

脂質降下療法を受けている安定冠動脈疾患における経皮的冠動脈インターベンション後の心血管予後に対して血糖変動が及ぼす影響の検討

Yamamoto H, Shinke T, Hirata K *et al* : Impact of daily glucose fluctuations on cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease undergoing lipid-lowering therapy. *J Diabetes Investig* 12 : 1015-1024, 2021

山本 裕之

- 1) 兵庫県立姫路循環器病センター
- 2) 兵庫県立はりま姫路総合医療センター

はじめに

冠動脈疾患 (coronary artery disease : CAD) 発症・再発予防のための脂質降下療法としてのスタチンの有効性は多くの試験によって示されている¹⁾。しかし、脂質降下療法のみでは CAD 発症リスクの低下は十分とはいえず、心血管事象の残余リスクの検討や介入方法が模索されてきた。糖尿病に代表される糖代謝異常は、CAD 増悪因子の一つであることが知られている。また、食後高血糖は冠危険因子の一つとして知られていたが、近年では日内血糖変動という新たな概念に注目が集まっている。この背景には持続血糖測定器 (continuous glucose monitoring : CGM) の普及によるところが大きく、日内血糖変動を日常診療でも評価することが可能となったことにある。さまざまな基礎研究で血糖変動が大きいほど、酸化ストレス²⁾ や血管内皮障害³⁾ を生じやすいことが報告されている。日内血糖変動の代表的指標に平均血糖変動幅 (mean amplitude of glycemic excursions : MAGE) がある。急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) 症例では、MAGE が大きい群で経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention : PCI) 後の心血管事象が多いことが示され、プラークの急速進行に寄与していることが示された⁴⁾。また、脂質降下療法を受けている安定 CAD 症例に対する観察研究によると、血糖変動が高い群では冠動脈に不

安定プラークを多く有している⁵⁾。このように、MAGE は冠動脈疾患の予後に影響を及ぼしている可能性が示唆されていたが、脂質降下療法を受けている安定 CAD 症例の PCI 後の心血管事象に対する影響を検討した報告はこれまで報告されていなかった。

本研究は、脂質降下療法を受けている安定 CAD 症例において、血糖変動の指標である MAGE と PCI 後の心血管事象ならびに冠動脈病変 (責任病変・非責任病変) に対する影響を調査することを目的とした。

方法

1) 研究対象とプロトコール

2012年7月～2016年2月の期間において、神戸大学医学部附属病院にて PCI を要する安定 CAD 症例で以下の基準 : (1) 20～85 歳かつ、(2) 脂質降下療法を受けている (スタチン使用で LDL コレステロール < 120 mg/dL あるいはスタチン未使用で < 100 mg/dL) を満たす症例を対象とした。ただし、(1) ACS、(2) 低心機能 (左室駆出率 < 35%) あるいは心原性ショック、(3) 炎症性・悪性疾患、(4) 慢性維持透析の症例を除外した。

入院翌日早朝に空腹時採血と 75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (75 g oral glucose tolerance test : 75 g-OGTT) を施行し、75 g-OGTT の結果に基づき、過去と同様に正常耐糖能、耐糖能異常症、糖尿病と

分類した⁵⁾。次に、CGM iPro2 (Medtronic, Northridge, CA, USA) を連続3日以上使用し血糖変動を評価した後に責任病変に対してPCIを施行した。PCI治療後9(±3)ヵ月時点で冠動脈造影検査を再検し、病変部位を評価した。さらに、PCI後2年間における心血管事象の発症の有無を臨床的に評価した。

2) CGMによる評価項目

CGMによる日内血糖変動の評価は適切な食事の下でおこない、着脱におけるバイアスを除外するために、第2~3病日のdataを使用した。24時間の平均血糖、高血糖(>140 mg/dL)/低血糖(<70 mg/dL)持続時間、MAGEをそれぞれ評価した。

3) 冠動脈病変の評価方法

冠動脈造影検査は、硝酸イソソルビド2.5 mgを投与後の得られた画像を定量的冠動脈造影法(QAngio XA 7.3)にて評価した。なお、狭窄径70%以上の高度狭窄病変を責任病変と定義し、同部位にPCIを施行。狭窄径30~70%の中等度狭窄病変を非責任病変と定義した。

責任病変ではステント径・ステント長を、責任・非責任病変のそれぞれにおいて最小内腔径、%狭窄度、遠隔期内腔損失(late lumen loss)を評価した。非責任病変に対しては、既報に⁶⁾に基づき以下のいずれかに該当する病変を生じる急速進行(rapid progression: RP)病変として評価した:(1)≥50%の狭窄病変から≥10%の狭窄進行する病変、(2)<50%の狭窄病変から≥30%の進行する病変、(3)狭窄のない部位からから≥30%の狭窄進行、(4)完全閉塞へ進展した病変⁶⁾。

4) PCI後の臨床的予後(心血管事象)の評価項目

臨床転機はPCI後2年間における心血管事象〔CVE:心臓死、非致死性心筋梗塞、責任病変に対する再血行再建術(target lesion revascularization: TLR)、責任血管に対する再血行再建術(target vessel revascularization: TVR)、新規病変に対す

る血行再建術の複合項目〕と定義した。主要評価項目は血糖変動がCVE(各因子)に対する影響とし、副次評価項目は血糖変動と冠動脈病変の狭窄進行(責任・非責任病変)に及ぼす影響とした。

5) 統計解析

連続変数に対してはt検定もしくはWilcoxonの順位和検定を、カテゴリカル変数に対してはカイ二乗検定もしくはFisherの正確検定を用いた。心血管事象に関与する因子(p<0.20)を単変量解析で用い、独立寄与因子を多変量解析にて検討した。なお、有意水準p<0.05の両側検定を使用し、統計解析は全てSPSS(ver. 25)を使用した。

結果

1) ベースラインの患者背景とPCI後の臨床的予後

本研究のプロトコールを達成した連続101例のベースラインの患者背景は表①であった。脂質降下療法として、スタチン(83%)・エゼチミブ(7%)・エイコサペンタエン酸(2%)・フィブラート系薬剤(2%)が使用されていた。PCI後2年間におけるCVEは25症例(内訳:心血管死0例、非致死性心筋梗塞2例、TLR10例、TVR17例)で生じた。

2) 血糖変動と心血管事象との関連性

CVEの有無で分類した2群で、ベースラインの患者背景には相違はなかった。しかし、CGMを用いた評価では、MAGE、最大血糖値、高血糖持続時間が有意にCVE(+)群で高値であった(表①)。CVEへの寄与因子のための単変量解析では、MAGE・最大血糖値・高血圧(+)・性別がCVEと関連しており、多変量解析にてMAGEがPCI後のCVE発症の独立寄与因子であった(図①A)。

3) 血糖変動のカットオフ値

PCI後のCVEを予測するMAGEのカットオフ値は、70.7 mg/dL〔曲線下面積0.687(95%信頼区

会員限定コンテンツのため、med パス会員にご登録、
またはログインが必要になります。

