

長寿医療研究開発費 平成23年度 総括研究報告

冠動脈プラークの不安定化に影響を与える因子の解明と急性冠症候群発症を抑制するメカニズムと治療法確立のための臨床調査研究（23-27）

主任研究者 宮城 元博 独立行政法人国立長寿医療研究センター
内科総合診療部循環機能診療科 医師

研究要旨

高齢化社会において、虚血性心疾患は生命予後を悪化させるのみならず、著しく患者個体の生活の質(QOL)を低下させうるものである。その本体である動脈硬化は循環器領域のみならず、脳血管障害や末梢動脈疾患、腎臓病など多岐にわたり、いわゆる全身の系統的な疾病を引き起こすものである。これらは日常生活の活動性を著しく低下させ、更にはQOLを低下させることにより、高齢化社会における重大問題の一つであることは議論の余地がない。また経済的な見地からも、高騰する医療費の側面を勘案した場合に、全身性疾患である動脈硬化に対して目を背けるわけにはいかないテーマである。

循環器領域において血管内超音波装置 (IVUS) を用いることにより、冠動脈プラークの定性評価、定量評価が可能となり虚血性心疾患の診断・治療に有効であるのみならず、臨床研究の分野においても薬剤による抗動脈硬化作用の解析という大きな役割を果たしている。当研究においてもこのIVUSを用いることにより、血管内皮保護作用を有する薬剤の抗動脈硬化作用を検証し、虚血性心疾患の原因である冠動脈プラークの不安定化を抑制する可能性のある薬剤を模索検証することを主眼としている。

主任研究者

宮城 元博 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部 循環機能診療科 医師

分担研究者

清水 敦哉 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部 循環機能診療科 医長

A. 研究目的

急性冠症候群を主体とした虚血性心疾患はわが国の死因第2位である。超高齢化社会を迎えている我が国の現状で、本疾患に基づく死亡者数は今後も変わらず漸増していくと予測される。すでに急性冠症候群の発症機序に関する病理学的検討より、責任病変部ではプラーク破綻が認められることが明らかとされているが、この急性冠症候群を発症させるプラークに関する病理学的な特性にもかかわらず、現状では急性冠症候群の発症を予測し、

破綻予定の病変部位を選別し、処置を施すことはできない。これは破綻を起こす病変を正しく選別するための基準が存在しないことに依るが、これまでの研究によりスタチン製剤が不安定プラークの進展を抑制し、退縮させる働きを持つことが証明されている。しかしながら、現時点で明らかなプラークの安定化作用を有する薬剤はスタチン製剤のみであると言っても過言ではない。今回の我々の研究の主眼は不安定プラークの生成を抑制する新規治療薬を模索するというを研究目的とする。

B. 研究方法

虚血性心疾患患者の中で労作性狭心症患者を対象とし、患者背景を調査する。定期内服薬を調査しスタチンの内服歴の有無を事前に確認する。冠動脈インターベンション(PCI)施行患者を研究にエントリーとし、血行再建部位の有意狭窄病変以外の0-50%の病変部位をターゲットとして血管内超音波(IVUS)を施行し、プラーク体積(PV)、内腔容積(LV)、血管全体の体積(VV)を計測する。同時にVirtual Histology-IVUS(VH-IVUS)を用いて、冠動脈プラークの組織構成成分を分析し、定性評価、定量評価を施行する。

PCI施行後、糖尿病合併患者、もしくは未治療でHbA1c 5.8以上もしくは75gOGTTにて境界型の耐糖能異常の患者を対象に、DPP-4阻害剤であるシタグリプチンを初期投与量25～50mgの量で投与を開始とする群(DPP-4阻害剤投与群)と非投与群の2群に無作為に割り付けを行う。また経過により、投与群ではシタグリプチンは適宜100mgまで増量は可とする。糖尿病のコントロールを2群間で均一になるようHbA1c、空腹時血糖を指標として外来にて適宜コントロールとする。

10から12カ月後にPCI後の再検査のため冠動脈造影検査を施行する。同様に前回IVUSで評価した有意狭窄ではない動脈硬化性病変部位を再度IVUSとVH-IVUSで評価し、PVの変化率を計測し、またプラーク構成成分の組成の変化率を計測する。シタグリプチン投与の前後そして投与の有無により冠動脈プラークの進展抑制効果、不安定プラークの安定化を調査研究とする。また各種検査を登録時とフォローアップ時にそれぞれ施行する。採血検査(一般採血、脂質、耐糖能、腎機能、BNP)、炎症マーカーや動脈硬化の指標となるマーカー(hs-CRP、MCP-1)、頸動脈エコー、心エコー(拡張機能)、ABI、PWV、心電図検査、サーモグラフィー等を施行しADLの指標も再調査とする。目標は30例ずつの合計60例を目標とする。

(倫理面への配慮)

