

## 糖尿病を合併する冠動脈疾患例の治療

宮崎 俊一

Miyazaki S: The therapeutic strategy for the diabetic patients with coronary artery disease. J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 254-258

### I. はじめに

糖尿病治療の主たる標的は微小循環障害による神経、腎、網膜合併症を抑制することであり、冠動脈疾患や脳血管疾患といった大血管障害にはあまり注意が払われていなかった傾向がある。このために食餌療法を基盤としてインスリン治療や経口血糖降下薬などでHbA1Cを指標として血糖値をできるだけ低くする治療指針が用いられてきたが、このような治療が冠動脈疾患や脳血管疾患といった大血管障害の発生を防ぐかどうかはこれまで確認されていなかった。一方、1996年にBARI研究が報告されて以来、冠血行再建術の適応において糖尿病の存在が考慮すべき要因のひとつとして認識されるようになった<sup>1)</sup>。この研究では多枝冠動脈疾患例に対して経皮的冠動脈形成術とバイパス術(CABG)を無作為に割り付けて長期予後を解析したところ、全体としては両群に差はないが治療中の糖尿病例のみをサブ解析するとCABG群の方が良好な長期生命予後を示した。つまり糖尿病は冠動脈疾患例に対する治療方針を決めるに当たって重要な要素であると認識すべきことを示した。それではなぜ“治療中の糖尿病”という要素が重要なのであろうか？この疑問について本稿では糖尿病を合併した冠動脈疾患例に対する総合的治療について長期生命予後改善の立場から考えてみる。

### II. 糖尿病を合併した冠動脈疾患例の形態学的特徴

冠動脈造影やPCIをおこなっている専門医の経験として糖尿病を合併した冠動脈疾患例ではびまん性狭窄で全体的に狭小化する症例が多いことが知られている。図1にその典型例と考える左冠動脈の画像を呈示する。本例は左前下行枝(LAD)近位部に75%狭窄があると診断されているが4Fカテーテルから推定されるLAD末梢部の血管径は2mm以下である。このような形態に対してPCIを適用しようとすると最小径(2.5mm)のステントを用いても末梢部位には大きすぎるので内膜解離の発生と急性冠閉塞となることが予想される。あるいは2mm径バルーンにステント

を載せ替えて植え込むなどの特殊な方法でPCIの手技成功を得たとしても“the bigger, the better”仮説により再狭窄率は極めて高いことが予想される<sup>2)</sup>。つまりPCIの初期成功および長期成功を得ることが困難である。本例は結局CABGを適用した(図2)。このように臨床現場ではびまん性の狭小化を呈する症例にはCABGの方がPCIより有利であることが形態学的理由から認識されている。このことが上記BARI研究において治療中の糖尿病においてはCABG群の方が長期予後が良いという結果に結びついているのではないだろうか？

### III. 糖尿病合併冠動脈疾患に対するPCI適用例の長期予後

そこでわれわれは、バルーン単独形成術時代の534症例について対照血管径の大きさが2.5mmよりも小さい場合に“小血管”と定義し、糖尿病または耐糖能異常の有無と併せて4群に分けて長期予後を検討した<sup>3)</sup>。図3に示すように血管径が小で、かつ耐糖能異常を呈するGroup SD(破線)において心事故の発生が最も多かった。一方、糖尿病または耐糖能異常であっても血管径が大きいGroup LDは非糖尿病例と同様の心事故回避曲線を示したが、術後5年前後で心事故が多発して結局はGroup SDと同じ曲線となった。すなわち再狭窄に伴う再度のPCIは糖尿病であっても血管径が大きいGroup LDでは少ないので、手技後数年間は非糖尿病例と同様の予後となる。一方、5年以上の長期予後改善に関して重要なことは糖尿病そのものに関する大血管合併症と思われる。逆にいうと、5年までの予後に関しては糖尿病であっても血管径が大きければ非糖尿病例と同等であるので、必ずしもCABGを適用することはないように思われる。またCABGが糖尿病そのものに対して何らかの治療効果があるとは思えないので、5年以後の予後改善のためには薬物治療や生活習慣是正などの糖尿病対策が重要であることを示唆している。

