

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461087

研究課題名(和文)大動脈プラークへのマルチプルバイオマーカーおよび心血管画像診断法によるアプローチ

研究課題名(英文)Predictors for the progression of aortic plaques using cardiovascular imaging and biomarkers

研究代表者

杉岡 憲一 (SUGIOKA, KENICHI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：60382149

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈および頸動脈プラークの進展は、脳梗塞や動脈塞栓症の発症をもたらすため、その予知・予防や発症メカニズムの解明は重要なテーマである。我々は、経食道心エコーで評価した大動脈プラークの進展に関連する因子を解明し、大動脈や頸動脈プラークの不安定化に炎症および酸化ストレスバイオマーカーが関連することを報告してきた。これらに加え、大動脈プラークの進展や不安定化に、新たに慢性腎臓病や血圧変動の増大が密接に関連すること、さらには、症候性脳梗塞のみならず、頭部MRIで検出した無症候脳梗塞の発症にも関与することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Progression of atherosclerotic plaques in the aorta and carotid artery is the cause of symptomatic brain infarction or thromboembolism. Therefore, it is important to clarify the predictors and mechanism of the plaque progression or destabilization in these arteries. We have reported the association of several risk factors and inflammatory or oxidative stress biomarkers with the destabilization of aortic or carotid plaques using cardiovascular imaging. In the present study, we showed that new risk factors such as chronic kidney disease or blood pressure variabilities are also closely associated with aortic plaque progression, and that advanced aortic plaques relates the presence of silent brain infarction on brain MRI.

研究分野：医学

キーワード：大動脈プラーク 脳梗塞 経食道心エコー バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

近年、わが国では、食生活の欧米化、高齢化社会の到来、メタボリック症候群の増加などの社会背景により、冠動脈疾患のみならず、大動脈、頸動脈、下肢動脈などの全身におよぶ動脈硬化性疾患が急速に増加してきている。この中でも大動脈の動脈硬化性病変は、脳梗塞や動脈塞栓症の発症をもたらすため、その予知・予防や発症メカニズムの解明は重要なテーマである。

動脈硬化が進行すると、動脈血管壁に動脈硬化性プラークと呼ばれる内膜の肥厚性病巣が形成される。冠動脈においては、これらのプラークが不安定化(不安定プラーク)し破裂すると、表面に血栓形成を生じることにより、冠動脈内腔の閉塞を引き起こし、心筋梗塞などのいわゆる急性冠症候群が発症することが明らかとなっている。しかしながら、大動脈は冠動脈と比較して血管径が何倍も大きいため、動脈内腔閉塞をきたすことはまれであり、多くの症例では無症候性にプラーク破裂と修復を繰り返していると考えられる。このように、冠動脈プラークと大動脈プラークの進展や不安定化、そしてイベント発症のメカニズムには大きな相違点があり、大動脈プラーク独自の画像的形態、バイオマーカーの動態を観察することが重要である。

現在、従来の侵襲的な血管造影法に変わり、心血管エコー、心血管 CT、MRI などの非侵襲的な画像診断法が発達し、動脈硬化性プラークのより詳細な観察が可能となってきた。特に心血管エコーは、その高い解像度によりプラーク形態の詳細を観察できるのみならず、血流情報や可動性についてもリアルタイムに評価可能である。しかしながら、通常の体表面からのアプローチでは大動脈、特に胸部大動脈のプラークの形態観察は不可能であり、詳細な検討には食道からのアプローチ(経食道心エコー)が必要となる。経食道心エコーを用いれば、一部の blind spot を除いて、胸部大動脈の詳細な観察が可能であり、臨床的にも脳卒中の原因検索としての大動脈プラークの形態評価のゴールドスタンダードとなっている (Tunick A and Kronzon I. *Circulation*. 2006;114:63-75.)。一方、これらの画像診断法に加え、近年、動脈硬化性プラークの進展や不安定化には、炎症および酸化ストレスに関与するバイオマーカーが密接に関連することが明らかとなってきている。我々は、Tリンパ球によって産生されるインターフェロンにより活性化されたマクロファージにより産生・分泌される 7,8-dihydroneopterin の酸化産物であるネオプテリン (Huber C et al. *J Exp Med*. 1984;160:310-6.) や、炎症により刺激された好中球や一部の単球から産生される酸化酵素であり、プラーク不安定性における酸化ス

