病歴が浅く、肥満の関与したメタボリックな糖尿病に介入してこそ大血管障害は予防できることを指摘している⁶⁾。まさにADVANCEしてしまった症例に介入しても、大血管障害の予防はできない。急性冠症候群の粥腫はニキビにたとえられることが多いが、壮年期の美容はにきび予防ではなく、あばたを隠すエステにこそ効果があるが、そのことと確かによく似た現象といえる。

それでは、糖尿病冠動脈は一体どのようにADVANCEするのであろうか。

III. 心筋梗塞を発症する冠動脈の条件

造影上の狭窄度が25~50%くらいの狭窄が、急性冠症候群に進展することはよく知られており、その説明として、冠動脈造影は影をみており血管の壁を観察していない、造影上の狭窄度が軽くみえても実際の狭窄は高度である。狭窄度でなく、何がどのように高度なのかがわかってきた。冠動脈が太くなって(expansion)、太いが故に多量の柔らかい粥腫が形成されている。冠動脈のステントサイズは一般的に2.5 mmから4.0 mmであるが、急性冠症候群では2.5 mmのサイズを使用することはまずない。一方、

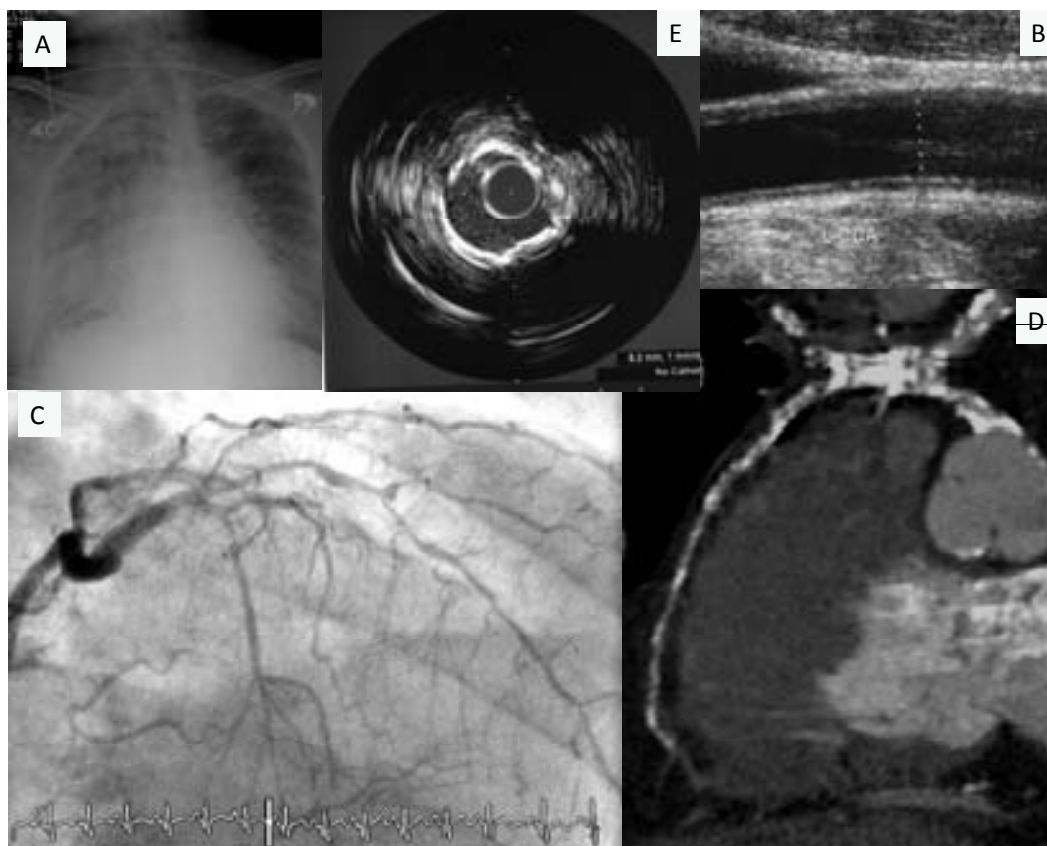


図2 最初の症状が心不全であった重症無症候性糖尿病病変 CTでは末梢まで石灰化が観察される。IVUSでは全周性の石灰化を観察し、こういった症例では、IMTの肥厚を強く認める。

