

糖尿病を合併した急性心筋梗塞に対する PCI 治療の有効性と限界

片山 敏郎, 岩崎 義博

糖尿病 (DM) は全身の動脈硬化と深い関連を有し, 代表的かつ重要な冠危険因子である。今回我々は primary PCI を施行した DM を合併した急性心筋梗塞 (AMI) 患者の予後検討を行った。対象は発症 12 時間以内に PCI で再灌流療法を施行し得た AMI 患者連続 544 例 (DM 群: 180 例, non-DM 群: 364 例)。両群間で主要合併症や左心機能, 予後を検討した。【結果】DM 群では, 慢性期左室駆出率が有意に不良で ($52 \pm 14\%$ vs $58 \pm 11\%$, $p < 0.001$), 再血行再建術を有意に多く要し (CABG: 8% vs 3% , $p < 0.05$; TVR: 27% vs 17% , $p < 0.05$), 1 年以内の死亡率が有意に高く (12% vs 4% , $p = 0.01$), DM は死亡の独立予測因子となった (odds ratio: 3.0, 95% CI: 1.4-18.9, $p < 0.05$)。【結論】DM 合併 AMI では発症早期に PCI を行っても, 左心機能や生命予後が不良となることがある。その予後を改善するためには機械的再灌流療法のみでなく, 適切な薬物療法や血糖コントロール, 体質改善なども重要であると考えられる。

KEY WORDS: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, percutaneous coronary intervention

Katayama T, Iwasaki Y: Effectiveness and limitation of primary PCI therapy for AMI patients with diabetes mellitus. J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 165-169

I. はじめに

日本における糖尿病 (DM) 患者は増加の一途であり, 厚生労働省発表の国民健康栄養調査によると, 平成 19 年時点での DM 患者は約 890 万人で, 平成 23 年現在では約 1 千万人と推定されている。また平成 19 年人口動態統計によると DM 患者は年間約 1.4 万人亡くなっており, その死因の 3 分の 2 は心疾患および脳血管疾患によるものであり, 非 DM 患者と比較して心疾患による死亡は 2-4 倍高い。一方, 急性心筋梗塞 (AMI) では急性期の積極的再灌流療法や, CCU での集中管理の進歩により近年の死亡率は改善しており, 平成 20 年の WHO のデータでは再灌流療法を施行された AMI 患者の死亡率は 10% 以下, 本邦では 9% と報告されている。しかしながら, DM を合併した AMI 患者の予後は不良であることも知られている。

本研究は, 急性期に再灌流療法を施行し得た AMI 患者で, DM 合併の有無が予後や心機能にどのような影響を及ぼすかを検討したものである。

II. 対象と方法

対象は 2002 年 1 月から 2008 年 12 月までの 7 年間に発症 12 時間以内に直接経皮的冠動脈形成術 (PCI) で再灌流療法を施行し得た AMI 患者, 連続 544 例 (DM 群: 180

例, non-DM 群: 364 例)。AMI の診断基準は, 30 分以上持続する胸痛, 心電図上, 1 mm 以上の ST 上昇もしくは低下, クレアチンキナーゼ最高値が正常上限の 2 倍以上とした。除外基準として, 血清クレアチニン 3.0 mg/dl 以上の腎機能低下症例と, 当院では急性冠症候群 (ACS) には薬剤溶出性ステント (DES) は基本的に使用しないため, DES 使用症例も除外して検討した。

糖尿病の診断基準は, 1) 初診時すでに DM と診断されている, 2) DM 治療薬内服ないしはインスリン注射を行っている, 3) 75 g GTT 所見で DM の診断基準を満たす, のいずれかを満たすこととした。

方法は, 当院到着後アスピリン 200 mg およびチクロピジン 200 mg もしくはクロピドグレル 300 mg を内服後に, 血栓溶解療法は行わずに全例 PCI で再灌流を行い, 470 例にステントを使用した。

再灌流前後の冠動脈血流は thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 分類を用いて評価し, 来院時の心不全の程度は Killip 分類を用いた。

左心機能については急性期 (再灌流療法直後) および約 8±2 カ月後に心エコー検査を行い, 左室駆出率 (LVEF) を Simpson 法で計測し, その差 (Δ LVEF) の比較を行った。

血液, 生化学的データとしては, 発症 24 時間後の急性期に脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP) 値, 心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide; ANP) 値, および高感度 CRP (hsCRP) 値を測定し, クレアチンキナーゼ値 (CK 値) は, 来院後, 6 時間おきに最高値まで測定した。

追跡期間は 12 カ月間とし, 合併症として, 心破裂, 再

光晴会病院心臓病センター内科 (〒 852-8053 長崎市葉山 1-3-12) (本論文の要旨は第 23 回冠疾患学会学術集会, 2009 年 12 月・大阪にて発表した) (2010.07.02 受付, 2011.03.24 受理)

表1 Baseline characteristics of the patients

	DM group (n=180)	Non DM group (n=364)	P value
Age (years old)	70±12	69±11	ns
Gender, male	117(65)	258(71)	ns
Prior MI	36(20)	58(16)	ns
Hypertension	99(55)	200(55)	ns
Hyperlipidemia	86(48)	156(45)	ns
Current smoker	63(35)	146(40)	ns
Time elapsed (hours)	5.6±8.9	5.9±10.4	ns

(): %, Prior MI: prior myocardial infarction.

