

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17591

研究課題名（和文）動脈硬化進展に伴う大動脈瘤発症のメカニズム並びに効果的な内科治療戦略の探索

研究課題名（英文）Investigation of the effect of diabetes mellitus on aortic wall as atherosclerosis progresses

研究代表者

田中 哲人（Tanaka, Akihito）

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70725829

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、動脈硬化性疾患と正の相関のある大動脈瘤の発生が、動脈硬化の主要な危険因子である糖尿病と負の関係にあるというねじれの関係に注目し、冠動脈疾患患者の中で大動脈ならびに糖尿病がどのように関わっているか、さらには糖尿病に関わる種々の因子との関連ならびに生理活性物質の検討を行った。冠動脈疾患患者の血行再建の時相において、糖尿病は有意に大動脈径に影響していたが、石灰化の程度への影響は小さかった。一方それ以降の時相において、糖尿病は大動脈径拡大抑制よりも石灰化の進行に関与していた。本研究で得られたデータから大動脈壁に対する糖尿病の影響は動脈硬化の進展の時相により変化しうることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の検討で、糖尿病が動脈硬化進行の初期の段階で大動脈拡張と負の関連があり、後期の段階では大動脈石灰化の進行に正の影響を及ぼしていることが示された。大動脈壁に対する糖尿病の影響は動脈硬化が進行するにつれて変化している可能性があり、これは大動脈疾患、動脈硬化性疾患の病態を捉える上で、時相が重要であることを示唆している。このことは臨床並びに今後の研究において、さらには今後の動脈硬化性疾患、大動脈疾患に対する効果的な予防を含めた内科治療戦略を構築していく上で重要な概念となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the impact of DM on the progression of aortic dilatation and calcification in patients with coronary artery disease. We observed an inverse association between DM and aortic diameter at the time of PCI and no difference in the growth rate of aortic dilatation after PCI between patients with and without diabetes. While no difference in aortic calcification at the time of PCI, and the growth rate of aortic calcification after PCI was significantly larger among patients with DM. Our findings suggest that DM negatively affects aortic dilatation in the early phase of atherosclerotic progression and positively affects progression of aortic calcification in the later phases. The effect of DM on the aortic wall may be changing as atherosclerosis progresses.

研究分野：動脈硬化

キーワード：糖尿病 大動脈 冠動脈疾患 大動脈瘤 石灰化 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は、冠動脈疾患を始めとする動脈硬化性疾患の強力な危険因子であり、予後にも大きく影響を与えるものである。同時に糖尿病を有する患者は、高血圧や脂質異常など動脈硬化のその他の危険因子を同時に有する事も多い。一方で大動脈瘤は、古くから動脈硬化に関連する疾患と考えられており、実際に動脈硬化の代表的疾患である冠動脈疾患において、その病変枝数が増えるに従い、腹部大動脈瘤の有病率も上がると報告されている。またその他の主要な動脈硬化性疾患である閉塞性動脈硬化症や頸動脈狭窄症などとも大動脈瘤の有病率は相関することがわかっている。すなわち、基本的には大動脈瘤の進展は、他の動脈硬化性疾患の進展と平行に動くと考えられる。そのため、通常であれば動脈硬化疾患と強力に関連する糖尿病も大動脈瘤と正の関係が見られることが予想されるのだが、それにもかかわらず、近年の報告から、糖尿病、高血糖状態は、逆に大動脈瘤進展を抑える方向に働くことがわかってきた。しかしながら、その詳細なメカニズムは未だ十分に明らかにされていない。さらに、糖尿病に密接に関わる肥満はむしろ大動脈瘤進展のリスクとなり、糖尿病に対して良い影響を与える運動に関しても大動脈瘤進展を抑えるとも言われているなど、糖尿病の中でもその正と負の関係は複雑に入り組んでいる。そのため糖尿病の大動脈壁やその他の動脈硬化への影響を解明するには、動脈硬化の様々な時相におけるデータの蓄積を含め、あらゆる角度からの検討が必要と考えられる。

2. 研究の目的

動脈硬化性疾患の進行した患者群においては、全体としては大動脈瘤の発生と正の相関をしているため、大動脈径に関わる糖尿病の中の病態の影響力がより大きくなっている可能性が考えられる。さらには大動脈、その他動脈硬化への影響は、糖尿病の中でもその正と負の関係は複雑に入り組んでいる。本研究では、主要な動脈硬化性疾患である冠動脈疾患を既に有する患者群の中で、大動脈の径ならびに糖尿病がどのように関わっているか。さらには糖尿病と様々な臨床的因子ならびに生理活性物質などとの関連を調べることで、糖尿病と大動脈拡大とのねじれの関係についてより詳細を明らかにする。同時に、大動脈径だけで無く、その石灰化を含めたプラーク、さらに他の動脈硬化との関連も見ること、動脈硬化の進展、さらには患者予後への寄与なども評価、検討することを目的とした。