- ・ 本研究で対象患者に対して施行する検査は、必要不可欠な治療の段階で施行する検査であり患者に余分な負担を加えるものではない。フォローアップ時に施行する検査においても日常的に同様の検査・治療に携わる習熟した医師により施行されるためこちらも問題ないものである。

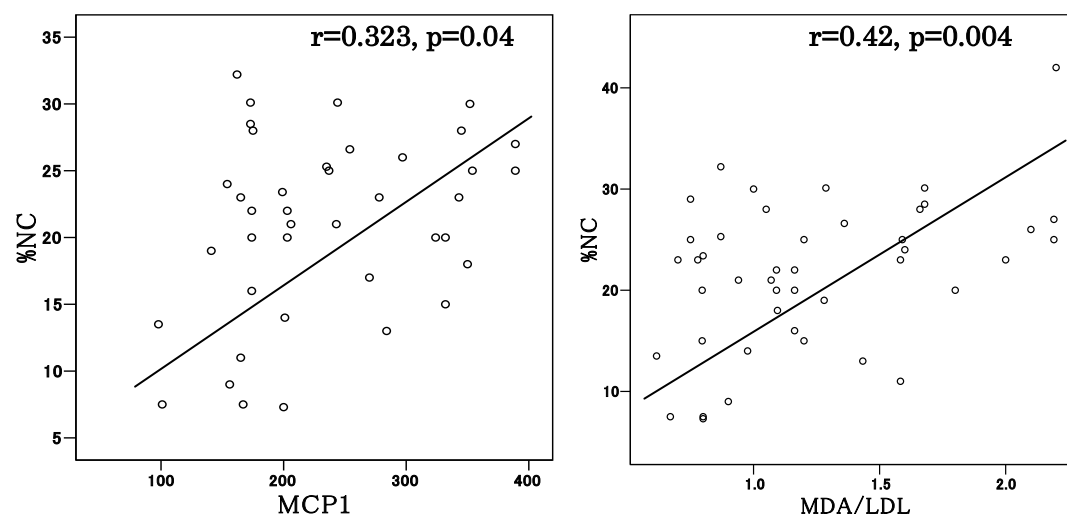
- ・ 今回対象患者に投与する薬剤については、すでに治験を終え日常臨床にて使用されているものであり、安全性については確立している。
- ・ 遵守すべき研究に係る指針として、臨床研究に関する倫理指針を挙げる。
- ・ 本研究は院内規定に基づき外部の第三者も交えた倫理委員会の同意を得ている。
- ・ 本研究の対象となる患者は、文面に基づき研究概要等を説明した上で、同意書により本人の同意の確認された患者に限る。
- ・ 研究を進める中で、特定群に有意に有害事象が多いことが確認された場合には研究の終了や研究内容の変更を考慮する。

C. 研究結果

これまでに40人の患者にエントリーしてもらい、69の冠動脈病変を対象とし、経過をフォロー中である。現時点でDPP-4阻害剤投与患者15人（対象病変数25）、非投与患者25人（対象病変数44）がエントリーしている。現在12人（22病変）がフォローアップの心臓カテーテル検査を終了しており、今後その他の症例のフォローアップ心臓カテーテル検査は順次施行予定である。現在69病変に対してベースラインのIVUSとVH-IVUSを施行し、冠動脈プラークの組成のデータを蓄積中である。また同時に各患者において血液検査を実施し、炎症性マーカーである、hs-CRP、MCP-1そしてより動脈硬化を惹起させる酸化ストレスマーカーのMDA-LDLを測定し、順調にデータを集めているところである。

