

令和元年6月6日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19431

研究課題名(和文)冠動脈プラークの進展や不安定化における睡眠呼吸障害の関与を解明する

研究課題名(英文) Association between coronary plaque characteristics and sleep disordered breathing

研究代表者

土肥 智貴 (Dohi, Tomotaka)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：50771755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：血管内超音波(IVUS)で得られた冠動脈プラーク(n=289)を詳細に解析したことで、睡眠呼吸障害(SDB)の合併が冠動脈疾患患者における責任病変の不安定性に関与していることを明らかにした。具体的には、プラークの不安定性指標であるエコー減衰角度がSDB合併患者で高値である傾向がみられた。SDB合併群のプラークにおいては減衰角度の中央値以上の割合が有意に高率であった(34.9% versus 22.6%; P=0.03)。多変量ロジスティック回帰分析においてもSDBの存在は有意な予測因子であった。従って、SDBの存在は冠動脈疾患患者におけるプラークの不安定性に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠呼吸障害の存在が、冠動脈疾患患者におけるプラークの不安定性に関わることを解明したことで、睡眠呼吸障害が冠動脈疾患リスクであることの再認識と治療介入への期待を示唆したと考える。つまり、高血圧症や脂質異常症などの古典的リスクだけでなく、睡眠呼吸障害のスクリーニングの重要性やそれに対する治療アプローチが厳格な冠動脈疾患2次予防戦略のひとつになる可能性があるからである。今後の課題として、睡眠呼吸障害への治療介入が冠動脈硬化の進展予防効果があるかどうか、心筋梗塞や狭心症の発症が抑制できるかなどが検証されるべきである。

研究成果の概要(英文)：Our intravascular ultrasound analysis showed significant association between sleep-disordered breathing (SDB) and coronary plaque vulnerability. This study included 289 patients with coronary artery disease. Plaque characteristics of the culprit lesion were assessed by preintervention intravascular ultrasound. The presence of SDB was defined as a 3% oxygen desaturation index of >15 events per hour measured by nocturnal pulse oximetry. Attenuated plaque with a maximum attenuation angle >140 degree was more frequently observed in the SDB group compared with the no-SDB group (34.9% versus 22.6%; P=0.03). Multivariable logistic regression analysis showed that the presence of SDB was a significant predictor of a greater ultrasound attenuation angle (>140 degree) (odds ratio, 1.86; 95% confidence interval, 1.02 to 3.39; P=0.04). SDB was associated with larger atheroma plaque volume and a greater ultrasound attenuation, which are discriminators of plaque vulnerability.

研究分野：動脈硬化

キーワード：睡眠呼吸障害 冠動脈硬化 血管内超音波 不安定プラーク 残余リスク 睡眠時無呼吸症候群 経鼻的持続陽圧呼吸療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

睡眠呼吸障害 SDB は、睡眠中に 10 秒以上の呼吸停止もしくは減弱化を 1 時間平均で 5 回以上繰り返す病的状態である。それに何らかの症状を伴い上気道閉塞が原因のものを OSA としている。この OSA による一連の変化が複雑に絡み合い、高血圧、不整脈、心不全そして冠動脈疾患などの様々な循環器疾患に進展すると考えられている (Kasai T et al Circulation, 2012)。

OSA が冠動脈疾患の危険因子であることは疫学研究から明らかにされつつある (Shan N et al. Sleep Breath, 2010)。また、OSA 治療による冠動脈疾患予防効果については Marin らの 10 年間の観察研究によって持続気道陽圧 (CPAP) 療法の心血管一次予防効果が示された (Marin J et al. Lancet, 2005)。また、冠動脈疾患を有する患者において、CPAP 治療効果を示した報告もあるが、小規模研究で、すべて欧米からの報告である。欧米人よりも非肥満の OSA が多い日本人の前向き研究データが少ないのが現状である。更には冠動脈プラークに焦点を置き、OSA の与える影響を大規模に検討した報告はない。

