

平成 21 年 5 月 6 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590868

研究課題名（和文）

難治性冠攣縮症例に対する新たな治療戦略の確立と一酸化窒素誘導薬剤の開発

研究課題名（英文）

NEW THERAPEUTIC STRATEGY FOR CALCIUM CHANNEL BLOCKER RESISTANT CORONARY SPASM PATIENTS

研究代表者：

中山 雅文（NAKAYAMA MASAFUMI）

熊本大学・医学部・臨床教授

研究者番号：30346986

研究成果の概要：

臨床研究として SCAST: Statins Coronary Artery Spasm Trial を施行した。

本研究は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）が冠攣縮を抑制するか否かを判定することを目的とした臨床研究をおこなった。その結果、通常の療法にフルバスタチンを6ヵ月間追加することにより、ACh で冠攣縮が誘発された患者数は、通常の療法に比較して有意に減少した。したがって、スタチン（フルバスタチン）は、新規の冠攣縮治療薬となる可能性があることが明らかとなった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000 円	540,000 円	2,340,000 円
2008年度	1,500,000 円	450,000 円	1,950,000 円
総計	3,300,000 円	990,000 円	4,290,000 円

研究分野：循環器内科

科研費の分科・細目：循環器

キーワード：人間生活環境、医療・福祉、循環器・高血圧、薬理学、臨床

1. 研究開始当初の背景

21世紀に入り、わが国は、本格的な高齢化時代を迎えようとしている。高齢者の死因として重要な心臓病、特に虚血性心疾患の発症機序の解明、診断、治療法の更なる開発は社会的義務であり、国民の大きな関心事のひとつになっている。その中で、日本人における冠攣縮の虚血性心疾患や突然死にかかわる役割は決して低いものではない。しかし、実際の臨床の場において、冠攣縮の診断は残念ながら必ずしも容易ではない。現在でも冠攣縮の診断には心臓カテーテル検査によるアセチルコリン負荷試験が行われ、観血的で侵襲的な検査が行われている。その検査における生命の危険性はゼロではなく、試験者及び被験者は共に、今でも少なからず精神的・身体的ストレスを負っている。そのような状況の中で、我々は、冠攣縮が日本人に多く欧米人に少ないことから、冠攣

縮を遺伝的疾患とらえて、1998年より、冠攣縮症例における遺伝子変異を検索してきた。その結果、内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）遺伝子のエクソン領域に Glu298Asp 変異を5'隣接領域に-786T C 変異を見出し、それぞれが冠攣縮性狭心症と関連していることを報告した（Hum Genet. 1998 103:65-69, Circulation 99:2864-2870, 1999）。さらに、2002年、Paraoxonase 遺伝子 Gln192Arg (Q192R)多型が冠攣縮性狭心症と関連していることを報告した（Hum Genet 2002 110:89-94）。冠攣縮は日本人の狭心症のみならず心筋梗塞や突然死につながるため、将来的には遺伝子変異による冠攣縮診断は侵襲的検査の回避のほか広く虚血性心疾患全体の発症予防にも役立つと期待されている。また、我々の遺伝子学的解析の結果、冠攣縮の発症機構の分子メカニズムがこれらの遺伝子変異に基づく基礎実験・臨床研究により徐々

に解明されてきた。この明らかになった機序を利用し、今後の治療戦略をたて、また、新たな治療薬を開発することが本研究の目的である。

欧米人の狭心症は動脈硬化による冠動脈の器質的狭窄が主因であるが、日本人の狭心症には冠攣縮が大きく関わっていることが特徴である。そして中には、難治性冠攣縮と呼ばれる症例も少なからず存在する。我々が集計した全国統計によると、連続 2195 例の狭心症の内、882 例 (40.2%) が冠攣縮であり、その冠攣縮の中で 126 例 (14.3%) が難治性であった。これらの症例の中で熊本大学では最も長く冠攣縮症例を追跡調査しているため、熊本大学での症例のみについてさらに詳しく解析した。熊本大学に入院した器質的狭窄を冠動脈に有さない 201 例の冠攣縮性狭心症の患者を最長 20 年間 (平均 8 年間) 追跡調査し、冠攣縮の再発作を確認した。すべての患者は Ca 拮抗剤あるいは亜硝酸剤を内服しており、9 例は複数の Ca 拮抗剤を使用していた。追跡調査の結果、21.8% の症例が冠攣縮の再発作のために入院していた。そのうち、複数の Ca 拮抗薬を服用していた 9 例のなかで 5 例が冠攣縮の再発のために入院していた。再入院患者の平均年齢は 56 歳であり、非再入院患者の平均年齢 63 歳に比べて有意に若年であった (Pharmacogenet & Genomics 2006 in press)。これらの再入院症例の半数以上に eNOS 遺伝子-786T/C 変異が認められ、さらに複数の Ca 拮抗薬を服用しても尚、冠攣縮の再発のために入院を余儀なくされた 5 例全てに、この遺伝子変異が認められた (一方、対照症例では 7% に認めるのみであった)。