糖尿病の無症候性虚血の場合には2.5 mmが多用される。急性冠症候群の血管が太いことは用いられるステントのサイズで、経験的に理解されている。

当院では、心筋梗塞の責任病変に局所的に血栓溶解療法(pulse infusion thrombolysis)を施行し十分に血栓を溶解してから梗塞責任病変をIVUSで観察している。血管の太さを表すEEM(外弾性板がよくみえるので、その部位を血管の外周と定義し表した血管の断面積)と、血栓溶解療法後の血管内腔を表すCSAの関係を見た(図3)。急性冠症候群で粥腫の崩壊像が明瞭に観察されるような症例の責任病変部位でのEEMは15 mm²以上であった。血栓をしっかり溶解させると、ほとんどの症例で2 mm²以上の内腔が得られた。一方、無症候性心筋虚血あるいは心不全でロータブレーターを施行せざるをえなかった糖尿病冠動脈のEEMは10 mm²以下であった。この血管の太さのイメージを持たないと狭窄を理解できない。イメージ作りのためにシミュレーションしてみる(図4)。冠動脈の外径が5 mmあると、冠動脈の太さは約20 mm²であり、このくらいの太さの血管が至適梗塞発症血管といえる。心筋梗塞発症血管では血栓溶解後に内腔が直径1.5 mm以上はとれる状態となる。したがって、狭窄度は3.5 mm+5 mm=70%となるが、面積で表す粥腫の量(% plaque burden)は90%とな

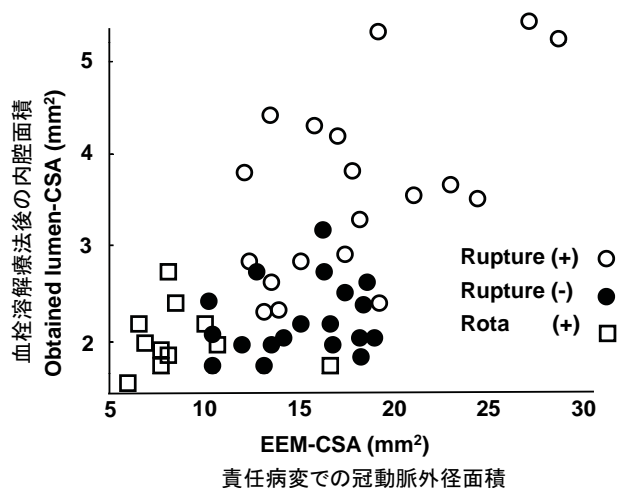


図3 血管断面積と血栓溶解療法後の内腔面積の関係 粥腫の破裂(薄い皮膜の破れめ)が観察できた白抜き○ではEEMは15 mm²以上であり、20 mm²を超えてくる症例が半数である。糖尿病無症候性心筋虚血で、左前下行枝にロータブレーターを用いた症例では、EEMは10 mm²以下の症例がほとんどであり、ステントは2.5 mmを選ぶ理由が理解できる。

る。一方、外径が直径3 mmであるとEEMは10 mm²以下となる。粥腫崩壊像が明瞭に観察されるためには、EEMは15 mm²は必要であり、心筋梗塞を粥腫崩壊で発症する

$EEM=2.5 \times 2.5 \times 3.14=19.625$ $EEM=2 \times 2 \times 3.14=12.56$ $EEM=1.5 \times 1.5 \times 3.14=7.065$
 $CSA=0.75 \times 0.75 \times 3.14=1.76$ $CSA=0.75 \times 0.75 \times 3.14=1.76$ $CSA=0.75 \times 0.75 \times 3.14=1.76$
 %plaque burden=90% %plaque burden=86% %plaque burden=75%

