

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461095

研究課題名(和文)生活習慣(病)の改善が冠動脈プラーク性状に与える影響

研究課題名(英文)Impact of life style improvement on change in coronary plaque characteristics

研究代表者

天野 哲也 (Amano, Tetsuya)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：80314003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：初年度よりデータの蓄積をおこなってきた成果として、最終年度においてインスリン抵抗性に着目し、糖尿病治療薬投与前後における冠動脈プラークの変化をserial IVUSを用いて検討した部分の解析に取り掛かっている。本内容に関しては、商業誌に投稿予定である。また、メタボリック症候群と密接に関連するCKDの中でも最重症でありデータも欠落している透析症例において、第二世代冠動脈ステント留置後におけるプラーク性状変化をOCTを用いて検討した。本研究はすでにエントリーが終了しており、最終解析段階に入っている。これら3年間の総合的な成果に関して、研究論文も海外有力ジャーナルに投稿中である。

研究成果の概要(英文)：As a result of three years accumulation of data, in the last year we have paid attention to the insulin resistance, which lies the upstream of metabolic domino. We are currently working on the analysis of serial changes in coronary plaques before and after application of diabetic medicine. Regarding this issue, we are planning to submit the abstract to the commercial magazine. Nowadays data for patients with chronic hemodialysis are lacking in terms of the serial changes in coronary plaque after the implantation of the 2nd generation drug eluting stent. Therefore, we are also working on the analysis of this issue. We have already completed the case entry and now on the final stage of analysis. Taken together, we are supposed to submit the overall results of studies to the prestigious international journal.

研究分野：冠動脈インターベンション

キーワード：メタボリック症候群 冠動脈プラーク

1. 研究開始当初の背景

我が国では約 90 万人以上もの人が心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患に罹患し、日本人の死因の第 2 位を占めるのみならず、医療費の約 30% が心血管疾患の治療に用いられている。食生活の欧米化および運動不足などの不摂生な生活習慣は、心筋梗塞罹患患者数の増加とそれに伴う医療費の爆発的な増加をもたらしている。こうした状況を打開するためには、心筋梗塞発症における生活習慣の関与・関連をメカニズム解析により明確化し、心筋梗塞発症予防に有効な生活習慣改善方法を理論的に解明しなければならない。近年、超音波後方散乱信号を応用した血管内超音波法 (IB-IVUS) が確立し、冠動脈の量的診断とともに、質的診断が in vivo にて可能となった。我々はこの IB-IVUS を応用し、脂質性の冠動脈プラークが将来的な心筋梗塞の発症と密接に関連していることを報告した (Circ J. 2011;75:157-166)。また我々は、生活習慣病の最終像であるメタボリック症候群患者においては、心筋梗塞と密接に関連する脂質性プラーク保有率が極めて高いことを報告した (図 1、J Am Coll Cardiol. 2007;49:1149-56)。

さらに我々はより低侵襲な冠動脈 CT を独自に応用し、冠動脈プラーク性状を描写することに成功した (図 2、J Am Coll Cardiol. 2010;3:19-28、Int J Cardiol. 2011;149:95-101、Circ J. 2010;74:2146-51)。我々はこれらのイメージングモダリティを応用し、メタボリック症候群の上流に位置する食生活の乱れ (Atherosclerosis. 2011;218:110-6)、内臓脂肪 (Am J Cardiol. 2011;108:1119-23)、インスリン抵抗性 (J Am Coll Cardiol Img. 2008;1:39-45、J Am Coll Cardiol Interv. 2012;5:1159-67) の各病態が脂質性プラークと関連しており実際に冠動脈イベントが増えていることを報告してきた。

以上の現状をふまえ、私たちは、生活習慣 (特に食生活) の改善、運動による内臓脂肪減少、インスリン抵抗性改善が冠動脈プラーク性状に与える影響を IB-IVUS のみならずより低侵襲な冠動脈 CT を応用し検証することを目的に本研究計画を立案するに至った。

2. 研究の目的

生活習慣病と急性心筋梗塞を発症しやすい冠動脈プラークの関連を解明し、心筋梗塞も含めた虚血性心疾患の早期発見およびその発症予防に効果的な生活習慣改善方法・薬物療法を明らかにすることを目的に本研究を行う。欧米型の食生活・喫煙習慣などは心筋梗塞の発症と密接に関連していることが疫学的調査により明らかとなっているが、そのメカニズムに関してはいまだ不明な点が多い。我々は侵襲的冠動脈プラーク解析により、

脂質性のプラークが将来的な心筋梗塞の発症と密接に関連することを世界に先駆けて報告した (Circ J. 2011;75:157-166)。今回我々は、侵襲的および非侵襲的冠動脈プラーク解析により生活習慣 (病) と冠動脈プラークとの関連を解明し、どのような生活習慣改善あるいは薬物療法は脂質性プラークを減じえるかを検討する。

3. 研究の方法

本研究は下記に示す組織に基づき、研究を遂行する。

臨床検査チーム

虚血性心疾患患者から研究参加に関する同意を文書にて得た後、

1. 冠動脈 CT を施行し、心臓周囲脂肪の測定、有意狭窄病変の同定、脂質性プラーク、線維性プラーク、石灰化プラークの定性的、定量的画像を構築する。

2. 心臓カテーテル検査を施行時、冠動脈内超音波検査 (IB-IVUS) を行い脂質性プラーク、線維性プラーク、石灰化プラークの定性的、定量的画像を構築する。

3. 各種検査前に一般血液生化学検査、動脈硬化関連因子等の採血を行う。

4. 入院中に生活習慣改善指導あるいは治療薬 (魚油・インスリン抵抗性改善薬・糖尿病治療薬・降圧薬等) を導入する。

1 年後のフォローアップ時に上記画像検査、採血を施行する。

画像解析チーム

1. 臨床検査チームにより得られた画像データをもとに冠動脈 CT に関しては、心臓周囲脂肪の測定、有意狭窄病変の同定、脂質性プラーク、線維性プラーク、石灰化プラークの定性的、定量的画像を解析し各パラメータを測定する。IB-IVUS についても同様に、脂質性プラーク、線維性プラーク、石灰化プラークの定性的、定量的測定を行う。

