

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 24 年 5 月 17 日現在

機関番号：34519
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2010～2011
 課題番号：22790736
 研究課題名（和文） 糖尿病患者に対する血糖管理強化療法が冠動脈不安定粥腫の安定化に与える効果の検討
 研究課題名（英文） The Impact of Intensive Glycemic Control on Stabilization of Coronary Vulnerable Plaque in Patients with Diabetes Mellitus
 研究代表者
 藤井 健一（FUJII KENICHI）
 兵庫医科大学・医学部・講師
 研究者番号：90434943

研究成果の概要（和文）：

光干渉断層画像（OCT）を用いて不安定冠動脈粥腫の分布に糖尿病患者と非糖尿病患者間で相違があるのかを検討。さらに、血糖コントロールが冠動脈不安定粥腫の安定化に与える影響について調査したところ、厳格な血糖コントロールを行っても冠動脈プラークの体積、繊維性被膜厚、脂質塊のサイズに変化は認めなかった。しかし、本研究で冠動脈不安定粥腫は生体内で検出可能であり、それらは糖尿病患者において責任病変以外にも多数分布していることが証明された。

研究成果の概要（英文）：

OCT was performed in all 3 major coronary arteries of 70 patients with acute myocardial infarction to evaluate the impact of diabetes mellitus on the incidence of coronary vulnerable plaque. The incidences of TCFA at culprit lesions were similar. However, non-culprit-lesion TCFA were observed more frequently in diabetic patients than in non-diabetic patients.

Then, diabetic patients were randomly allocated to intensive glycemic control, targeting a glycosylated hemoglobin (HbA1c) level <6.5%, or standard glycemic control, targeting an HbA1c level of >7.0%. However, there were no significant differences observed in percent changes in the fibrous cap thickness, lipid arc, and volume of lipidic component between patients with intensive glycemic control and patients with standard treatment.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：冠動脈不安定粥腫、糖尿病、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は、細小血管障害とともに大血管障害（心血管病）を引き起こしてさまざまな身体機能や知的機能に障害を残すとともに、脳卒中や虚血性心疾患など主要死因の原因となっている。近年わが国では、食生活を含む生活習慣の欧米化にともなって、肥満や高脂血症とともに糖尿病の罹患率が増加の一途をたどっている。冠動脈インターベンションをはじめとする心血管疾患治療法の進歩は目覚ましいが、糖尿病患者における急性冠症候群などの心血管イベントの発生率は高く、また糖尿病患者における急性冠症候群発症後の予後は非糖尿病患者のそれと比べ悪いことが報告されている。よって、糖尿病患者においては急性冠症候群の発症を未然に防ぐことが重要であると考えられる。糖尿病患者の治療としては血糖コントロールを行うことが一般的に行われているが、厳格な血糖コントロールが心血管イベントへ与える影響については、最近の2つの研究で相反する結果が出ており、その有用性が疑問視されている。その1つでは血糖管理強化療法群で小・大血管系イベントリスクが減少したが、もう1つの試験では心血管疾患の既往がある2型糖尿病患者に血糖管理強化療法を行っても、標準療法が行われた患者に比べ急性冠症候群などの大血管系イベントリスクは減少しないとされた。

2. 研究の目的

(1) 我々は過去に生体内の赤血球、水分、脂質、蛋白などに吸収される割合が比較的少ない約 1,300nm の波長の近赤外線を用い生体組織の後方散乱反射を画像化し、同心円状の画像を得る新しい画像診断装置である **Optical coherence tomography (OCT)** を用いて生体内で冠動脈不安定粥腫を正確に評価できることを証明した。また、心筋組織性診断に用いられる心筋組織からの高周波信号 (**Radiofrequency** 信号) の後方散乱波を分析し計算される **integrated backscatter (IB)** 値を応用し周波数帯の強度を分析することにより、ヒト冠動脈粥腫性状の定量的評価が可能である **IB-IVUS** を用いることで冠動脈粥腫内の脂質コアの定量化がおこなえることも証明してきた。

この **OCT** と **IB-IVUS** を組み合わせることにより脂質コアの定量的で正確な検出と薄い繊維性被膜を定量的に測定することが可能になると考えられる。

(2) これまでの研究において、血糖値を厳密にコントロールすることで冠動脈不安定粥腫を安定化させるという報告があり、血糖コントロールがマクロファージの増殖を抑制させる効果があると推測されているが、そ

