

糖尿病に合併する冠動脈疾患に対する PCI

荻田 学 宮内 克己

要 旨：糖尿病に合併する冠動脈疾患は予後不良集団であり，まず積極的な薬物療法が重要であることを再認識する必要がある。そのうえで CABG と PCI のいずれの血行再建を選択するかは個々の患者背景・希望，冠動脈病変重症度，心臓外科医との十分な検討を加え治療戦略を立てる必要がある。

(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 581-586)

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus, percutaneous coronary intervention

はじめに

わが国の糖尿病は年々増加傾向にあり，その数は約 900 万人とされ，耐糖能異常を含めると 2,200 万人に達するといわれている。糖尿病合併症は網膜症・腎症・神経障害に代表される細小血管症(microvascular disease)と心筋梗塞・脳梗塞などの大血管症(macrovascular disease)に大別される。糖尿病患者の生活の質(QOL)向上・生命予後改善には大血管症の進展予防が不可欠であるが，UKPDS(UK Prospective Diabetes Study)¹⁾や Kumamoto study²⁾などの血糖管理による細小血管症の抑制に対するエビデンスは数多く蓄積されているが，大血管症に関しては良好な血糖管理が心血管イベントの改善につながるかどうかにはいまだに結論が出ていない。近年 Steno-2³⁾に示されたような血糖・脂質・血圧の統合的リスク管理により大血管症に対する予後改善が得られることがはじめて明らかになり，糖尿病の冠動脈疾患に対する冠インターベンション(PCI)においても十分な薬物療法の介入の重要性が再認識された。本稿では糖尿病に合併する大血管症のうち，冠動脈疾患の特徴と PCI を中心とした治療戦略について概説する。

糖尿病と冠動脈疾患

糖尿病や耐糖能異常が冠動脈疾患の発症因子であることは Framingham Study をはじめとする疫学研究で明ら

かにされてきたが，本邦でも久山町研究により糖尿病患者や耐糖能異常の心血管イベント発症率は非糖尿病患者の 2～3 倍といわれている。また 2,033 人の外来 2 型糖尿病患者を対象とした生活習慣介入効果を検討したわが国における大規模臨床試験である Japan Diabetes Complication Study(JDCS)⁴⁾の報告では糖尿病患者 1,000 人当たりの冠動脈疾患の年間発症率は 8.9 人/1,000 人・年であった。糖尿病の予後がいかに悪いかを示した研究として Finnish 研究が知られている。そのなかで Juutilainen らは糖尿病患者(n=1,059)と非糖尿病患者(n=1,373)について心筋梗塞の既往の有無で 4 群に分け，冠動脈疾患死を 18 年間追跡した。糖尿病患者は心筋梗塞の既往のある非糖尿病患者と同等の死亡率であることを報告した(Fig. 1)⁵⁾。また PCI 後の糖尿病患者の予後が不良であることを当院の葛西らが 748 人の PCI 患者を平均 12 年追跡し，糖尿病は非糖尿病に比較し 2 倍死亡率が高いことを示した⁶⁾。また糖尿病患者の冠動脈病変は左主幹部(LMT)病変，多枝病変，びまん性病変が多く，血管径が細い，石灰化が強い，高血糖の血管内皮への影響など PCI の適応あるいはデバイス選択において難しい点が多く，病変成功率や長期予後という点から最もハイリスクな病変といわれている。