3. 研究の方法

冠動脈疾患にて経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を施行した患者を対象とした。PCIを施行した時相(その前後半年)で腹部を含むCTを撮像、さらにその後一年以上経過後にCTを撮像していた患者を同定し、ベースラインの大動脈径並びにその後の大動脈径の変化率について、特に糖尿病との関連にも着目し検討した。さらに大動脈の石灰化の程度、その進展度についても検討を行った。生理活性物質についても、アディポカインの一つであり糖尿病並びに血管とも密接な関係を持つOmentinに特に着目し、その関連について検討を行った。その他の動脈硬化として頸動脈エコー結果なども検討、さらにはその後の心血管イベントとの関連、その中で糖尿病の影響にも注目し検討した。

4. 研究成果

1) 冠動脈疾患患者の血行再建の時相において、糖尿病と大動脈径の負の関係が見られたが、石灰化の程度との有意な関連は見られなかった

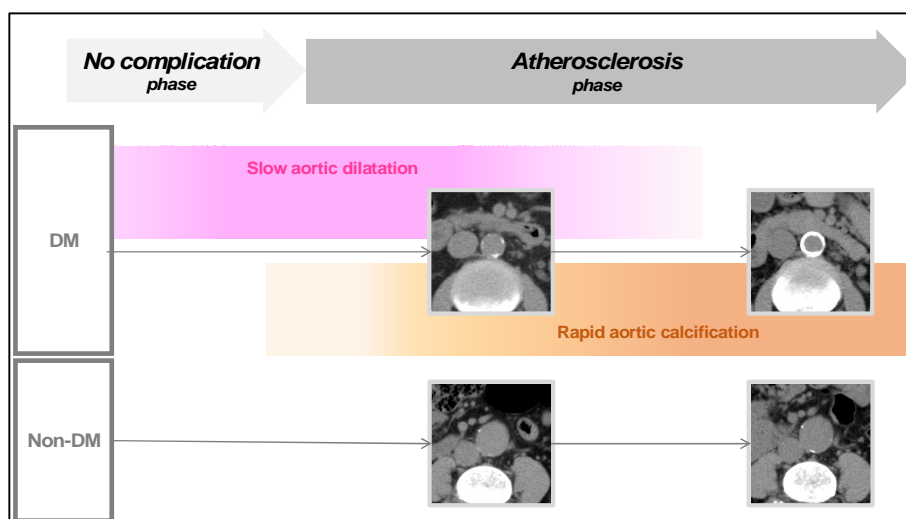
PCIを施行しその時相並びにフォローアップのCTを有する216名の冠動脈疾患患者を同定し、PCI時相のCTにおいての腹部大動脈の最大短径を計測し、さらに腎動脈下腹部大動脈全長における石灰化の程度を計測した。石灰化の程度はaortic calcification index(大動脈の断面を12分割しその中で石灰化がどれだけあるかを腎動脈下全スライスでカウントし、その平均を%として算出)を使用した。その結果、糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して大動脈径が小さかった(糖尿病患者:中央値21.3mm(四分位19.1-24.3mm)、非糖尿病患者:中央値23.6mm(20.2-30.6mm))。一方で石灰化の程度は、糖尿病患者と非糖尿病患者で有意な差を認めなかった。

2) 冠動脈疾患患者の血行再建の時相以降において、糖尿病は大動脈径拡大抑制よりも石灰化の進行に関与していた

フォローアップ期間でのCT（PCI時相からの期間が中央値3.0年後）において腹部大動脈の最大短径、並びに石灰化の程度を計測し、PCI時相の結果と合わせて、大動脈径の拡大速度（mm/年）並びに石灰化の進行速度（%/年）を算出した。その結果、大動脈径の拡大速度は糖尿病患者と非糖尿病患者で有意な差を認めなかった（糖尿病患者：+0.14mm/年 vs. 非糖尿病患者：+0.15mm/年）。一方で、大動脈の石灰化については、糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して有意にその進行速度が速かった（糖尿病患者：+2.56%/年、非糖尿病患者：+1.75%/年）。尚、多変量ロジスティック解析では、糖尿病および高度な腎機能障害が、急速な大動脈石灰化の進行における独立した予測因子であった。

3) 大動脈壁に対する糖尿病の影響は動脈硬化の進展の時相により変化しうることが示唆された

これらの結果をまとめると糖尿病が動脈硬化進行の初期の段階で大動脈拡張に負の影響を及ぼし、後期の段階では大動脈石灰化の進行に正の影響を及ぼしていることが示唆された。これらを明らかにするにはさまざまな時相における更なる検討が必要だが、大動脈壁に対する糖尿病の影響は動脈硬化が進行するにつれて変化している可能性があると考えられた（以下その概要図）。



