

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

3年間全体について

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、不安定プラーク成熟に関わる因子を検討考察する。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、現時点で明確なプラークの進展を抑制し、不安定プラークの成熟を抑制する効果を併せ持つ薬剤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。

当研究の第一の目標として不安定プラークを安定化する新規治療薬を開拓するということをあげる。その中でも新しく糖尿病治療薬として2009年12月より糖尿病治療薬として臨床の現場で使用可能となったジペプチジルペプチダーゼ-IV(DPP-4)阻害剤という薬剤が存在するが、我々はこの薬剤の血管内皮保護作用を有する膵外作用（Diabetes;2010）に注目しており、動脈硬化に対して抑制的に働く可能性を考慮しその有効性を証明することを本研究の最大の目的としている。高齢者が虚血性心疾患の高リスク群であることは明らかである。当施設の特徴として高齢者冠疾患患者が多いという特徴があり、高齢者のIVUS上のプラーク特性に関して評価・検討し、高リスク群プラークとの共通性や相違点に関しても検討を行う。

冠動脈に対して血行再建を目的としたカテーテル治療の際にIVUSを用いて、冠動脈プラークの定量評価を施行し、またVH(virtual histology)-IVUSというデバイスを用いてプラークのより詳細な組成を評価する。年齢や生活習慣病の有無、喫煙歴、家族歴、薬剤の新規投薬の有無などにより冠動脈プラークの組織性状を評価とする。主要な項目として、

糖尿病を有する患者を対象に DPP-4 阻害剤の投与の有無を対象を 2 分し、両群間での冠動脈プラークの組成の変化を VH-IVUS を用いて比較検討していくものである。

平成 25 年度について

主要な研究テーマである、DPP4 阻害剤投与の有無における冠動脈プラーク組成に与える影響の検討解析を中心に、その他のサブ解析として研究登録時における血液データ特に炎症系サイトカインや酸化ストレスマーカーとベースライン冠動脈プラーク組成との相関や、腎機能そして年齢による冠動脈プラーク組成との関連についても検討を行っている。

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

研究期間 平成 23 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

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もありまたその結果でもある動脈硬化症に対しての非常に多くの情報が得られるものとする。

第一に患者背景を調査し、不安定プラーク成熟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の進展抑制を検討する。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、不安定プラークの成熟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。当研究の最終目標として不安定プラークの生成そして成熟を抑制する新規治療薬を模索検討するということをあげる。

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)を低下させるものである。その本体である動脈硬化症は循環器疾患のみならず、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。そ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症に対して目を背けるわけにはいかず迅速に手を打たなければ

ばならない。

冠動脈プラークの定性評価、定量評価は虚血性心疾患の診断・治療に有効であるのみならず、全身病である動脈硬化に対しての治療戦略となりうるものと考え。したがって冠動脈プラークの性状評価、また治療における薬効評価は現代社会において有効かつ必要な研究であると考え。

HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）による脂質低下療法により心血管イベントの発症を抑制することは1990年代にすでに複数の臨床研究により証明されている（Lancet;1994, N Engl J Med;1996など）。また記憶に新しい所では、スタチンによる強力な脂質低下療法により冠動脈プラークの進展が抑制されることもREVERSAL試験、ESTABLISH試験などによって報告されている。冠動脈プラークの進展抑制に関する論文発表はほぼスタチンによる独壇場であり残念ながらその他の薬剤による報告はほとんど皆無といっても過言ではない。当研究の具体的な目的としてスタチン以外の薬剤による抗動脈硬化作用の検証をあげる。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を一つの研究項目と考えている。また2009年12月より糖尿病治療薬として臨床の現場で使用可能となったジペプチジルペプチダーゼ-Ⅳ(DPP-4)阻害剤という薬剤が存在する。この薬剤は膵臓からのインスリン分泌を促進し血糖を下げる働きをもつが、我々は血管内皮保護作用を有する膵外作用(Diabetes;2010)に注目しており、動脈硬化に対して抑制的に働く可能性を示唆しており、冠動脈プラーク組成に何らかの好影響を及ぼす可能性を仮説としてあげている。このDPP4阻害剤を糖尿病を有する虚血性心疾患患者に対して投与とした際に、冠動脈プラークに及ぼす影響を経時的に評価検討とする。

B. 研究方法

3年間全体について

①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40例ずつの合計80例を目標とする。

②上記①のデータを元にそれぞれ、DPP-4阻害剤投与の有無を比較し脂質データ、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。

