

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09094

研究課題名(和文) 冠動脈粥腫不安定化とPCI後再狭窄におけるmiRNAおよびスルファチドの検討

研究課題名(英文) Impact of serum sulfatide level or micro RNA on coronary plaque vulnerability or restenosis post percutaneous coronary intervention

研究代表者

田口 功 (Taguchi, Isao)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：80316570

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)：本研究において、一部の狭心症患者ではステントを用いないバルーンのみによるカテーテル治療(ステントレスPCI)が薬剤溶出ステントを用いる治療と同等の成績であることが示された。ステントレスPCIでは、ステントが残存しないことによりステント血栓症やステント周囲に出現する新たな病変が予防される。そのため安全に抗血栓療法が減量可能となり、出血や心筋梗塞が同時に予防されることにより長期予後改善が期待される。加えて、手術の際も安全に抗血栓療法が中断可能となり、出血を中心とした術後合併症の予防にも貢献しうると考える。さらに、冠動脈バイパス術が必要となった場合もステントが手術の障害になるという事態も回避できる。

研究成果の概要(英文)：The present study demonstrated that a balloon alone percutaneous coronary intervention (PCI) using drug coated balloon or 'Stent-less PCI' exhibited equivalent effects compared to PCI with drug eluting stents in coronary artery disease patients. After 'Stent-less PCI', anti-thrombotic agents can be reduced safely, because stent thrombosis or neo-atherosclerosis can be prevented. Therefore, coronary events and bleeding events will be prevented simultaneously and long term prognosis can be improved. In patients received 'Stent-less PCI' who plan to undergo non-cardiac surgeries, anti-thrombotic agents can be discontinued safely, and bleeding complications can be reduced. Additionally, when a patient after 'Stent-less PCI' will need coronary artery bypass grafting (CABG) in the future, there will be no coronary stent that might interfere in CABG. 'Stent-less PCI' should be performed in the patients whose coronary artery lesions can be dilated optimally only with balloon.

研究分野：医歯薬学、臨床循環器内科学

キーワード：冠動脈疾患 カテーテル治療 再狭窄

1. 研究開始当初の背景

MicroRNA (miRNA) 100 およびスフィンゴ脂質である血清スルファチドは、冠動脈プラークの進展および不安定化、または冠動脈形成術後の新生内膜増殖との関連が報告されているが、いまだその全容は明らかではない。本研究の目的は、スルファチドとmiRNA 100 の冠動脈プラーク不安定化との関連および冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention; PCI) 後再狭窄との関連を明らかにすることである。本研究では、これらを薬剤溶出性バルーンの使用も含めた、バルーンのみ、つまりステントを使用しないPCI施行から1年間の追跡期間において検証することにより、冠動脈形成術の成績も評価することを計画した。

2. 研究の目的

miRNAは、細胞内に存在する長さ20から25塩基ほどのRNAであり、他の遺伝子の発現を調節する機能を有すると考えられているncRNAの一種である。近年、miRNA 100が頸動脈プラークの不安定化と関連があると報告された。しかし、冠動脈プラークとの関連および冠動脈形成術後の再狭窄との関連は報告がない。スルファチドは血小板の顆粒、血管内皮細胞のWeibel-Palade bodyの顆粒膜に存在するP-selectinのリガンドである。内因性スルファチドは血小板活性と関連し、慢性腎不全患者における心血管疾患予測因子としても注目を集めている。我々はスフィンゴ脂質である血清スルファチドが冠動脈形成術後再狭窄の予測因子になりうることを報告した。しかし、他の凝固系因子との関連は報告が少なく、生体内での動態は不明な点が多い。

PCIに関して我々は、全PCI症例の中で、我々が定義した基準を満たした約15%の症例では、バルーンのみ、つまりステントを使用しない冠動脈形成術 (Stentless PCI) でも再狭窄率が9.6%と良好な成績を得られることを報告した。さらに、これらの症例に薬剤溶出性バルーンを追加使用することで、その再狭窄率が4-5%にまで改善されることが予測される。冠動脈不安定プラークに関して、我々virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS)による評価により、酸化ストレスや炎症との関連性を報告した。VH-IVUSは超音波信号強度に加え、周波数も解析することにより、プラークを線維性、脂質性、壊死性および石灰化の4種類の組織に分類して解析できるシステムであり、VH-IVUSによる不安定プラークも定義されている。