冠動脈疾患の中でも ACS は、不安定狭心症から急性心筋梗塞、および突然死に至るまでの疾患スペクトラムとして捉えられている。ACS は冠動脈内の不安定プラークの破綻による血栓閉塞が基本病態である。プラークの不安定化には炎症が関与していることが知られており、OSA 患者における CRP や IL-6 などの炎症マーカーの増加や、OSA が血栓形成を促進する機序として、血小板凝集能の亢進、フィブリノゲンの増加、ヘマトクリットの増加などが関与していると考えられている。

しかしながら、冠動脈プラークと SDB の関連を調査した研究は少なく、プラーク形態や脂質コアプラークの程度・線維性被膜との関連も知られていない。また、SDB 病態の間欠的低酸素血症、覚醒・睡眠分断、胸腔内陰圧化のどの要因がどの程度プラーク進展や不安定さに関与しているかも不明である。これまで述べたように疫学的なデータやバイオマーカーレベルでの OSA と冠動脈疾患の関連性は徐々に明らかになっているが、冠動脈硬化との直接の関連性を検討する臨床研究は少ない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、睡眠呼吸障害 (Sleep disordered breathing: SDB) が冠動脈粥腫いわゆるプラークの進展、更にはその不安定化にどのように影響するかを明らかにすることである。冠動脈疾患においても SDB、特に閉塞性睡眠時無呼吸症 (Obstructive sleep apnea: OSA) がその発症や予後に関連することが報告されている。しかしながら、OSA 自体が急性冠症候群 (Acute coronary syndrome: ACS) の病態であるプラークの進展/退縮や不安定化にどのような影響を及ぼすかは不明である。本研究では、冠動脈プラーク病変に対して血管内イメージングモダリティを駆使して様々な角度から冠動脈プラークを評価し、OSA との関連性を詳細に検討する。更に、OSA が冠動脈プラークに与える影響を明らかにすることで、その効果的な予防や治療介入にも応用する。

当院では以前より血管内イメージングを用いて冠動脈インターベンションの臨床研究を行ってきた (Dohi T et al, Atherosclerosis 2010)。血管内超音波法 (Intravascular ultrasound: IVUS) は冠動脈カテーテル治療法の補助診断において不可欠であり、依然デバイスの進化を続けている。IVUS で得られた画像を解析することで冠動脈造影検査ではわかり得ない血管径やプラーク断面積、石灰化などを含めたプラーク性状が判断できる。近年では光干渉断層法 (Optical coherence tomography: OCT) や近赤外線分光法 (Near infrared spectroscopy: NIRS) などの新たな技術も開発され、冠動脈硬化のより詳細な情報が得られるようになってきた。これらのイメージングモダリティを利用することで、OSA 患者における冠動脈硬化の特徴が明らかになり、OSA に治療介入することで冠動脈硬化の進展予防の可否も検討できる。また、冠動脈疾患患者の OSA が与える影響を視覚的に捉えやすい画像データで示すことで疫学的研究結果の検証が出来るものと考えている。

3. 研究の方法

はじめに、当院でこれまで血管内イメージングならびに冠動脈 CT を施行した OSA 患者の冠動脈プラーク特徴を明らかにする (2010 年以降で 500 例以上の症例) そして、今後当院にて冠動脈疾患に対して血行再建術 (PCI または CABG) を施行する患者の全例で SDB・OSA の評価を行う。冠動脈プラーク解析データと睡眠検査データ・患者背景データの統合を行うだけでなく、不整脈や心不全、突然死を含めた心血管イベントとの臨床転帰データを組み合わせることで OSA-冠動脈プラークの臨床研究コホートを確立させる。更に、OSA 治療介入試験を遂行し、OSA 治療のプラークに対する影響や OSA 治療の臨床意義について前向きに検討する計画である。