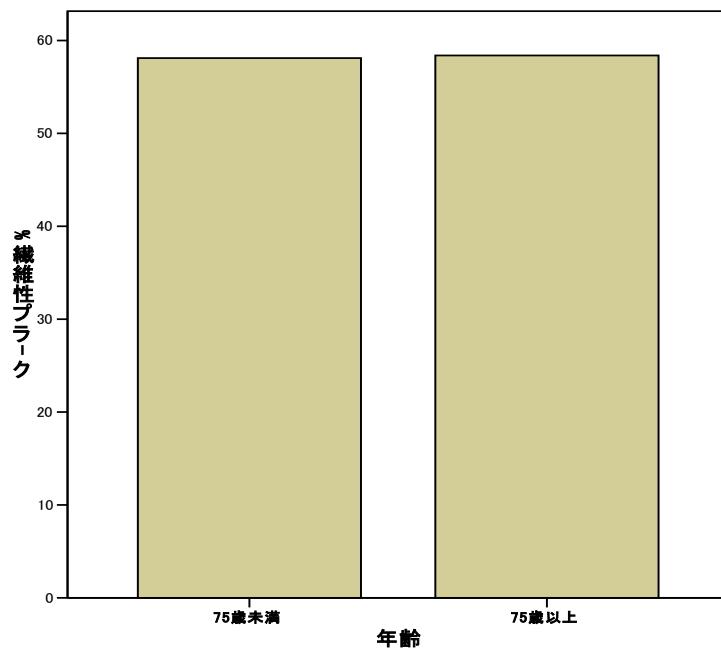
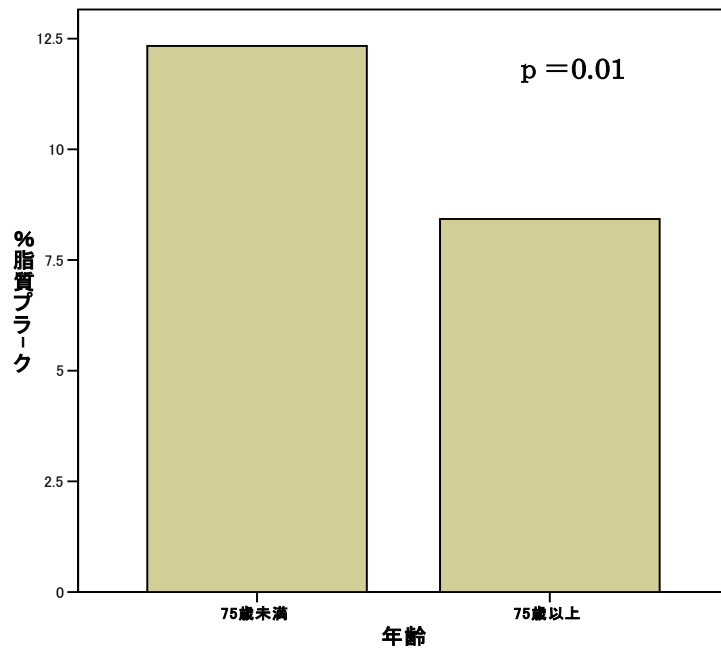
ベースライン時のデータにおいて、MCP-1レベルと酸化LDL/LDL-Cの両者が冠動脈プラーク構成成分である脂質壊死性プラークの体積率と有意な正相関があることが証明された（図1）。

図1. % necrotic core volume と MCP-1 レベル、MDA/LDL-C 比の相関関係



また後期高齢者と前期高齢者における冠動脈プラーク組成についても VH-IVUS を使用し比較検討している (図 2)。繊維性プラークの組成に関しては両群で有意な開きを認めなかったが、脂質プラーク組成に関してはより若年者に有意に存在する傾向にあった。

図 2. 前期高齢者と後期高齢者の冠動脈プラーク組成



D. 考察と結論

これまでの論文等の報告にて、動脈硬化は血管内皮の炎症性疾患であることが証明されている。MCP-1を含む複数の炎症性マーカー（ケモカイン）との関連が報告されている。またこれら炎症系マーカーの上昇は、心血管事故の発症や末梢動脈疾患との関連性も強く強調されている。

冠動脈不安定プラークの指標となる%**necrotic core volume** は、炎症系の生化学マーカーである MCP-1 と有意な相関にあることが今回のベースラインのデータにて判明している。動脈硬化が血管内皮の炎症に基づく悪化の所見であることを示唆するデータであると考えられる。

循環器領域において虚血性心疾患患者に対して冠動脈インターベンション(PCI)を日常診療において施行しているが、より高齢者においては冠動脈プラークが若年者に比較して固い (**hard**) 印象が強い。今回の図 2 のデータが示す通り、後期高齢者に対してそれ以前より若年の患者群に脂質プラークがより多く偏在していることと関連がある可能性がある。

研究の主題である DPP-4 阻害薬による抗動脈硬化作用に検証に関しては、まだフォローの心臓カテーテル検査が開始されたばかりであり、十分なデータの蓄積は現時点ではなく、今後の集積を待って報告としたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 第 43 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2011 年 7 月、札幌

Predictors of Exerting Impact on Coronary Plaque Composition at
Angiographically Severe Lesions; Intravascular Ultrasound (IVUS) Study
Miyagi M, Nomoto K, Shimizu A, Ishii H, Murohara T

- 2) 第 76 回日本循環器学会学術集会、2012 年 3 月、福岡

Impact of Monocyte Chemoattractant Protein-1 on Coronary Plaque Instability:
Virtual Histology Intravascular Ultrasound Study

Motohiro Miyagi, Kenichiro Nomoto, Atsuya Shimizu, Hideki Ishii, Toyoaki Murohara

- 3) 第 54 回日本老年医学会学術集会、2012 年 6 月、東京
後期高齢者の冠動脈硬化の特性の解明；血管内超音波を用いて
宮城 元博, 野本 憲一郎, 小久保 学, 清水 敦哉, 鳥羽 研二
- 4) 第 21 回日本心血管インターベンション治療学会・学術集会、2012 年 7 月、新潟
The Correlation Between Plaque Instability and Inflammatory Mediators (such as Cytokines and Oxidative Stress): Virtual Histology Intravascular Ultrasound Study
Motohiro Miyagi, Kenichiro Nomoto, Manabu Kokubo, Atsuya Shimizu, Hideki Ishii, Kenji Toba, Toyoaki Murohara

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし