

長寿医療研究開発費 平成26年度 総括研究報告

虚血性心疾患患者における冠動脈プラークに対するアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬の
及ぼす影響の解明と新たな動脈硬化治療法確立のための臨床調査研究（26-14）

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

研究要旨

日本国死因第2位を占める虚血性心疾患の主疾患は急性冠症候群である。その急性冠症候群の原因と考えられているのが冠動脈のプラーク破綻であり、いかにそのプラーク破綻を予防するかということは、循環器領域のみならず高齢化社会を抱える医療の現場において非常に重要かつ迅速な結果を求められるテーマと考えられる。

本研究においては、虚血性心疾患患者を対象とし患者背景を調査し、不安定プラーク熟成に関わる因子を検討する。そしてその冠動脈不安定プラークを安定化させる新しい治療法の開発を主な研究テーマとする。プラークの性状評価は冠動脈を対象に血管内超音波装置（IVUS）を使用し、薬剤による不安定プラーク進展の抑制を検討する。HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）は抗炎症作用、抗動脈硬化作用を発揮し冠動脈プラークの進展抑制、更には退縮作用を持つことが証明されている（REVERSAL試験（JAMA;2004）、ESTABLISH試験（Circulation;2004））。しかしながら、現時点で明らかなプラークの進展を抑制し、不安定プラークの熟成を抑制する効果を併せ持つ治療薬は今のところこのスタチンのみであると言っても過言ではない。

最近アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）であるオルメサルタンの投与により冠動脈プラークの体積率を減少させるという報告が発表された（OLIVUS試験、JACC;2010）。しかしながらARBによる抗動脈硬化作用に関しては、全く研究しつくされておらず情報が不足しているのが現状であり、我々はこのARBの中でもイルベサルタンを用いて冠動脈プラークの性状が変化するかどうか研究項目とする。狭心症患者を対象としてARB製剤を投与することにより投与の前後でコントロール群と比較して冠動脈プラークの体積変化率、そしてVH-IVUSを用いてプラーク組成の変化率を検証することが当研究の主題である。

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

プラーク破綻に起因すると考えられる不安定プラークの局在を明らかにし、その不安定プラークの定性、定量を行うことにより、生活習慣病の重要な因子である動脈硬化に対しての非常に多くの情報が得られるものとする。

患者背景を調査し、不安定プラーク熟成に関わる因子を検討し考察する。また薬剤による不安定プラーク進展の抑制を検討する。HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）は抗炎症作用、抗動脈硬化作用を発揮し冠動脈プラークの進展抑制、更には退縮作用を持つことが証明されている（REVERSAL 試験（JAMA;2004）、ESTABLISH 試験（Circulation;2004））。しかしながら、現時点で明らかなプラークの進展を抑制し、不安定プラークの熟成を抑制する効果を併せ持つ治療薬は今のところこのスタチンのみであると言っても過言ではない。一方でアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）であるオルメサルタンの投与により冠動脈プラークの体積率を減少させるという報告も発表されている（OLIVUS 試験、JACC;2010）。しかしながら ARB による抗動脈硬化作用に関しては、全く研究しつくされておらず情報が不足しているのが現状であり、我々はこの ARB の中でもイルベサルタンを用いて冠動脈プラークの性状が変化するかどうかを研究目的とする。ARB の中でも、イルベサルタンとテルミサルタンの 2 種は、PPAR γ 刺激作用を併せ持つ第 2 世代 ARB と言われており、臓器保護作用が指摘されている。この PPAR γ とは、脂肪細胞中に発現しており、活性化されることによりアディポネクチンの産生が促進される。アディポネクチンは脳卒中予防、心筋線維化防止、血管内皮障害の抑制、インスリン抵抗性の改善、腎保護作用等多岐にわたる作用が指摘されている。

以上より、本来のアルドステロン分泌抑制や血管拡張作用などのアンジオテンシン受容体ブロックによる作用に加え、脂肪細胞中の PPAR γ 活性化によるアディポネクチン分泌亢進作用を併せ持つため、その相乗効果により抗動脈硬化作用がより強く発揮されると考えられるのが、今回この薬剤を選択した大きな理由である。