平成25年度について

2011年度から2012年度にかけて虚血性心疾患患者を対象として登録を行い、血行再建治療目的に入院とし、炎症系マーカーを主体とした血液性化学検査を施行し、糖尿病の診断がなされていない患者においては75gOGTT検査を施行し、耐糖能を評価する。その他脂質データ、ABI、PWV、心エコー、頸動脈エコー、サーモグラフィーを合わせて評価とする。翌日血行再建であるPCIを施行するが、その際に治療部位以外の軽度の動脈硬化性病変を対象病変に特定し、IVUS検査、VH-IVUS検査を施行し、冠動脈プラークの定量的、定性的評価、そして組成の評価を行う。PCI施行翌日以降に上記薬剤（シタグリプチン、イルベサルタン）を導入とする。

2012年から2013年にかけて具体的には上記PCI施行後10～12カ月経過した時点でフォローのために再入院とし、冠動脈造影検査に加えIVUS検査、VH-IVUS検査を並行して施行する。ベースラインとフォローアップ時のデータの解析を行い、それぞれの投薬の前後において具体的に冠動脈プラークの体積率の変化の具合や、プラーク組成の変化率を計測する。またコントロール群との群間においても上記評価を行い、薬剤の投与による効果の有無について評価検討を行う。

(倫理面への配慮)

3年間全体について

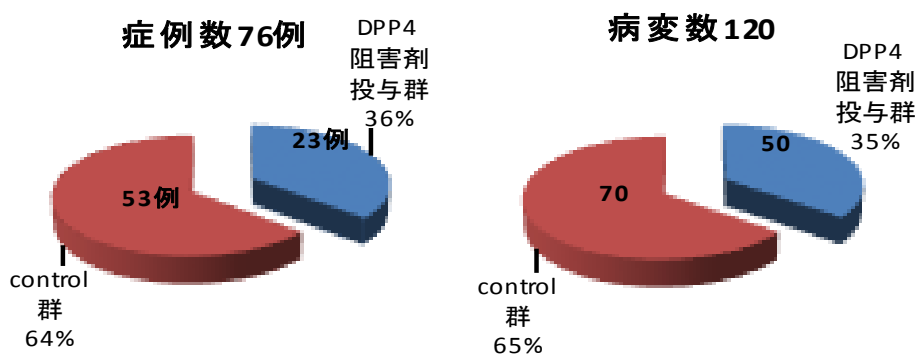
- ・ 本研究で対象患者に対して施行する検査は、必要な不可欠な治療の段階で一期的に施行できる検査であり患者に余分な負担を加えるものではない。フォローアップ時に施行する検査においては日常的に同様の検査・治療に携わる習熟した医師により施行されるためこちらも問題ないものである。
- ・ 今回対象患者に投与する薬剤については、すでに治験を終え日常臨床にて使用されているものであり、安全性については確立している。
- ・ 遵守すべき研究に関係する指針として、臨床研究に関する倫理指針と、疫学研究に関する倫理指針を挙げる。
- ・ 本研究の対象となる患者は、文面に基づき研究概要等を説明した上で、同意書により本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