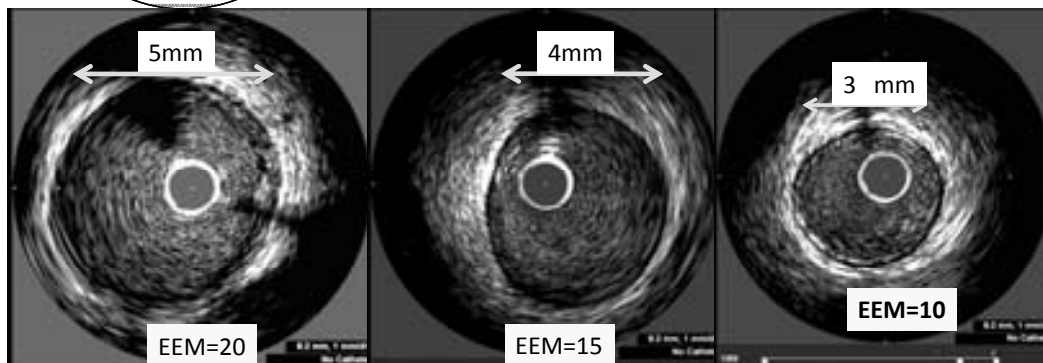
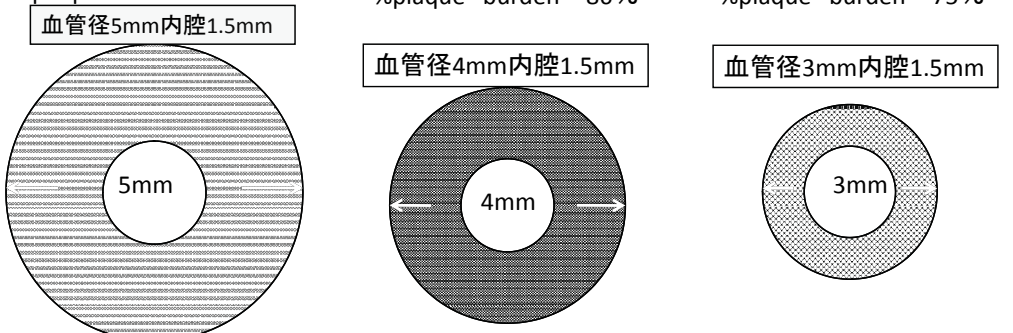


図4 冠動脈の太さをイメージする。直径5mmで血管の面積は約20mm²。その内腔が1.5mmあった場合、粥腫の占める面積は90%となる。血管径が4mmで、EEMは12mm²。血管径が3mmでEEMは7mm²となる。このEEM、血管の太さが、粥腫崩壊を伴った急性冠症候群の必要条件になる。