表2 Laboratory findings and hemodynamic data on admission

	DM group (n=180)	Non DM group (n=364)	P value
BNP (pg/ml)	368±328	326±385	ns
ANP (pg/ml)	66±86	59±55	ns
Peak-CK (IU/l)	2828±2944	2364±2582	ns
Hs-CRP (mg/dl)	3.96±4.08	3.19±3.88	ns
Heart rate (minute)	83±21	81±14	ns
Systolic BP (mmHg)	119±40	121±30	ns
Killip classification			ns
I	99(55)	222(61)	
II	40(22)	76(21)	
III	23(13)	33(9)	
IV	18(10)	33(9)	

(): %, Hs-CRP: highly sensitive C-reactive protein, Systolic BP: systolic blood pressure.

梗塞, 再血行再建術(TVR), 冠動脈バイパス術(CABG), および心臓死を評価した。

統計解析は平均±標準偏差で表し, 群間差は Student の t 検定および χ^2 検定を用いて $p<0.05$ を有意差ありとした。さらに多変量解析を用いて, 心臓死の予測因子を検討した。

III. 結 果

患者背景では, DM 群, 非 DM 群の両群間で, 年齢, 性別, DM 以外の冠危険因子, 発症-来院時間などに差はみとめられなかった(表1)。

BNP 値や, CK 最高値などの臨床検査値や, 来院時の血行動態 Killip 分類による心不全の程度にも差をみとめなかった(表2)。

急性期の冠動脈造影所見では, 責任病変や使用したステント長およびステント径に差はなかったものの, DM 群では多枝疾患の頻度(57% vs 38%; $p<0.05$)が有意に高く, PCI 後の TIMI 3 獲得率(90% vs 96%; $p<0.05$)が有意に不良であった。また, 心エコーによる左心機能の評価でも, PCI 直後の急性期左室駆出率(LVEF)に差はなかったものの, 8±2 カ月後の慢性期の左室駆出率(52±14% vs 58±11%;

$p<0.001$) およびその差である Δ LVEF(1±7 vs 8±11; $p<0.0001$)は DM 群で有意に不良であった(表3)。

1年間の経過観察で, DM 群では標的血管の PCI による再血行再建術(27% vs 17%; $p<0.05$), 冠動脈バイパス術(8% vs 3%; $p<0.05$), および心臓死(12% vs 4%; $p<0.01$)の頻度が有意に高値であった(表4)。

心臓死に対する予測因子を多変量解析で求めたところ, BNP 高値, 低左心機能, 最高 CK 値高値など以上に DM が最も有意な独立予測因子となった(オッズ比 3.0, 95% 信頼区間 1.4–18.9, $p=0.02$) (表5)。

IV. 考 察

2006年12月に国連でDMの全世界的脅威を認知する決議が可決された。DM患者は2030年には3億6千万人と全人口の4.4%にまで増加することが予想されている。DMと虚血性心疾患(IHD)との合併頻度でも, 1977–1981年にはIHDに対してのPCI施行患者の9%にすぎなかったが, 2002年のAmerican College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR)では26%がDMであったと報告されている¹⁾。

また, DMを合併したAMI患者では, 再梗塞²⁾や, 再血

表 3 Angiographical findings and left ventricular systolic function

	DM group (n=180)	Non DM group (n=364)	P value
Culprit vessel			ns
LMT	5(3)	4(1)	
LAD	88(49)	182(50)	
RCA	47(26)	109(30)	
LCX	40(22)	69(19)	
Stent length (mm)	19.8±8.9	18.6±6.4	ns
Stent diameter (mm)	2.87±0.46	2.94±0.32	ns
Collateral circulation	49(27)	131(36)	ns
Spontaneous recanalization	56(31)	127(35)	ns
Multivessel disease	103(57)	138(38)	<0.05
Stent use	157(87)	313(86)	ns
TIMI 3 after angioplasty	162(90)	349(96)	<0.05
LVEF (acute phase) (%)	48±14	51±10	ns
LVEF (chronic phase) (%)	52±14	58±11	<0.001
Delta LVEF (%)	1±7	8±10	<0.0001

() : %, LMT: left main trunk, LAD: left anterior descending coronary artery, RCA: right coronary artery, LCX: left circumflex coronary artery, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, LVEF: left ventricular ejection fraction, delta LVEF: difference between chronic LVEF and acute LVEF.