このような症例は、従来から用いられている Ca 拮抗剤や亜硝酸剤だけでは十分に発作をコントロールすることはできず、心筋梗塞や突然死のリスクが非常に高いことが以前より知られていたが、さらに今回の我々の報告により、働き盛りの若年者に多くの難治性冠攣縮症例が存在することがわかり、その多くが eNOS-786T/C 変異を有していることが明らかとなった。

我々はこれまで、eNOS 遺伝子-786T/C 変異について、コントロール症例ではおよそ 7%、冠攣縮症例では 30% に認められ、さらに、2006 年、難治性冠攣縮症例では 52% に認められることを報告した。さらに、冠攣縮による心筋梗塞症例の実に 72% にこの遺伝子変異が認められている (Am J Cardiol 2000)。-786T/C 遺伝子変異は冠攣縮の重症度と強く関連しているといえる。-786T/C 変異については基礎的研究も進めており、-786C アリルに Replication Protein A1 という転写抑制因子が結合することにより eNOS 遺伝子の転写活性を抑制していることを見出した (Hum Mol Genet 2000)。我々は、この eNOS 遺伝子変異に着目し新たな治療薬について Gene Chip Micro-Array System を用いてスクリーニングを行った。その結果、HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) の一つである、フルバスタチンが、eNOS 遺伝子の転写活性と mRNA の安定化を共に増加させることで、eNOS 遺伝子の発現を上昇させ、その効果は -786C アリルで大きかったことを報告した。この現象はフルバスタチンが内皮において Replication Protein A1 遺伝子発現を抑制していることにより引き起こされていた。この研究により、フルバスタチンが eNOS 遺伝子発現

を上昇させることで、内皮の NO 産生をより増強させ、冠攣縮患者、特に -786C アリルをもつ患者においては、より有益である可能性が示唆された (Pharmacogenet & Genomics 2005)。(この研究は平成 16 年-17 年基盤研究 (C) の支援をうけている) 本研究ではフルバスタチンが実際の症例に有用であるかを臨床研究により明らかにすることを 1 つの目的とする。

さらに、我々の驚きは、既述したフルバスタチンの効果が、シンバスタチンでは認められなかった点である (eNOS 遺伝子転写亢進効果、及び Replication Protein A1 遺伝子発現抑制による、-786C アリルを有する細胞におけるさらなる亢進作用共に全く認められなかった) (Pharmacogenet & Genomics 2005)。同じスタチンの中でも eNOS 遺伝子の転写活性を亢進させるスタチンと亢進させないスタチンが存在することが明らかとなった。この作用の相違は構造の相違に依存していると考えられる。この構造の相違を比較検討することにより、HMG-CoA 還元酵素阻害作用を有さない eNOS 遺伝子発現のみを亢進させる薬剤を開発することが出来ると考えている。この新薬の開発が本研究の 2 つ目の目的とする。

ここで、一般的な一酸化窒素 (Nitric Oxide: NO) の解説をすると、NO は生体内で産生され、血管のトーンや神経伝達、そして、抗菌作用などの様々な作用をもつ重要な因子である。内皮から eNOS により産生される NO は内皮依存性血管弛緩反応をもたらす。平静時の血管トーンや血圧調節に関与する。その他、平滑筋増殖抑制、血小板凝集抑制、抗酸化作用、抗炎症反応、白血球の内皮への接着抑制作用などの抗動脈硬化作用に広く関わっていることが知られている。選択的 eNOS 遺伝子発現誘導薬は新たな循環器系作用薬として多くの虚血性心疾患患者における 1 次予防、2 次予防の薬剤として、さらには Anti-Aging Drug としても期待されると考えている。