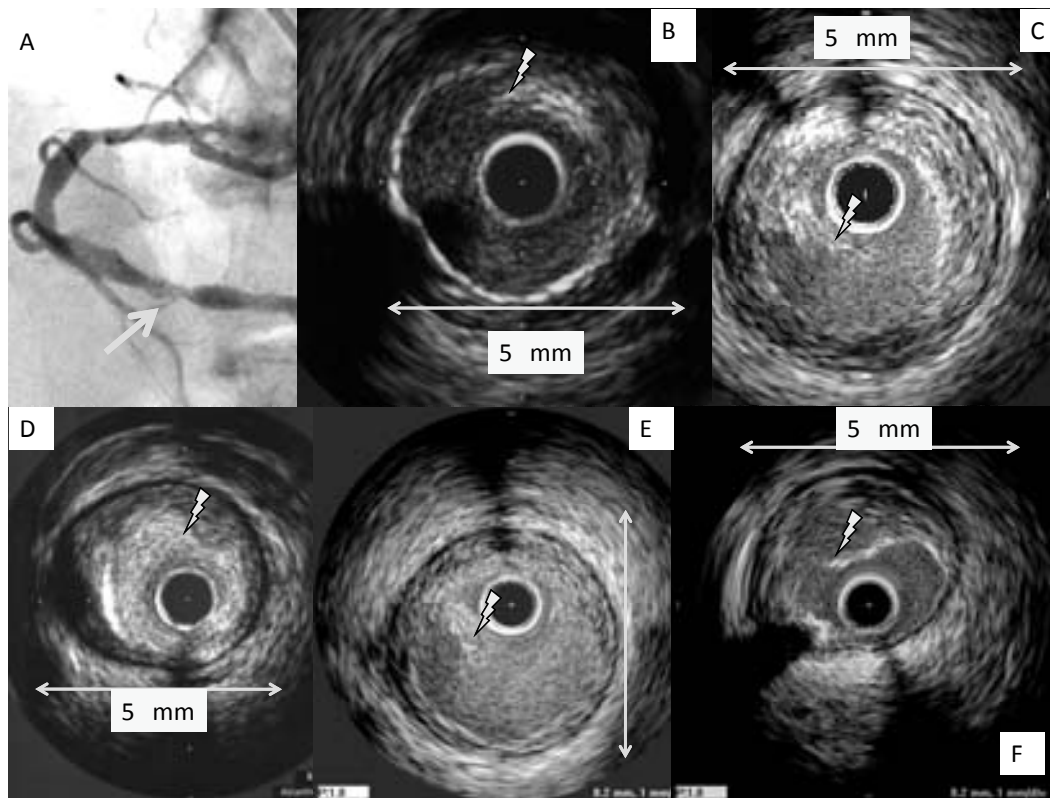


図5 責任病変で血栓溶解剤を噴射すると、Aの矢印のごとく狭窄が現れてくる。その部位を、IVUSで観察すると矢印のごとく、薄い皮膜が破れた部分が観察できる。急性心筋梗塞(C, D, E, F)では、約半分で薄い皮膜の破れめが観察できる。そのほとんどは、血管径が5mm、血管の断面積(EEM)が20mm²以上である。

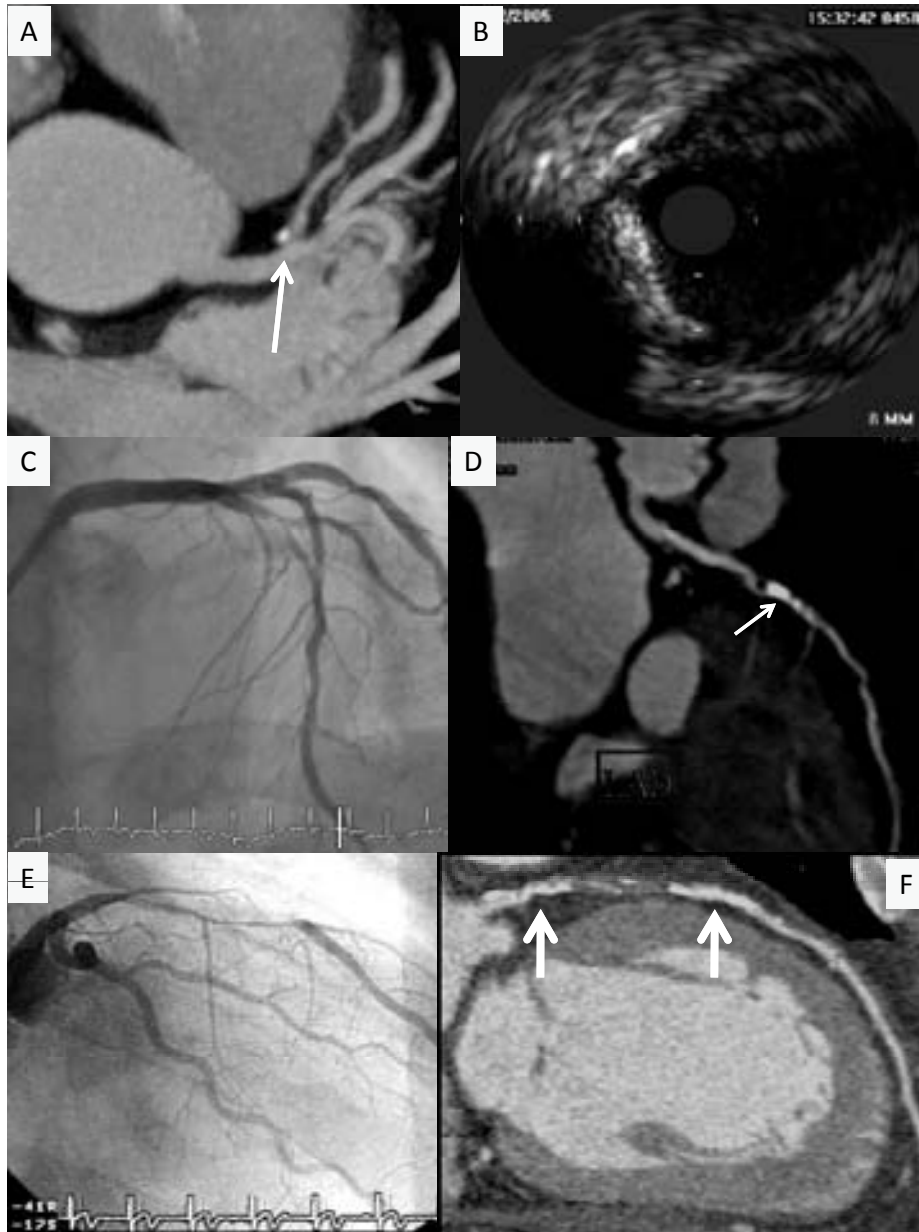


図6 冠動脈石灰化のパターン
Spotty な石灰化(A, B)．狭窄病変に団子状にある比較的強い点状石灰化(C, D)．急性冠症候群でみられたびまん性の石灰化(矢印)に挟まれるようにして存在した責任病変(E, F)．