表 4 Cardiac events at 12 month

	DM group (n=180)	Non DM group (n=364)	P value
Cardiac rupture	4(2)	4(1)	ns
Re-MI	7(4)	7(2)	ns
PCI to other coronary arteries	47(26)	69(19)	ns
CABG	14(8)	11(3)	<0.05
TVR	49(27)	62(17)	<0.05
Cardiac death	22(12)	15(4)	0.01

() : %, Re-MI: recurrent myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass graft.

表 5 Predictors of cardiac death

	Odds ratio	95% CI	P value
DM	3.0	1.4–18.9	0.02
H-BNP	9.4	1.0–90.3	0.04
Poor LV contraction	4.1	1.1–17.5	0.04
H-peak CK	4.0	1.0–17.6	0.04
Anterior MI	3.5	1.0–12.1	0.05
Age	3.9	1.0–18.5	0.05
Gender, female	3.3	0.7–15.1	ns
H-ANP	1.2	0.5–6.8	ns
Multivessel disease	1.5	0.3–4.3	ns

95% CI: 95% confidential interval, H-BNP: BNP levels in the upper tertile, poor LV contraction: low ejection fraction (<45%), H-peak CK: peak CK levels in the upper tertile, H-ANP: ANP levels in the upper tertile.

行再建術³⁾、心不全⁴⁾などの出現頻度が高く、非合併例と比べて予後不良であることも報告されている。しかしながら、AMI患者でDMの合併が心臓死の予測因子となりうるかどうかについては、密接に関連するとの報告^{5, 6)}がある一方、予測因子とはならないとの報告^{2, 3)}もあり定かではない。

本研究では、急性期にPCIで再灌流を施行したAMI544例(DM群180例、非DM群364例)について、1年間の経過観察による検討を行った。

その結果、DM群で再血行再建術(標的血管の再PCIもしくは冠動脈バイパス術)や、心臓死の頻度が有意に高値であった。さらに、DMの合併は心臓死の有意な独立予測因子となった。

DM合併の急性心筋梗塞が予後不良である理由としては、DM群で患者背景そのものが不良であることに起因するという報告⁷⁾もあるが、本研究では年齢、性別、冠危険因子などに有意差はみとめなかった。また、急性期のBNP値やCK最高値などの臨床検査値、さらに来院時の心拍数、収縮期血圧などの血行動態およびKillip分類による心不全の程度も両群間で差をみとめなかった。つまり、本研究ではDM群で多枝疾患例が多いこと意外は両群での患者背景は同等であると考えられ、予後の差異は他の要因に起因すると考えられた。

心機能については、心エコーで急性期および慢性期の左室駆出率(LVEF)での比較を行ったが、DM群での慢性期のLVEFと、 Δ LVEF(慢性期LVEFと急性期LVEFの差)がともに有意に低値であった。DM合併のAMIの心機能については、慢性期に低左心機能に陥りやすい⁸⁾、リモデリングをきたしやすい⁹⁾、再灌流しても心機能が改善しにくい¹⁰⁾などの報告がある一方、慢性期の心機能との影響はみとめないとの相反する報告もみられる^{11, 12)}。心機能が不良となる原因として、DM合併AMI患者では、神経障害により典型的な症状に乏しく、来院や診断が遅れ、ひいては再灌流も遅れることが指摘されている¹³⁾しかしながら本研究では、急性期に再灌流し得た症例を対象にしたこともあってか、発症-来院時間は両群間で差をみとめなかった。また、今回の検討では、DM群に多枝疾患が有意に多かったものの、心筋梗塞の既往に差をみとめず、急性期のLVEFは同等であった。つまりDM群では急性期に再灌流を行っても慢性期の左心機能が改善しにくいとの結果であった。この要因としては、DM合併AMIでは、再灌流後に微小循環障害や再灌流障害が多くみとめられ^{14, 15)}、約一割の症例でTIMI 3の良好な再灌流が獲得できなかったことが考えられる。また、その基礎にはDMによる血管の透過性や弾性の低下¹⁶⁾やさらには内皮機能の低下¹⁷⁾なども一因と推測される。実際、本研究でもPCI後の、TIMI 3獲得率がDM群で有意に不良であった(90% vs 96%, $p < 0.05$)。

DM合併AMI患者では、発症早期に再灌流療法を行っ

ても、DM非合併AMIに比べると、微小循環障害などで良好な再灌流の獲得が困難な症例も少なからず存在し、そのことが慢性期の左心機能の改善を妨げ、ひいては生命予後を不良とすることが推測された。

今回の結果はDM合併AMIに対し、PCIによる早期再灌流の一つの限界を示唆したが、その有効性を否定するものではない。実際、本研究のエントリー期間中に早期再灌流療法を行わなかったDM合併AMI患者19人では、1年以内に37%もの高い心臓死率をみとめている。

