

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：24701
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2023
課題番号：18K08044
研究課題名(和文) 和温療法スーツによる血糖日内変動と内皮機能の改善を介したプラーク安定化作用の検討
研究課題名(英文) Evaluation of effect of improvement in blood glucose fluctuation during the day and endothelial function by Waon suit on stabilization of coronary plaque
研究代表者
猪野 靖 (Ino, Yasushi)
和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00549793
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本来の研究テーマ：和温療法スーツによる血糖日内変動と内皮機能の改善を介したプラーク安定化作用の検討には至らなかったが、研究対象を薬剤溶出性ステント(DES)留置にて再灌流治療を施行した急性心筋梗塞症例に絞り、遠隔期のDES留置部の血管治癒反応を研究した。DES留置10か月後の遠隔期の光断層干渉法イメージング(OCT)による評価にて、石灰化結節(CN)において、uncovered strutおよびmalapposed strut、ステント内血栓の頻度で判定した遠隔期の血管治癒反応が、プラーク破裂、プラークびらんに対して不良であり、CN再出現や再血行再建術の頻度も多いことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性心筋梗塞の病因が石灰化結節であることが、遠隔期の薬剤溶出性ステント留置部の再狭窄や血栓症などのイベントにつながりうる遅延した血管治癒反応に関連する因子であることが明らかとなり、石灰化結節を病因とする急性心筋梗塞においては、ステント留置以外の治療を考慮すべきであることが示唆された。本研究は、石灰化結節を病因とする急性心筋梗塞に対する最適な再灌流治療ストラテジーを考慮する一助となり得る。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the late vascular response after everolimus-eluting stent (EES) implantation assessed by optical coherence tomography (OCT) in acute myocardial infarction (AMI) patients due to calcified nodule (CN) by comparing with plaque rupture (PR) and plaque erosion (PE). In 10-month follow-up OCT, the frequency of uncovered struts and malapposed struts were highest in CN, followed by PR and PE. Furthermore, the incidence of intra-stent thrombus, re-appearance of CN within stent, and target lesion revascularization were higher in CN compared with PR and PE. Late arterial healing response at 10-month after EES implantation in CN was worse compared with PR and PE. These findings provide important information about treatment strategy in patients with AMI.

研究分野：動脈硬化

キーワード：不安定プラーク 冠動脈疾患 平均血糖変動幅 和温療法スーツ 内皮機能障害 プラーク安定化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者において急性冠症候群の発症リスクはいまだに高く、その発症抑制に有効な治療法は見出されていない。急激な血糖日内変動が内皮機能障害を介しての冠動脈イベント発症に関連すると報告され、治療ターゲットになりうる。乾式遠赤外線サウナ装置を用いた全身療法(和温療法)による冠動脈疾患や閉塞性動脈硬化症を有する糖尿病患者の血糖降下や予後改善の効果が報告されているが、糖尿病を合併した在宅の高齢者に継続して施行することは難しい。高齢者が在宅で継続可能な和温療法スーツを用いた簡易和温療法は、食後高血糖の抑制を介した冠動脈プラークの安定化による冠動脈イベント発症の抑制効果をもたらす可能性があると考えられる。そこで動物モデルを用いた基礎研究および和温療法スーツを用いた簡易和温療法の臨床症例への介入効果の検討を計画した。

しかし、コロナ禍による施設間の移動の制約や、コロナ感染予防の観点から和温療法スーツの使用が制限され、研究期間内にすすめることが困難であった。

急性心筋梗塞は、いまだに4-10%の高い死亡率を呈する我が国の主要な死因の一つである。急性期の薬剤溶出性ステントを用いたカテーテル治療による再灌流治療(primary percutaneous coronary intervention (PCI))は確立された予後改善効果のある治療であるが、遠隔期に一部の症例においてステント内の再狭窄や血栓症がみられ、生命予後の悪化につながる。光断層干渉法イメージング(OCT)は、急性心筋梗塞の責任病変のプラーク形態のみならず、同部へのステント留置後の血管治癒反応についても詳細な評価が可能な冠動脈内イメージングである。本来の研究テーマである「和温療法スーツによる血糖日内変動と内皮機能の改善を介したプラーク安定化作用の検討」には至らなかったが、研究対象を冠動脈疾患のなかの薬剤溶出性ステントを使用した急性期のカテーテル治療を施行した急性心筋梗塞の症例に絞り、遠隔期の薬剤溶出性ステント留置部の血管治癒反応を研究することとした。

2. 研究の目的

急性心筋梗塞を発症し、薬剤溶出性ステントを使用した急性期のカテーテル治療後の患者において、遠隔期の薬剤溶出性ステント留置部の血管治癒反応をOCTを用いて評価することを目的とした。