至適冠動脈外径は 4~5mm といえる(図5)．この粥腫崩壊の観察頻度は OCT という光干渉を利用した画像診断では急性冠症候群の 73%に観察しうる．

冠動脈が太くなる病気は二つある．一つは高血圧であり，一つは家族性高コレステロール血症である．すなわち，糖尿病の初期，または食後高血糖の時期に，肥満とともに前二者のいずれかがからめば，冠動脈は太くなりうる，すなわち，粥腫崩壊を発症しうる形態に成長しうる(expansive remodeling)．従ってメタボリックな糖尿病では，ACS の発症頻度が高くなる⁷⁾．

IV. 冠動脈の石灰化粥腫の炎症の石灰化か， 中膜，外からの石灰化か？

粥腫の崩壊，急性虚血性事件の再発は，その起こった年が一番，危険であり，その危険はアスピリン，スタチンの抗炎症作用である程度予防できることがわかり，atherosclerosis が炎症であることが追認されている．冠動脈硬化が炎症であり，その炎症が治った癒に石灰化が生じることは極めてわかりやすい理屈である．

その炎症の痘痕である石灰化もいろいろなパターンがある(図6)．ACS でよく観察される危険な石灰化は spotty calc である．全周の 90 度以内に軽くある．大胆にいえ

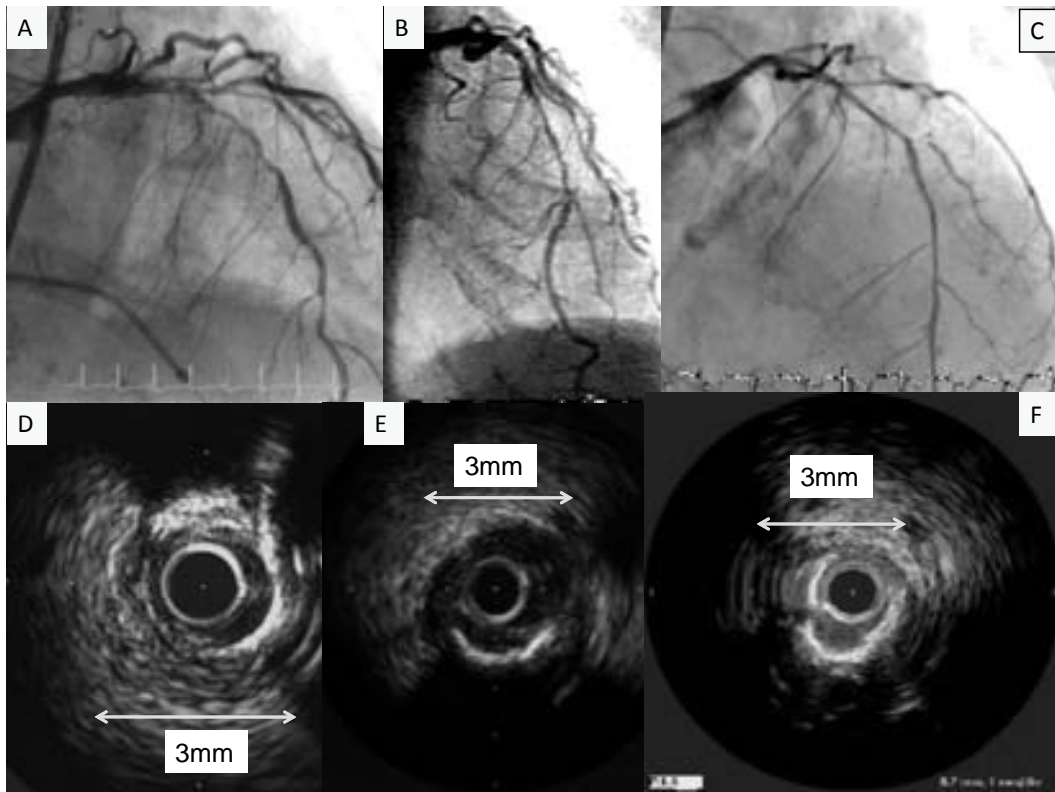


図7 左前下行枝にロータブレーターを使用した血管
 上段は造影，下段はロータブレーターでIVUSの道具が通過するようにした後を観察した像。
 血管径は3mm程度，EEMは10mm²以下である．石灰化は，180度以上におよぶ．

