

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17090

研究課題名(和文)末梢動脈疾患に対する積極的脂質低下療法によるプラーク退縮及び安定化効果の解析

研究課題名(英文) Analysis of plaque reduction and stabilization effects by active lipid-lowering therapy for peripheral artery diseases

研究代表者

矢西 賢次 (Yanishi, Kenji)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10793341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：末梢動脈疾患(PAD)における積極的脂質低下療法(LDLコレステロール値70mg/dl未満を目標とする薬物強化)が、下肢血管のプラーク(脂質)退縮や安定化に与える効果を検討することを目的とした。まず最初に、経皮的下肢血管形成術を施行したPAD症例に対して積極的脂質低下療法が安全に施行しうるかを予備研究として評価した。10例のPAD症例を対象としていたが、コロナウィルスパンデミックの影響で当院の通常診療に著明な制限がかかり、予備研究に遅延が生じた。2年間で10例の症例登録を行うことができ、積極的脂質低下療法後に発生した有害事象(死亡、心血管イベント、下肢切断など)はなく、安全性に問題はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

末梢動脈疾患は今後高齢化と共に増加してくることが予想され、悪化すれば肢切断に至る予後が悪い疾患である。高LDLコレステロール血症は、心血管病において重要な危険因子の一つである。積極的脂質低下療法(LDLコレステロールを70未満に低下させること)は、冠動脈疾患患者において、血管内プラーク(脂質)を退縮させ、心血管イベント抑制(心筋梗塞・狭心症、脳梗塞の発症率低下)に繋がることが報告されている。しかし、末梢動脈疾患に与える臨床的影響は明らかでなかった。積極的脂質低下療法は、末梢動脈疾患患者の動脈硬化進展予防に繋がり、経皮的下肢血管形成術後の再狭窄・再血行再建術を減らすことに十分期待できる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate the effect of aggressive lipid-lowering therapy (drug intensification with a target LDL cholesterol level of <70 mg/dl) on plaque regression and stabilization in lower extremity vessels in patients with peripheral arterial disease (PAD). First, we evaluated whether aggressive lipid-lowering therapy could be safely administered to patients with PAD who had undergone percutaneous lower extremity angioplasty in a preliminary study of 10 patients with PAD.

Because this preliminary study was delayed by the coronavirus pandemic that severely limited our usual practice, this preliminary study took 2 years to enroll the 10 patients.

Base on this preliminary study, there were no adverse events (death, cardiovascular events, lower extremity amputations, etc.) that occurred after aggressive lipid-lowering therapy and no safety issues.

研究分野：末梢動脈疾患

キーワード：末梢動脈疾患 積極的脂質低下療法 血管内プラーク 経皮的下肢血管形成術 近赤外線分光法 LDLコレステロール

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

末梢動脈疾患は、虚血症状（冷感、跛行、安静時疼痛等）に応じ、薬物治療、運動療法、経皮的血管形成術やバイパス術による血行再建術が症状の改善に有用であることが報告されている。ただ、ステントや薬剤溶出性バルーンによる血行再建術の成績が多数明らかにされているが、再狭窄率（再血行再建率）は 20～30%と依然高く、特に透析患者では高率に認めている。一方、冠動脈疾患患者に対しては、積極的脂質低下療法による心血管イベントの抑制効果が大規模な疫学研究や基礎研究にて報告されている。高 LDL コレステロール血症は、冠動脈疾患や末梢動脈疾患における重要な危険因子の一つとされている。近年、冠動脈疾患患者（安定狭心症及び急性冠症候群）における積極的脂質低下療法が冠動脈内プラークに与える効果が明らかにされ、心血管イベント抑制効果に対する報告が行われた。ハイリスクな冠動脈疾患症例に対しては、LDL コレステロール 70mg/dL 以下を目標にするよう日本でもガイドライン化された。しかしながら、積極的脂質低下療法が末梢動脈疾患に与えるプラーク退縮や安定化効果に対する報告は非常に少なく、末梢動脈疾患に対しては十分なコンセンサスが得られていない。一方で動脈硬化に伴う末梢動脈疾患の主な進展機序は脂質プラークや血栓であり、また再狭窄の機序にも脂質プラークが大きく関与していると報告されている。そのため、冠動脈疾患と同様に、積極的脂質低下療法が動脈硬化の進展や再狭窄発生の低下に寄与しているのではないかと考えている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、末梢動脈疾患における積極的脂質低下療法が下肢血管のプラーク退縮・安定化に与える効果を、脂質に富む不安定プラークの検出に優れている NIRS-IVUS（Nearinfrared spectroscopy intravascular ultrasound; 近赤外線分光法と IVUS が 1 本の冠動脈内イメージング装置として組み合わされたデバイス）を用いて検討し明らかにするのが目的である。

## 3. 研究の方法

- ・ 末梢動脈疾患における積極的脂質低下療法後のプラーク退縮・安定化の効果の解析

末梢動脈疾患に対して京都府立医科大学附属病院で経皮的血管形成術（ステント又はバルーンによる拡張術）を施行し、治療部位と同側肢に残存動脈硬化病変が存在する年齢 20-90 歳の患者を対象とする。書面にて研究参加への同意を取得した連続 30 例予定を予定す