PCI vs CABG

多枝病変，左主幹部病変などの重症冠動脈疾患にお

ける血行再建法として CABG と PCI を比較検討した試験が数多く報告されているが、なかでも SYNTAX 試験⁷⁾は最近の大規模前向き臨床試験として注目されている。この研究は左主幹部病変・3 枝病変で初回血行再建患者を対象として CABG, PCI のいずれも解剖学的に治療可能であると心臓外科医および循環器内科医の双方から判断された 1,800 例を無作為に CABG と PCI(DES; drug-eluting stent として PES; paclitaxel-eluting stent を使用)に割り付けた。1 年後の全死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 再血行再建術を主要一次エンドポイントとして, CABG 群で再血行再建を含めた MACE は有意に抑制された。一方, 全死亡・心筋梗塞・脳卒中については PCI と CABG で同等であり, とくに脳卒中は PCI 群で有意に低率であった。個々の症例ごとに患者背景・患者の自由意思での治療選択に基づいて, PCI と CABG を適切に選択することが求められる。また SYNTAX の糖尿病患者における層別解析⁸⁾も報告されており, 糖尿病患者の 1 年後の一次エンドポイントは CABG 群 14.2% vs PCI 群 26.0%, $p=0.003$ と CABG で有意に良好であり, その原因は再血行再建術が PCI 群で有意に多い(6.4% vs 20.3%, $p<0.001$) ことが関与しているからである。これを除いた死亡・心筋梗塞・脳卒中の複合エンドポイントでは両群間で有意差はない。また糖尿病症例に限定した PCI と CABG の RCT(randomized control trial)として CARDia 試験⁹⁾($n=510$)の 1 年後の成績が報告されている。死亡・心筋梗塞・脳卒中の頻度は CABG 群で 10.5%, PCI 群で 13.0% と有意差は認められていない。また DES(SES; sirolimus-eluting stent)の使用率は 69% で, 3 割は BMS(bare-metal stent)が選択されており, TLR(target lesion revascularization)が CABG 群で 11.3%, PCI 群で 19.3% ($p=0.02$)と CABG の優位性を示すのは当然のことといえる。3 割の BMS を除き, DES 使用群で比較すると, 有意差は認められない(12.9% vs 18.0%, $p=0.18$)(Fig. 2)。いずれにしても SES の late catch up, very late stent thrombosis の問題もあり, 3 年・5 年後の長期予後の追跡の成績が待たれるところである。その他糖尿病患者を対象とした CABG vs DES 試験として FREEDOM, COMBAT 試験が進行中である。また PCI と CABG の直接比較試験ではないが, 冠動脈疾患を合併した糖尿病患者における早期の血行再建術 + 積極的薬物治療と積極的薬物治療単独を比較した BARI-2D¹⁰⁾が報告された。この研究では血行再建術で PCI と CABG いずれかを選択す

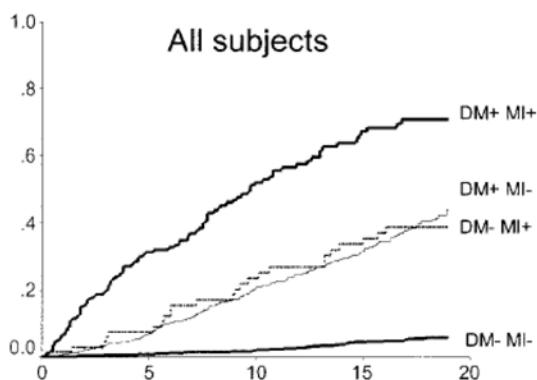


Figure 1 Kaplan-Meier curves of death from coronary heart disease during an 18-year follow-up according to the status of diabetes (DM) and prior myocardial infarction (MI). ⁵⁾

るかは主治医の判断にゆだねられていること, 血糖コントロールだけでなくスタチン, ACE 阻害薬あるいは ARB, アスピリンを中心とした脂質・血圧管理も含めた積極的薬物療法が徹底されていることが特徴である。平均 5 年間の追跡で薬物療法単独群の 42% が血行再建へ移行したが, 両群間で死亡を一次エンドポイントとする予後に差はなかった。血行再建術の背景は CABG 群でより重症冠動脈病変であり, 薬物療法群との比較で非致死的心筋梗塞の抑制効果が大であった。したがって血行再建術を行ううえで積極的な薬物療法は不可欠であり, そのうえで糖尿病症例においては冠動脈病変が重症化した場合には CABG の方が PCI に優れるということが示唆された(Fig. 3)。

BMS vs DES

Bare-metal stent(BMS)時代には糖尿病はステント再狭窄の独立した危険因子であったが, drug-eluting stent(DES)の登場により, 糖尿病においても再狭窄率は明らかに減少した。DES と BMS を糖尿病症例で比較した最初の試験は SIRIUS¹¹⁾である。この研究は糖尿病 279 例に対し DES として SES(sirolimus-eluting stent)を使用し, BMS に比し治療 8 カ月後の標的再血行再建率(target lesion revascularization; TLR)が有意に低率(6.9% vs 22.3%)であった。その後の報告もこの結果を追記するもので糖尿病症例での TLR は 10% 未満と良好な成績であった。長期予後については近年発表されたアメリカのマサチューセッツ州の 2 万例を超える PCI 登録症例のうち糖