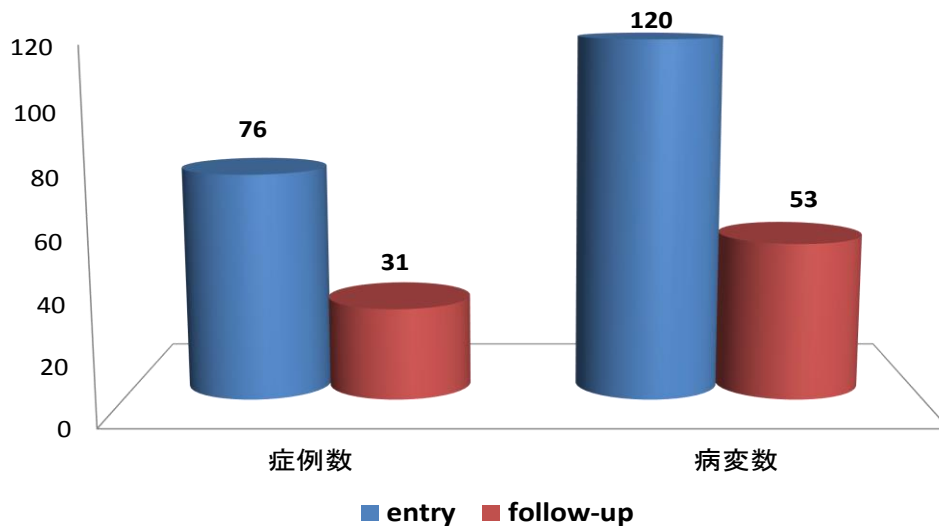
3年間全体について

76例の患者にエントリーしてもらい、120の冠動脈病変を対象とし、経過をフォローとしている。DPP-4阻害剤投与患者23人(対象病変数50)、非投与患者53人(対象病変数70)がエントリーしている(図1)。現在120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を評価としている。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うる酸化ストレスマーカーのMDA-LDLを測定し、相関についても検証した。

エントリー患者数



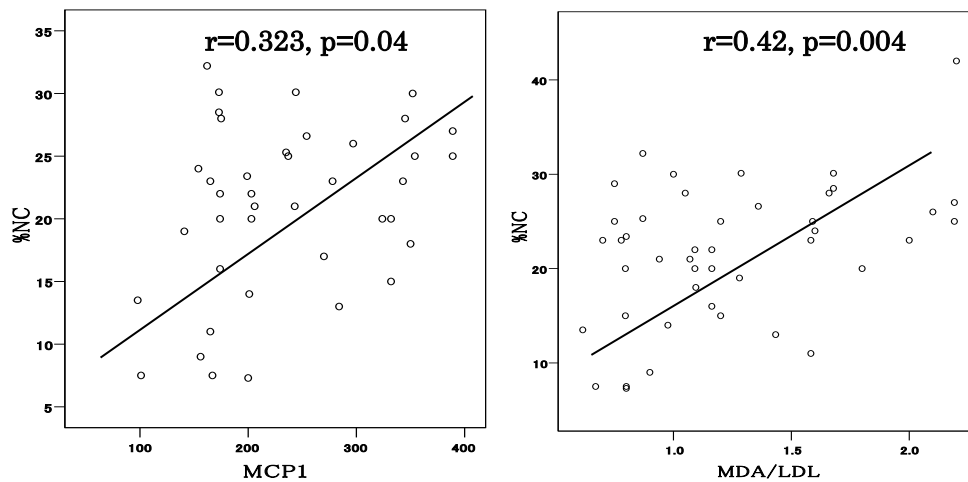
Follow-up患者数



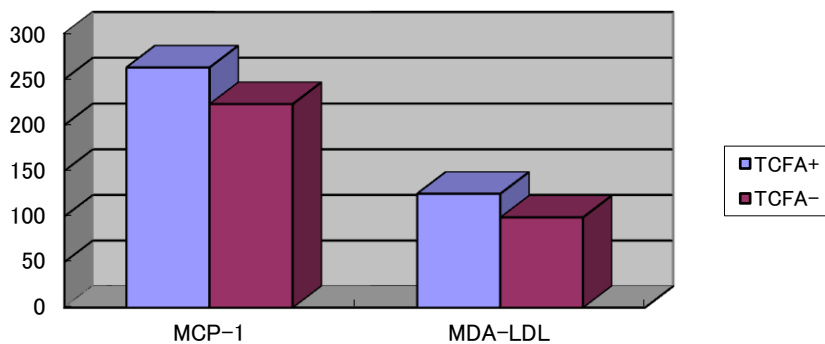
(図 1)

ベースライン登録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(necrotic core)プラークの体積率(%NCV)と有意な正相関があることが分かっている (図 2)。