4) 冠動脈疾患を有する時相におけるOmentin値は必ずしもその時点の大動脈径と関連は見られない

Omentinは主に内臓脂肪から分泌されるアディポカインだが、肥満や耐糖能異常にて低下することが知られている。それ自体が血管に保護的に働き血管のリモデリングや動脈硬化の進展を抑制するといわれている。この糖尿病並びに血管とも密接な関係があるOmentinに注目し、PCI時相にCTデータを有する冠動脈疾患患者223人においてPCI時に採取された検体からOmentinの計測を行った。結果、Omentinが低値の患者はBMIが有意に高く、eGFRが高値であった。Omentin高値群と低値群で大動脈径に有意な差は無く、Omentin値と大動脈径の間に有意な関連は見出されなかった。これは動脈硬化進展の過程での時相による影響もあるかもしれないが、少なくとも血行再建を要する冠動脈疾患の存在する時点でのOmentin値はその時点での大動脈径と関連していなかった。

5) 頸動脈における不均一プラークの存在は糖尿病、またその後の心血管イベントと関連する

冠動脈疾患患者691人のPCI時に施行した頸動脈エコーを解析しその性質についても評価を行った。脆弱性の高いと考えられる不均一プラークを有する患者群は、糖尿病の頻度が高かった。さらに不均一プラークを有する患者群は、その後の心血管イベント（心血管死、心筋梗塞、脳梗塞の複合）の発生が有意に多かった。

6) 骨格筋量を反映する握力が低値であることは糖尿病、またその後の心イベントと関連する

握力は骨格筋量や身体機能と関連するといわれているが、冠動脈疾患患者469人のPCI時に握力の調査を行った。握力低値の患者群は糖尿病の頻度が高かった。さらに握力低値の患者は、その後の心イベント（全死亡、心筋梗塞、心不全入院）の発生が有意に多かった。

以上のように、冠動脈疾患患者における糖尿病並びにその他様々な要因の大動脈への影響、動脈硬化、イベントへの影響を評価した。動脈硬化がある程度進行している冠動脈疾患の血行再建の時相において、糖尿病が大動脈径へのねじれの影響を観察しつつも、その後の時相においては、糖尿病と大動脈拡大との関連よりも石灰化の進行との関連が強いことが観察された。このことから、糖尿病が動脈硬化進行の初期の段階で大動脈拡張に負の影響を及ぼし、後期の

段階では大動脈石灰化の進行に正の影響を及ぼしていること、そして大動脈壁に対する糖尿病の影響は動脈硬化が進行するにつれて変化していることが示唆された。これらをより明らかにするにはさまざまな時相において糖尿病と大動脈壁、動脈硬化についての更なる検討が必要と考えられる。引き続き関連する生理活性物質の探索、最終的には大動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患に対する効果的な内科治療戦略の開発を見据えたトランスレーショナルリサーチにつなげていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tobe Akihiro, Tanaka Akihito, Shirai Yoshinori, Kubota Yoshiaki, Kunieda Takeshige, Sato Sara, Furusawa Kenji, Ishii Hideki, Murohara Toyooki	4. 巻 30
2. 論文標題 Impact of Handgrip Strength on Clinical Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1115～1122
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.63854	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tobe Akihiro, Tanaka Akihito, Furusawa Kenji, Shirai Yoshinori, Funakubo Hiroshi, Otsuka Satoshi, Kubota Yoshiaki, Kunieda Takeshige, Yoshioka Naoki, Sato Sara, Kudo Nobutaka, Ishii Hideki, Murohara Toyooki	4. 巻 30
2. 論文標題 Heterogeneous Carotid Plaque Predicts Cardiovascular Events after Percutaneous Coronary Intervention	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1187～1197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.63622	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Iwakawa Naoki, Tanaka Akihito, Ishii Hideki, Kataoka Takashi, Niwa Kiyoshi, Hitora Yusuke, Tashiro Hiroshi, Mitsuda Takayuki, Kojima Hiroki, Hirayama Kenshi, Furusawa Kenji, Yoshida Ruka, Suzuki Susumu, Murohara Toyooki	4. 巻 27
2. 論文標題 Impact of Diabetes Mellitus on the Aortic Wall Changes as Atherosclerosis Progresses: Aortic Dilatation and Calcification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 509-515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.50930	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Akihiro Tobe, Akihito Tanaka, Yoshinori Shirai, Yoshiaki Kubota, Takeshige Kunieda, Sara Sato, Kenji Furusawa, Hideki Ishii, Toyooki Murohara
2. 発表標題 Clinical Impact of Handgrip Strength on Prognosis After Percutaneous Coronary Intervention
3. 学会等名 American Heart Association scientific session 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akihiro Tobe, Akihito Tanaka, Kenji Furusawa, Yoshinori Shirai, Hiroshi Funakubo, Satoshi Otsuka, Yoshiaki Kubota, Takeshige Kunieda, Naoki Yoshioka, Sara Sato, Nobuyuki Kudo, Hideki. Ishii, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Heterogeneous Carotid Plaque is Associated with Cardiovascular Events after Percutaneous Coronary Intervention
3. 学会等名 European Society of Cardiology 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸部彰洋 田中哲人 白井義憲 大塚智 舟久保浩 工藤信隆 久保田善秋 國枝武茂 佐藤沙良 吉岡直輝 古澤健司 石井秀樹 室原豊明
2. 発表標題 Impact of Handgrip Strength on Clinical Outcomes in Coronary Artery Disease Patients
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------