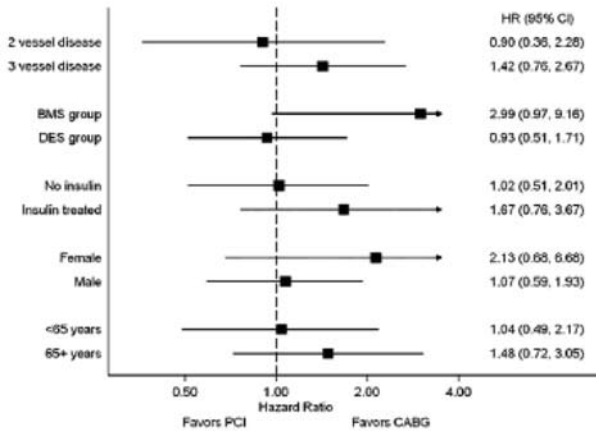


Figure 2 Randomized comparison of percutaneous coronary intervention (PCI) with coronary artery bypass graft surgery (CABG) in diabetic patients. Forest plot of death, myocardial infarction, stroke in key subgroups.⁹⁾

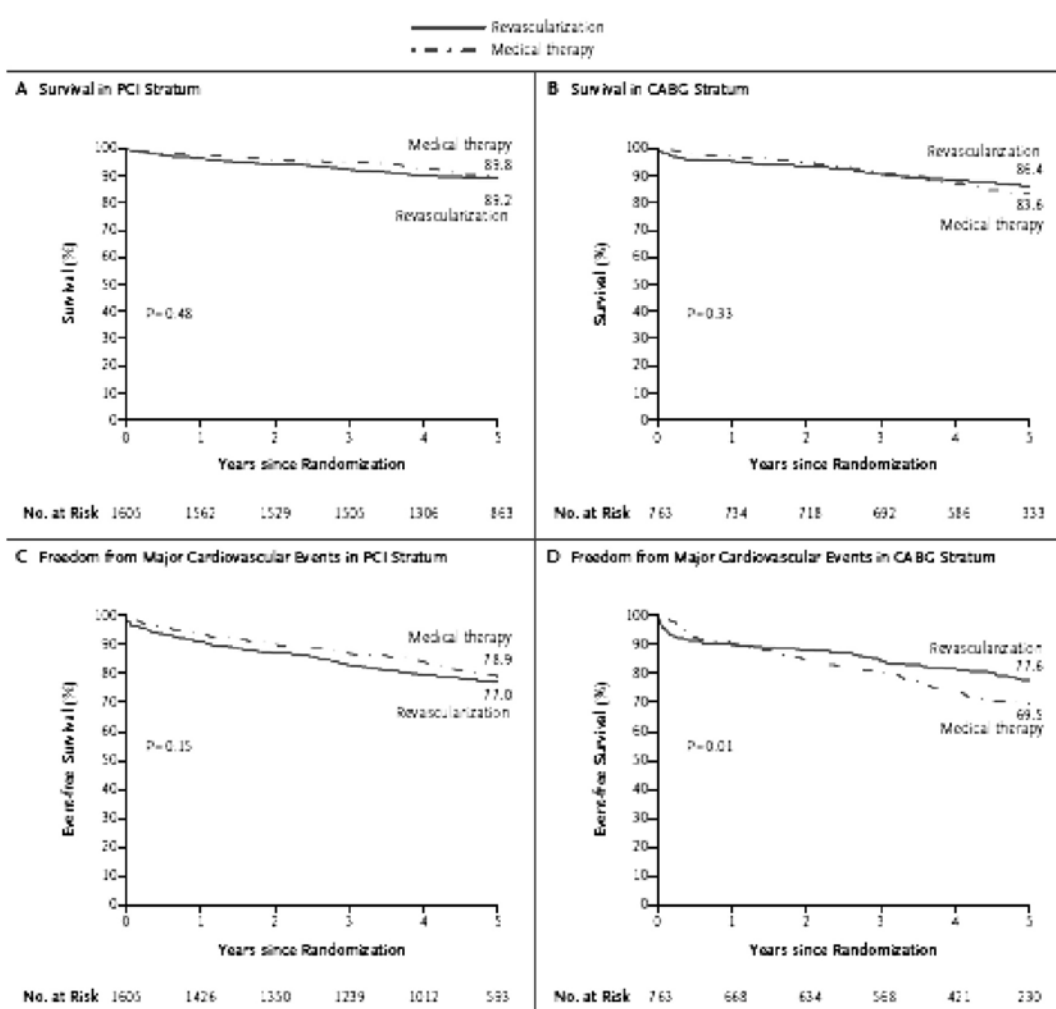


Figure 3 Rates of survival and freedom from major cardiovascular events.¹⁰⁾

尿病 5,051 症例に対する観察研究として報告されている。Propensity score matching による解析で¹²⁾、3 年後の死亡、心筋梗塞、再血行再建いずれにおいても BMS に比べ SES 群で有意に低率であった。また糖尿病症例 (n=160) における SES と BMS を比較した前向き RCT である DIABETES¹³⁾では、2 年後の TLR が SES 群で有意に低率となった (7.7% vs 35.0%, $p<0.001$)。また PES と BMS を比較した 5 つの RCT の meta-analysis (n=3,513) のうち糖尿病症例 827 例個々の患者のデータで解析した報告¹⁴⁾でも、4 年後の TLR が PES 群で有意に低いという結果であった (12.4% vs 24.7%)。

