

令和元年6月14日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09466

研究課題名(和文)心房細動例における新規経口抗凝固薬と血管内皮機能障害との関連についての研究

研究課題名(英文) Relationship between DOAC and vascular endothelial function in patient with atrial fibrillation

研究代表者

今井 孝一郎 (Imai, Koichiro)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：90388942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：アブレーション前で血管内皮機能をエンドパットを用いて測定し、follow-up時にも測定した。一般的に血管内皮機能(RHI)を観察項目としており基準値：2.10以上良好、1.68～2.09問題のない状態、1.67以下要注意と判定してる。アブレーション前のRHIは1.93であり、アブレーション後は2.2と改善傾向を示したものの、統計学的に有意差は認めなかった。Follow-up時の多くは外来にて測定しており環境変化を受けやすい検査であることからlimitationとして考慮する必要があるが、心房細動患者への心臓アブレーションによる血管内皮機能改善効果は本研究では見出せなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究ではアブレーションにおける内皮機能障害の改善は見いだせなかった。

研究成果の概要(英文)：Before ablation, vascular endothelial function was measured using an end pat and also measured at follow-up. In general, vascular endothelial function (RHI) is the observation item and the criteria Values: 2.10 or more Good, 1.68 to 2.09 No problem, 1.67 or less It is judged that it needs attention.

The RHI before ablation was 1.93, and after ablation, it showed a tendency of improvement of 2.2, and there was no statistically significant difference. However, RHI was good before ablation. The number of cases is small, and it is necessary to consider as limitation because it is a test that is often measured at the time of out-patient and susceptible to environmental changes during Follow-up, but it is necessary to consider it as a blood vessel by atrial fibrillation patient Endothelial function improvement effect was not found in this study.

研究分野：循環器学

キーワード：内皮機能 エンドパッド 心房細動 アブレーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

1. 国内外の研究動向および位置づけ

心房細動 (AF)は日常診療にて最も多く遭遇する不整脈である。近年、本邦でも高齢化社会に伴い、AF患者は増加している。AFの最大の合併症は心原性脳塞栓症であり、現在は脳塞栓予防薬として抗凝固療法が確立している。AFの原因としては弁膜症が代表であるが、年齢や高血圧、糖尿病といった生活習慣病の基盤である動脈硬化も一因である。この動脈硬化形成には血管内皮機能障害が関与しており、早期発見はAF抑制に繋がると考えられる。また、動脈硬化を基盤として発症・進展する心血管病変は、血管内皮の傷害から始まる慢性炎症性疾患であり、血管内皮機能障害は動脈硬化発症の初期段階である。心血管病変と血管内皮機能に関わる因子としての心房細動は、独立して血管内皮機能障害に寄与することが分かっており、心血管病変における介入の効果判定指標として、血管内皮機能の測定は有用であることが分かっている。

近年登場した新規経口抗凝固薬 (NOAC)は単に血栓形成抑制だけではなく抗炎症作用が期待されている。NOACは、作用機序の違いにより活性型血液凝固第X因子 (FXa) 阻害薬とトロンピン阻害薬に大別される。FXa, トロンピンはいずれも凝固系の活性化以外の多面的作用をもつことが示唆されている。FXaはプロテアーゼ活性化受容体 (PAR)-1およびPAR-2を活性化し、炎症促進性に働くと考えられる。一方、トロンピンはPAR-1を活性化することによる炎症促進性の作用だけでなく、プロテインC-トロンボモジュリン系を介した抗炎症作用も有すると考えられている (Thromb Haemost 2014; 111: 625-33. Cardiovasc Res 2014; 101: 344-51.)。そのため、FXa阻害薬については抗炎症作用による動脈硬化病変の進展抑制作用が期待される。一方、トロンピン阻害薬については、プロテインC-トロンボモジュリン系の活性化抑制にともない炎症マーカーが上昇するという相反する可能性が指摘されている。また、リバロキサバンの長期投与により、炎症性メディエーターの発現がダウンレギュレートすることがアポリポ蛋白E欠損マウスを用いた実験から確認されている (Mediators Inflamm 2011; 2011: 432080.)。

一方、従来の抗凝固薬であるワルファリンは長期投与をすることで、ビタミンK阻害による内皮機能障害あるいは石灰化が生じるとの報告が散見される (Am J Cardiol 2005 15; 96: 747-9. Thromb Vasc Biol 2013; 33: 2618-24. Blood Rev 2012; 26: 155-66.) が、NOACは腎機能障害例においては使用制限があり、透析患者等はワルファリンしか使用が出来ないのが現状である。また、ワルファリンと血管内皮機能障害に関しての臨床データは少ないため、本研究ではNOACとともに血管内皮機能障害と抗炎症作用の効果についてNOACと比較を試みる。血管内皮機能障害の推測にはEndoPAT^Rが有用であると多く報告されており (Endothelial dysfunction in paroxysmal atrial fibrillation as a prothrombotic state. J Atheroscler Thromb, 2011; 18(4):298-304, Peripheral Microvascular Dysfunction Predicts Residual Risk in Coronary Artery Disease Patients on Statin Therapy. Atherosclerosis 2014 232(1):186-90

