

平成21年6月19日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2007～2008
課題番号：19790545
研究課題名（和文） 冠動脈不安定粥腫に対するアトロバスタチンの粥腫安定化効果の検討
研究課題名（英文） The Impact of Atorvastatin on Stabilization of Coronary Vulnerable Plaque
研究代表者 藤井 健一（FUJII KENICHI） 兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：90434943

研究成果の概要：

光干渉断層画像を用いて不安定冠動脈粥腫の主体である、脂質コアと薄い繊維性被膜を定量的に測定し、アトルバスタチンを無作為に高用量と低用量に振り分け1年間投与がそれらに与える影響について調査したところ、冠動脈プラークの体積、OCTで計測された繊維性被膜厚、Lipid pool 最大角度の変化には両群間で有意な差を認めることができなかった。しかし、本研究で冠動脈不安定粥腫を生体内で検出可能であることが証明され、それら冠動脈不安定粥腫は冠動脈の特定の部位に分布していることがわかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	390,000	3,390,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 循環器内科学

キーワード：血管病態学

1. 研究開始当初の背景

(1) 急性心筋梗塞患者は責任病変以外に平均で3～5つの粥腫を有しているが、その中のどれが将来新たな急性心筋梗塞の原因となり得る不安定粥腫かを同定することがこ

れまでに臨床使用可能な画像構築装置では同軸性分解能の点から不可能であった。

(2) 近年開発された光干渉断層画像(OCT)は同軸性分解能約10 μ mの性能を有し、これまでに臨床の場で使用されてきた画像診断

装置では検出が困難とされてきた不安定冠動脈粥腫の主体である、脂質コアの正確な検出と薄い繊維性被膜を定量的に測定することが可能になると考えられた。

(3) スタチン自体にマクロファージの増殖を抑制し、冠動脈不安定粥腫を安定化させる効果があると推測されているが、その機序は明らかでなかった。

2. 研究の目的

(1) 急性心筋梗塞患者の非責任冠動脈粥腫を OCT で観察し、各々の粥腫が不安定なものか否かを判定し、その中で不安定粥腫の形態学的特徴を調査すること。

(2) 急性心筋梗塞患者に心筋梗塞発症直後から HMG-CoA 阻害薬 (atrovastatin) を投与し、非責任病変にみられる粥腫が有する繊維性被膜の厚み、及び繊維性被膜内のマクロファージ密度が経時的に変化するか OCT を用いて検討すること。

3. 研究の方法

(1) 急性心筋梗塞の責任病変治療後、責任病変を含む左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈の 3 枝すべての冠動脈に血管内超音波

(IVUS) と OCT を可能な限り末梢まで挿入、自動プルバックシステムを用いて 0.5mm/秒の速度で遠位部から入口部にむけて引き抜く。その際に認められた粥腫占有率 (粥腫面積 / 血管面積) 40%以上を有する粥腫を非責

任病変と定義した。その後、それぞれの非責任病変を OCT にて観察し、非責任病変の粥腫がそれぞれ不安定粥腫か否かを判定した。

(2) IVUS および OCT 終了後に患者をスタチン低用量投与群 (アトルバスタチン 5mg) と高用量投与群 (アトルバスタチン 20mg) に 1:1 で無作為に振り分け 12 ヶ月間投与を続ける。

(3) IVUS および OCT を試行した全ての患者に対し薬剤の振り分け 12 ヶ月後に再度冠動脈造影を行い、その際に同時に IVUS と OCT で再び心筋梗塞発症時に観察した非責任病変の冠動脈粥腫を観察し、プラークの面積および体積の経時的変化、OCT にて Lipid pool の長さ、Lipid pool の角度、繊維性被膜の厚さ、及び繊維性被膜に浸潤したマクロファージ密度の経時的変化を測定し、アトロバスタチン低用量投与群と高用量投与群の間に粥腫の安定化の程度に差が生じるかを検討した。

4. 研究成果

(1) 平成 20 年に登録した 35 名の患者 (18 人の高容量アトルバスタチン (20mg/日) 投与群と 17 人の低用量アトルバスタチン (5mg/日) 投与群) の内、2 名が非心臓死、3 名が追跡不能 (住居の移動など)、2 名が Follow-up の IVUS および OCT 検査を拒否にて Follow-up 不可能となったが、残りの 28 名に対して登録から 1 年後に Follow-up の OCT (光干渉断層画像) および IVUS (血管内超音波) 検査を施行した。

(2) 高用量のアトルバスタチンと低用量のアトルバスタチンでLDLコレステロールの変化率には有意な差を認めたが、high-sensitive CRPをはじめとする血中のバイオマーカーには有意な差を認めることができなかった。

(3) IVUS で計測された冠動脈プラークの体積にも両群間で有意な差を認めなかった。

(4) 同様に、OCT で計測された繊維性被膜厚の変化(3.3±6.2 vs. 4.1±7.1 μm)、Lipid pool 最大角度の変化(12±22 vs. 11±19°)にも両群間で有意な差を認めることができなかった。

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6件)

- ① Okura H, Kobayashi Y, Sumitsuji S, Terashima M, Kataoka T, Masutani M, Ohyanagi M, Shimada K, Taguchi H, Yasuga Y, Takeda Y, Ohashi Y, Awano K, Fujii K, Mintz GS. Effect of culprit-lesion remodeling versus plaque rupture on three-year outcome in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 103(6):791-795, 2009. 有
- ② Fujii K, Masutani M, Okumura T, Kawasaki D, Akagami T, Ezumi A, Sakoda T, Masuyama T, Ohyanagi M. Frequency and Predictor of Coronary Thin-cap Fibroatheroma in Patients With Acute Myocardial Infarction and Stable Angina Pectoris: A Three-Vessel Optical Coherence Tomography Study. *J*