トレス増大に重要な役割を有するミエロペルオキシダーゼ (MPO) (Daugherty A et al. *J Clin Invest*. 1994;94:437-44.) に注目し、冠動脈および頸動脈におけるプラーク内の組織病理的発現と血中の動態について多くの知見を明らかにしてきた。これらのバイオマーカーは、プラーク炎症や酸化ストレスと密接に関連しており、冠動脈 (Yunoki K, Sugioka K et al, *Eur Heart J*. 2012;33:1480-90., Yunoki K, Sugioka K et al. *Am J Cardiol*. 2010;105:922-9., Naruko T, Sugioka K et al. *Heart*. 2010;96:1716-22.) および頸動脈 (Sugioka K et al. *Atherosclerosis*. 2010;208:524-30. Sugioka K et al. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:1115-21.) の不安定プラークに集積し、血中濃度を上昇させる。これらのバイオマーカーは大動脈プラークの進展や不安定化にも大きな影響を与えていると推察される。しかしながら、重要な脳梗塞や動脈塞栓症の危険因子であるにも関わらず、大動脈プラークとバイオマーカーとの関連についての臨床的検討は少なく、これまでネオプテリンや MPO に関する臨床研究は存在しない。したがって、大動脈プラークの形態とこれらのバイオマーカーとの相関を明らかにする研究は貴重であり、大動脈プラークの進展および不安定化のメカニズムを解明するためにきわめて重要である。

## 2. 研究の目的

経食道心エコーにより検出された不安定な大動脈プラークと、継時的に採取した血中ネオプテリン、MPO がどのように関与しているのかを明らかにする。さらに心血管 CT などの他の心血管画像診断法による評価もおこなうことにより、これらのバイオマーカーが大動脈プラークの形態とどのように関連しているかを明らかにする。また、不安定な大動脈プラークを有しない症例においてもこれらのバイオマーカーがどのような動向を示すのかもあわせて解析する。加えて、頸動脈エコー、冠動脈 CT などの心血管画像診断法により、冠動脈および頸動脈などの大動脈以外の部位のプラークについても評価し、大動脈プラークとの共通点および相違点を見出す。そして、大動脈プラークの形成、進展、不安定化にこれらのマルチプルバイオマーカーがどのような役割を果たしているのかを解明するとともに、診断やイベント予測のツールとしての可能性についても考察する。

## 3. 研究の方法

経食道心エコー施行予定の心血管疾患例を対象とし、経食道心エコーにより大動脈ブ

プラークの存在、形態を詳細に評価する。大動脈プラークを有する症例においては1年後にフォローアップの経食道心エコーにて大動脈プラークの進展、形態的变化を再評価する。また、頸動脈エコー、冠動脈 CT を含む心血管 CT を施行し、大動脈プラーク以外にも冠動脈および頸動脈プラークの評価も行う。さらに、血液バイオマーカー（ネオプテリン、MPO、h-CRP）を測定し、大動脈プラークの進展、不安定化との関連について統計的解析を行う。

#### (1) 画像診断法による大動脈プラークの評価

##### 経食道心エコー

経食道エコーにより、通常の心臓検査後、胸部大動脈を詳細に観察し、大動脈プラークの有無、プラークサイズ、プラークの性状(表面の形態、内部の性状、可動性など)について詳細に検討する (Sugioka K et al. *Stroke*. 2002;33:2077-2081, *Am J Cardiol*. 2011; 108: 1002-7.)。エントリー時に大動脈プラークを検出した症例においては、1年後にフォローアップの経食道心エコーをおこない、大動脈プラークの形態的变化について再評価を行う。

##### 頸動脈エコー

頸動脈の詳細な観察には頸動脈エコーが必要となる。頸動脈エコーにより頸動脈プラークの有無、サイズ、性状を観察する。さらに、頸動脈狭窄の有無をカラードプラ法、パルスドプラ法を用いて評価し、狭窄があればその程度（狭窄率）を評価する (Sugioka K et al. *Stroke*.2008;39:1597-9.)。

#### (2) 血液バイオマーカーの測定

1回15mlの採血で、血中h-CRP、ネオプテリン (Sugioka K et al. *Atherosclerosis*. 2010;208:524-30.)、MPO (Yunoki K, Sugioka K et al. *Am J Cardiol*. 2010; 105:922-929. Naruko T, Sugioka K et al. *Heart*. 2010;96:1716-22.) を測定する。

経食道心エコーで評価した大動脈プラークの有無および形態と血液バイオマーカー測定値の結果、症例ごとの高血圧、糖尿病、高脂血症のコントロール状況、禁煙の有無、体重変化、服薬状況などを検討し、大動脈プラークの形態とバイオマーカー、危険因子との関連を評価する。さらに大動脈プラークのみならず、頸動脈エコーで評価した頸動脈プラークについても、バイオマーカー測定値を検討して、その関連を評価し統計的解析を行う。