DES (SES と PES の比較研究を中心に)

第一世代の DES である SES と PES は BMS と比較して、ともに糖尿病症例ですぐれた再狭窄抑制効果を認める。しかし SES と PES 間での予後比較についてはいまだ議論の分かれるところである。動物実験系では高血糖状態における新生内膜増殖は MAPK (mitogen activated kinase) を介した細胞内伝達経路が関与することが明らかにされており、理論的には抗癌剤である paclitaxel の方がより平滑筋細胞の遊走能を抑制し、糖尿病症例では PES が有利と考えられる。しかし大規模臨床試験では SES が PES に比し、late loss (内腔損失) や TLR を有意に抑制し、有用性で優るという結果になった。ISAR-DIABETES¹⁵⁾試験は糖尿病を有する冠動脈疾患 250 例を SES と PES に無作為に割り付け、6 カ月後の late loss、再狭窄率を評価した。SES 群で有意に late loss が小さく (0.43 mm vs 0.67 mm, $p=0.002$)、再狭窄率も (6.9% vs 16.5%, $p=0.03$) 有意に低率であった。また DES-DIABETES¹⁶⁾ (n=400) でも SES の優位性が示された (late loss; 0.31 mm vs 0.67 mm, $p<0.0001$, 再狭窄率; 3.4% vs 18.2%, $p<0.001$, TLR 2.0% vs 7.5%, $p=0.017$)。また Jensen らは糖尿病 130 例を対象とした SES と PES の比較試験において、8 カ月後の新生内膜増殖を IVUS で検討した。SES 群で内膜肥厚は有意に少なく、その新生内膜はより focal であると報告した¹⁷⁾ (Fig. 4)。さらに SES と PES の比較に関し、いくつかのメタ解析も報告されている。Mahmud らは 13 の RCT と 16 の観察研究から糖尿病患者における PES と SES のメタ解析を施行し、両ステント間の TLR に有意差は認められなかったとしている¹⁸⁾ (Fig. 5)。しかしこの解析報告は SES と PES の head to head 試験はわずか 5 つしかないこと、SES および PES と BMS を比較

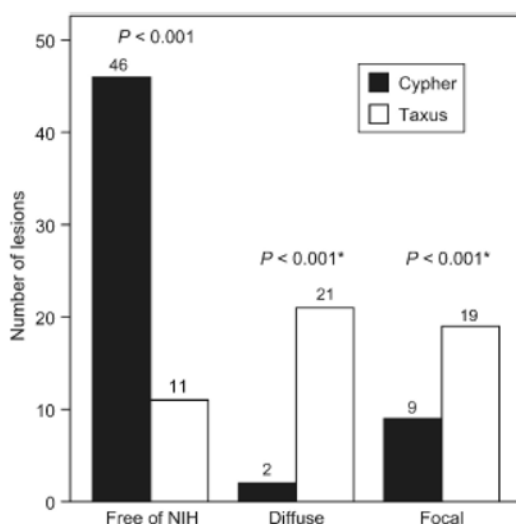


Figure 4 The distribution of focal and diffuse neointimal hyperplasia and of stents without neointimal hyperplasia.¹⁷⁾

した試験も解析に多数含まれており、患者レベルのデータを用いていないことなど、解析手法に大きな限界と問題がある。したがって現時点では糖尿病患者においては SES の方が再狭窄抑制効果に優れると考えられる。ステント間の比較試験において予定冠動脈造影検査による追跡ではステント狭窄部位が 75% 以上の狭窄を認めると臨床的に虚血がなくても再 PCI を施行するいわゆる oculostenotic reflex を誘発し、TLR が増加する可能性があり、イベントの解釈を慎重にする必要がある。近年ステント血栓症やステント留置後の血管内皮障害など DES に関連した問題が注目されている。これらの問題を改善することを目的として開発された第二世代の DES (ZES; zotarolimus-eluting stent, EES; everolimus-eluting stent) が登場し日本でも臨床使用されるようになった。EES に関しては ENDEAVOR IV trial (EES vs PES) の糖尿病症例 447 例のサブ解析が報告され、1 年後の TLR は両群同等であった (6.9% vs 5.8%)¹⁹⁾。今後これら第二世代 DES の糖尿病症例における前向き臨床試験が待たれるところである。

