

## 学位論文の内容の要旨

### 背景

糖尿病は冠動脈疾患の重要なリスク因子として知られているが、食後高血糖を呈する耐糖能異常も冠動脈疾患のリスクが高く、予後が不良となる因子の一つとされている。一方、冠動脈プラークの脆弱性を示す線維性被膜が薄い場合や、脂質プラークが豊富な場合には急性冠症候群の発症につながるとされている。光干渉断層法 (optical coherence tomography ; OCT) は冠動脈プラークを詳細に評価できる高解像度血管内画像診断法であり、現状では他のどのデバイスよりも解像度が高い。糖尿病患者は、多量の脂質プラークを有し、また糖尿病のコントロールが不良なほど薄い線維性被膜を持つことが OCT を用いた先行研究で確認されている。同様の現象が耐糖能異常患者でも生じていることが予想され、OCT を用いた解析が耐糖能異常患者の心血管イベント発症のメカニズムの解明に役立つ可能性がある。本研究の目的は耐糖能異常患者の冠動脈プラークの脆弱性を、OCT を用いて解析し、正常耐糖能患者、糖尿病患者と比較することである。

### 対象と方法

2013年8月～2014年12月に経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を施行した冠動脈疾患患者 461 人のうち、糖尿病と診断されている 139 人を除いた全例 (322 人) に対し 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を施行した。461 人の中で PCI の際に OCT を使用した 154 人の中から、除外基準である慢性完全閉塞や左冠動脈主幹部の病変、画像不明瞭症例を除いた 101 人を解析の対象とした。75gOGTT や入院時採血の結果により、対象患者を正常耐糖能群、耐糖能異常群、糖尿病群の 3 群に分けた。正常耐糖能群は空腹時血糖が 110mg/dL 未満、OGTT2 時間値が 140mg/dL 未満とし、耐糖能異常群は OGTT2 時間値が 140 以上 200mg/dL 未満と定義した。糖尿病群は糖尿病の既往を有するかもしくは、HbA1C 6.5%以上かつ空腹時血糖が 126mg/dL 以上、もしくは HbA1C 6.5%以上かつ OGTT2 時間値が 200mg/dL 以上とした。PCI 施行中に、治療標的血管と治療部位以外の血管にも OCT を実施し、冠動脈プラークの性状を評価した。

### 結果

採血及び OGTT の結果から、正常耐糖能群 27 人 (26.7%)、耐糖能異常群 30 人 (29.7%)、糖尿病群 44 人 (43.6%) の 3 群に分けられた。HbA1C は糖尿病群で有意に高値であったが、HDL コレステロール、LDL コレステロール、スタチンの使用率には有意差は認めなかった。対象患

者全体では、治療部位以外の血管における残存プラークは 136 病変に確認され、このうち 72 カ所には脂質プラーク (NGT 群が 16 病変、IGT 群および糖尿病群はそれぞれ 28 病変) が認められた。更に詳細に解析した結果、脂質性プラークの最大角度および平均角度は、正常耐糖能群に比べて耐糖能異常群および糖尿病群で有意に大きかった (最大角度: 正常耐糖能群 177.6 度に対して、耐糖能異常群 231.8 度 (P=0.019)、糖尿病群 223.6 度 (P=0.047)、平均角度: 正常耐糖能群 130.9 度に対して、耐糖能異常群 163.0 度 (P=0.039)、糖尿病群 170.1 度 (P=0.039))。また、脂質コアを被う線維性被膜の厚さは、正常耐糖能群 (77.0  $\mu\text{m}$ ) に比べて耐糖能異常群 (105.6  $\mu\text{m}$ ) で有意に薄いことも示された (P=0.04)。いずれの指標も耐糖能異常群と糖尿病群での比較では有意差は認めなかった。今回の対象群において、脂質性プラークの最大角度は HbA1C と正の相関があり、線維性被膜の厚さは HDL コレステロールと正の相関を示した。

#### 考察

本研究から、正常耐糖能患者と比較して、耐糖能異常患者は脂質性プラークの最大角度および平均角度がより大きく、脂質コアを被う線維性被膜の厚さは、有意に薄く糖尿病患者と同等の不安定プラークを有していることが示された。脂質性プラークの増大と脂質コアを覆う線維性被膜が薄いことは、プラークの脆弱性を増し急性冠症候群の発症につながる。高血糖が脆弱なプラークを形成するメカニズムは完全には明らかではないが、高血糖が遊離脂肪酸やインスリン抵抗性を増加させ、内皮細胞の代謝障害を引き起こし、血管収縮や炎症を増加させ血栓症を生じると報告されている。また、高血糖よりも血糖の大幅な変動の方がより酸化ストレスや血管障害を促進するといったことも報告されている。これらのことから、耐糖能異常が血管内皮機能に悪影響を与え、動脈硬化やプラークの脆弱性を引き起こす可能性が示されている。過去の研究では、耐糖能異常患者に対し  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬を使用することで心血管イベントを有意に減少できたことが報告されている。このことより、糖代謝異常の改善は可能な限り早期から介入すべきであり、そのために耐糖能異常や糖尿病を早期に診断することが大切であり、本研究のように、冠動脈疾患患者への 75gOGTT の実施は重要と考えられる。

本研究の限界として、単施設かつ症例数が少ないこと、研究期間内の PCI 施行例の約 1/3 に OCT を術者の裁量で実施していることが挙げられる。

#### 結語

耐糖能異常患者では、正常耐糖能患者と比較して冠動脈プラークの容積が大きく、その脆

弱性は糖尿病患者と同程度であることを示した。耐糖能異常の段階から心血管イベントリスクが高まる機序の一部を説明する結果と考える。