### IV. 糖尿病を合併した多枝病変例はすべてバイパス術を適用するか？

表1に安定狭心症に対する治療指針を示すが、第4項に

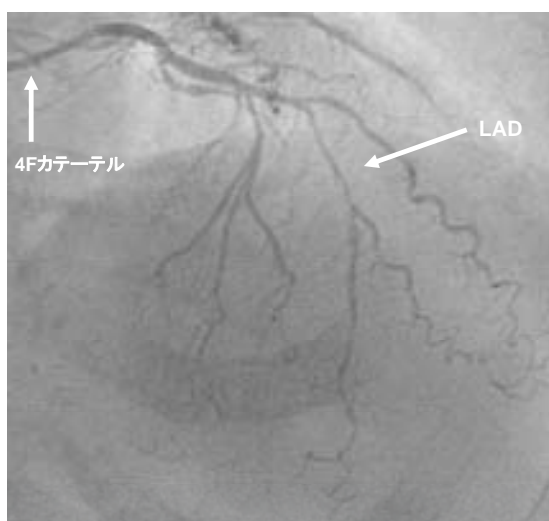


図1 糖尿病を合併した冠動脈疾患例の典型

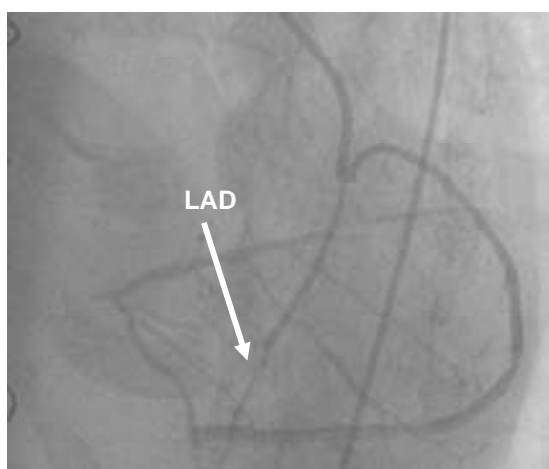


図2 バイパス手術後の冠動脈造影像  
IMAと橈骨動脈を用いてLADを経由して4PDへ吻合している。

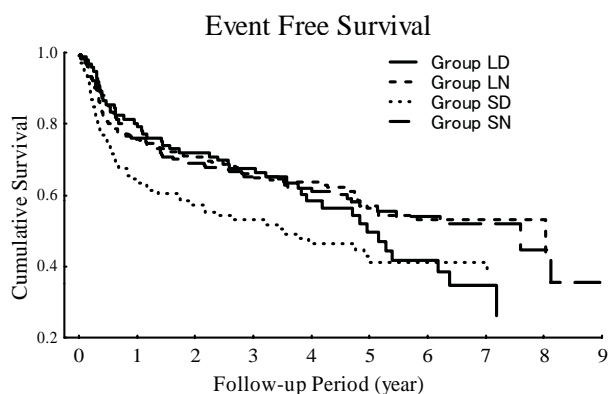


図3 バルーン単独形成術の長期予後  
対照血管径が2.5 mmよりも大きい例をLarge(L)とし、糖尿病または耐糖能異常があるか(Diabetes, D)ないか(Normal, N)で4群に分けて解析した。  
© 2000 The European Society of Cardiology. All rights reserved. Otsuka Y, et al: Abnormal glucose tolerance, not small vessel diameter, is a determinant of long-term prognosis in patients treated with balloon coronary angioplasty. Eur Heart J 21 (21): 1790-1796, Figure 1, 2000