ば，ACSの責任病変は石灰化と石灰化のあいだにある．慢性の労作性狭心症になると，炎症が治まって，90%狭窄が残存した状況であるから，かなり硬い団子状の石灰化がある．この部分で，無理矢理風船を拡張させると血腫ができてしまう．びまん性の石灰化は，すでに硬化しており，薬物による介入でも形態に変化は生じない⁹⁾．

糖尿病に特徴的な石灰化は，図2のごとく末梢まで観察される高度で，びまん性の石灰化である．IVUSで観察すると(図7)，ほとんどが全周性であり，ロータブレーターである程度削らないと，観察するための道具さえ通過しないのが通常である．削っておいてから観察すると，非常に強い石灰化が観察され，もはや，粥腫の崩壊や，びらんが生じる状態ではないことがよくわかる．ステントをわざわざ留置しなくても，すでに自然の石灰化ステントが留置されているような状況である．

この石灰化の解釈がまたやっかいである．透視で見ると石灰化と内腔までは距離があり，石灰化は冠動脈の最外周にあるように見える．また，ガイドワイヤーが石灰化のすぐそばを通過し，石灰化が内腔に接してある場合もある．これを明瞭に識別する画像がない．血管内エコーでは，石灰化があると，その後ろはshadowで全部飛んでしまい，どこまで石灰化があるのかわからなくなる．CTでは石灰化は極めて強調され，白い団子状にしかみえない．

1型糖尿病で特徴的な所見^{10,11)}は，40歳代までに出現する高度な石灰化といわれている．そして，その石灰化は，中膜のいわゆる Mockenberg's 硬化といわれており，粥腫の石灰化とは区別すべきものである．筆者個人は昭和59年から冠動脈治療を経験しているが，50歳未満の1型糖尿病の冠動脈を治療したことは一度もない．また，学会のシンポジウムで，1型糖尿病冠動脈の診断と治療といった企画が多くに関心をよんだことを寡聞にして知らない．そして，糖尿病専門医に会うたびに，どうして，1型の糖尿病冠動脈を治療する機会が少ないかを問うことにしている．1型はHDLが高いとか，他の疾患でなくなってしまうとかの説明を聞くが，納得したことはない．

V. 糖尿病の無症候性心筋虚血の機序は

以上のごとく，急性冠症候群を合併した糖尿病と，無症候性心筋虚血，心不全を合併した糖尿病の臨床像を総括した(表2)．かなり異なる臨床像である．

血管が症候性の粥腫の崩壊を伴う伴わないの如何にかかわらず，炎症が治癒すると血管は収縮して小さくなる(constrictive remodeling)．では糖尿病の血管も病初期には太くなって，粥腫がたまって，それが運よく無症候性に破綻して，治癒して治ったなれの果えと考えるべきであろうか¹²⁾？そして，知覚障害があるために胸痛を感じな

表2 急性冠症候群を発症した糖尿病患者と無症候性心筋虚血を診断された糖尿病の相違

	ACSで表現	無症候性虚血で表現
危険因子	高血圧, 脂質代謝異常	糖尿病
IVUS 所見	expansive, eccentric 太さ 5 mm	constrictive, concentric 太さ 3 mm
石灰化	中枢部のみ 90 度以内 spotty	180 度以上, かつ末梢まで
用いられる stent	3 mm 以上	2.5 mm で 25 mm 以上の長さ
糖尿病の罹病歴	5 年以内	10 年以上
A1C	7.0 以下	8.0 以上
造影所見	太い	細い
末梢病変	ない	チリチリ
IMT の肥厚	20% 程度に観察されるのみ	大半に観察される
頸動脈の石灰化粥腫	ほとんど観察されない	頻繁に観察される
臨床上の合併症	心房細動, 睡眠時無呼吸, 心不全	網膜症, 腎症, ASO, 心不全