のことは生体内では証明されていない。そのため、糖尿病を合併した急性冠症候群患者の非標的冠動脈粥腫を **OCT** 及び **IB-IVUS** で観察し、各々の粥腫が不安定なものか否かを判定し、不安定粥腫の形態学的特徴を調査した。また、冠動脈インターベンション直後から血糖管理強化療法を行い、非標的病変にみられる粥腫が有する繊維性被膜の厚み、及び繊維性被膜内のマクロファージ密度が経時的に変化するか **OCT** と **IB-IVUS** を用いて検討した。

3. 研究の方法

(1) 糖尿病を合併した急性冠症候群患者の標的病変治療後に標的病変を含む左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈の3枝すべての冠動脈を **IB-IVUS** と **OCT** により観察し、非標的病変の粥腫がそれぞれ不安定粥腫か否かを判定した。

(2) その後、患者を血糖管理強化療法群（目標 HbA1c 値 < 6.5%）と標準療法群に 1:1 で無作為に振り分け 18 ヶ月間治療を続けた。18 ヶ月後に再度冠動脈3枝に対して **IB-IVUS** および **OCT** を試行し初回治療時に観察した非標的病変の粥腫を観察し、治療ごとの冠動脈不安定粥腫の形態学的な変化を観察した。**IB-IVUS** にて脂質コアのサイズの変化を、**OCT** にて **Lipid pool** の角度、線維性被膜の厚み、線維性被膜内に存在するマクロファージ濃度の変化を観察した。その後、統計解析を行い血糖管理強化療法群と標準療法群で冠動脈不安定粥腫に与える影響が異なるか否かを評価した。

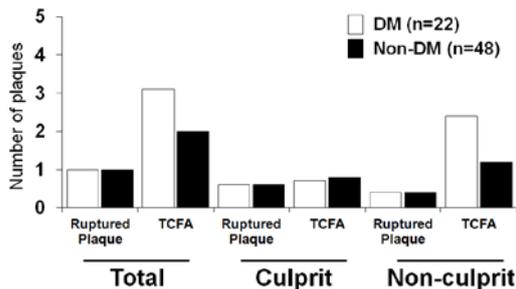
4. 研究成果

(1) **Baseline** の手技で得られた **OCT** データを解析すると、70 人の急性冠症候群患者に合計 162 の薄い繊維性被膜を有する冠動脈不安定プラーク (**TCFA**) を検出した。**TCFA** の冠動脈内分布を糖尿病患者と非糖尿病患者で比較検討したところ、責任病変における **TCFA** の頻度は糖尿病患者と非糖尿病患者で差はないものの、非責任病変における **TCFA** は糖尿病患者において非糖尿病患者に比べ有意に多く分布していた。

(2) 22 名の糖尿病罹患患者の治療法を無作為に 2 群に振り分けた (11 人の積極的血糖コントロール群 (HbA1c < 6.5% を目標) と 11 人の通常血糖コントロール群 (目標 HbA1c を設定せず))。18 か月の **Follow-up** 観察期間中、1 名が非心臓死、1 名が **Follow-up** 時の **IB-IVUS** および **OCT** 検査を拒否にて **Follow-up** 不可能となったが、残りの 20 名に対して登録から

18 か月後に Follow-up の OCT および IB-IVUS 検査を施行した。18 か月後、積極的血糖コントロール群と通常血糖コントロール群で LDL コレステロールを含む脂質 profile の変化率に有意な差を認めなかった。また、high-sensitive CRP や interleukin-6 をはじめとする血中のバイオマーカーにも有意な差を認めなかったが、HbA1c の変化率には有意な差を認めた ($-1.6 \pm 1.1\%$ versus $0.3 \pm 0.4\%$, $p=0.03$)。空腹時血糖値の変化率には差を認めなかった。IB-IVUS で計測した冠動脈プラーク体積や脂質リッチプラークの占有率に関しても積極的血糖コントロール群と通常血糖コントロール群で差を認めなかった。また同様に、OCT で計測された繊維性被膜厚の変化 (2.6 ± 8.1 vs. $3.9 \pm 6.9 \mu\text{m}$)、Lipid pool 最大角度の変化 (21 ± 32 vs. $18 \pm 19^\circ$) にも両群間で有意な差を認めなかった。