当研究の最終目標として不安定プラークの生成を抑制する新規治療薬を模索検討するということをおこなう。

B. 研究方法

労作性狭心症患者の中で、高血圧症合併患者、もしくは未治療で収縮期血圧が 130mmHg 以上、または拡張期血圧が 80mmHg 以上の患者を対象として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% の軽度動脈硬化性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。それぞれアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)であるイルベサルタンを初期投与量25-50mgの量でPCI治療施行後に導入する群(ARB群)とARB製剤以外の降圧剤にて治療する群(コントロール群)の2群に無作為に割り付けを行う。ARB群では経過によりイルベサルタンを適宜200mgまで増量は可とする。10-12カ月後の再検査の冠動脈造影時に再度IVUSを施行し、イルベサルタン投与前後そして投与の有無におけるプラーク体積の変化率やプラーク組成の変化率を計測し、同様に不安定プラークに対するイルベサルタンの作用を検証する。また下記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)、酸化脂質、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、FMD等の各種検査を施行する。

上記に含まれない虚血性心疾患患者を対象に同様の検査をベースライン、フォローアップ時共に施行し、非高血圧群としてデータを蓄積する。ARB群、コントロール群と比較し脂質データ、耐糖能、炎症性マーカー、心機能(拡張機能)を比較検討する。また冠動脈プラークの対象病変のプラーク体積率、変化率、プラーク組成の割合、プラーク組成の変化率を計測し、群間において比較検討(統計学的検討)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、必要な不可欠な治療の段階で一期的に施行でき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は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。
- ・ 遵守すべき研究に関係する指針として、臨床研究に関する倫理指針と、疫学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3者も交えた倫理委員会の同意を得る。
- ・ 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

2014 年度狭心症患者で本研究対象となっている患者は現在 25 例登録しており、対象病変は 40 病変を標的病変としている。ベースライン時の患者背景は下記表を参照。

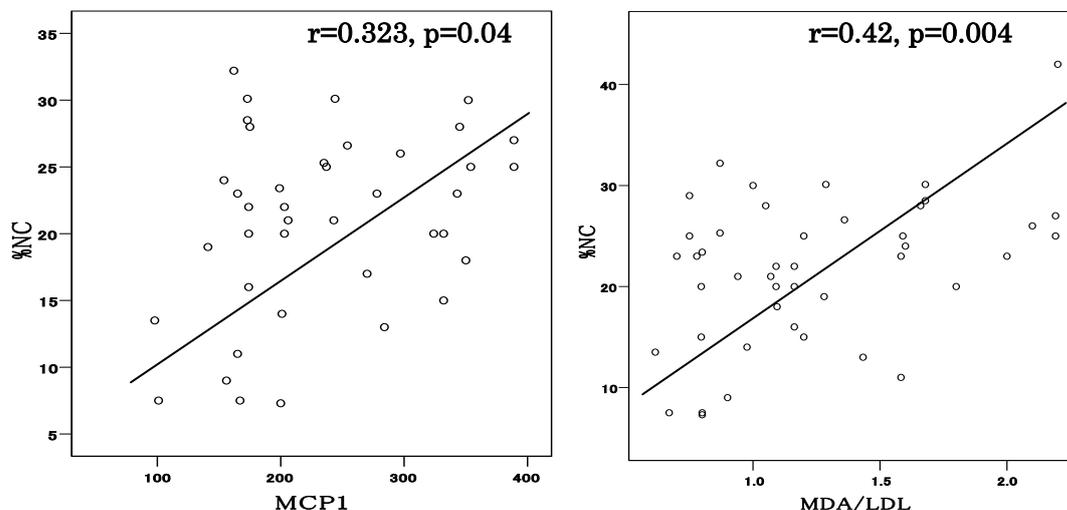
	ARB 群(n=18)	non ARB 群(n=22)
DM	9(50%)	12(55%)
hyperlipidemia	16(89%)	17(77%)
smoking	4(22%)	10(45%)
statin	14(77%)	10(45%)
%plaque volume (%)	53±10	52±10
%fibrous volume (%)	54±11	58±10
%fibro-fatty volume (%)	9±5	11±6
%necrotic core volume (%)	23±7	20±8
%dense calcium volume (%)	14±7	10±7