2. 研究の目的

臨床研究 (前向き無作為非盲検試験) により、フルバスタチンによる冠攣縮の効果について明らかにする。また、eNOS 遺伝子の特異的発現誘導薬については、本研究の目的のために、フルバスタチンを合成した際に使用した 10 個の compound における eNOS 遺伝子の転写活性を検討することにより eNOS 遺伝子の転写活性のメカニズムを明らかにする。本研究はフルバスタチンと遺伝子変異を用いた、“難治性冠攣縮症例に対する新たな治療戦略”が確立するを目的とする。

3. 研究の方法

臨床研究: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A 還元酵素阻害剤であるフルバスタチンのカルシウムチャンネル拮抗剤中止後の冠攣縮における効果 (Effects of a 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, Fluvastatin, on Coronary Spasm After Withdrawal of Calcium-Channel Blockers)

[背景] 冠攣縮は、異型狭心症の病因だけでなく、安静時狭心症、労作性狭心症、急性心筋梗塞、突然死など虚血性心疾患の全体に重要な役割を果たしている

る(1, 2)。カルシウムチャネル拮抗薬(CCB)は冠攣縮を抑制するうえで極めて有効であり、冠攣縮の標準的治療として広く使用されている。しかし、多くの冠攣縮患者は高用量でもCCBに抵抗性であり、致死性不整脈/突然死が発症することもある。我々は、攣縮が生じる冠動脈において、内皮の一酸化窒素(NO)活性が低下し、内皮機能が損なわれていることを示してきた。3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA還元酵素阻害剤(スタチン類)が、内皮障害を改善し、冠動脈疾患患者において心血管イベントを減少させることを示す報告が増加している。したがって、スタチン類が冠攣縮も抑制し、冠攣縮の新規治療法となる可能性がある。しかしながら、この仮説を検証する試験は未だ行われていない。

本試験は、スタチンを通常のCCB療法に追加することにより冠攣縮が大きく減少するか否かを、通常のCCB療法と比較、検討するために計画された。

【方法】本研究である、SCAST(Statin and Coronary Artery Spasm Trial)試験は、通常の治療法にスタチン(フルバスタチン)を追加した際の冠攣縮に対する影響を検討する前向き無作為化非盲検試験である。2002年1月~2005年12月に日本の9病院で78名の症例が登録された。登録基準は、年齢が30~80歳で、胸痛又は運動負荷心電図の虚血性変化により冠動脈造影を受け、器質性冠動脈狭窄(50%超)がなく、アセチルコリン(ACh)冠内注入で冠攣縮が誘発された患者とした。冠攣縮とは、完全又は亜完全閉塞、又は心電図上でST部分の虚血性変化を示す一過性心筋虚血を伴う比較的大きな冠動脈の高度の、びまん性狭小とした。除外基準は、最近の心筋梗塞、急性冠症候群、心不全、肝疾患、クレアチニン1.5 mg/dL超、急性炎症、悪性疾患及び1ヵ月以内のコレステロール低下薬投与である。78名の患者を登録し、スタチン群(フルバスタチン30 mg/day + 通常の治療法、n = 39)、又は非スタチン群(通常の治療法、n = 39)のいずれかに、乱数発生コンピュータシステムを用いて無作為に割り付けた。通常の治療法とはCCB(徐放性ジルチアゼム100~200 mg/day、又は徐放性ニフェジピン20~40 mg/day)投与である。本試験の治験実施計画書は各実施医療機関の審査委員会の承認を得、各患者から書面による同意を得た。

冠攣縮の誘発:午前中に診断的カテーテル検査を行った後、ACh冠内注入により冠攣縮を誘発した。方法の詳細はすでに報告している(10)。簡潔に述べると、硝酸薬、CCB、遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬、その他の血管作動薬を48時間以上休薬する。心電図と血圧をモニターしながら、AChを左冠動脈に50 µg、次に100 µgに増量、続いて右冠動脈に50 µg注入した。この方法で誘発された冠攣縮は通常1~2分以内に冠攣縮は自然に消失するため、重度の攣縮が冠動脈に生じ、動脈へのisosorbide dinitrate (ISDN)の急速注入を要しない限り、左右の冠動脈を別々に検査することができた。検査終了後、ISDN(0.1 mg)を冠動脈に注入し、再度血管造影を実施した。

治療及び追跡調査:狭心症の発症、服薬遵守、心電図、脂質プロファイル、安全性マーカーについて、1、3、6ヵ月に各患者を評価した。6ヵ月追跡調査時に、両群とも1週間CCBを休薬した後、再度カテーテル