4. 研究成果

(1) 睡眠呼吸障害と冠動脈プラーク特徴の検討

我々は当院で冠動脈疾患に対して冠動脈インターベンションを施行する患者を連続的に睡眠呼吸障害の評価を行い、それら患者における冠動脈プラーク特徴を検証するためのデータベースの構築を行った。当院で冠動脈疾患に対してインターベンションを行った連続 289 例を対象として、血管内超音波 (IVUS) で得られた冠動脈責任病変の特徴を詳細に画像解析し、睡眠呼吸障害の影響を検討した。睡眠呼吸障害の評価は簡易検査で行い、3%ODI を指標として 3%ODI

15 を睡眠呼吸障害合併と定義した。289 名の患者における 3%ODI 中央値 9.6 (interquartile range, 5.1-16.6) であり、88 名の患者 (30.4%) が SDB 合併であった。SDB 合併の冠動脈疾患患者は非 SDB 群と比較して責任病変の冠動脈プラーク量が大きかった (224.5 mm³ versus 190.8 mm³, P=0.05)。さらに、プラークの不安定性指標であるエコー減衰角度が高値である傾向がみられた。冠動脈プラーク全体におけるエコー減衰角度の中央値は 140° であり、SDB 合併群のプラークにおいては減衰角度の中央値以上の割合が有意に高率であった (34.9% versus 22.6%; P=0.03)。多変量ロジスティック回帰分析においても SDB の存在は有意な予測因子であった (odds ratio, 1.86; 95% confidence interval, 1.02-3.39; P=0.04)。従って、SDB の存在は冠動脈疾患患者におけるプラークの不安定性に関与している可能性が示唆された。

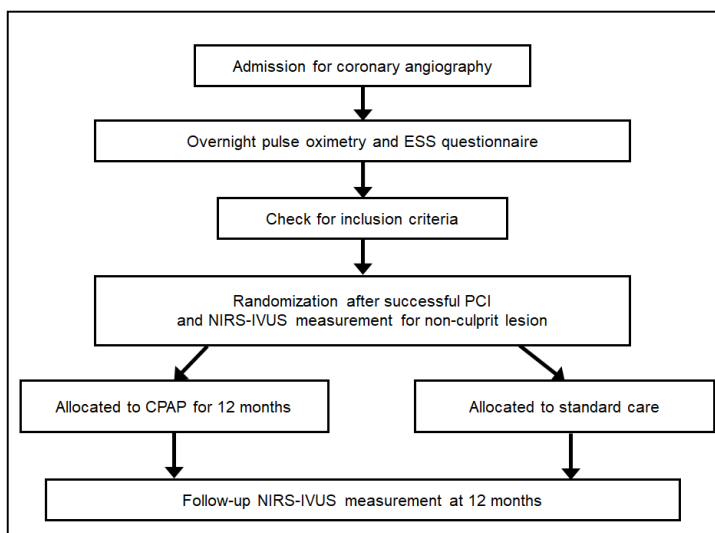
(2) 睡眠呼吸障害を合併した冠動脈疾患患者における冠動脈プラークに対する CPAP 治療効果を評価する前向きランダム化比較試験

我々は SDB 合併冠動脈疾患患者が CPAP 治療介入による SDB 改善効果が冠動脈プラークに与える影響を検証するために前向き研究を計画し、プロトコル論文を執筆するとともに現在患者登録を行っている。以下にその背景、方法論を記す。