登録病変は 100 病変を目標として現在も登録中である。また登録した病変の 10 か月後のフォローアップデータも徐々に蓄積中であり、順次解析予定となる。

これまで当科において、本研究を開始する以前より虚血性心疾患患者に対し PCI 施行時に本研究と同様に血管内超音波 (IVUS) を施行しており冠動脈プラーク組成に関するデータベースを作成している。

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ている (図 1)。

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



VH-IVUS によって得られ冠動脈プラーク形態の特徴にも注目している。循環器インターベンション領域においては、対象病変プラーク体積の占める割合の中で% necrotic core volume(%NCV)が15%以上あり複数の断面にて necrotic core area が内腔に近接しているものを、thincapped fibroatheroma(TCFA)と定義し、冠動脈不安定プラークの一つの指標としている。本データにおいて TCFA の有無で炎症系サイトカインデータの比較検討をしてみたが、有意に TCFA を有する群で炎症系サイトカインの数値が高いという結果が得られている (図 2)。

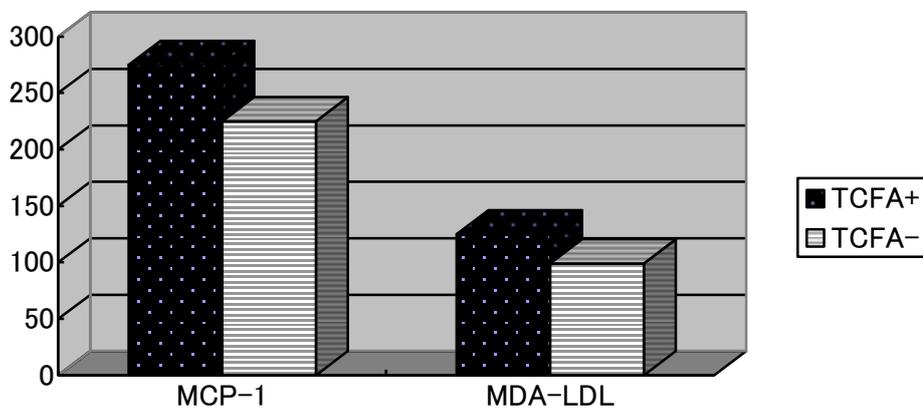
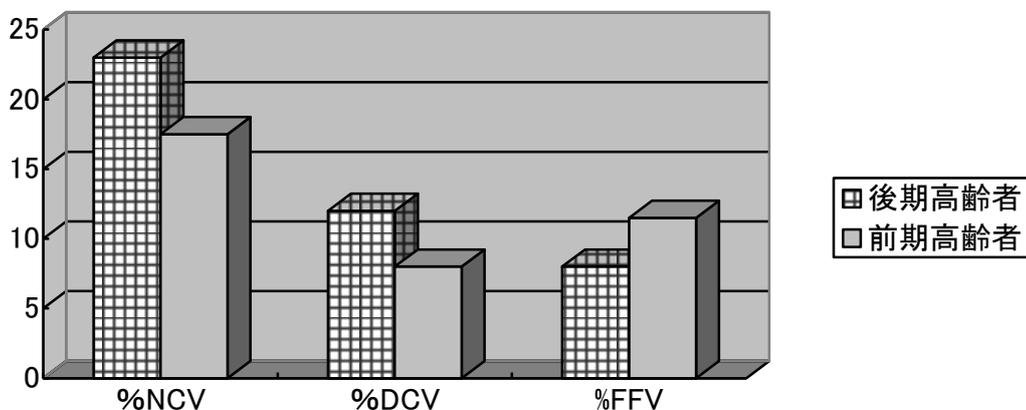


