

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590773

研究課題名（和文）薬剤溶出性ステントによる気絶または冬眠心筋の機能回復に対する阻害作用に関する研究

研究課題名（英文）A study of inhibitory effect of drug-eluting stent on the cardiac functional recovery from stunned or hibernated myocardium

研究代表者

尾畑 純栄（OBATA JUN-EI）

山梨大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60362076

研究成果の概要（和文）：虚血性心疾患において気絶心筋および冬眠心筋の責任冠動脈に対する再灌流療法は、心筋収縮能の改善を促し長期予後を改善させることが示されている。本研究では多施設共同研究で薬剤溶出性ステント（DES）から溶出される薬物の気絶心筋または冬眠心筋の心機能回復への影響を検討することを目的とした。その結果、溶出した薬剤は DES の末梢側に留置したベアメタルステント内の新生内膜増殖を抑制することが分かった。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to examine the effect of the drug released into the circulation from the drug-eluting stent on left ventricular functional recovery of stunned or hibernated myocardium in multicenter collaborative investigations. As a result, (1) Study for the patients with ischemic heart disease who were treated with two overlapping stents without a gap in the same coronary artery for a de novo lesion revealed that the neointimal proliferation in the distal bare metal stent (BMS) was more inhibited in patients with a sirolimus-eluting stent (SES) implanted at the proximal site compared to those with a BMS. Sirolimus may diffuse to the vessel distal to the SES, which could possibly suppress the neointimal hyperplasia of the distal BMS. (2) High remnant lipoproteins levels are associated with the attenuated plaque of non-culprit vessel detected by grayscale intravascular ultrasound in patients with acute coronary syndromes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：薬剤溶出性ステント、血管内皮機能障害

1. 研究開始当初の背景

遅発性ステント血栓症や冠動脈内皮障害による冠攣縮が薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent; DES) 留置に伴う合併症として生じることは、我々を含め多くの研究者から報告されている (Obata et al. Circulation Cardiovasc Intervent 2009;2:384-91, Obata et al. J Am Coll Cardiol 2007;50:1305-9)。冠動脈への DES 留置に伴い、コーティングされた薬物は血管壁側の隣接した組織に溶出し平滑筋細胞の遊走・増殖を抑制するが、他方、血管内腔側へ溶出した薬剤は冠動脈血流中に拡散するため、当該血管の末梢レベルの抵抗血管や灌流される心筋組織も溶出した薬物に持続的に暴露されることとなる。DES 由来の静脈血中薬物濃度は、同薬剤を化学療法として使用した場合や基礎実験で使用される濃度に比べるとかなり低いレベルであるが、DES 留置直後の冠動脈血中薬物濃度は静脈血より数倍高く (J Am Coll Cardiol 2004;43:83A)、また第一世代 DES に搭載されている薬剤である、シロリムスもパクリタキセルも脂溶性であるため組織親和性が高く、心筋組織では薬物濃度が血中の数十倍に達するとの報告もある (Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:9463-7)。特にシロリムスには、心筋収縮抑制作用を有するとの基礎実験のデータ (J Int Med Res 2008;36:810-4) もあることから、臨床的にも DES 留置後に当該血管灌流領域の心筋の収縮・拡張能に直接に悪影響を与えている可能性がある。実際に、我々は少数例の検討ながら急性心筋梗塞 (AMI) 後、DES を留置した梗塞責任血管の灌流領域の虚血後心筋の収縮力回復が従来のステント (bare metal stent; BMS) 留置群よりも悪いことを既に報告している (Obata et al. Circulation Cardiovasc Intervent 2009;2:384-91)。

2. 研究の目的

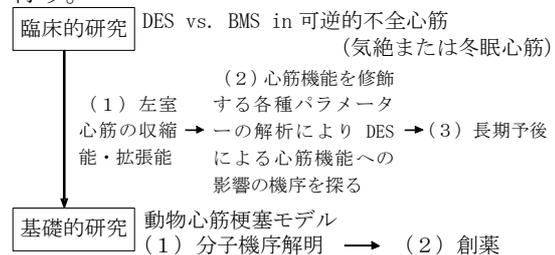
虚血性心疾患において気絶心筋および冬眠心筋の収縮能の回復は長期予後を改善させる。DES は BMS に比べて、慢性期のステント開存を著明に改善する。それゆえ、虚血性心不全例において DES は BMS に比べて慢性期の心機能を改善することが期待された。しかしながら、大規模臨床試験における検討では DES は BMS に比べて長期予後を必ずしも改善させなかった (Stone GW et al. N Engl J Med 2007;356:998-1008, Kastrati A et al. N Engl J Med 2007;356:1030-39)。これらのことより、我々は DES から溶出される薬物が、気絶心筋または冬眠心筋の回復に直接に悪影響を及ぼしているとの仮説を持ち、これを

証明するために本研究にて以下の項目を検討する。

- (1) DES から溶出される薬物による心筋の収縮能および拡張能への影響の臨床的検討
- (2) 虚血性不全心筋例に対する DES 使用の予後解析
- (3) DES から溶出される薬物の心筋機能への抑制効果の機序解明およびそれに基づく予防・治療薬の開発