Persistent Impairment of Endothelial Vasomotor Function Has a Negative Impact on Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. JACC 2009; 53: 323-330)、本研究でも使用する。

2. 研究の目的

本邦では心房細動(AF)の有病率は年々増加している。AFの最大の合併症は心原性脳塞栓症であり抗凝固療法は確立しているが、AF発症を抑制する治療の確立が望まれる。AFの原因は心疾患(弁膜症など)が代表であるが今後、最も懸念されるのは加齢による動脈硬化である。動脈硬化の形成には血管内皮機能障害が関与、血管内皮機能障害には炎症が関与している。近年登場した新規経口抗凝固薬(NOAC)は血栓形成抑制だけではなく抗炎症作用が期待されているが現段階では明らかにされていない。そこで本研究では心房細動例においてNOACの抗炎症作用による血管内皮機能障害改善と動脈硬化進展抑制に関する検討を目的とする。

3. 研究の方法

目標達成における研究期間は3年間とする。AF(新規AF, 持続性AF, 発作性AF, カテーテルアブレーション後)患者を対象とする。対象患者に高感度CRPの測定、EndoPAT^Rを用いた血管内皮機能測定を行い、抗凝固適応例においては薬物を開始する。1年目は症例登録期間とし目標数は抗凝固療法群、非抗凝固療法群ともに100例とする。2年間の追跡期間において半年ごとに高感度CRPと血管内皮機能の測定を行う。NOACやワルファリンによる動脈硬化すなわち血管内皮機能障害抑制効果とさらに血管内皮機能障害抑制が抗炎症作用であることが証明できればAFに対する治療の幅が広がると考えられる。

2. 応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯

以前からAF発症リスクの高い患者において試みられるup-stream療法はアンジオテンシンレセプターブロッカー(ARB)やアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、スタチンが有効とされていたが今なおコントロールバシーである。本研究で、抗凝固薬の血管内皮機能障害抑制と抗炎症作用が証明できればAFに対する心血管イベントの抑制、AF発症前のup-stream療法にてAF発症の抑制の可能性が期待できる。

血管内皮機能に関してはEndoPAT^R(イタマー・メディカル・ジャパン)を用いる。これは、末梢動脈圧の変化を見て血管内皮機能の状態を検査し、主にNO(一酸化窒素)による血管(動脈)の拡張度合いを駆血の前後で評価する事により、動脈硬化症に至る前に血管の機能を評価することが可能である。

そこで本研究の目的は心房細動例においてワルファリンとNOACの血管内皮機能障害抑制効果と抗炎症作用効果を検討することにある。

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

心房細動例においてワルファリンとNOACの血管内皮機能障害抑制効果と抗炎症作用効果を明らかにする。

当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

NOACの抗炎症作用に関する報告は多数あるが、その基盤である動脈硬化進展、血管内皮機能障害抑制に関する臨床データはほとんどないのが現状である。

血管内皮機能測定法として、超音波を用いるFlow Mediate Dilatation(FMD)と指尖容積脈波を用いるEndoPAT^Rが主にあるが、FMDに比べてEndoPAT^Rは簡便に再現性良く測定できる検査であり、最近300以上の学術論文が発表されており、エビデンスが蓄積されてきた、

心血管性疾患の予防を図る非常に有用な医療機器である。針を刺したり、採血したりする必要はなく、検査のために指先に使用するプローブは簡単に付け外しできる。最大のメリットは検査時間が 15 分程度で完了するため、被験者にほとんど負担をかけない。この EndoPAT^R を用いて抗凝固薬と血管内皮機能障害抑制の関連を検討した報告は現段階ではない。

4 . 研究成果

研究対象者である心房細動患者（新規、発作性）のカテーテルアブレーション前後での血管内皮機能障害の有無をEndoPATにて測定している。2017年9月から症例登録を開始しており現在は25例の登録（EndoPAT測定）が終了し、follow-upも終了している。100例を目標としていたが到達せず、この25例を解析対象とした。

具体的にアブレーション前で血管内皮機能をエンドパットを用いて測定し、follow-up時にも測定した。一般的に血管内皮機能（RHI）を観察項目としており基準

値： 2.10 以上 良好、 1.68 ~ 2.09 問題のない状態、 1.67 以下 要注意と判定してる。

アブレーション前のRHIは1.93であり、アブレーション後は2.2と改善傾向を示したものの、統計学的に有意差は認めなかった。しかしながらRHIとしてはアブレーション施行前から良好であった。症例数が少なく、また、Follow-up時の多くは外来にて測定しており環境変化を受けやすい検査であることからlimitationとして考慮する必要があるが、心房細動患者への心臓アブレーションによる血管内皮機能改善効果は本研究では見出せなかった。

5 . 主な発表論文等

なし

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：玉田 智子
ローマ字氏名：Tamada Tomoko
所属研究機関名：川崎医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：90435016

(2)研究分担者

研究分担者氏名：古山 輝將
ローマ字氏名：Koyama Terumasa
所属研究機関名：川崎医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：20434996

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。