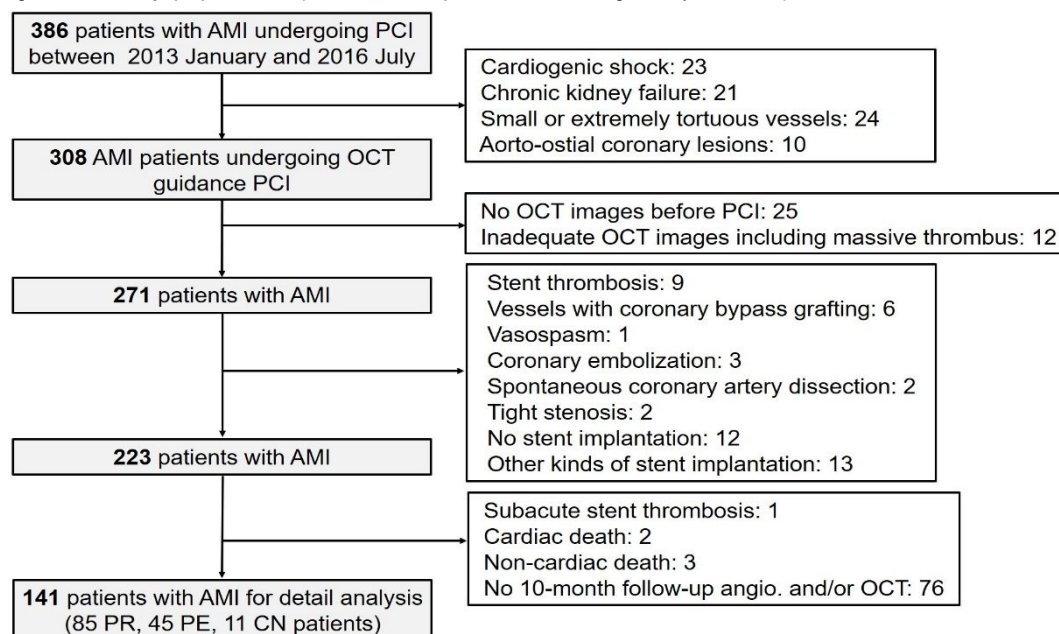
3. 研究の方法

薬剤溶出性ステントを使用した急性期のカテーテル治療後の急性心筋梗塞患者を、治療前の責任病変のOCT所見により、プラーク破裂(PR)、プラークびらん(PE)、および石灰化結節(CN)の3群に分類し、10か月後のフォローアップの冠動脈造影およびOCTによる血管治癒反応(ステントストラットの内膜の被覆度や圧着度および血栓付着の頻度)の評価を行い、3群間で比較検討した。

4. 研究成果

(1)薬剤溶出性ステント留置10か月後の遠隔期にOCTにより評価できた141症例のうち、CN, PR, PEはそれぞれ11/85/45例(8/60/32%)であった(Figure 1)。

Figure 1. Study population (Selection of patients meeting study criteria)



(2)患者背景に関して、年齢および高血圧の罹患率が、CNにおいて有意差はないものの高い傾向にあった。また血液透析の割合が、PRとPEに比して、CNにおいて有意に高かった(18% vs. 2%, $p=0.024$)。

(3)OCT上のuncovered strutおよびmalapposed strutの頻度は、CN、次いでPR、PEの順に多かった(82% vs. 52% vs. 40%, $p=0.042$ および 73% vs. 26% vs. 16%, $p<0.001$)。またステント内血栓、ステント内へのCN再出現および再血行再建術の頻度はいずれもCNにおいて最も多かった(36% vs. 9% vs. 7%, $p=0.028$, 27% vs. 0% vs. 0%, $p<0.001$, および 18% vs. 2% vs. 2%, $p=0.024$)(Figure 2)。