3. 研究の方法

虚血後の可逆的不全心筋 (気絶心筋または冬眠心筋) の回復に対する DES 由来の薬物の直接の抑制作用を明らかにするとともにその治療薬開発を臨床的および基礎的研究にて行う。



- (1) 臨床研究 (研究計画 1~3 年目)
虚血性の可逆性不全心筋 (気絶心筋または冬眠心筋) を有する症例を対象に、左心室の収縮能・拡張能を左室造影検査、左室内圧解析、心エコー図検査などで評価する。これらは経皮的冠動脈形成術後早期と慢性期に行い比較検討する。
また、気絶心筋及び冬眠心筋に対する DES 留置が長期予後にどの程度影響を及ぼしているかを、当教室及び関連循環器施設が参加する「山梨 PCI レジストリー」で術後 3 年間にわたって心イベントの発生をモニターする。
- (2) 基礎研究 (研究計画 2~3 年目)
実験動物で虚血再灌流モデルを作成し、DES 留置により当該血管灌流領域の虚血心筋への影響を検討する。

4. 研究成果

- (1) 本邦で承認されている最小の DES が 2.5mm 径であった (研究開始当初) ため、狭窄病変の末梢側の対象血管径が 2.5mm 以下の場合、BMS 以外に選択肢はなかった。びまん性冠動脈狭窄病変で、1 本のステントのみでは治療できない場合複数本ステントを使用することがある。末梢側に小径の BMS を使用し、近位側の残存狭窄病変に DES または BMS を留置し、近位側の DES から溶出した薬剤がどの程度遠位側の BMS の新生内膜増殖を抑制するかを、比較検討を行った。ステント留置 8 か月後に冠動脈造影と血管内超音波検査による定量的評価を行った。近位側を BMS で治

療した群に比べて、近位側を DES で治療した群では、明らかに末梢側の BMS の新生内膜増殖の抑制が確認され、再狭窄パターンも DES 単独使用の再狭窄パターンと同様、限局性のものが多かった。遠位側 BMS の再狭窄の危険因子を多変量解析で行ったところ、近位側の DES または遠位側の BMS のステント長は有意ではなく、近位側に DES を使用したことが独立した危険因子と分かった。以上より、DES を留置した冠動脈では、その薬剤の影響はかなり末梢まで及ぶことが分かった。

(2) 複数の関連施設によるレジストリーで多施設共同臨床研究にて以下のことを明らかにした。

急性心筋梗塞などの急性冠症候群の責任冠動脈に対する治療では、血管内超音波検査 (IVUS) で責任プラークの性状を観察しているが、この際に非責任冠動脈の中等度狭窄病変の IVUS も行ったところ、高レムナトリポ蛋白血症は非責任プラークの不安定性の独立した危険因子であることが分かった。高レムナトリポ蛋白血症を伴った冠動脈疾患患者では、プラバスタチンに比べてベザフィブラート治療は、よりレムナトリポ蛋白を減少させ、心血管イベントの減少と関連していることが分かった。

冠動脈疾患で脂質低下療法にて LDL コレステロールの目標を達成している患者における検討で、レムナトリポ蛋白の測定は非 HDL コレステロール値よりも優れた心血管イベント予知因子であることが分かった。

軽度の頸動脈内膜中膜厚 (IMT) の肥厚を伴った冠動脈疾患患者の将来の冠動脈イベントを予測するうえで、プラークサイズに加えてプラークのエコー輝度を追加することが有用であることが分かった。

安定狭心症患者でスタチン治療中にもかかわらず高レムナトリポ蛋白血症が残存している症例においては、スタチンを増量するよりもエゼチミブを追加投与した方が有意にレムナトリポ蛋白の低下を認め、上腕動脈の血流依存性血管拡張反応で血管内皮機能の改善を認めた。

2 型糖尿病と耐糖能障害を伴った冠動脈疾患患者では、macrophage migration inhibitory factor の血中濃度高値は将来の心血管イベントの独立した危険因子であることが分かった。

上腕動脈の血流依存性血管拡張反応で血管内皮機能障害を認めた症例は、認めなかった症例と比べて観察期間中に有意に腎機能の低下を認めた。この研究では血管内皮機能障害は他の古典的危険因子とは独立した、腎機能増悪の予測因子であることが分かった。血管内皮機能障害を伴った慢性心不全患者では、適切な介入治療後に血管内皮機能が改

善した症例は、改善が見られなかった症例に比べて慢性期の心血管イベントが有意に少ないことが分かった。

冠動脈疾患患者で IMT が軽度肥厚している症例 (1.1mm 以上) を追跡調査した研究では、短期間に IMT の増大を認めた症例は認めなかった症例に比べて将来の心血管イベントの発症リスクが高まることが分かった。