検査を実施した。ただし、スタチン群でスタチンは休薬しなかった。血管造影画像、管径、カテーテルの位置、注入順序がベースライン時の検査と同じであるように注意した。

ACh注入に反応した冠動脈径及び心電図変化の評価

コンピュータを用いた定量的冠動脈造影法の技術的限界により、残存径0.4 mm未満の重度冠攣縮は計測することができない(11)。しかし、登録時の攣縮部位を識別し、登録時及び追跡調査時に最大量に至らない量である50 µg AChを左冠動脈に注入した時の攣縮部位、並びに攣縮部位近位の非攣縮部位について、中央検査施設で定量的に評価した。各部位を識別するために特異的解剖学的目印を参照し、登録時及び追跡調査時のフィルムを同時に検討することによって、血管の同部位を解析していることを確認した。心電図所見及び割り付け群については、判らない状態で計測を行った。拡張終期フレームをデジタル化し、CAAS II ソフトウェア(PIE Medical Imaging, Maastricht, Limburg, the Netherlands)を用いて目的となる血管径を計測した。各部位2~3ヵ所を計測し、冠動脈のAChによる反応を平均内径のACh投与前の値からの変化の割合(%)で表し、各群同一患者の同じ動脈の同じ部位で6ヵ月間の治療前後を比較した。心電図は、冠動脈造影所見と割り付け群に関して判らない状態で、中央検査施設で検討した。

血液検査:冠動脈造影の1~2日前に空腹時血液検体を静脈穿刺により採取し、血液学的・生化学的分析を標準的検査法で行った。血清中高感度C-reactive protein (CRP)はSynchron LX20 Proシステム(Beckman Coulter, Inc., Fullerton, California)を用いて自動免疫比濁法で測定した(12)。

統計解析

試験の主要評価項目は、投与6ヵ月後のACh誘発性冠攣縮であった。スタチン群の冠攣縮誘発率は非スタチン群とは異なるという仮説をたてた。症例数(患者数)(n = 76~78)は、z検定の両側検定で有意水準5%、検出力80%として算出した。非スタチン群の冠攣縮再発率を80%~90%と仮定した時、治療効果30%を臨床的に有意であると考えた。副次的評価項目は、50 µgのAChに反応した冠動脈径の変化とした。連続変数について、群間差は対応のないt検定、又はMann-Whitney順位和検定で、群内差は対応のあるt検定又はWilcoxon符号付順位和検定で評価した。離散変数について、差を総数と割合(%)で表し、群間差はカイ二乗検定(又はFisher正確確率検定)で、群内差はMcNemar検定又はFisher正確確率検定で適宜解析した。両側p値が0.05未満の場合、統計的に有意であると考えた。データは平均 ± 標準偏差(SD)で表した。しかし、変数が著しく非対称である場合は中央値(25及び75パーセンタイル値)も記録した。

本試験は医師主導型試験であり、製薬会社は、試験デザイン、薬剤の供給、データ収集、原稿作成については直接にも間接にも関与しなかった。

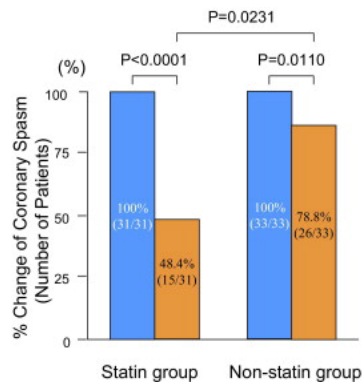
4. 研究成果

【結果】臨床的特徴及び有害事象

無作為割り付けした患者78名中、14名(スタチン群n = 8、非スタチン群n = 6)が試験から脱落した。

スタチン群では、1名が地震の際に突然死、1名が薬物アレルギー、1名が頸部手術を受けた。非スタチン群では、1名が6ヵ月追跡調査時にカテーテル検査における不具合のため冠動脈造影を実施できなかった。残りの中止患者は2回目のカテーテル検査を望まなかったため中止となった(スタチン群 n = 5、非スタチン群 n = 5)。したがって、合計64名の患者(スタチン群 n = 31、非スタチン群 n = 33名)が解析可能であり、全員が試験計画を遵守していた。