図 2. % necrotic core volume と MCP-1 レベル、MDA/LDL-C 比の相関関係

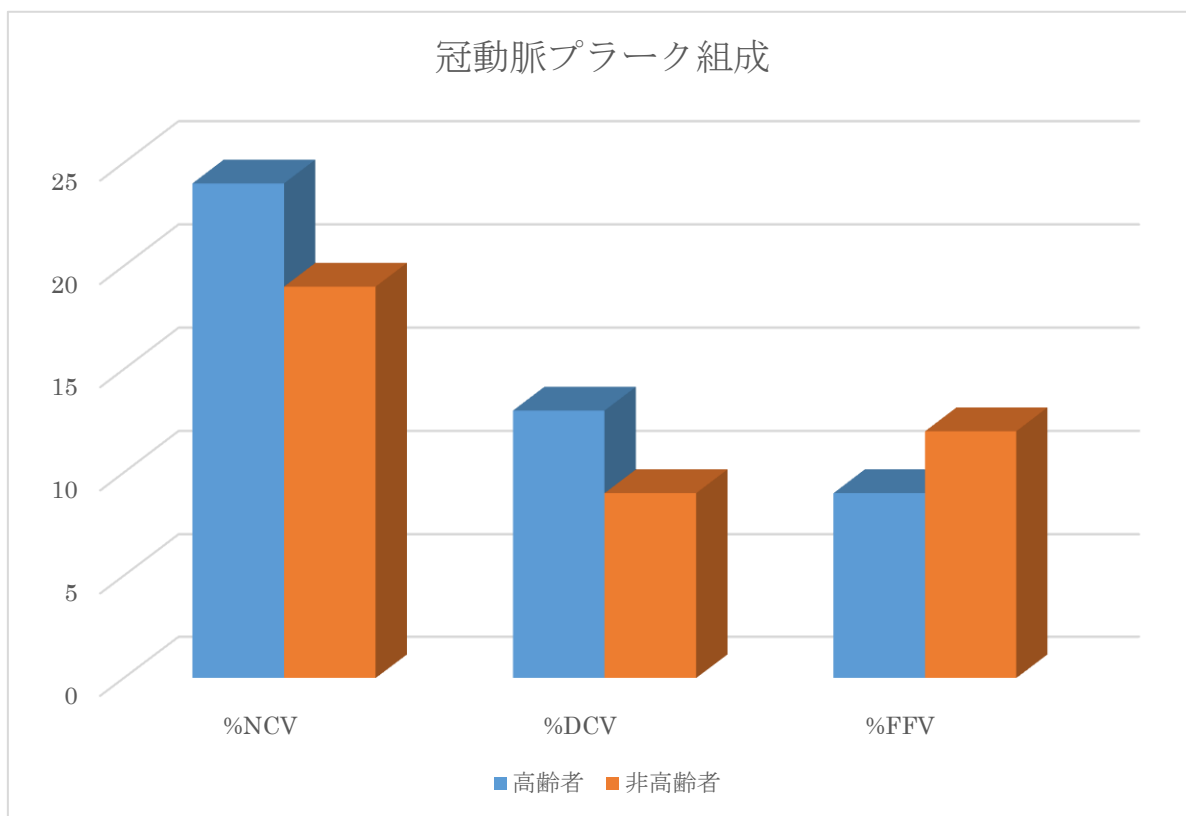


VH-IVUS によって得られ冠動脈プラーク形態の特徴にも注目している。対象病変プラーク体積の占める割合の中で% necrotic core volume(%NCV)が 15%以上あり複数の断面にて necrotic core area が血管内腔に近接しているものを、thincapped fibroatheroma(TCFA)と定義し、TCFA の有無で炎症系サイトカインデータの比較検討を試みたが、有意に TCFA を有する群で炎症系サイトカインの数値が有意に高いという結果が得られている (図 3)。



(図 3)