#### 4. 研究成果

##### (1) 経食道心エコーによる大動脈プラーク

#### の評価法の改良

大動脈プラークの画像診断法のゴールドスタンダードは経食道心エコーであるが、探触子を食道に挿入するというやや侵襲的な手技があり、被験者の負担軽減が望まれる。我々は、最近発達したリアルタイム3次元エコー多断面表示法を用いて大動脈弓部を観察すれば、正確かつ短時間に大動脈プラークの評価が可能であることを報告し、本法が経食道心エコーによる大動脈プラーク評価に有用であるという基礎データとした。

#### (2) 大動脈プラークの進展に関連する因子についての検討

これまで、大動脈プラークの進展には、年齢や高血圧などが重要な影響をおよぼすことが知られている。我々は、これらの因子に加え、最近注目されている血圧変動の増大や、慢性腎臓病、CHADS2スコアなどが、高度大動脈プラークの存在と関連することを見出した。従来の古典的な動脈硬化の危険因子に加え、これらの新しい危険因子も大動脈プラークの進展や不安定化と密接な関連を有することを発表し、国内外から高い評価を得ることができた。

#### (3) 大動脈弁狭窄症における酸化ストレスバイオマーカーの意義

我々は、大動脈の動脈硬化と密接な関連を有する大動脈弁狭窄症において、MPOやネオプテリン、LOX-1などのバイオマーカーの血中濃度が上昇していることや、病理組織からの免疫組織学的検討において、これらのバイオマーカーの集積が見られることを明らかにした。これらは、動脈硬化や大動脈弁狭窄症の進展に、酸化ストレスマーカーが密接に関与していることを表す重要な知見であり、今後の大動脈弁狭窄や大動脈プラークの進展のメカニズム解明に大きく役立つものと考えられる。

#### (4) 大動脈プラークと無症候性脳梗塞との関連

これまで非弁膜症性心房細動のハイリスク例においては、左房内血栓に加えて大動脈プラークが症候性脳梗塞の危険因子であることが報告されている。我々は、神経学的に異常を認めない非弁膜症性心房細動例に注目し、大動脈プラークと頭部MRIで検出した無症候性脳梗塞との関連性についても検討した。大動脈プラークは無症候性脳梗塞の独立した予測因子の一つでもあることを見出し、学会および論文にはじめて報告した。