データ収集解析チーム

1. 画像解析チームより得られた生データのコンピュータ入力、整理、さらにデータのブラッシュアップを行い、統計解析に足るデータ状況を構築する。

統計解析チーム

1. データ収集解析チームより得られたデータを解析の専門的見地より適切な統計解析を行う。

4. 研究成果

初年度よりデータの蓄積を行ってきた成果として、最終年度においてインスリン抵抗性に着目し、糖尿病治療薬投与前後における冠動脈プラークの変化を serial IVUS を用いて検討した部分の解析に取り掛かっている。本

内容に関しては商業誌に投稿予定である。また、メタボリック症候群と密接に関連するCKDの中でも最重症でありデータも欠落している透析症例において、第二世代冠動脈ステント留置後におけるプラーク性状変化をOCTを用いて検討した。本研究はすでにエントリーが終了しており、最終解析段階に入っている。これら3年間の総合的な成果に関して、研究論文も海外有力ジャーナルに投稿中である。

3年間の成果としてまず、メタボリック症候群の最近の心筋梗塞発症におけるインパクトが明らかとなった。すなわち、発症時49歳以下を若年性心筋梗塞と規定すると、心筋梗塞全体に占める割合は8-12%であった。また、若年性心筋梗塞の特徴として低HDLコレステロール血症、高中性脂肪血症、低EPA/AA、肥満があげられ、これはまさにメタボリック症候群の特徴を呈していた。以前我々はメタボリック症候群では冠動脈内に心筋梗塞は症と密接に関連する不安定プラーク検出の割合が明らかに増加していた。脂質異常症治療のゴールドスタンダードであるスタチンはこの不安定プラークを安定化させるといった報告がある。しかしながら、メタボリック症候群と冠動脈プラークの不安定との関連は、スタチン服用とは独立していた。すなわち、心筋梗塞予防の観点から、メタボリック症候群においてはスタチンのみでは不十分であることが示唆されている。近年、若年心筋梗塞患者におけるメタボリック症候群割合の増加は、若年者における冠動脈プラークの不安定化を示すものと考えられ、スタチンに次ぐ対処法の重要性が如実となっている。今回我々はメタボリック症候群の一構成要素である糖代謝異常とくにインスリン抵抗性に着目し、糖尿病治療薬投与前後における冠動脈プラークの変化を解析中である。さらにメタボリック症候群の上流にある生活習慣の改善と冠動脈プラーク変化に関し、以前我々は魚食(AA)の低下と冠動脈内不安定プラークとの関連性を報告した。今回の検討では、若年性心筋梗塞の発症とEPA/AAの低下が密接に関連していた。すなわち、若年者においては魚食率の低下により血中EPA/AAが低下し、冠動脈内に不安定プラークが増加することが、心筋梗塞発症率増加と関連していると考えられた。本件に関しては、今後魚食率を上昇させることにより冠動脈内プラークの不安定性を改善させうるかを低侵襲イメージングである冠動脈CTなどを用いて検討予定である。

さらに近年開発された糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬は、糖尿病治療でありながら、心血管イベントを有意に抑制するとの大規模臨床試験が発表されている。我々の検討では、SGLT2阻害薬投与によりHbA1cの改善とともに、体重減少、脂質プロファイルの改善、血圧低下などまさにメタボリック症候群の構成要素を包括的に改善する可能性が示唆

された。すなわちこれまでの我々の生活習慣と心筋梗塞発症のキーワードである冠動脈プラークの不安定性と密接に関連する可能性がある。今後の展望として我々は、SGLT2阻害薬投与により各種メタボリックプロファイルの改善と冠動脈プラーク安定化の関連に関して、これまでと同様血管内超音波、OCTなどの侵襲的冠動脈イメージングのみならず、より低侵襲な冠動脈CTを用いてこの仮説を検証予定である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

栗田章由、Pre-treatment with eicosapentaenoic acid addition to statins reduce microvascular dysfunction after percutaneous coronary intervention. 第79回日本循環器学会学術集会. 2015.4. 大阪

林隆三、Impact of non-alcoholic fatty liver disease on coronary plaque vulnerability: Insight from integrated backscatter intravascular ultrasound. 第79回日本循環器学会学術集会. 2015.4. 大阪

沢田博章、Noninvasive detection of coronary atherosclerosis by multifunction cardiogram. 第80回日本循環器学会学術集会. 2016.3. 仙台

下田昌弘、Comparison of strut coverage at 2 weeks after 2nd and 3rd generation DES implantation in patients with STEMI. 日本循環器学会第148回東海・第133回北陸合同地方会. 2016.11. 金沢

下田昌弘、Comparison of strut coverage at 2 weeks after 2nd and 3rd generation DES implantation in patients with STEMI. American Heart Association 2016 Scientific Sessions. 2016.11. ニューオリンズ(米国)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

天野 哲也 (AMANO, Tetsuya)
愛知医科大学循環器内科・教授
研究者番号：80314003

(2) 研究分担者

安藤 博彦 (ANDO, Hirohiko)
愛知医科大学循環器内科・准教授(特任)
研究者番号：80632885

高島 浩明 (TAKASHIMA, Hiroaki)
愛知医科大学循環器内科・准教授
研究者番号：90465550

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()