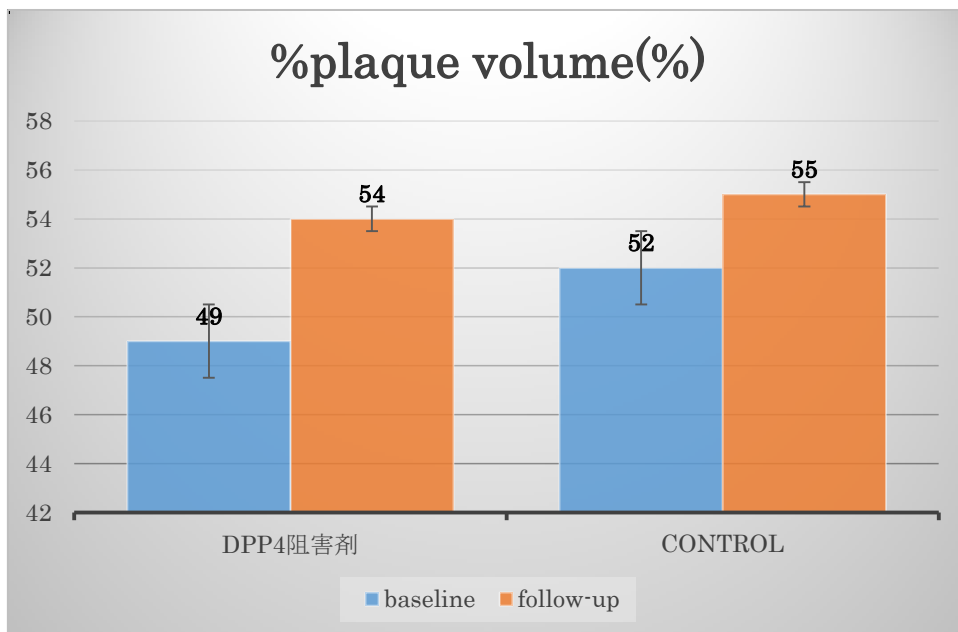
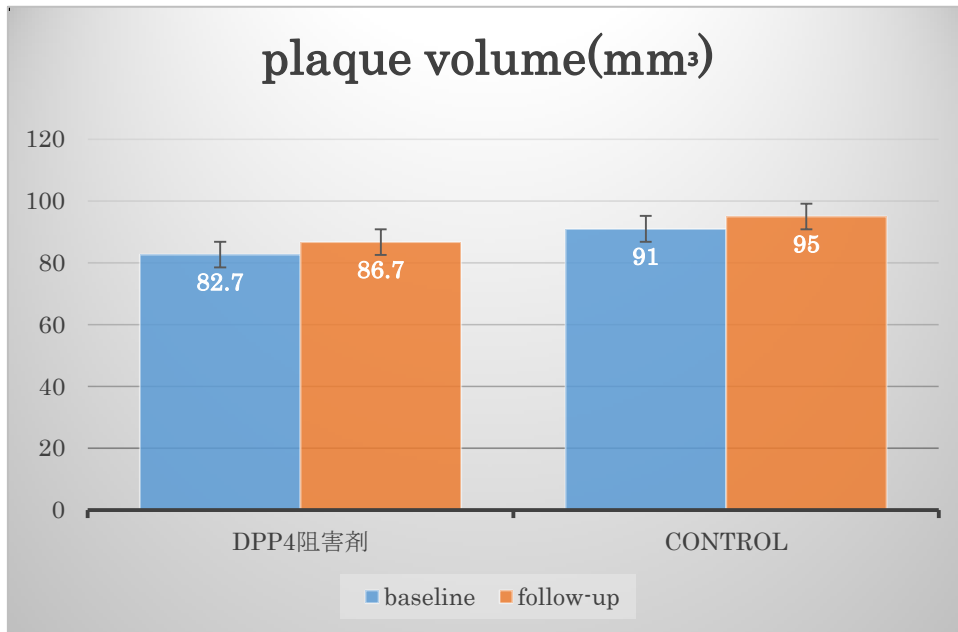
また後期高齢者と前期高齢者における冠動脈プラーク組成に関しても VH-IVUS を使用し比較検討している。脂質壊死性プラーク、石灰質プラーク組成に関してはより高齢者のグループに有意に多く局在し、一方で脂質プラーク組成に関してはより若年群に有意に存在する傾向にあった (図 4)。



(図 4)