る。末梢動脈疾患に対して、経皮的血管形成術施行時に残存病変に対して NIRS-IVUS での評価後に、積極的脂質低下療法を行い、9 ヶ月後にカテーテルによる追跡下肢血管造影と NIRS-IVUS での病変の評価を行う。主要評価項目は、積極的脂質低下療法前と 9 ヶ月後の残存動脈硬化病変における狭窄度と NIRS-IVUS を用いた病変における LCBI 値の比較検討を行う。<LCBI 値 (Lipid Core Burden Index) は、脂質成分である Probability 値>0.6 のピクセル数/すべてのピクセル数×1000 で NIRS-IVUS を用いて簡便に検出が可能であり、病変脂質成分の指標とされる。>

#### 4. 研究成果

「末梢動脈疾患における積極的脂質低下療法後のプラーク退縮・安定化の効果の解析」のプロトコルを作成し、研究を開始する方向で検討していた。ただ研究を開始する前に、末梢動脈疾患患者に対する積極的脂質低下療法の安全性を評価する予備研究 (パイロット研究) をまず行う方針とした。パイロット研究として、10 例の末梢動脈疾患患者に対し経皮的下肢血管形成術を施行し、その後積極的脂質低下療法を行い、安全性 (死亡、切断、心血管有害事象など) の追跡を行った。早期に 10 例の登録を済ませ、予備研究を終了する予定であったが、コロナウィルスパンデミックの影響によって当院の通常診療に著明な制限 (入院、外来、手術制限) がでたため、予備研究の登録が遅延した。そのため、2 年間で予備研究を終了することとなった。10 例の PAD 症例の登録を行ったが、積極的脂質低下療法後に有害事象を来した症例はなく、安全性に問題を認めないと判断した。安全性が問題ないことから、今後は予定したプロトコル研究を進めたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Sakamoto Akira, Yanishi Kenji, Shoji Keisuke, Kawamata Hirofumi, Hori Yusuke, Fujioka Ayumu, Kodama Naotoshi, Kohno Yoshio, Kitamura Makoto, Furukawa Keizo, Nakamura Takeshi, Matoba Satoaki, AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study Group	4. 巻 63
2. 論文標題 Impact of Door-to-Balloon Time Reduction Depending on the Killip Classification in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Transported by Emergency Medical Services	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 226 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-583	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 Shoji Keisuke, Yanishi Kenji, Kawamata Hirofumi, Hori Yusuke, Fujioka Ayumu, Kohno Yoshio, Kitamura Makoto, Furukawa Keizo, Teramukai Satoshi, Nakamura Takeshi, Matoba Satoaki	4. 巻 79
2. 論文標題 New risk factors for early- and late-onset cardiac rupture in ST-elevation myocardial infarction patients after primary percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 400 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.10.006	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 Shoji Keisuke, Zen Kan, Yanishi Kenji, Matoba Satoaki	4. 巻 56
2. 論文標題 Successful Endovascular Therapy for Total Occlusion of the Distal Radial and Ulnar Artery with Palmar Artery Lesion in a Patient with Critical Hand Ischemia Associated with Systemic Sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vascular and Endovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 340 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/15385744211037491	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 Shoji Keisuke, Zen Kan, Maeno Misato, Yanishi Kenji, Shiraishi Hirokazu, Matoba Satoaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Images in Vascular Medicine: Hydrophilic polymer emboli after percutaneous coronary intervention due to severe tortuosity and a calcified nodule of the aortic access route	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vascular Medicine	6. 最初と最後の頁 572 ~ 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1358863X211011545	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 Fujimoto Tomotaka, Yanishi Kenji, Zen Kan, Matoba Satoaki	4. 巻 5
2. 論文標題 A very rare complication of subacute pericarditis: a case report of spontaneous coronary artery rupture	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjcr/ytab484	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 Shoji Keisuke, Zen Kan, Shiotsu Yayoi, Nakamura Tsukasa, Yanishi Kenji, Ushigome Hidetaka, Kusaba Tetsuro, Tamagaki Keiichi, Matoba Satoaki	4. 巻 53
2. 論文標題 Successful Endovascular Treatment for Very-Late-Onset and Acute Progressive Multiple Transplant Renal Segmental Artery Stenoses: A?Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1262~1267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2020.09.022	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 Shoji Keisuke, Zen Kan, Ookura Takashi, Yanishi Kenji, Matoba Satoaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Early stent thrombosis confirmed in a cancer patient receiving regorafenib, despite triple antithrombotic therapy: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cardiovascular Disorders	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12872-021-01888-9	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 2件)

1. 発表者名 Hirofumi Kawamata, Kenji Yanishi, Keisuke Shoji, Yusuke Hori, Ayumu Fujioka, Satoshi Teramukai, Takeshi Nakamura, Satoaki Matoba.
2. 発表標題 New Predictors and Long-Term Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients with Cardiac Rupture After Primary Percutaneous Coronary Intervention
3. 学会等名 日本循環器学会学術集会(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirofumi Kawamata, Kenji Yanishi, Keisuke Shoji, Yusuke Hori, Ayumu Fujioka, Satoshi Teramukai, Takeshi Nakamura, Satoaki Matoba.
2. 発表標題 New Predictors and Long-Term Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients with Cardiac Rupture After Primary Percutaneous Coronary Intervention
3. 学会等名 米国心臓病学会 (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究協力者	藤岡 歩  (Fujioka Ayumu)	京都府立医科大学・循環器内科学・大学院生  (24303)	
研究協力者	川俣 博史  (Kawamata Hirofumi)	京都府立医科大学・循環器内科学・大学院生  (24303)	
研究協力者	後藤 大輝  (Goto Daiki)	京都府立医科大学・循環器内科学・大学院生  (24303)	

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
---------	---------