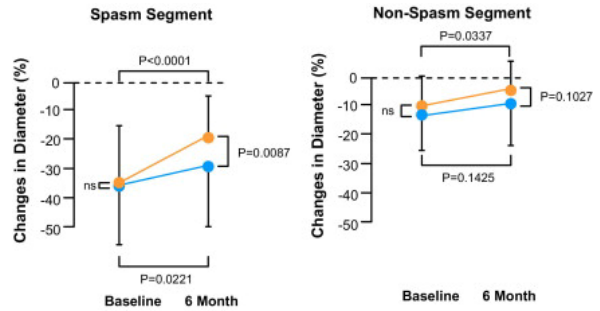
スタチン群の28名及び非スタチン群の27名が、参加前に胸部違和感を自覚していた。スタチン群の21名(75.0%、 $p < 0.0001$)と非スタチン群の19名(70.4%、 $p < 0.001$)は、6ヵ月間の治療期間中無症候であった。すなわち、以前の試験結果と同様、CCBは両群で症候性冠攣縮の抑制に対して高い有効性を示し(1~4)、この症例数の両群で治療期間中の対象症状の出現率に有意差は認められなかった($p = 0.924$)。スタチン群の25名、非スタチン群の22名で、登録時に24時間ホルター心電図を実施し、スタチン群の6名(24.0%)、非スタチン群の5名(22.7%)で虚血性心電図変化を認めた。6ヵ月間治療後のホルター心電図による虚血性心電図変化は、スタチン群では認められず、非スタチン群では2名で認められた。追跡調査期間中両群ともに副作用はみられなかった。



登録時及び6ヵ月間治療後のAChに反応した冠動脈造影及び心電図の変化:登録時、攣縮はスタチン群では26の左冠動脈(LCA)と19の右冠動脈(RCA)で、非スタチン群では27のLCAと16のRCAで誘発され、虚血性心電図変化を伴っていた。6ヵ月間の治療後にCCBを1週間休薬した後は、攣縮はスタチン群で12のLCAと10のRCA、非スタチン群で21のLCAと13のRCAで誘発され、ST部分の変化を伴っていた。6ヵ月間治療後のACh誘発性冠攣縮は、部位及び種類に関してベースラインと同様であった(完全又は亜完全閉塞、又は重度のびまん性狭窄)。

6ヵ月間治療後の冠攣縮は、スタチン群は31名中16名(51.6%、 $p < 0.0001$)で、非スタチン群は33名中7名(21.2%、 $p = 0.0110$)で抑制された。6ヵ月間の治療後にAChで冠攣縮を誘発される患者数は、スタチン群では非スタチン群に比較して有意に減少していた(51.6%:21.2%、 $p = 0.0231$) (図1)。この結果により、6ヵ月間の治療後にもCCBを休薬すると高い割合で冠攣縮が誘発されたことも明らかになった。

冠動脈造影の定量的分析で、6ヵ月後に、同一患者の左冠動脈の同じ攣縮部位における50 μ g AChによる血管収縮反応(血管径変化率)が、負荷前のベースラインに比較して両群で有意に抑制されていることが明らかになった(スタチン群 $-35.5 \pm 20.1\%$ から $-21.3 \pm 16.9\%$ へ、 $p < 0.0001$ 、非スタチン群 $-36.8 \pm$



21.6%から $-30.1 \pm 26.3\%$ へ、 $p = 0.0221$)。また、6ヵ月間治療後のスタチン群のAChによる収縮反応の抑制は非スタチン群に比較して大きかった($-21.3 \pm 16.9\%$: $-30.1 \pm 26.3\%$ 、 $p = 0.0087$) (図2左)。一方、非攣縮セグメントでは、スタチン群で6ヵ月間治療後の反応は著しく減少したが($p = 0.0337$)、両群間の6ヵ月間治療後の反応に有意差は認められなかった(スタチン群 $-6.6 \pm 12.6\%$:非スタチン群 $-10.3 \pm 12.8\%$ 、 $p = 0.1029$) (図2右)。

脂質プロファイル及びその他の臨床検査データ:脂質及びその他の臨床検査データを表3に示す。6ヵ月間治療後のスタチン群の低密度リポ蛋白(LDL)コレステロール(114.9 ± 33.2 mg/dLから 86.4 ± 27.6 mg/dLへ、 $p < 0.0001$)及びC反応性蛋白($1.94 [0.79, 5.04]$ mg/Lから $0.60 [0.25, 2.20]$ mg/Lへ、 $p = 0.0077$)は、著しく減少していたが、非スタチン群ではそれらに差は認められなかった。