Figure 2. Incidence of intra-stent thrombus and re-appearance of CN

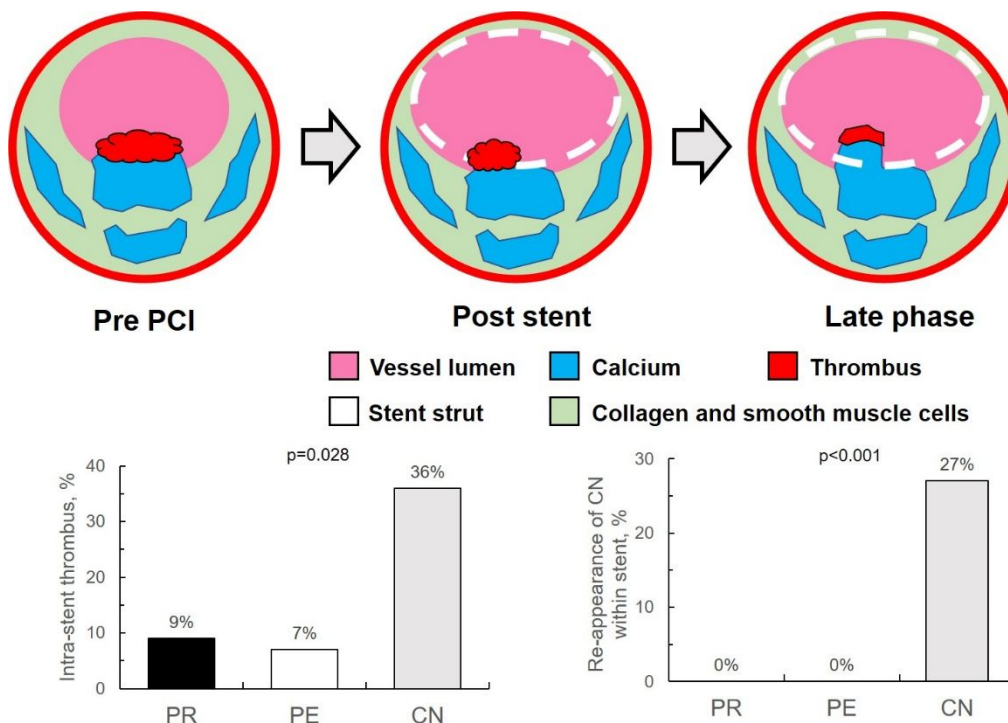
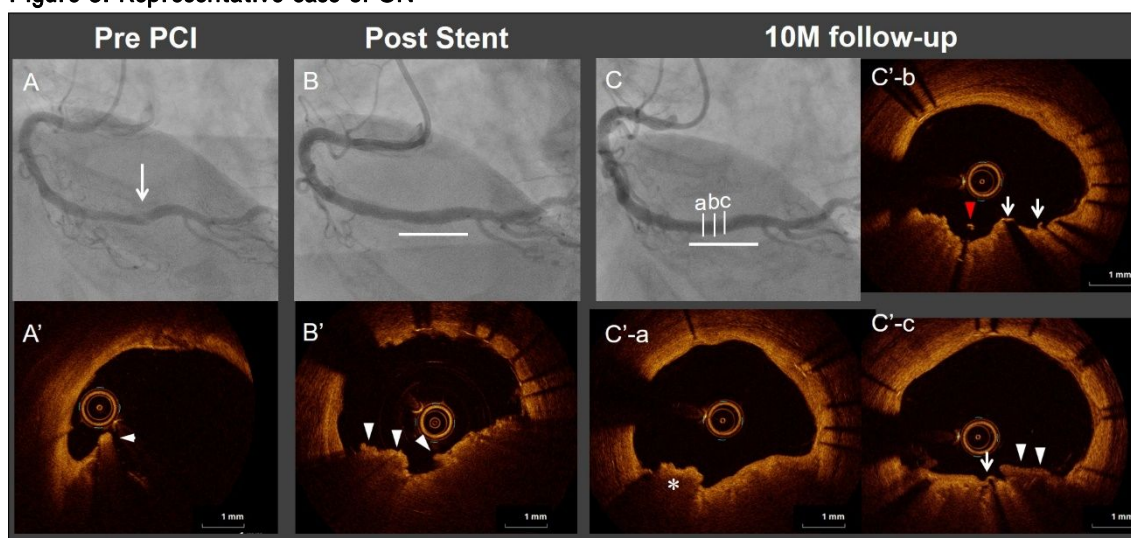