DM合併AMIではPCIによる早期再灌流療法は有効ではあるものの、そのみでは生命予後の改善に十分とはいえないことが推測され、今後は至適薬物療法や食事療法に加えて、心臓リハビリテーションをはじめとした運動療法などを組み合わせることにより、さらなる予後の改善を目指していく必要があると考えられた。

また、DMでは積極的治療開始までの罹病期間が非常に重要である。つまりVADT試験¹⁸⁾などで明らかなように、罹病期間が10年以上のDM患者には強化療法の明確な効果がみとめられていない一方で、UKPDS¹⁹⁾やEDIC²⁰⁾など、発症早期からの強化療法は長期経過観察で良好な予後が確認されている。今回の我々の研究ではAMIを発症した患者を対象としており、DM罹病期間による層別化は行っていないが、AMI合併DM患者でも罹病期間の長短がPCI治療後の予後に影響するかは今後の課題として考えている。

V. 結 論

DM合併AMIでは早期にPCIを行っても、良好な再灌流を獲得しにくい症例も存在し、左心機能、生命予後を不良とする。この予後を改善するためには機械的再灌流療法のみでなく、適切な薬物療法や、血糖コントロール、体質改善などの全身的かつ継続的なマネージメントが有用な可能性があると考えられる。

文 献

- 1) Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, McKay CR, Weintraub WS: A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1096–1103
- 2) Gowda MS, Vacek JL, Hallas D: One-year outcomes of diabetic versus nondiabetic patients with non-Q-wave acute myocardial infarction treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; **81**: 1067–1071
- 3) Fujiwara K, Hiasa Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Ogura R, Ohara Y, Nada T, Ogata T, Yuba K, Kusunoki K, Hosokawa S, Kishi K, Ohtani R: Influence of diabetes mellitus on outcome in the era of primary stenting for acute myocardial

- infarction. *Circ J* 2002; **66**: 800–804
- 4) Carrabba N, Valenti R, Parodi G, Santoro GM, Antoniucci D: Left ventricular remodeling and heart failure in diabetic patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; **110**: 1974–1979
 - 5) Norhammar A, Malmberg K, Rydén L, Tornvall P, Stenstrand U, Wallentin L, Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA): Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; **24**: 838–844
 - 6) Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, Lansky AJ, Mintz GS, Aymong ED, Fahy M, Moses JW, Stone GW, Leon MB: Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1348–1354
 - 7) Harjai KJ, Stone GW, Boura J, Mattos L, Chandra H, Cox D, Grines L, O' Neill W, Grines C, Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Investigators: Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 1041–1045
 - 8) Azzarelli A, Dini FL, Cristofani R, Giaconi A, Rossi AM, Volterrani C, Lunardi M, Bernardi D: NIDDM as unfavorable factor to the postinfarctual ventricular function in the elderly: echocardiography study. *Coron Artery Dis* 1995; **6**: 629–634
 - 9) Iwasaka T, Takahashi N, Nakamura S, Sugiura T, Tarumi N, Kimura Y, Okubo N, Taniguchi H, Matsui Y, Inada M: Residual left ventricular pump function after acute myocardial infarction in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992; **15**: 1522–1526
 - 10) Dini FL, Volterrani C, Azzarelli A, Lanciani A, Lunardi M, Bernardi D, Micheli G: Left ventricular size and function in patients with noninsulin-dependent diabetes and postinfarction total or subtotal coronary occlusions. *Angiology* 1998; **49**: 967–973
 - 11) Solomon SD, St John Sutton M, Lamas GA, Plappert T, Rouleau JL, Skali H, Moyé L, Braunwald E, Pfeffer MA, Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Investigators: Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* 2002; **106**: 1251–1255
 - 12) Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Kouno Y, Umemura T, Nakamura S, Sato H: Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 1007–1011
 - 13) Bonnevie L, Stratiev V, Tarragano F, Karillon G, Saïdi A, Fressonnet R, Azancot I, Beaufils P, Henry P: Procedural characteristics of primary coronary angioplasty in diabetic patients with acute anterior myocardial infarction. *Diabetes Metab* 2002; **28**: 405–410
 - 14) Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Umemura T, Nakamura S, Yoshida M: Diabetes mellitus is associated with insufficient microvascular reperfusion following revascularization for anterior acute myocardial infarction. *Intern Med* 2003; **42**: 554–559
 - 15) Meyer C, Schwaiger M: Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 94A–101A
 - 16) Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran LJ Jr, Chow WS, Stern D, Schmidt AM: Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med* 1998; **4**: 1025–1031
 - 17) Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR: Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993; **42**: 1017–1025
 - 18) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**: 129–139
 - 19) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1577–1589
 - 20) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2643–2653