近年、睡眠呼吸障害 (SDB) が様々な心血管疾患に高率に合併することが明らかとなってきた。虚血性心疾患患者における SDB の合併率は対照群の 2 倍と報告されており、合併した場合に脳卒中の危険性が高まることや、睡眠呼吸障害を合併した急性心筋梗塞患者では左室駆出率の改善が見られにくいことなどが報告されている。また、平均 10.1 年間の前向き観察研究では、健常者と比較した場合、無治療重症 SDB 患者群の致死的心血管イベント (心筋梗塞あるいは脳卒中による死亡) は 2.87 倍であった。すなわち睡眠呼吸障害を有する冠動脈疾患患者は二次的イベントが多い集団と考えられる。一方、冠動脈疾患を合併する睡眠時無呼吸患者に対し、持続的自動気道陽圧ユニット (CPAP) による治療介入が心血管イベントを抑制したという研究報告も散見される。しかしながら、SDB に対する CPAP 治療がどのような機序で冠動脈疾患患者の二次的心血管イベントを抑制するかの詳細は不明である。

また近年、動脈壁イメージングの進歩によりアテローム性動脈硬化プラークを直接可視化する技術は向上している。実臨床とアテローム性動脈硬化治療を評価する臨床試験のどちらにおいても、狭窄病変の程度の定量には血管造影法が広く用いられてきたが、この方法ではプラークが蓄積する部位である動脈壁を画像化することはできない。そのため、血管壁をイメージングする手法を用いれば、アテローム性動脈硬化プラークをより精密に評価できる可能性がある。血管内超音波 (IVUS) では動脈壁の厚さ全体にわたり高解像度の画像が得られ、そのため現在におけるプラーク量の最も正確な定量法となっている。経時的 IVUS イメージングは、LDL コレステロール低下療法が及ぼすプラーク退縮効果の評価に用いられており、数多くの研究でその方法論は確立している。また、最近では脂質性プラークの検出が可能となる近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy; NIRS)¹⁰ と IVUS が 1 本の冠動脈内イメージング装置として組み合わされた TVC (true vessel characterization) Imaging System が臨床使用可能となっている。この技術により、不安定性の高い脂質性プラークの同定がより詳細に可能になるとされており、動脈硬化の安定化が心血管イベントの抑制につながることから、NIRS-IVUS を用いて治療効果の評価をすることは有用であると期待されている。

冠動脈硬化症の診断にて待機的に経皮的カテーテル冠動脈形成術 (PCI) を行う睡眠呼吸障害合併患者において、PCI 治療成功後にランダム化を行い、CPAP 治療群 (適切薬物治療 + CPAP 治療) と標準治療群 (適切薬物治療のみ) の 1:1 割り付けを行い、12 ヶ月後の責任血管・非責任病変冠動脈プラークの進展度を比較検討する。



5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 2 件)

Culprit Plaque Characteristics in Patients With Sleep-Disordered Breathing Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Intravascular Ultrasound Study. Wada H, Dohi T, Kasai T, Yatsu S, Naito R, Kato Y, Okai I, Iwata H, Isoda K, Okazaki S, Miyauchi K, Daida H.

J Am Heart Assoc. 2018 Oct 2;7(19):e009826. doi: 10.1161/JAHA.118.009826.

CPAP effects on atherosclerotic plaques in patients with sleep-disordered breathing and coronary artery disease: The ENTERPRISE trial.

Dohi T, Kasai T, Endo H, Wada H, Yanagisawa N, Nojiri S, Funamizu T, Shitara J, Doi S, Kato Y, Okai I, Iwata H, Isoda K, Okazaki S, Miyauchi K, Daida H.

J Cardiol. 2019 Jan;73(1):89-93. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.07.002.

〔学会発表〕(計2件)

第27回日本心血管インターベンション治療学会; CVIT 2018 学術集会

Culprit Plaque Characteristics in Patients With Sleep-Disordered Breathing Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Intravascular Ultrasound Study.

第82回日本循環器学会学術集会

Culprit Plaque Characteristics in Patients With Sleep-Disordered Breathing Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Intravascular Ultrasound Study.

〔図書〕(計1件)

CATH LAB JIN Vol.2 No.2 NIRS-IVUSを用いた冠動脈プラークの評価と展望

和田英樹、遠藤裕久、土肥智貴(順天堂大学)

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。