本研究では、Stentless PCI後1年間を観察することにより、ステントという金属が介在しない傷害血管の修復機転が反映される点が興味深いと考える。

方法は、PCI前と15分後に冠動脈病変の中核側と末梢側の両方で血液を採取し各マーカーを測定する。測定項目は、スルファチド、miRNA 100、凝固線溶系では、トロンビン活性を反映する血漿マーカーであるthrombin-antithrombin III complex (TAT)、線維素溶解状態を表すplasmin-2-plasmin inhibitor complex (PIC)、血小板活性を表すplatelet factor 4 (PF4)、炎症マーカーとしてmatrix metalloproteinase (MMP)-9、high-sensitivity C reactive protein (hs CRP)である。

われわれが明らかにしたい点は3つある。第一に、冠動脈病変へのPCI前にVH-IVUSを用いて

プラークの性状、特に不安定プラークであるか否かを評価し、各マーカーとの関連を検討する。さらに、マーカーの値を病変部の中枢と末梢で比較し、有意な変化を認めたマーカーが病変部で産生されているか否かを検討する。第二に、PCI施行15分後の各マーカーの変化と、1年後の新生内膜肥厚の程度との関連を検討する。さらに、マーカーの値を病変部の中枢と末梢で比較し、有意な変化を認めたマーカーが病変部で産生されているか否かを検討する。第三に、Stentless PCIに薬剤溶出性バルーンを追加することによって、再狭窄率がどこまで改善されるか検討する。

以上の観察の中で、その詳細が明らかではないmiRNA 100およびスルファチドと今回測定するほかの凝固線溶系マーカーや炎症マーカーとの関連も検討する。

3 . 研究の方法

Stentless PCI (20例)、bare metal stent(BMS)留置術(20例)およびdrug eluting stent(DES)留置術(20例)施行症例において、PCI施行前と15分後に冠動脈病変の中枢側と末梢側の両方で血液を採取し各マーカーを測定する。測定項目は、スルファチド、miRNA 100、凝固線溶系では、TAT、PIC、PF4、炎症マーカーとして、MMP-9、hs CRPである。さらに、PCI前にVH-IVUSを用いてプラークの性状、特に不安定プラークであるか否かを評価する。

上記3群において、PCI施行1年後の新生内膜肥厚の程度をVH-IVUSを用いて計測する。

以上の観察の中で、その詳細が明らかではないmiRNA 100およびスルファチドと今回測定するほかの凝固線溶系マーカーや炎症マーカーとの関連も検討する。

4 . 研究成果

当初、Stentless PCI (20 例)、bare metal stent(BMS)留置術(20 例)、 drug eluting stent(DES)留置術(20 例)の予定であったが、研究開始直後より、BMS の有益性が認められない研究が報告され、Stentless PCI (30 例)、drug eluting stent(DES)留置術(30 例)に変更した。

1年後の成績は、再狭窄率で Stentless PCI ; 0 例(0 %)、DES; 2 例(6.1%)と Stentless PCI は DES と同等の成績であることが示された。

(図 1)

また、統計的有意差は認めなかったものの、晩期血管内腔損失(late lumen loss)は、Stentless PCI と DES では、それぞれ 0.25 ± 0.25 , 0.37 ± 0.40 mm と Stentless PCI で新生内膜増殖が抑制されることが示された。

(図 2)

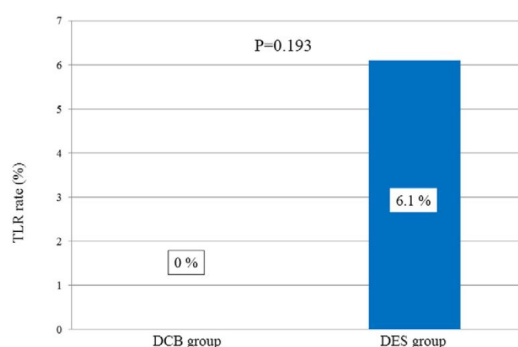


図1

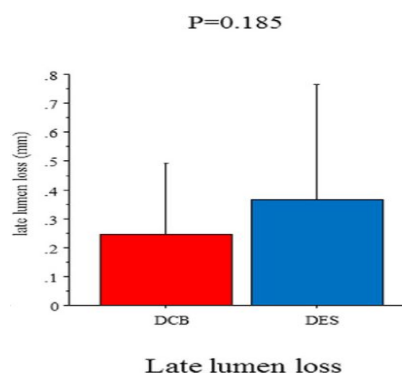


図2

体内に異物が残らない利点は数多く挙げられる。まず、ステント血栓症の機序とされる、被覆されていないステントやステント周囲の neo-atherosclerosis が Stentless PCI により、ほぼ予防される。また、年率約4%累積的に増加すると報告される PCI 症例の観血的手術の際、ステントが存在しないことにより安心して抗血小板薬を中断できる。さらに、近年、急激に増加しつつある心房細動に対する経口抗凝固薬治療の際、抗血小板薬の2剤併用と1剤併用では、出血性合併症および死亡率は、1剤併用群で半分以下とされている。Stentless PCI により抗血小板薬を安心して1剤に減量することができる。以上より、Stentless PCI 施行症例には長期予後改善がもたらされるものと思われる。