#### 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17件)

1. Sugioka K, Takagi M, Sakamoto S, Fujita S,

- Ito A, Iwata S, Matsumura Y, Nakagawa M, Doi A, Miki Y, Yoshiyama M, Ueda M. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 2015 ;169:783-90. 査読有.
2. Iwata S, Sugioka K, Fujita S, Ito A, Matsumura Y, Hanatani A, Takagi M, Di Tullio MR, Homma S, Yoshiyama M. Aortic arch atherosclerosis in patients with severe aortic stenosis can be argued by greater day-by-day blood pressure variability. *Atherosclerosis*. 2015;241:42-7. 査読有.
  3. Matsumura Y, Sugioka K, Fujita S, Ito A, Iwata S, Yoshiyama M. Association between chronic kidney disease and thoracic aortic atherosclerosis detected using transesophageal echocardiography. *Atherosclerosis*. 2014;30;237:301-6. 査読有.
  4. Sugioka K, Fujita S, Iwata S, Ito A, Matsumura Y, Hanatan A, Doi A, Takagi M, Naruko T, Ueda M, Yoshiyama M. Relationship between CHADS<sub>2</sub> score and complex aortic plaques by transesophageal echocardiography in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40:2358-64. 査読有.
  5. Inaba M, Sugioka K, Naruko T, Yunoki K, Kato Y, Shibata T, Inoue T, Ohsawa M, Yoshiyama M, Ueda M. Enhanced expression of haemoglobin scavenger receptor and heme oxygenase-1 is associated with aortic valve stenosis in patients undergoing hemodialysis. *Hemodial Int*. 2014;18:632-40. 査読有.
  6. **杉岡憲一、** 葭山稔. 透析患者の心疾患：心筋症 **透析フロンティア** 2014;24(3):21-26. 査読無
  7. Yunoki K, Naruko T, Inaba M, Inoue T, Nakagawa M, Sugioka K, Ohsawa M, Iwasa Y, Komatsu R, Itoh A, Haze K, Yoshiyama M, Becker AE, Ueda M. Gender-specific correlation between plasma myeloperoxidase levels and serum high-density lipoprotein-associated paraoxonase-1 levels in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;231:308-14. 査読有.
  8. Kitabayashi C, Naruko T, Sugioka K, Yunoki K, Nakagawa M, Inaba M, Ohsawa M, Konishi Y, Imanishi M, Inoue T, Itabe H, Yoshiyama M, Haze K, Becker AE, Ueda M. Positive association between plasma levels of oxidized low-density lipoprotein and myeloperoxidase after hemodialysis in patients with diabetic end-stage renal disease. *Hemodial Int*. 2013;17:557-67. 査読有.
  9. Yunoki K, Naruko T, Sugioka K, Inaba M, Itoh A, Haze K, Yoshiyama M, Ueda M. Thrombus aspiration therapy and coronary thrombus components in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:524-37. 査読有.
  10. Yunoki K, Inoue T, Sugioka K, Nakagawa M, Inaba M, Wada S, Ohsawa M, Komatsu R, Itoh A, Haze K, Yoshiyama M, Becker AE, Ueda M, Naruko T. Association between hemoglobin scavenger receptor and heme oxygenase-1 related anti-inflammatory mediators in human coronary stable and unstable plaques. *Human Pathol*. 2013;44:2256-65. 査読有.
  11. Wada S, Sugioka K, Naruko T, Kato Y, Shibata T, Inoue T, Inaba M, Ohsawa M, Yoshiyama M, Ueda M. Myeloperoxidase and progression of aortic valve stenosis in patients undergoing hemodialysis. *J Heart Valve Dis*. 2013;22:640-7. 査読有.
  12. Yunoki K, Naruko T, Inoue T, Sugioka K, Inaba M, Iwasa Y, Komatsu R, Itoh A, Haze K, Yoshiyama M, Becker AE, Ueda M. Relationship of thrombus characteristics to the incidence of angiographically visible distal embolization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:377-85. 査読有.
  13. Ito A, Sugioka K, Matsumura Y, Fujita S, Iwata S, Hanatani A, Hozumi T, Ueda M, Yoshiyama M. Rapid and accurate assessment of aortic arch atherosclerosis using simultaneous multi-plane imaging by transesophageal echocardiography *Ultrasound Med Biol*. 2013;39:1337-42. 査読有.
  14. Fujita S, Sugioka K, Matsumura Y, Ito A, Hozumi T, Hasegawa T, Hanatani A, Naruko T, Ueda M, Yoshiyama M. Impact of concomitant coronary artery disease on atherosclerotic plaques in the aortic arch in patients with severe aortic stenosis. *Clin Cardiol*. 2013;36:352-7. 査読有.
  15. **杉岡憲一、** 稲葉真由美、**上田真喜子**. 不安定プラークの病理 **月刊循環器 CIRCULATION** 2013;Vol.3. No.1,15-21. 査読無.
  16. 稲葉真由美、**杉岡憲一、** **上田真喜子**. Atherosclerosis-promoting factors; pathogenesis and pathophysiology; 2. Pathophysiology of coronary atherosclerosis. **日本内科学会雑誌** 2013;102(2):297-304. 査読無.
  17. **杉岡憲一、** 葭山稔. 拡張型心筋症・心エコー・ドプラ法 **循環器内科** 2013;73:393-399. 査読無.

〔学会発表〕(計 44 件)