Am Coll Cardiol. 52(9):787-788, 2008. 有

- ③ Fujii K, Masutani M, Ohyanagi M. Contribution of organized thrombus to in-stent restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: optical coherence tomography findings. *Eur Heart J*. 29(11):1385, 2008. 有
- ④ Kawasaki D, Tsujino T, Fujii K, Masutani M, Ohyanagi M, Masuyama T. Novel use of ultrasound guidance for recanalization of iliac, femoral, and popliteal arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 71(6):727-33, 2008. 有
- ⑤ Tanaka K, Carlier SG, Mintz GS, Sano K, Liu X, Fujii K, de Ribamar Costa J Jr, Lui J, Moses JW, Stone GW, Leon MB. The accuracy of length measurements using different intravascular ultrasound motorized transducer pullback systems. *Int J Cardiovasc Imaging*. 23(6):733-738, 2007. 有
- ⑥ de Ribamar Costa J Jr, Mintz GS, Carlier SG, Fujii K, Sano K, Kimura M, Tanaka K, Costa RA, Lui J, Na Y, Castellanos C, Biro S, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Intravascular ultrasound assessment of drug-eluting stent expansion. *Am Heart J*. 153(2):297-303, 2007. 有

[学会発表] (計13件)

- ① Fujii K, Masutani M, Okumura T, Kawasaki D, Akagami T, Ezumi A, Sakoda T, Masuyama T, Ohyanagi M. Multiple complex coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute myocardial infarction: a three-vessel optical coherence tomography study.

- 第 17 回日本心血管インターベンション学会学術集会, 2008. 7. 3-5, 名古屋.
- ② Fujii K, Masutani M, Ezumi A, Sakoda T, Masuyama T, Ohyanagi M. Predictive factors for the no-reflow and slow-flow phenomenon in patients with reperfused acute myocardial infarction. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会, 2008. 3. 28-30, 福岡.
- ③ Mori Y, Masutani M, Doi T, Oka K, Fujii K, Naka T, Kawasaki D, Okumura T, Yuba M, Masuyama T, Ohyanagi M. Clinical pathways in acute myocardial infarction for early discharge and cost benefit. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会, 2008. 3. 28-30, 福岡.
- ④ Taguchi H, Okura H, Kobayashi Y, Sumitsuji S, Terashima M, Kataoka T, Masutani M, Ohyanagi M, Shimada K, Yasuga Y, Takeda Y, Ohashi Y, Awano K, Fujii K, Mintz GS. Culprit lesion remodeling affects long-term clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: A prospective, multicenter, three-vessel intravascular ultrasound study. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会, 2008. 3. 28-30, 福岡.
- ⑤ Fujii K, Masutani M, Okumura T, Kawasaki D, Akagami T, Ezumi A, Sakoda T, Masuyama T, Ohyanagi M. Non-culprit coronary plaque morphology in patients with acute myocardial infarction: An optical coherence tomography study in vivo. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会, 2008. 3. 28-30, 福岡.
- ⑥ Fujii K, Masutani M, Okumura T, Kawasaki D, Akagami T, Ezumi A, Sakoda T, Masuyama T, Ohyanagi M. Comparison of thin-cap fibroatheroma between acute myocardial infarction and stable angina pectoris: A three-vessel optical coherence tomography study. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会, 2008. 3. 28-30, 福岡.
- ⑦ Fujii K, Masuyama T, Ohyanagi M. Thin-cap fibroatheroma: Insights from optical coherence tomography. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会, 2008. 3. 28-30, 福岡.
- ⑧ 藤井健一, 舛谷元丸, 奥村隆啓, 川崎大三, 赤神隆文, 森本真史, 増山 理, 大柳光正. Optical Coherence Tomography による冠動脈不安定粥腫の検討. 第 55 回日本心臓病学会学術集会, 2007. 9. 10-12, 千葉.
- ⑨ 舛谷元丸, 森本真史, 弓場雅夫, 奥村隆啓, 川崎大三, 森 可智, 中 聡夫, 藤井健一, 土居 隆, 岡 克己, 赤神隆文, 増山 理, 大柳光正. CTO by IKATEN. 第 16 回日本心血管インターベンション学会学術集会, 2007. 6. 21-23, 福島.
- ⑩ 藤井健一, 舛谷元丸, 奥村隆啓, 川崎大三, 赤神隆文, 森本真史, 増山 理, 大柳光正. Coronary artery spatial distribution of thin-cap fibroatheroma: a three-vessel optical coherence tomography study. 第 16 回日本心血管インターベンション学会学術集会, 2007. 6. 21-23, 福島.
- ⑪ 川崎大三, 舛谷元丸, 藤井健一, 大柳光正, 増山 理. Incidence and morphologic features of ruptured plaques in lower limbs in patients with peripheral artery disease: An intravascular ultrasound study. 第 16 回日本心血管インターベンション学会学術集会, 2007. 6. 21-23, 福島.
- ⑫ 藤井健一. DES の基本構造と成績. 第 16 回日本心血管インターベンション学会学術集会, 2007. 6. 21-23, 福島.
- ⑬ 藤井健一, 舛谷元丸, 辻野 健, 増山 理, 大柳光正. 急性心筋梗塞患者と安定狭心症患者における冠動脈不安定粥腫の比較検討. 第 104 回日本内科学会講演会, 2007. 4. 3-5, 大阪.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 健一 (FUJII KENICHI)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 90434943