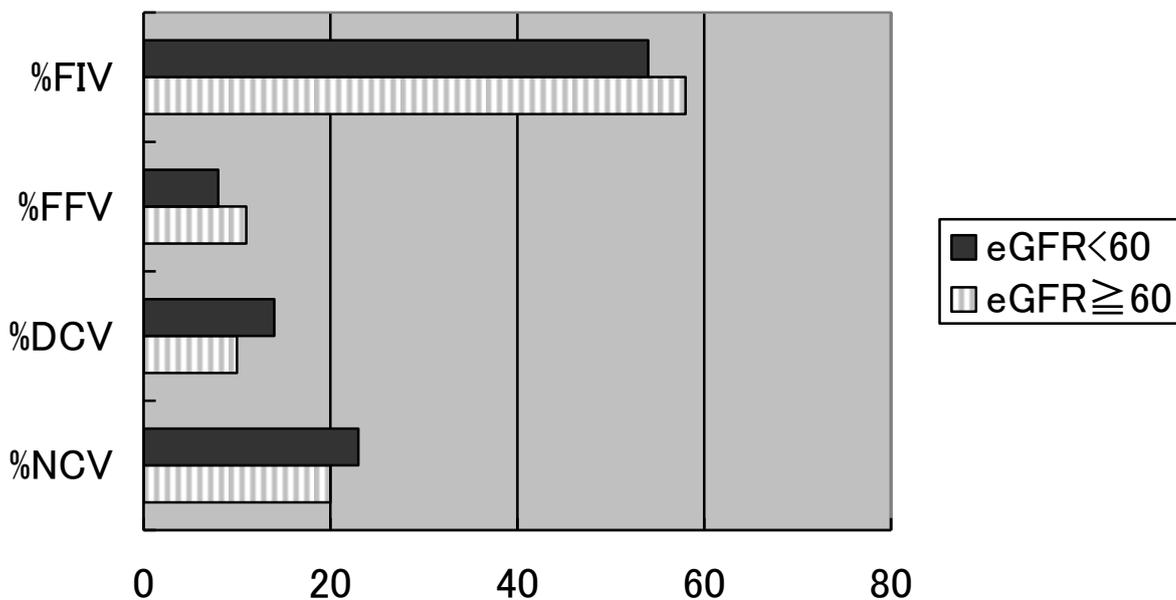
図 2

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関しても VH-IVUS を使用し比較検討している (図 3)。より高齢者の群において有意に% necrotic core volume と% dense calcium volume が多く認められ、逆に脂質を表現する%fibro-fatty volume は少ない傾向にあった。

図 3. 前期高齢者と後期高齢者の冠動脈プラーク組成



慢性腎疾患（CKD）の関与についても調査をしている。対象病変を eGFR60 以上の群と 60 未満の群に分け、冠動脈プラーク組成との関連を調査した。患者背景においては腎機能の低下している群において有意に MCP-1 と BNP が高値である（231 vs 264, $p=0.05$, 47 vs 111, $p=0.01$ ）以外に両群で大きな相違は認めていない。一方で冠動脈プラーク組成に関しては、腎機能の低下した群で有意に繊維性プラークや繊維脂質プラークが少なく、また石灰化病変が多く存在し、脂質壊死性プラークについては有意ではなかったが、多く存在する傾向にあることが分かった（図 4）。



(図 4)

上記図 3、図 4 の結果をもとに冠動脈プラーク組成の %dense calcium volume に寄与する

因子を重回帰分析により解析とした。

重回帰分析；%dense calcium volume に関与する因子

	偏回帰係数	t 値	p
age	0.41	4.11	0.0001
eGFR	-0.16	-3.89	0.0002
HT	1.97	1.56	0.12
DM	1.73	1.42	0.16
HL	-1.2	-0.35	0.7

年齢は正の相関係数、腎機能の指標である eGFR に関しては負の相関係数としてそれぞれ有意な独立因子としてあげられる結果となっている。

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おり、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、高血圧症や脳血管障害との関連性も強く強調されている。