Figure 3. Representative case of CN



75歳 女性 非ST上昇型心筋梗塞の症例。(A) PCI前のアンギオ、高度狭窄病変(white arrow)。(A') OCT上の石灰化結節(white arrowhead)。(B) エベロリムス溶出性ステント留置後のアンギオ(white line, 4*18mm)。(B') エベロリムス溶出性ステント留置後のOCT上のin-stent thrombus(white arrowheads)。(C)10ヶ月後のフォローアップアンギオ上 再狭窄なし。(C'-a-c) 10ヶ月後のフォローアップOCT上のuncovered struts(white arrows), malapposed struts(red arrowhead), intra-stent thrombus(white arrowheads),およびre-appearance of CN within stent(asterisk)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Satogami K, Katayama Y, Ozaki Y, Taruya A, Taniguchi M, Ota S, Kuroi A, Shiono Y, Tanimoto T, Yamano T, Kitabata H, Ino Y, Tanaka A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Long-term risk stratification for hospitalized patients with acute heart failure at a single rural cardiovascular centre	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 1717と1725
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.14325. Epub 2023 Feb 25.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kubo T, Ino Y, Shiono Y, Terada K, Emori H, Higashioka D, Takahata M, Wada T, Shimamura K, Khalifa AKM, Tu S, Akasaka T.	4. 巻 37
2. 論文標題 Usefulness of optical coherence tomography with angiographic coregistration in the guidance of coronary stent implantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart Vessels	6. 最初と最後の頁 200と207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00380-021-01911-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahata M, Ino Y, Kubo T, Tanimoto T, Taruya A, Terada K, Emori H, Higashioka D, Katayama Y, Khalifa AKM, Wada T, Ozaki Y, Shimamura K, Shiono Y, Kashiwagi M, Kuroi A, Fujita S, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T.	4. 巻 e017661
2. 論文標題 Prevalence, Features and Prognosis of Artery-to-artery Embolic ST-Elevation Myocardial Infarction; An Optical Coherence Tomography Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.120.017661	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sougawa H, Ino Y, Kitabata H, Tanimoto T, Takahata M, Shimamura K, Shiono Y, Yamaguchi T, Kuroi A, Ota S, Taruya A, Takemoto K, Tanaka A, Kubo T, Hozumi T, Akasaka T	4. 巻 36
2. 論文標題 Impact of Left Ventricular Ejection Fraction and Preoperative Hemoglobin Level on Perioperative Adverse Cardiovascular Events in Noncardiac Surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1317-1326
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00380-021-01818-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubo T, Ino Y, Mintz GS, Shiono Y, Shimamura K, Takahata M, Terada K, Higashioka D, Emori H, Wada T, Kashiwagi M, Tanimoto T, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T	4. 巻 jeab028
2. 論文標題 Optical coherence tomography detection of vulnerable plaques at high risk of developing acute coronary syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jeab028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Madder RD, Kubo T, Ino Y, Kameyama T, Terada K, VanOosterhout S, Mulder A, McNamara M, Kenaan M, Samani S, Kassier A, Parker JL, McNamara R, Akasaka T	4. 巻 41
2. 論文標題 Target Lesion Lipid Content Detected by Near-Infrared Spectroscopy After Stenting and the Risk of Subsequent Target Lesion Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol	6. 最初と最後の頁 2181-2189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.315617	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Terada K, Kubo T, Madder RD, Ino Y, Takahata M, Shimamura K, Shiono Y, Nishi T, Emori H, Higashioka D, Khalifa AKM, Wada T, Akasaka T	4. 巻 17
2. 論文標題 Near-infrared spectroscopy to predict microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EuroIntervention	6. 最初と最後の頁 e999-e1006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4244/EIJ-D-20-01421	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khalifa AKM, Ino Y, Kubo T, Tanimoto T, Shimamura K, Shiono Y, Takahata M, Terada K, Higashioka D, Wada T, Taruya A, Emori H, Katayama Y, Kashiwagi M, Kuroi A, Matsuo Y, Fujita S, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T	4. 巻 36
2. 論文標題 Very late phase vascular response after everolimus eluting stent implantation assessed by optical coherence tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The International Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 1627-1635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10554-020-01877-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ino Y, Kubo T, Shimamura K, Takahata M, Matsuo Y, Kitabata H, Shiono Y, Wada T, Terada K, Katayama Y, Emori H, Higashioka D, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T	4. 巻 83
2. 論文標題 Stabilization of High Risk Coronary Plaque on Optical Coherence Tomography and Near-Infrared Spectroscopy by Intensive Lipid-Lowering Therapy With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0983	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Ino Y, et al.
2. 発表標題 Difference of Vascular Response after Everolimus-Eluting Stent among PlaqueRupture, Plaque Erosion, and Calcified Nodule Assessed by OCT
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 猪野 靖, カリファ アミール, その他
2. 発表標題 石灰化結節によるAMIでのエベロリムス溶出性ステント留置後の急性期および慢性期血管治癒反応: プラーク破裂、びらんとの比較
3. 学会等名 第70回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	久保 隆史 (Kubo Takashi) (30316096)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員 (24701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	嶋村 邦宏 (Shimamura Kunihiro) (20584874)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員 (24701)	
研究分担者	赤阪 隆史 (Akasaka Takashi) (70322584)	和歌山県立医科大学・医学部・特別研究員 (24701)	
研究分担者	亀山 剛義 (Kameyama Takeyoshi) (50761847)	東北医科薬科大学・医学部・講師 (31305)	
研究分担者	谷本 貴志 (Tanimoto Takashi) (90438284)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関