2 型糖尿病を伴った急性冠症候群では、発症後早期からのアカルボース治療介入により、1 か月後には頸動脈の不安定プラークの安定化を認めることが分かった。

冠動脈疾患患者においては、上腕動脈の血流依存性血管拡張反応および頸動脈プラークのエコー輝度のそれぞれ単独の評価のパラメーターに比べて、双方のパラメーターを併せて評価した方が将来の冠動脈および脳血管イベントの予測に優れていることが分かった。

頸動脈エコーでマイクロバブル法を用いて、冠動脈疾患患者の頸動脈プラーク内の新生血管を評価したところ、新生血管の程度と冠動脈疾患の重症度に有意な正相関を認めた。また、6 か月間のスタチン治療は頸動脈プラークの新生血管の退縮をもたらすことも分かった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

① Obata JE, Nakamura T, Kitta Y, Saito Y, Sano K, Fujioka D, Kawabata KI, Kugiyama K. In-stent restenosis is inhibited in a bare metal stent implanted distal to a sirolimus-eluting stent to treat a long de novo coronary lesion with small distal vessel diameter. Catheter Cardiovasc Interv. 査読有、2013, Epub ahead of print. DOI: 10.1002/ccd.24841.

② Obata JE, Nakamura T, Kitta Y, Saito Y, Sano K, Fujioka D, Kawabata K, Kugiyama K. Usefulness of a collateral channel dilator for antegrade treatment of chronic total occlusion of a coronary artery. J Interv Cardiol. 査読有、Vol.25, No.6, 2012, 533-9. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2012.00758.x.

③ Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, Takishima I, Deyama J, Kobayashi T, Fujioka D, Saito Y, Watanabe K, Watanabe Y, Kawabata K, Obata JE, Kugiyama K. Short-term progression of maximum intima-media thickness of carotid plaque

is associated with future coronary events in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis. 査読有、Vol.215, No.2, 2011, 507-12.

DOI:

10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.014.

④ Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, Sano K, Kodama Y, Kobayashi T, Fujioka D, Saito Y, Yano T, Watanabe K, Watanabe Y, Kawabata K, Obata JE, Kugiyama K. Assessment of carotid plaque echolucency in addition to plaque size increases the predictive value of carotid ultrasound for coronary events in patients with coronary artery disease and mild carotid atherosclerosis. Atherosclerosis. 査読有、Vol.211, No.2, 2010, 451-5.

DOI:

10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.003.

⑤ Nakamura T, Obata JE, Hirano M, Kitta Y, Sano K, Kobayashi T, Fujioka D, Saito Y, Yano T, Kawabata K, Watanabe K, Watanabe Y, Mishina H, Kugiyama K. Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery predicts the short-term development of early stage renal dysfunction in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol. 査読有、Vol.148, No.2, 2011, 183-8.

DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.10.054.

他 7 件

[学会発表] (計 8 件)

① Jyun-ei Obata. Drug-eluting stent and coronary endothelial dysfunction. 日本循環器学会総会、2012年3月18日、福岡

② Jyun-ei Obata, Yoshinobu Kitta, Yukio Saito, Takamitsu Nakamura, Keita Sano, Daisuke Fujioka, Juntaro Deyama, Manabu Uematsu, Ken-ichi Kawabata, Naohiko Tsuyuguchi, Tetsuya Asakawa, Akinori Watanabe, Ken Umetani, Takao Sawanobori, Tsukasa Ishihara, Kiyotaka Kugiyama. Remnant lipoproteinemia is a risk for non-culprit attenuated coronary plaques detected by grayscale intravascular ultrasound in patients with acute coronary syndromes.

米国心臓病学会、2011年11月15日、オーランド、米国

③ Jyun-ei Obata, Yoshinobu Kitta, Yasushi Kodama, Yukio Saitoh, Keita Sano, Mitsumasa Hirano, Tsuyoshi Kobayashi, Toshiaki Yano, Ken-ichi Kawabata, Kiyotaka Kugiyama. Late catch-up recovery from endothelial vasomotor dysfunction in infarct-related coronary artery treated with sirolimus-eluting stent in patients with acute myocardial infarction.

日本循環器学会総会、2010年3月7日、京都

他 5 件

[図書] (計 4 件)

① 尾畑純栄、久木山清貴、西村書店、内科学 狭心症、2012年、5頁、611-5

② 尾畑純栄、久木山清貴、南江堂、循環器疾患最新の治療 2012-2013 心筋梗塞の再発予防、2012年、3頁、143-5

他 2 件

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾畑 純栄 (OBATA JUN-EI)
山梨大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：60362076

(2) 研究分担者

久木山 清貴 (KUGIYAMA KIYOTAKA)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授
研究者番号：00225129

渡辺 一広 (WATANABE KAZUHIRO)
山梨大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：50535549

瀧島 勲 (TAKISHIMA ISAO)
山梨大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：80535534

矢野 利明 (YANO TOSHIAKI)
山梨大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：60456449

平野 光正 (HIRANO MITSUMASA)
山梨大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：10436884

(3) 連携研究者

なし