次に、測定したバイオマーカーのなかでスルファチドは、PCI 前後の比較で 3.52 ± 1.55 から 4.37 ± 2.01 nmol/ml と増加を認めた。これは冠動脈プラークから PCI によりスルファチドが血中に流出したものと考えられた。

(図3)

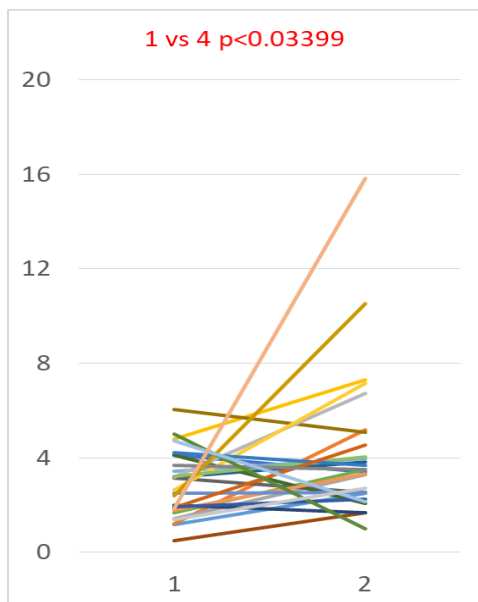


図3

他のマーカーでは、MMP-9 平均で 35.2 から 51.12 μ g/ml へ、酸化ストレスマーカーである dROM は平均で 309.7 から 314.1 U.CARR へ増加した。

一方、hs CRP、miRNA 100、凝固線溶系マーカーの TAT、PIC、PF4、では変化を認めなかった。

変化を認めたスルファチド、MMP-9、dROM に関して、VH-IVUS 上のプラークの量や組成との関連を検討したが明らかな所見を認めなかった。さらに、PCI 後再狭窄との関連も検討したが有意な所見を認めなかった。原因として、症例数が少ないことと、再狭窄が少ないことが考えられ、今後、さらに症例を重ね、かつ長期間の観察により検討する必要があると思われる。

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2件)

小松孝昭、田口功 心血管インターベンション治療における抗血栓療法の新たな展開 査読有, 心血管薬物療法5巻2017年 p.39-48.

Naoki Nishiyama, Takaaki Komatsu, Takanori Kuroyanagi, Akinori Fujikake, Sachiko Komatsu, Hidehiko Nakamura, Kota Yamada, Shiro Nakahara, Sayuki Kobayashi, Isao Taguchi, Clinical value of drug-coated balloon angioplasty for de novo lesions in patients with coronary artery disease. International Journal of Cardiology 査読有 222: 2016, 113-118.

[学会発表](計2件)

西山直希、小松孝昭、黒柳享義、藤掛彰則、小松禎子、中村日出彦、山田康太、中原志朗、小林さゆき、酒井良彦、田口功、井上晃男 新規冠動脈疾患患者に対

する drug-coated balloon (DCB) の臨床
的有用性 第 53 回日本臨床生理学会総
会 ミニシンポジウム 2016 年 10 月 28
日砂防会館(東京都千代田区)
西山直希、田口功、小松孝昭、中原志朗、
井上晃男。慢性冠動脈病変に対する drug
coated balloon の有用性の検討。第 6 4
回日本心臓病学会学術集会 2016 年 09 月
23 日東京国際フォーラム(東京都千代田
区)

6 . 研究組織

- (1)研究代表者 田口 功 (Taguchi, Isao)
獨協医科大学・医学部・教授
研究者番号：80316570
- (2)研究分担者 小松孝昭(Komatsu, Takaaki)
獨協医科大学・医学部・講師
研究者番号：10597537
- (3) 研究分担者 中原志朗(Nakahara, Shiro)
獨協医科大学・医学部・准教授
研究者番号：70383081
- (4) 研究分担者 井上 晃男(Inoue, Teruo)
獨協医科大学・医学部・教授
研究者番号：20168454
- (5) 研究分担者 京ヶ島守 (Kyougashima,
Mamoru) 日本薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：50225091