現在では冠動脈プラークの組成を VH-IVUS や IB-IVUS、OCT などのデバイスを用いることにより詳細に評価することが可能となっている。当研究では、血管内超音波(IVUS)を用いて冠動脈プラークの体積変化を経時的に評価とし、また VH-IVUS を用いて冠動脈プラーク組成を評価としている。この VH-IVUS を用いることにより冠動脈プラークは主に 4 つの組成(fibrous、fibro-fatty、necrotic core、dense calcium)に分別し局在評価、定量評価を可能としている。Fibrous は繊維質プラーク、fibro-fatty は繊維脂質プラーク、necrotic core は脂質壊死性プラーク、dense calcium は石灰化病変を主に表現しているとされる。冠動脈不安定プラークの一つの指標となりうる%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我々のデータにて判明している（図 1）。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一つのデータであると考えられる。また VH-IVUS での重要な評価項目の一つとして necrotic core area の局在があげられる。複数の血管断面においてこの necrotic core area が血管内腔に近接しているものを thincapped fibroatheroma(TCFA)と言い、冠動脈不安定プラークの一つの指標とされる。当研究において冠動脈プラーク内にこの TCFA を有する虚血性心疾患患者において炎症系サイトカインとの相関についても調査した結果、TCFA を有する患者群においてそうでない群に比し MCP-1 と MDA-LDL が有意に高値である結果となっている（図 2）。冠動脈プラークが不安定化へ成熟する過程においてこれら炎症系サイトカインや酸化ストレスマーカーの関与を十分に伺わせる一つのデータと考えている。

本研究では、冠動脈硬化の性状を血管内超音波（IVUS）を用いて、詳細に評価し、冠

動脈プラーク性状と炎症性マーカーや酸化ストレスマーカーの関連性を評価し、また降圧剤として頻用されているアンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の抗動脈硬化作用の有無を評価することにより新たな治療法の確立を開拓できるものと考えられる。降圧剤が直接抗動脈硬化作用を呈するという報告がまだ非常に少なく、本研究に期待する面は大きい。現在フォロー-upにおいてのデータを集積中であり、ARB投与によるプラーク退縮の有無や組成の変化について、今後順次報告する予定である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Shimizu A**, Sakurai T, Mitsui T, **Miyagi M**, Nomoto K, Kokubo M, Bando K Y, Murohara T, Toba K: Left ventricular diastolic dysfunction is associated with cerebral white matter lesions (leukoaraiosis) in elderly patients without ischemic heart disease and stroke. *Geriatrics & Gerontology International*: 2014:

2. 学会発表

<国際学会>

- 1) **Miyagi M**, Mitsui T, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**, Ishii H, Toba K, Murohara T: The effects of optimal medical therapy on coronary plaque : *European Society of Cardiology Congress 2015(London; 2015.9.1, 発表予定)*
- 2) **Miyagi M**, Mitsui T, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**, Ishii H, Toba K, Murohara T: Impact of Inflammatory Markers on Coronary Plaque Morphology: Virtual Histology Intravascular Ultrasound Study : *European Society of Cardiology Congress 2014(Barcelona; 2014.9.1)*
- 3) **Miyagi M**, Mitsui T, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A** : Impact of Inflammatory Markers on Coronary Plaque Morphology: Virtual Histology Intravascular Ultrasound Study : *World Congress of Cardiology Scientific Sessions 2014(Melbourne; 2014.5.5)*
- 4) **Shimizu A**, **Miyagi M**, Nomoto K, Kokubo M, Inden Y, Akishita M, Toba K, and Murohara T : Impaired autoregulation of cerebral blood flow in patients with low-normal cardiac output : *American Heart Association Scientific Sessions 2012 (Los Angeles; 2012. 11. 7)*
- 5) Nomoto K, **Miyagi M**, Kokubo M, **Shimizu A**, Murohara T : ARBs inhibit de novo onset of malignant tumors, and Candesartan has a superior inhibitory effect compared with the others : *American Heart Association Scientific Sessions 2012 (Los Angeles; 2012. 11. 4)*
- 6) Nomoto K, **Miyagi M**, Kokubo M, **Shimizu A**, Murohara T : ARBs inhibit the onset of de-novo malignant tumors : *24th Scientific Meeting of International Society of Hypertension (Sydney; 2012. 10. 3)*