左前下行枝を含む多枝病変で正常心機能例に対して治療中の糖尿病でなければ冠動脈インターベンション(PCI)適応と記載されている<sup>4)</sup>。しかしながら、前項の分析結果では術後4年までの長期予後は血管径が大きければPCI施行例と非糖尿病例とは同等であった。そうすると糖尿病ということだけで多枝病変例に対して一律にCABGを適用することは問題があるように思われる。

そもそも1枝病変例や左前下行枝以外の2枝病変例に対しては冠血行再建術が長期予後を改善するというエビデンスはない。ただし、3枝病変例、低心機能、左主幹部病変などのhigh risk例にはCABGの方が薬物治療よりも生命予後改善が大きいことが主として1980年代におこなわれたCABGに関する大規模研究の結果から認識されている<sup>5,6)</sup>。そして、CABGとPCIの無作為割り付け試験結果の多くは生命予後に差は出していない<sup>1,7-9)</sup>。このような過去のエビデンスを考えると、冠血行再建術の長期生命予後改善効果はすべての冠動脈疾患例に発揮されるものではなく、左主幹部病変、重度の3枝病変、低心機能などの死亡率が高い病態において初めて統計学的有意差が認められる程度の治療効果と認識される。つまり1枝病変例や正常心機能の2枝病変例、3枝病変ではどのような治療をしたとしても死亡率は低いので冠血行再建術の長期生命予後における優位性を統計学的に示すには極めて大きな症例数が必要となるので、これまでの1群当たり数百例規模の研究ではPCIとCABGでは長期生命予後に関しては有意差がないという結果となったと思われる。そうだとすると“治

表1 安定狭心症に対する冠血行再建術適用のガイドライン

1. 左主幹部に有意な狭窄を認める症例に対するCABG適用。(エビデンスレベルA)
2. 3枝病変例に対するCABG適用。特に低心機能例において長期生存に関する有用性が顕著である。(エビデンスレベルA)
3. 左前下行枝近位部の有意狭窄病変を含む2枝病変例で低心機能または非侵襲的検査で虚血陽性所見を示す症例に対するCABG適用。(エビデンスレベルA)
4. 左前下行枝近位部の有意狭窄病変を含む2枝病変例で解剖学的にPCI可能な正常心機能例に対するPCI適応。ただし、治療中の糖尿病例は除く。(エビデンスレベルB)
5. 左前下行枝を含まない1または2枝病変例で非侵襲的検査によって虚血心筋が大きく、かつリスクが大きいことが証明されている症例に対するCABGまたはPCI適用。(エビデンスレベルB)
6. 左前下行枝を含まない1または2枝病変例で一過性の心停止または心室頻拍から蘇生した症例に対するCABG適用。(エビデンスレベルC)
7. PCI既往例で大きな虚血心筋があり、非侵襲的検査でハイリスクと判定された再狭窄例に対するPCIまたはCABG適用。(エビデンスレベルC)
8. 薬物治療不成功例で受け入れ可能な危険度で冠血行再建術を実施可能な症例に対するPCIまたはCABG適用。(エビデンスレベルB)

CABG：冠動脈バイパス術、PCI：経皮的冠動脈形成術

療中の糖尿病であれば”というガイドラインの第4項の意味は“生命予後において high risk であれば”と理解した方がよい。その上で個々の症例においてリスク評価を行い、冠血行再建術適応を決定すべきである。あくまでも BARI 研究結果はバルーン形成術時代におこなわれた無作為試験のサブ解析結果であり、本来多数の糖尿病合併多枝病変例を対象として生命予後を一次エンドポイントとした無作為化大規模研究を実施すべきと思われる。

