

氏 名	北 野 勝 也
(ふりがな)	(きたの かつや)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成28年1月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Long-term outcome of percutaneous coronary intervention in insulin-treated diabetic patients with multivessel disease (多枝冠動脈病変を合併するインスリン治療中の糖尿病患者における PCI 治療後の長期予後に関する研究)
論文審査委員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 勝 間 田 敬 弘 教授 根 本 慎 太 郎

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

本研究の目的は、経皮的冠形成術 (PCI: Percutaneous coronary intervention)を施行した多枝冠動脈病変患者の長期予後における、insulin 治療の影響を検討することにある。

《対 象》

1992年2月から1995年3月までの間に国内4施設にて、初回心臓カテーテル検査にて多枝冠動脈病変を有する患者が連続して登録された。登録条件(2枝病変以上の多枝冠動脈病変患者)、除外条件(左冠動脈主幹部病変、7日以内の急性心筋梗塞、年齢75歳以上、血清クレアチニン値2.5mg/dl以上)を満たした待機治療症例で、治療法として冠動脈狭窄病変のバルーン拡張による従来法のPCIが選択された490例が対象となった。

《方 法》

対象患者を登録時に insulin 治療を受けている糖尿病患者 30 例を insulin 治療群、登録時に insulin 治療を受けていない糖尿病患者（食事・運動療法 102 例+経口糖尿病薬服用 80 例）と非糖尿病患者 460 例を非 insulin 治療群とした 2 群に分け、5 年予後の解析を行った。

一次エンドポイントを全死亡、心死亡、不安定狭心症、急性心筋梗塞、うっ血性心不全 (CHF) からなる重大心関連事故と定義した。二次エンドポイントを再冠動脈血行再建術、すなわち冠動脈バイパス術、再狭窄病変への PCI、新規病変への PCI と定義した。

5 年生存率、5 年重大心関連事故回避率は Kaplan-Meier 法を用い、log rank test 検定を用いて比較した。また、5 年間の再狭窄病変への PCI および新規病変への PCI の回避率をそれぞれ種々の予後予測因子の有無により 2 群に分けて単変量解析を行い、Kaplan-Meier 法および log rank test 検定により有意差を有する因子を抽出した。更に Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、5 年間の再狭窄病変への PCI および新規病変への PCI の回避における予後予測因子とした。

《結 果》

5 年間の心死亡率、全死亡率では両群間に有意差はなかったが、不安定狭心症とうっ血性心不全が insulin 治療群で有意に発生率が高かった。

再狭窄病変への PCI 回避率で Kaplan-Meier 法および log rank test 検定で有意差のあった因子は、完全血行再建 ($p=0.0001$)、糖尿病の合併 ($p=0.049$)、男性 ($p=0.047$) であった。Cox の比例ハザードモデル多変量解析では、糖尿病の合併[0.79:95% CI (0.63-0.99)]と完全血行再建 [2.25 : 95% CI (1.45-3.47)]の 2 つが、予後予測因子となった。

新規病変への PCI 回避率において、Kaplan-Meier 法および log rank test 検定で有意差のあった因子は、insulin 治療 ($p=0.035$)、急性心筋梗塞の既往 ($p=0.05$)、罹患枝数 ($p=0.02$) であった。更に Cox の比例ハザードモデル多変量解析では、insulin 治療 [2.48 : 95% CI

(1.18-5.19)]と罹患枝数(2枝病変)[2.25:95% CI(1.45-3.47)]の2つが有意な予後予測因子であった。

《考 察》

本研究では重大な心関連事故の不安定狭心症とうっ血性心不全が **insulin** 治療群において非 **insulin** 治療群に比して発生率が有意に高く、**insulin** 治療中の糖尿病合併症例での冠動脈疾患に対する PCI 後の長期予後が悪いという従来の報告と一致している。従来のバルーン拡張 PCI 症例を対象とした本研究結果と同様に、20年を経過した現在の薬剤溶出性ステントによる冠動脈血行再建においても **insulin** 治療の存在は、再血行再建必要性の有意な予後予測因子であるという報告は多く、治療方法の変遷を越えた問題であり続けている。本研究の対象患者の多くは **BMS** を用いた PCI を受けており、その結果は **BMS** および **DES** を用いた既存の長期成績報告と矛盾しなかった。

《結 論》

insulin 治療を必要とする糖尿病を合併する冠動脈多枝冠動脈病変患者の PCI 後の不良な長期予後の特徴は、非 **insulin** 治療患者と比較した場合の高い再狭窄率と新規病変発生率であった。かかる症例ではより厳密な術後管理が重要になることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

Insulin治療を受けている糖尿病を合併した冠動脈疾患患者の経皮的冠血行再建術(PCI)後の不良な長期予後の特徴は定かではない。PCI後のイベント発生をinsulin治療の有無による群間比較を行い、その特徴と予後規定因子を検討した。

1992年2月から1995年3月までの間に多枝冠動脈病変に対して従来のバルーン拡張PCIを施行した患者を、登録時にinsulin治療中の糖尿病患者30例をinsulin治療群、insulin治療を受けていない糖尿病患者182例と非糖尿病患者278例をまとめて非insulin治療群の2群に分け、PCI後5年間におけるイベント発生を比較検討した。申請者によれば、全登録患者の過半数は1995年以前の非薬剤溶出性ステント(BMS: Bare metal stent)を用いたPCIの症例であり、2016年現在、本研究の目的は、インスリン治療がBMS移植後の心事故を増加させるという諸家の報告の追試として理解される。

5年間の全死亡率、心関連死亡の発生率では両群間には差は認められなかった。しかし、非insulin治療群に比較してinsulin治療群で不安定狭心症とうっ血性心不全の発生が有意に高率であった。再狭窄の発生では、糖尿病の存在が予後規定因子として有意であったが、insulin治療は有意でないものの、傾向を有する因子であった。insulin治療の存在はPCI後の新規病変発生に対する有意な予後規定因子であった。

この結果は申請者らが論文中にも明記しているとおおり、インスリン治療の BMS あるいは薬剤溶出性ステント移植後の長期成績に対する影響に関する多くの誌上報告が存在する現在、臨床研究の結果としての斬新性は乏しい。しかし、既存の報告の傍証として認識できる上、本研究により insulin 治療を必要とする糖尿病を合併する冠動脈多枝冠動脈病変患者の PCI 後の不良な長期予後の特徴は高い再狭窄率と新規病変発生率であり、更に厳密な術後管理が重要であることが明らかとなった。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。