- 7) **Miyagi M**, Ishii H, Murakami R, Murohara T Impact of chronic statin treatment on coronary plaque composition at angiographically severe lesions : *European Society of Cardiology (Stockholm, August, 2010)*

<国内学会>

- 1) **宮城 元博**, 三井 統子, 野本 憲一郎, 小久保 学, **清水 敦哉**, 鳥羽 研二: 冠動脈石灰化に寄与する因子の検討; 第 57 回日本老年医学会学術集会 (横浜; 2015. 6 月, 発表予定)
- 2) **宮城 元博**, 三井 統子, 野本 憲一郎, 小久保 学, **清水 敦哉**: VH-IVUS を用いた高齢者冠動脈硬化の特徴; 第 62 回日本心臓病学会学術集会 (仙台; 2014.9 月)
- 3) **宮城 元博**, 三井 統子, 野本 憲一郎, 小久保 学, **清水 敦哉**: 炎症性サイトカインの冠動脈プラーク形態に及ぼす影響; 血管内超音波(IVUS)を用いて; 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (東京; 2014. 7 月)
- 4) **宮城 元博**, 三井 統子, 野本 憲一郎, 小久保 学, **清水 敦哉**: 血管内超音波による高齢者冠動脈硬化の特徴; 第 56 回日本老年医学会学術集会 (福岡; 2014. 6 月)
- 5) **宮城 元博**, 三井 統子, 野本 憲一郎, 小久保 学, **清水 敦哉**: 冠動脈プラーク形態と炎症系サイトカインの相関について; VH-IVUS による研究; 第 61 回日本心臓病学会学術集会 (熊本; 2013. 9 月)
- 6) **Miyagi M**, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**, Ishii H, Toba K, Murohara T: Correlation between renal function and coronary plaque composition at non-culprit Lesions:第 22 回日本心血管インターベンション治療学会・学術集会 (神戸; 2013.7 月)
- 7) **Miyagi M**, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**, Ishii H, Murohara T: Correlation Between Plaque Instability and Inflammatory Mediators (such as Cytokines and Oxidative Stress): Virtual Histology Intravascular Ultrasound Study.第 77 回日本循環器学会総会 (横浜; 2013.3 月)
- 8) **Miyagi M**, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**, Ishii H, Murohara T: The Correlation Between Plaque Instability and Inflammatory Mediators 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 (新潟; 2012. 7 月)
- 9) **宮城 元博**, 野本 憲一郎, **清水 敦哉**, 鳥羽 研二: 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; 第 54 回日本老年学会学術集会 (東京; 2012. 6 月)
- 10) **清水 敦哉**, 新畑 豊, **宮城 元博**, 野本 憲一郎, 櫻井 孝, 服部 英幸, 鳥羽 研二: 慢性的な心機能低下により全脳血流は低下する; 心 - 脳連関に関する検討; 第 54 回日本老年学会学術集会 (東京; 2012. 6 月)
- 11) **Miyagi M**, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**, Ishii H, Murohara T: Impact of Monocyte Chemoattractant Protein-1 on Coronary Plaque Instability: Virtual Histology Intravascular Ultrasound Study 第 76 回日本循環器学会総会 (福岡; 2012.3 月)
- 12) **Miyagi M**, Nomoto K, **Shimizu A**, Ishii H, Murohara T: Predictors of Exerting Impact on Coronary

Plaque Composition at Angiographically Severe Lesions; Intravascular Ultrasound (IVUS) Study

第 43 回日本動脈硬化学会総会・学術集会（札幌、2011 年 7 月）

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