(3) この2年間の結果を総合的に判断すると、急性冠症候群を発症した糖尿病患者は非糖尿病患者に比べ、責任病変部位以外の冠動脈にも将来血管イベントを起こす可能性の高い冠動脈不安定粥腫を多数有していた。しかしながら、これらの不安定粥腫を18 か月間かけて厳格な血糖管理を行っても、これら不



安定粥腫を安定化させることはできない。よって、過去の大規模臨床試験でも示されたように、糖尿病患者においては冠動脈疾患発症後に厳格な血糖コントロールを行う意義は少なく、冠動脈疾患を発症させない管理が必要であると考えられる。

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 5 件)

1. Fukunaga M, Fujii K, Kawasaki D, Akahori H, Nakata T, Shibuya M, Kawai K, Masutani M, Lee-Kawabata M, Tsujino T, Ohyanagi M, Masuyama T. Multiple Complex Coronary Atherosclerosis in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction: A Three-Vessel Optical Coherence Tomography Study. Eurointervention. 2012 in press. (査

読あり)

2. Fujii K, Kawasaki D, Oka K, Akahori H, Iwasaku T, Fukunaga M, Eguchi A, Sawada H, Masutani M, Lee-Kawabata M, Tsujino T, Ohyanagi M, Masuyama T. The impact of pravastatin pre-treatment on periprocedural microcirculatory damage in patients undergoing percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2011 May;4(5):513-20. (査読あり)
3. Kawasaki D, Fujii K, Fukunaga M, Fujii N, Masutani M, Kawabata ML, Tsujino T, Ohyanagi M, Masuyama T. Preprocedural Evaluation and Endovascular Treatment of Iliofemoral Artery Disease Without Contrast Media for Patients With Pre-Existing Renal Insufficiency. Circ J. 2011;75(1):179-84. (査読あり)
4. Fujii K, Kawasaki D, Oka K, Akahori H, Fukunaga M, Sawada H, Masutani M, Lee-Kawabata M, Tsujino T, Ohyanagi M, Masuyama T. Endothelium-dependent coronary vasomotor response and neointimal coverage of zotarolimus-eluting stents 3 months after implantation. Heart. 2011 Jun;97(12):977-82. (査読あり)
5. Fujii K, Kawasaki D, Masutani M, Okumura T, Akagami T, Sakoda T, Tsujino T, Ohyanagi M, Masuyama T. OCT assessment of thin-cap fibroatheroma distribution in native coronary arteries. JACC Cardiovasc Imaging. 2010 Feb;3(2):168-75. (査読あり)

[学会発表] (計 7 件)

1. Fujii K, et al. Optimal Endpoints for Stent Implantation and Guidance: A Review of the IVUS Literature. American College of Cardiology Scientific Session 2012, 2012.3.26, Chicago, USA.
2. Fujii K. Practical Pitfalls of OCT in Plaque Characterization: SA vs. ACS. 5th Imaging & Physiology Summit 2012, 2012.1.7, Korea, Seoul.
3. Fujii K, et al. Histopathological Validation of Optical Coherence Tomography Analysis for Lipid-Rich Plaque and Thin-Cap Fibroatheroma. American Heart Association Scientific Sessions 2011, 2011.11.15, Orlando, USA.
4. Fukunaga M, Fujii K, et al. Multiple Complex Coronary Atherosclerosis In Diabetic Patients With Acute

- Myocardial Infarction:A Three-Vessel Optical Coherence Tomography Study. European Society of Cardiology 2011 Scientific Session, 2011.8.29, Paris, France.
5. Fukunaga M, Fujii K, et al. Diagnostic Value of Index of Microcirculatory Resistance for Detection of Microcirculatory Damage Early After Anterior versus Non-anterior Myocardial Infarction. American College of Cardiology Scientific Session 2011, 2011.4.3, New Orleans, USA.
 6. Fujii K, et al. Association of endothelium-dependent coronary vasomotor response and neointimal coverage of zotarolimus-eluting stents three months after implantation. American Heart Association Scientific Sessions 2010, 2010.11.13-17, Chicago, USA.
 7. Fujii K, et al. Effect of atorvastatin on the stability of thin-cap fibroatheroma: a three-vessel optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. (Featured Research Session) Japan Circulation Society Scientific Session 2010, 2010.3.5. Kyoto, Japan.

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤井 健一 (FUJII KENICHI)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：90434943