まとめ

糖尿病に合併する冠動脈疾患は予後不良集団であり、まず積極的な薬物療法の重要性を再認識する必

Target Lesion Revascularization

Randomized Trial	PES(%)	SES(%)	Odds Ratio(95% CI)	p-value
ISAR DIABETES ¹⁷	12.0	6.4	1.99 (0.81-4.89)	0.131
TAXI ^{23, 24}	2.8	3.0	0.91 (0.06-15.23)	0.950
SIRTAX ^{24, 25}	12.9	5.6	2.52 (0.91-7.00)	0.077
REALITY ^{25, 26}	5.2	8.1	0.63 (0.27-1.43)	0.288
Overall			1.37 (0.64-2.90)	0.417

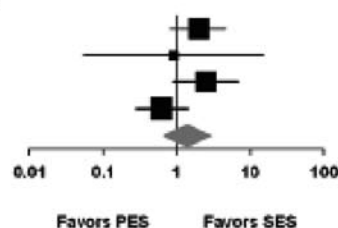


Figure 5 Comparative analysis of target lesion revascularization with drug-eluting stents in diabetic patients from head to head randomized controlled trials.¹⁸⁾

要がある。そのうえで CABG と PCI のいずれの血行再建を選択するかは個々の患者背景・希望、冠動脈病変重症度、心臓外科医との十分な検討を加え治療戦略を立てる必要がある。

文 献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**: 837–853.
- 2) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y et al: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000, **S2**: B21–29.
- 3) Gaede P, Vedel P, Larsen N et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**: 383–393.
- 4) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S et al: for the JDC study group. Effects of lifestyle modifications on patients with type2 diabetes; the Japan diabetes complication study (JDCS) study design, baseline analysis and three-year-interim report. *Horm Metab Res*, 2002, **34**: 509–515.
- 5) Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T et al: Type2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”. *Diabetes Care*, 2005, **28**: 2901–2907.
- 6) Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K et al: Influence of diabetes on >10-year outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*, 2008, **23**: 149–154.
- 7) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al: for the SYNTAX investigators: percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009, **360**: 961–972.
- 8) Banning AP, Westaby S, Morice MC J et al: Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *Am Coll Cardiol*, 2010; **55**: 1067–1075.
- 9) Kapur A, Hall RJ, Malik IS et al: Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010, **55**: 432–440.
- 10) BARI 2D study group: A randomized trial of therapies for type2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009, **360**: 2503–2515.
- 11) Moussa I, Leon MB, Baim DS et al: Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS substudy. *Circulation*, 2004, **109**: 2273–2278.
- 12) Garg P, Normand SL, Silbaugh TS et al: Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation*, 2008, **118**: 2277–2285.
- 13) Jimenez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ et al: Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenosis: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J*, 2007, **28**: 1946–1952.
- 14) Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD et al: Paclitaxel-eluting stents in patients with diabetes mellitus: pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**: 708–715.
- 15) Dibra A, Kastrati A, Mehilli J et al, for the ISAR-DIABETES study investigators: Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stent to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*, 2005, **353**: 663–670.

- 16) Lee SW, Park SW, Kim YH et al: A randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2008; **52**: 727–733.
- 17) Jensen LO, Maeng M, Thayssen P et al: Neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent and paclitaxel-eluting stent implantation in diabetic patients: the randomized diabetes and drug-eluting stent (DiabeDES) intravascular ultrasound trial. *Eur Heart J*, 2008, **29**: 2733–2741.
- 18) Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V et al: Clinical efficacy of drug-eluting stents in diabetic patients: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**: 2385–2395.
- 19) Kirtane AJ, Patel R, O'Shaughnessy C et al: Clinical and angiographic outcomes in diabetics from the ENDEAVOR IV trial: randomized comparison of zotarolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; **2**: 967–976.

Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Diabetes

Manabu Ogita and Katsumi Miyauchi

Department of Cardiology, Juntendo University, School of Medicine, Tokyo, Japan

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus, percutaneous coronary intervention

With increasing prevalence, diabetes is rapidly growing into a global public health problem. Diabetes has a greater effect on the development and progression of coronary artery disease (CAD). The aggressive medical therapy to achieve recommended glycemic control target and management of usual risk factors are necessary in diabetic patients. Outcomes after percutaneous coronary intervention (PCI) are worse for diabetic than non-diabetic patients. The introduction of drug-eluting stents reduced the restenosis rate and improved the outcome even in diabetes. PCI have developed to be a reasonable alternative revascularization therapy to coronary artery bypass graft surgery (CABG). (J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 581–586)