[考察]カルシウムチャンネル遮断薬は冠攣縮の標準的治療法として確立している。しかし、高用量のCCBでも冠攣縮を十分にコントロールできない患者も少なくない。さらに、冠攣縮のコントロールにどのくらいの期間、薬剤を投与すべきか明らかになっていない。冠攣縮は深夜から早朝にかけて生じることが最も多く、しばしば無症候であり、日中に運動によって誘発されることは通常ない。また、冠攣縮の発現頻度には、日内変動の他に、日、週、月によって変動もあり、さらに、本試験及び以前の試験でも示されているように、冠攣縮の発症は24時間ホルター心電図を用いても検出できない場合がある。そこで、本試験ではAChの冠内注入により誘発される冠攣縮に対するスタチン(フルバスタチン)の影響を検討した。

試験は、フルバスタチンを6ヵ月間通常の治療法に追加することにより、冠攣縮の発症が通常の治療法に比較して有意に減少することを示した。6ヵ月間治療後の同じ攣縮部位の同一部位におけるACh (50 μ g)による収縮反応は、スタチン群では非スタチン群に比較して有意に抑制するが、非攣縮部位の同一部位での反応は両群で有意差がないことも、冠動脈造影定量的分析により明らかになった。すなわち、スタチン(フルバスタチン)に対する反応性は非攣縮部位に比べ、特異的に攣縮部位で高いことを本試験は示している。フルバスタチンはLDLコレステロールの血清中濃度を有意に減少させた。しかし、冠攣縮の抑制が直接LDLコレステロールの減少によるものであるかは明らかではない。以前は、LDLコレステロールの増加は冠攣縮の危険因子ではないことを示した。最近の実験的、臨床的エビデンスとして、スタチン類が内皮障害を改善し、コレステロール低下と関係なく、

「多面的」効果により炎症を抑制することが示されている。我々は、これまで、冠攣縮患者で内皮の NO 生理活性が抑制され、炎症マーカーレベルが上昇していることを示している。本試験において、以前の試験結果と同様に、炎症マーカーである C 反応性蛋白がスタチン群で有意に低下したが、非スタチン群では変化がなかった。

コレステロール合成阻害に加えて、スタチン類はコレステロール生合成経路のイソプレノイド中間体の合成を阻害することが示されており、それにより RhoA の移行及び活性化を妨げる。RhoA 及び、その下流の RhoA 関連キナーゼ (ROCK) 経路の阻害により、内皮型 NO 合成酵素の発現と NO 活性の増加が促され、炎症や血管平滑筋の増殖が抑制される。

冠攣縮は冠血管平滑筋の異常な過剰収縮と考えられており、多くの報告により、血管平滑筋の過剰収縮は主に RhoA/ROCK 経路の活性化を通じて Ca^{2+} 感作の増大によることが示されている。

したがって、Rho/ROCK 経路が冠攣縮の発症に重要な役割を担い、フルバスタチンを含むスタチン類が Rho/ROCK 経路を阻害し、その結果、内皮機能が改善し、NO 活性が上昇し、冠血管平滑筋の炎症及び Ca^{2+} 感度が抑制されて冠攣縮を抑制と考えられる。実際、我々及び他の研究者は、ヒト内皮細胞でスタチン類が内皮型 NO 合成酵素遺伝子の発現を亢進させることを示している。本試験は、スタチンが基礎的な病因に基づいた冠攣縮の新規の疾患修飾薬であり、患者の予後全体を改善することを示唆している。一方、スタチンなしで 6 ヶ月間治療した後 CCB を休薬すると、大半の患者で冠攣縮が再度誘発された。この結果は、大半の患者で 6 ヶ月間のカルシウムチャネルの遮断では冠攣縮の基礎的な病因が十分に修飾されないことを示し、少なくとも 6 ヶ月間は CCB を中止するべきでないことが明らかになった。

以前の研究で、安定冠動脈疾患患者において、5.5 ヶ月間のスタチン治療が ACh による冠血管収縮反応を抑制させ、内皮機能の改善を示唆する報告がされた。しかし、別の試験では、6 ヶ月間のスタチン類の治療が安定冠動脈疾患患者の冠動脈内皮を介した血管運動機能に有意な影響を与えないことが報告された。過去の全ての試験ではスタチンの冠攣縮に対する作用を検討していないため、本試験では冠攣縮患者の攣縮部位及び非攣縮部位について検討した。興味深いことに、不安定冠症候群患者では治療 1~3 ヶ月間に内にスタチンの影響が現れるが、安定冠動脈疾患患者では 1~2 年後になって影響が現れるとの報告がある。このことは、冠疾患における異なる病態生理学的機序がスタチンに対して違った反応を示す可能性を示唆している。