V. 薬物溶出性ステントの長期生命予後

薬物溶出性ステント (DES) は RAVEL 研究<sup>10)</sup>によって著明な再狭窄抑制効果が証明されて以来世界中に広く普及し、長期予後改善についても期待が持たれていた。しかし、2004年に1年以上経過後の遅発性冠動脈血栓症の4例が報告されて以来<sup>11)</sup>、臨床的有用性について様々な議論が巻き起こっている。いずれにしてもステント治療と CABG に関するこれまでの無作為試験において長期生命予後に差は出していないので<sup>12)</sup>、DES を使用した冠血行再建術でも長期生命予後は CABG と同等であろうと思われる<sup>13)</sup>。むしろ、これらの無作為試験で規定している“長期”は1年から5年程度の期間であり、5年以上の長期における生命予後は冠血行再建術に支配される可能性は少なく、毎日の薬物治療や食餌療法などの影響が大きいと思われる。

なお、再狭窄に伴う再血行再建術頻度は DES の方が従来型ステントよりも少ないので、心事故回避率についても DES と CABG では同様になる可能性がある。

VI. びまん性狭小化における食後高血糖の重要性

さて、前項でも述べたがわれわれは糖尿病合併冠動脈疾患例ではびまん性の狭小化を示すことが多いように感じているが、このことを科学的に証明した論文はなかった。そ

こでわれわれは冠動脈造影像を定量的に解析して上記の経験が事実かどうかを検討した<sup>14)</sup>。まず冠動脈疾患例を対象として 75 g OGTT を用いて厳密に糖尿病または耐糖能異常を診断した。そして冠動脈造影画像をコンピュータに取り込んで各セグメントの中央値を定量的に測定し平均値を算出した (averaged vessel diameter; AVD)。また各セグメントの内腔径 1.5 mm 以下の冠動脈局所を異常狭窄と定義して1枝当たりの平均狭窄病変長を比較した (averaged lesion length; ALL)。この結果図4に示すように AVD は非糖尿病例では他の群よりも大きく、ALL は小であった。すなわち糖尿病合併冠動脈疾患例では血管径は小さく (小血管)、平均狭窄長は長かった (びまん性)。そして、このような小血管病を規定する因子を多変量解析したところ表

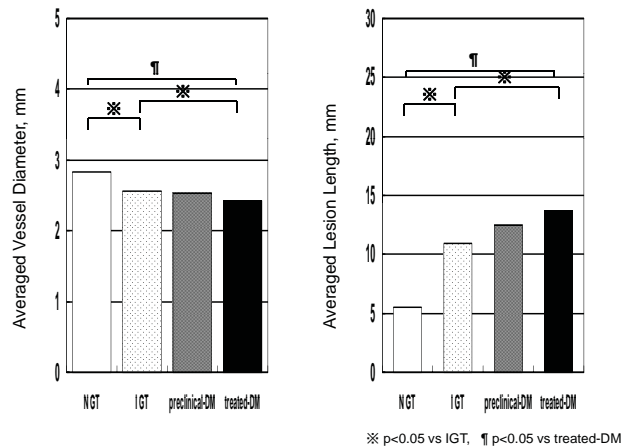


図4 AVDとALLとの群間比較  
 NGT: normal glucose tolerance, IGT: impaired glucose tolerance, preclinical-DM: 75 g OGTT で初めて診断された糖尿病例, treated-DM: 治療中の糖尿病  
 Copyright © 2005 American Diabetes Association Diabetes Care®, Vol. 28, 2005; 2217-2222 Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

表2 小血管 (AVD < 3.0 mm) を規定する因子

	単変量解析		多変量解析	
	Odds ratio (95% C.I.)	p value	Odds ratio (95% C.I.)	p value
Age	1.035 (1.008~1.064)	0.0117	1.028 (0.999~1.056)	0.055
Female	3.293 (1.288~8.419)	0.0128	2.916 (1.118~7.608)	0.0287
Fasting glucose	1.005 (0.995~1.015)	0.3712		
Postprandial glucose	1.008 (1.004~1.013)	0.0007	1.008 (1.003~1.013)	0.0016
HbA1c	1.181 (0.922~1.513)	0.1874		
Total cholesterol	1.001 (0.994~1.009)	0.7682		
HDL cholesterol	1.009 (0.987~1.032)	0.4166		
LDL cholesterol	0.998 (0.990~1.006)	0.6129		
Creatinine	1.145 (1.030~1.273)	0.0125	1.171 (1.031~1.331)	0.0155
Hypertension	0.883 (0.471~1.655)	0.6977		
Smoking habit	0.843 (0.486~1.461)	0.5425		

Copyright © 2005 American Diabetes Association Diabetes Care®, Vol. 28, 2005; 2217-2222 Reprinted with permission from The American Diabetes Association.