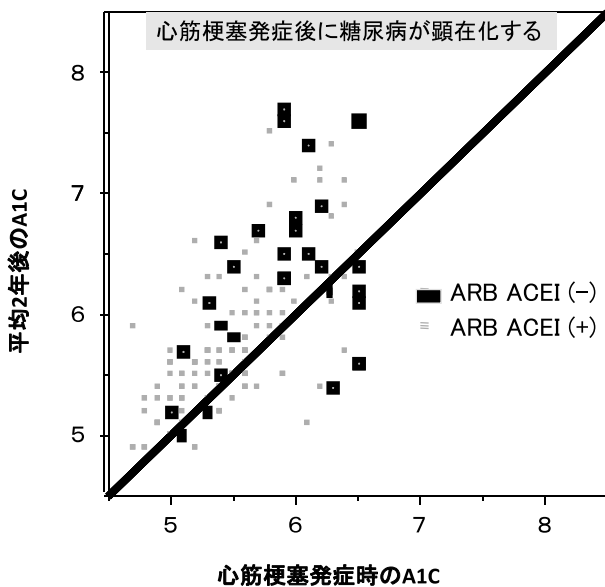


図8 急性心筋梗塞発症後2年後のA1Cの推移

かったためであるのだろうか？筆者はそうではないと考える。末梢の病変は糖尿病に特徴的であり、炎症が活動期には太く、炎症の治癒期には細くなるという理屈では説明がつかない。それだけの粥腫が多量にありながら、一度もACSを発症しなかったというのは運が善いにもほどがあり、幸運だけでは説明がつかないと感じる。糖尿病のチリチリ血管は、急性冠症候群を発症する太さまで成長しえない何かがあり、急性冠症候群を発症しえなかったと推測する。

糖尿病の血管が細く硬く、末梢までチリチリになるのには急性冠症候群の機序とは別のものを考えたい。

VI. 糖尿病の病期と合併症

糖尿病の冠動脈について何もわかっていない¹³⁾。血管が傷害されるイメージには、血管の内腔から傷害され、内皮傷害、単球のとりこみ、マクロファージ貪食という、内腔の血流からの侵蝕が主たるイメージであったが、どうも最

近はそれだけではないようである。血管の外からの侵略、すなわち vasovasorum からの侵略物質の供給、炎症の波及、治癒が考えられている。糖尿病の無症候性のチリチリ血管は、そちらのほうが理解されないと話が進まないのではないかと推測している。

当院で急性心筋梗塞を発症し、入院時のA1Cと2年後のそれを比較してみると(図8)、ほとんどの症例は増悪している。糖尿病を発症して、心筋梗塞を起こすより、心筋梗塞を発症して糖尿病が続発するといった方が妥当である¹⁴⁾。

肥満を伴った糖尿病初期患者は、糖尿病専門医を紹介される前に、冠動脈治療医の前に現れている。

文 献

- 1) 土手慶五, 加藤雅也, 佐々木正太, 長谷川大爾: 無症候性心筋虚血と急性冠症候群. Diabetes frontier 2006; 17: 35-40
- 2) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559
- 3) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572
- 4) 土手慶五, 加藤雅也, 佐々木正太, 上田健太郎: 冠動脈の人相. 治療学 2007; 41: 828-829
- 5) Moreno PR, Fuster V: New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2293-2300
- 6) 門脇 孝: ACCORD 試験から何を学ぶべきか. 日本医事新報 2008; 4395: 16-21
- 7) Kato M, Dote K, Sasaki S, Ueda K, Matsuda O, Nakano Y,

- Naganuma T, Sugiura T: Coronary plaque vulnerability in metabolic syndrome: assessment of carotid artery morphology in acute coronary syndrome. *Circ J* 2007; **71**: 1229–1233
- 8) Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T: Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 933–939
 - 9) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, Sipahi I, Schoenhagen P, Crowe T, Kapadia SR, Hazen SL, Nissen SE: Coronary artery calcification and changes in atheroma burden in response to established medical therapies. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 263–270
 - 10) Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW: Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006; **29**: 2528–2538
 - 11) Retnakaran R, Zinman B: Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and heart. *Lancet* 2008; **371**: 1790–1799
 - 12) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE: Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 255–262
 - 13) Mintz GS: Diabetic coronary artery disease: how little we know and how little intravascular ultrasound has taught us. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 263–265
 - 14) Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F, Marchioli R: Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007; **370**: 667–675