試験の限界

今回の試験は、フルバスタチンを通常の治療法に追加することにより冠攣縮が抑制されることを明らかにしたが、試験期間が短く(6 ヶ月間)、冠攣縮を立証する試験方法が侵襲的であるため被験者数が少なかった。スタチン(フルバスタチン)による冠攣縮の治療の長期の有効性と安全性を判定するためには、非侵襲的で冠攣縮を検出するより感度の高い方法を用い、多くの被験者と長期の追跡調査が必要である。本試験はスタチンを冠攣縮治療に使用する根拠を示して

いる。この併用療法を冠攣縮患者に長期使用した場合に、費用効率が高く、安全であるか否かはまだ明らかではない。横紋筋融解症のリスクと CCB との薬物相互作用が最も低いとの報告及び本試験開始時点で臨床で使用可能なスタチン類の中で血管作用が最も高い可能性があったため(33)、フルバスタチンを使用した。したがって、フルバスタチン以外の他のスタチン類が冠攣縮に同様の作用を有するか否かは、今後の判定を待たねばならない。

結論

本試験は、通常の CCB 療法にフルバスタチン 30 mg/day を 6 ヶ月間追加することにより、通常の治療法に比較して ACh 冠内注入で誘発される冠攣縮が有意に減少することを示した。冠動脈造影定量的分析により、フルバスタチンは非攣縮部位に比較して、特異的に攣縮部位の血管収縮反応を抑制することが明らかになった。

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 14 件: 全て査読あり)

1. Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages. Sugamura K, Sugiyama S, Nozaki T, Matsuzawa Y, Izumiya Y, Miyata K, Nakayama M, Kaikita K, Obata T, Takeya M, Ogawa H. **Circulation**. 2009 Jan 6;119(1):28-36
2. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. **JAMA**. 2008;300(18): 2134-41.
3. Yasue H, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Nakagawa N, Nakayama M, Ogawa H, Tayama S, Honda T, Hokimoto S, Ohshima S, Hokamura Y, Kugiyama K, Horie M, Yoshimura M, Harada M, Uemura S, Saito Y, for the SCAST investigators. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibition on Coronary Spasm after Withdrawal of Ca-channel Blockers. **J Am Coll Cardiol**. 2008; 51: 1742-8.
4. Yamamuro M, Yoshimura M, Nakayama M, Abe K, Sumida H, Sugiyama S, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Aldosterone, but not angiotensin II, reduces angiotensin converting enzyme 2 gene expression levels in cultured neonatal rat cardiomyocytes. **Circ J**. 2008; 72: 1346-50.
5. Nagayoshi Y, Nakayama M, Suzuki S, Hokamaki J, Shimomura H, Tsujita K, Fukuda M, Yamashita T, Nakamura Y, Sugiyama S, Ogawa H. A Q312X Mutation in the Hemojuvelin Gene is Associated with Cardiomyopathy due to Juvenile Haemochromatosis. **European Journal of Heart Failure** 2008; 10: 1001-6.
6. Ueno H, Yoshimura M, Nakayama M, Yamamuro M, Nishijima T, Kusuhara K, Nagayoshi Y, Kojima S,

Kaikita K, Sumida H, Sugiyama S, Ogawa H. Clinical factors affecting serum potassium concentration in cardio-renal decompensation syndrome. **International Journal of Cardiology** 2008 EPUB AHEAD.

7. Ueno H, Nakayama M, Kojima S, Kusuhara K, Nagayoshi Y, Yamamuro M, Nishijima T, Usuku H, Kaikita, K, Sumida H, Yamabe H, Sugiyama S, Yoshimura M, Ogawa H. The Synergistic Combined Effect of Anemia with High Plasma Levels of B-Type Natriuretic Peptide Significantly Predicts an Enhanced Risk for Major Adverse Cardiac Events. **Heart Vessels**. 2008; 23: 243-248

8. Miyata K, Nakayama M, Mizuta S, Sugamura K, Hokimoto S, Oshima S, Oike Y, Sugiyama S, Ogawa H and Yamamura K. Human ABHD2 Gene is Highly Expressed in Human Macrophage and Atherosclerotic Lesions. **Biochem Biophys Res Commun**. 2008; 365: 207-13.

9. Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Oshima S, Miyamoto M, Takeya M, Ogawa H. Class A Macrophage Scavenger Receptor Gene Expression Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells Specifically Increase in Patients with Acute Coronary Syndrome. **Atherosclerosis**. 2008; 198: 426-433.

10. Shimasaki Y, Saito Y, Yoshimura M, Kamitani S, Miyamoto Y, Masuda I, Nakayama M, Mizuno Y, Ogawa H, Yasue H, Nakao K. The Effects of Long-term Smoking on Endothelial Nitric Oxide Synthase mRNA Expression in Human Platelets as Detected With Real-time Quantitative RT-PCR. **Clin Appl Thromb Hemost**. 2007; 13: 43-51.

11. Shono M, Yoshimura M, Nakayama M, Yamamuro M, Abe K, Suzuki S, Mizuno Y, Sugiyama S, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Predominant Effect of A-Type Natriuretic Peptide on Reduction of Oxidative Stress During the Treatment of Patients with Heart Failure. **Circ J**. 2007; 71: 1040-1046.

12. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Abe K, Yamamuro M, Nagayoshi Y, Kojima S, Kaikita K, Sugiyama S, Yasue H, Ogawa H. A Novel Genetic Marker for Coronary Spasm in Women from A Genome-Wide SNP Analysis. **Pharmacogenet Genomics**. 2007; 17: 919-30.

13. Morimoto T, Nakayama M, Saito Y, Ogawa H. Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Disease in Japan. **J Atheroscler Thromb** 2007; 14: 159-166.

14. Nishijima T, Nakayama M, Yoshimura M, Abe K, Yamamuro M, Suzuki S, Shono M, Sugiyama S, Saito Y, Miyamoto Y, Nakao K, Yasue H, and Ogawa H. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene -786T/C Polymorphism is a Predictive Factor for Reattacks of Coronary Spasm. **Pharmacogenet Genomics**. 2007; 17: 581-587.

[学会発表] (計 3 件)

1. Nakayama M, Yamamuro M, Kusuhara K, Ueno H, Usuku H, Ogawa H. Plasminogen Activator Inhibitor 1

Gene Expression in Platelets is Significantly Correlated with Glucose and Lipid Metabolism and with the Occurrence of Acute Coronary Syndrome. 2008 American Heart Association 81th Scientific Session. 2008 年 11 月 9 日 ニューオリンズ アメリカ
2. Nakayama M. Characteristics of Coronary Spasm Associated With Negative U Waves in Electrocardiography. 2008 年 3 月 29 日 福岡 日本循環器学会・総会

3. Nakayama M. Class A Macrophage Scavenger Receptor Positive Circulating Mononuclear Cells Were Specifically Increased in Patients with Acute Coronary Syndrome. 2008 年 3 月 29 日 福岡 日本循環器学会・総会
[図書] (計 7 件)

1. 中山雅文 Vascular Medicine: JPAD 研究 糖尿病患者における心血管イベントの予防 先端医学社 2008 年 6 ページ

2. 中山雅文 現場の疑問に答える糖尿病診療 Q & A: 糖尿病患者の抗血栓・抗血小板療法、どうしよう? 中外医学社 2008 年 6 ページ

3. 中山雅文 新目でみる循環器病シリーズ 狭心症: 冠攣縮性狭心症 メディカルビュー社 2008 年 7 ページ

4. 中山雅文 新・心臓病診療プラクティス 高血圧を識る・個別診療に活かす: アンジオテンシン受容体拮抗薬は咳の出ないアンジオテンシン変換酵素阻害薬か? メディカルビュー社 2008 年 3 ページ

5. 中山雅文 ファーマナビゲーターシリーズ『利尿剤編』2007 第五章 併用療法 5. 利尿薬とアスピリンの併用療法 (Combination Therapy of Diuretics and Aspirin) 2007 年 5 ページ

6. 中山雅文 循環器科: 冠攣縮性狭心症と自律神経科学評論者 2007 年 7 ページ

7. 中山雅文 自律神経機能検査: 冠攣縮誘発試験 文光堂 2007 年 4 ページ

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 雅文 (NAKAYAMA MASAFUMI)

熊本大学・医学部・臨床教授

研究者番号: 30346986

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

吉村 道博 (YOSHIMURA MITIHIRO) (2007 年度は研究分担者)

東京慈恵会医科大学・教授

研究者番号: 30264295