2に示すように食後高血糖が最も強力な因子であった。

## VII. 糖尿病を合併した狭心症例の治療

糖尿病を合併した安定冠動脈疾患の治療については、まずガイドラインに基づいた治療戦略に沿って薬物治療、PCIまたはCABGの適応を決定する。ただし、糖尿病であっても対照血管径が十分に大きな症例であれば再狭窄率は非糖尿病例と同等であり、例えば1枝病変に対して糖尿病があるということのみでCABGを適用すべきではない。あくまでも個々の症例について各治療法のrisk-benefitを勘案して適応決定すべきである。

一方、抗動脈硬化治療はすべての狭心症例に対して積極的に実施すべきである。糖尿病例は多くの場合他の冠危険因子にも罹患している症例が多く、スタチン系薬剤やACE阻害薬またはARBなどを適切に投与するとともに血糖コントロールも当然のことながら実施しなくてはならない。われわれは前述の研究において糖尿病を合併した冠動脈狭窄例において狭窄の長さは食後高血糖と関連していることを報告しており<sup>14)</sup>、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬<sup>15,16)</sup>やインスリン抵抗改善薬<sup>17)</sup>などが冠動脈硬化性病変の進展を抑制する可能性があり、少なくとも2次予防薬として有用な薬物治療と思われる。最近ではCOURAGE試験において適切な薬物治療をすればステント治療の有無にかかわらず生命予後は不変であると報告されており<sup>18)</sup>、1990年代以後の抗動脈硬化薬物治療の大きな進歩が従来からの冠血行再建術を主体とした治療体系を変える可能性を示唆している。

## 文 献

- 1) Anonymous: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996; **335**: 217-225
- 2) Kuntz RE, Safian RD, Levine MJ, Reis GJ, Diver DJ, Baim DS: Novel approach to the analysis of restenosis after the use of three new coronary devices. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 1493-1499
- 3) Otsuka Y, Miyazaki S, Okumura H, Yasuda S, Daikoku S, Morii I, Sutani Y, Goto Y, Nonogi H: Abnormal glucose tolerance, not small vessel diameter, is a determinant of long-term prognosis in patients treated with balloon coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2000; **21**: 1790-1796
- 4) Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr: ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 2092-2197
- 5) Anonymous: Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1984; **311**: 1333-1339
- 6) Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Rankin JS, Hlatky MA, Mark DB, Jones RH, Muhlbaier LH, Oldham HN Jr, Pryor DB: The evolution of medical and surgical therapy for coronary artery disease. A 15-year perspective. *JAMA* 1989; **261**: 2077-2086
- 7) Anonymous: Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; **341**: 573-580
- 8) King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ: A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; **331**: 1044-1050
- 9) Anonymous: First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet* 1995; **346**: 1179-1184
- 10) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1773-1780
- 11) McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; **364**: 1519-1521
- 12) Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA; Arterial Revascularization Therapies Study Group: Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1117-1124
- 13) Serruys PW, Lemos PA, Van Hout BA: Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II). *Heart* 2004; **90**: 995-998
- 14) Kataoka Y, Yasuda S, Morii I, Otsuka Y, Kawamura A, Miyazaki S: Quantitative coronary angiographic studies of patients with angina pectoris and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2217-2222
- 15) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group: 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
- 16) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzina D, Rupp M: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis

- of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; **25**: 10–16
- 17) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1279–1289
- 18) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503–1516