1. Ishikawa S, **Sugioka K**, Iwata S, Norioka N, Kawai Y, Kaga S, Ito A, Hanatani A, Tatsumi H, Doi A, Takagi M, Ueda M, Yoshiyama M. Left Atrial Appendage Flow Velocity for the Prediction of Silent Brain Infarction in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. 第 80 回日本循環器学会学術集会 2016 年 3 月 19 日 宮城県仙台市 仙台国際センター
2. Kawai Y, **Sugioka K**, Iwata S, Ishikawa S, Norioka N, Fujita S, Ito A, Hanatani A, Tatsumi H, Doi A, Takagi M, Ueda M, Yoshiyama M. Relation of Silent Brain Infarction to CHADS2 Score and Transesophageal Echocardiographic Findings in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. 第 80 回日本循環器学会学術集会 2016 年 3 月 18 日 宮城県仙台市 仙台国際センター
3. Kawai Y, **Sugioka K**, Iwata S, Fujita S, Ito A, Matsumura Y, Hanatani A, Takagi M, Yoshiyama M. Association of Silent Brain Infarction With CHADS2 Score and Left Atrial Abnormalities in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. American Heart Association Scientific Sessions 2015, 2015 年 11 月 10 日 Orland, FL, USA
4. 藤田澄吾子, **杉岡憲一**, 岩田真一, 伊藤朝広, 松村嘉起, 花谷彰久, 高木雅彦, 葭山稔. 重症大動脈弁狭窄症における僧帽弁輪石灰化の臨床的意義についての検討 第 63 回日本心臓病学会学術集会 2015 年 9 月 19 日 神奈川県横浜市 パシフィコ横浜
5. **杉岡憲一**, 岩田真一, 藤田澄吾子, 伊藤朝広, 松村嘉起, 高木雅彦, 上田真喜子, 葭山稔. 非弁膜症性心房細動における無症候性脳梗塞発症のメカニズム: 経食道心エコーによる検討. 第 63 回日本心臓病学会学術集会 2015 年 9 月 19 日 神奈川県横浜市 パシフィコ横浜
6. **杉岡憲一**, 伊藤朝広, 上田真喜子, 葭山稔. シンポジウム: 大動脈病変と脳卒中 非弁膜症性心房細動における無症候性脳梗塞と大動脈弓部プラークとの関連. 第 2 回日本心血管脳卒中学術集会 2015 年 6 月 12 日 徳島県徳島市 クレメンズ徳島
7. **杉岡憲一**, 上田真喜子, 葭山稔. パネルディスカッション循環器 2: 心房細動のエコーを極める 非弁膜症性心房細動における無症候性脳梗塞発症の予測因子: 経食道心エコーによる検討. 日本超音波医学会第 88 回学術集会 2015 年 5 月 24 日 東京都 グランドプリンス高輪
8. Matsushita T, Yoshiyama T, Akamatsu K, Kagawa S, Furukawa A, Yunoki K, Shimeno K, Abe Y, Nakagawa E, Komatsu

- R, Haze K, Naruko T, Uchida K, Sawamura T, **Sugioka K**, Nakagawa M, Yoshiyama M, Inaba M, Ueda M. Increased Expression and Plasma Levels of Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Patients with Aortic Valve Stenosis. 第 79 回日本循環器学会学術集会 2015 年 4 月 25 日 大阪府大阪市 大阪国際会議場
9. **Sugioka K**, Fujita S, Ito A, Iwata S, Matsumura Y, Hanatani A, Doi A, Takagi M, Ueda M, Yoshiyama M. Silent Brain Infarcts and Aortic Arch Atherosclerosis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Transesophageal Echocardiographic Study. 第 79 回日本循環器学会学術集会 2015 年 4 月 24 日 大阪府大阪市 ABC ホール
  10. **杉岡憲一**, 藤田澄吾子, 伊藤朝広, 岩田真一, 松村嘉起, 穂積健之, 花谷彰久, 土井淳史, 高木雅彦, 成子隆彦, 上田真喜子, 葭山稔. 非弁膜症性心房細動例における CHADS2 スコアと大動脈 complex プラークとの関連. 第 68 回日本心臓病学会学術集会 2014 年 9 月 28 日 宮城県仙台市 仙台国際センター
  11. 伊藤朝広, **杉岡憲一**, 藤田澄吾子, 岩田真一, 松村嘉起, 穂積健之, 花谷彰久, 土井淳史, 高木雅彦, 成子隆彦, 上田真喜子, 葭山稔. 非弁膜症性心房細動における大動脈プラークと心不全との関連: 経食道心エコーによる検討. 第 68 回日本心臓病学会学術集会 2014 年 9 月 28 日 宮城県仙台市 仙台国際センター
  12. Ito A, **Sugioka K**, Fujita S, Iwata S, Matsumura Y, Hanatani A, Takagi M, Ueda M, Yoshiyama M. Aortic arch calcification on chest X-ray is a simple predictor of aortic arch complex plaques in patients with nonvalvular atrial fibrillation. 第 46 回日本動脈硬化学会学術集会 2014 年 7 月 14 日 東京都 京王プラザホテル
  13. 岩田真一, **杉岡憲一**, 松村嘉起, 藤田澄吾子, 伊藤朝広, 穂積健之, 北田諒子, 花谷彰久, 葭山稔. 重症大動脈弁狭窄症における日間血圧変動と大動脈弓部プラークとの関連. 第 61 回日本心臓病学会学術集会 2013 年 9 月 13 日 熊本県熊本市 熊本県立美術館

〔図書〕(計 1 件)

1. **杉岡憲一**, 葭山稔. 拡張型心筋症. **循環器疾患最新の治療 2014-2015**;528(177-9). 南江堂

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉岡 憲一(SUGIOKA, KENICHI)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：60382149

(2) 研究分担者

上田 真喜子(UEDA, MAKIKO)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：10137193

(3) 連携研究者

なし