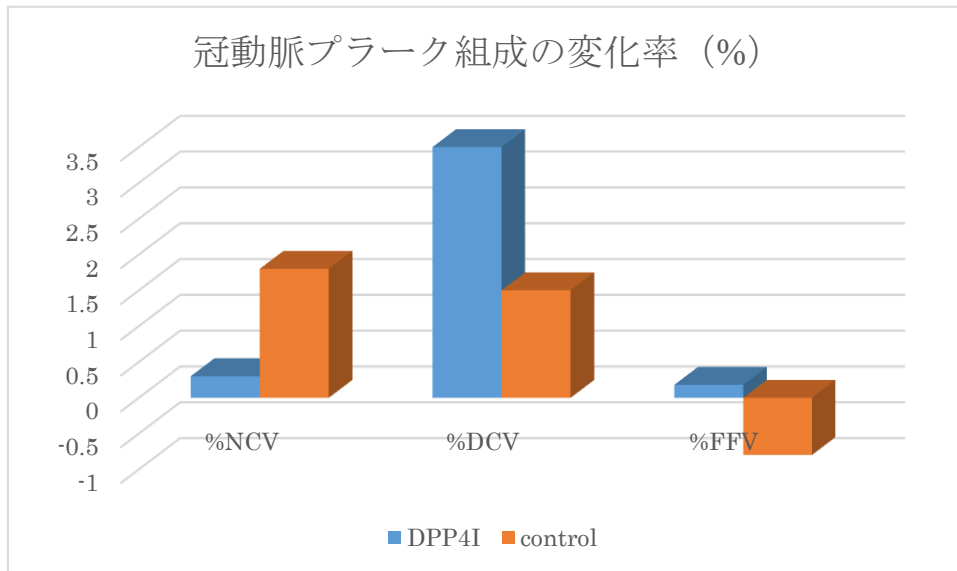
平成 25 年度について

当研究の主項目であるが、DPP4 阻害剤投与の有無による冠動脈プラーク組成の変化率をベースライン時とフォローアップ時での IVUS による対象病変のプラーク体積、% プラーク体積を示す (図 4)。



(図 5)

VH-IVUS データによる解析結果を示す (図 5)。



(図 6)

登録患者の全例に対して **follow-up study** ができていないため、**follow-up study** の完了した症例において現時点での解析データを示す。

現時点で図 5 に示す通り、両群ともにプラークの退縮には至っていない。ただし現在 **%necrotic core volume** においてはその変化率が **control** 群で **DPP4** 阻害剤投与群に比して大きい傾向にあり、また **%dense calcium volume** においてはその逆の結果となったがいずれも有意ではなかった (図 6 参照)。

D. 考察と結論

3年間全体について

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。今回の研究では、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今回のベースラインのデータにて判明している (図 2)。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 3)。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。

DPP4 阻害剤は数年前に誕生した比較的新しい糖尿病治療薬である。消化管由来のインクレチンの分解を促進する DPP4 の活性を抑制しインクレチン活性を亢進させる薬剤であり、そのインクレチンが膵β細胞に作用しインスリンの分泌を促進、血糖を低下させる働きを持つ。このインクレチンには膵外作用も複数報告されており注目されている。心筋保護作用、血管内皮保護作用、塩分排泄促進、肝糖産生抑制作用等多岐にわたる作用が報告されている。当研究の主項目はこのインクレチンの血管内皮細胞への効果に着目し開始するに至っている。糖尿病を有する虚血性心疾患患者を対象としシダクリプチンに代表される DPP4 阻害剤の投与の有無で冠動脈プラークのベースラインとフォローアップ時における経時的変化を比較検討とした。結果は、まずフォローアップの終了している症例において解析した範囲で、DPP4 阻害剤投与の有無で対象冠動脈病変のプラーク体積のベースライン時とフォローアップ時の変化率はコントロール群と比して統計学的に有意な差は生じなかった。またいずれの群も冠動脈プラークは退縮するには至っていない(+5% vs +3%, ns, 図 4)。冠動脈プラーク組成に関しては、こちらも統計学的に有意な差はついていないが、脂質壊死性病変を示す% **necrotic core volume** の変化率はややコントロール群に比し低値を示している (+0.35% vs +1.75%, p=0.1, 図 5)。今回の最終報告の時点でエントリーした患者の対象病変すべてにフォローアップスタディーが施行できていない症例もあり、限られた症例数での検討となっており、n が小さいことが一つの原因とも考えられる。現在も残りのエントリー患者のフォローアップスタディーが順次行われており、解析結果に今後十分影響する可能性はあると考えているが現時点では、コントロール群と比較し DPP4 阻害剤に冠動脈プラーク組成を安定化させる効果は証明できていない。

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 lesion

(leukoaraiosis) in elderly patients without ischemic heart disease and stroke. *Geriatrics & Gerontology International*: 2014:

- 2) Ogama N, Sakurai T, **Shimizu A**, Toba K. Regional white matter lesions predict falls in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15: 36-41.
- 3) **Shimizu A**, Arahata Y, Kato T, Mori T, **Miyagi M**, Nomoto K, Kokubo M, Hayashi M, Sakurai T, Hattori H, Inden Y, Akishita M, Toba K, Murohara T: Subclinical cardiac dysfunction causes a chronic reduction of cerebral blood flow in elderly patients; cardiac function may be a key role in cerebral blood flow autoregulation: 投稿中

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: Impact of Inflammatory Markers on Coronary Plaque Morphology: Virtual Histology Intravascular Ultrasound Study : *European Society of Cardiology Congress 2014(Barcelona; 2014.9.1)* 発表予定
- 2) **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)*
- 3) **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)*
- 4) 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)*
- 5) 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)*
- 6) **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**: 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) 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**: 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) 発表予定

- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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