

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591034

研究課題名(和文)薬剤溶出性ステント留置後の冠動脈内皮障害へのリモートコンディショニング効果の検討

研究課題名(英文)Effects of remote ischemic conditioning on coronary endothelial vasomotor function in patients treated with drug eluting stents

研究代表者

中村 貴光(Nakamura, Takamitsu)

山梨大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60377512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、DES留置を行った急性冠症候群に対するremote conditioningの臨床的効果の検討を行った。50例の急性冠症候群に対して、remote conditioning (remotekon)群と対照群に割付を行い、最大2年経過観察を行った。心臓死・非致死的心筋梗塞・不安定狭心症の冠動脈イベントの発症は両群で差は認められなかった。しかしながら、30例に対して行ったアセチルコリン投与による冠動脈内皮依存性の血管反応は、remotekon群においてより温存される傾向がみられた。Remote conditioningはDES留置後の血管内皮機能改善に有効である可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effects of remote ischemic conditioning in acute coronary syndrome (ACS) patients treated with drug-eluting stents (DES). Fifty ACS patients were randomly assigned to receive remote ischemic conditioning (remotekon) or as control before DES implantation. All patients were followed up for <2 years or until the occurrences of coronary events including cardiac death, non-fatal myocardial infarction, and unstable angina requiring revascularization therapy. During follow up periods, 9 coronary events were observed. However, there were no significant differences in occurrence of coronary events between 2 groups (4patients [16%], in remote con, vs. 5 patients [20%], in control, p = 0.48). Moreover, assessment of vasomotor function in the infarct-related artery at 14 days in a subgroup of 30 patients showed that there was a trend in preservation of endothelial vasomotor function in remotekon group compared with control.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・臨床心臓学

キーワード：Remote conditioning DES 内皮機能

1. 研究開始当初の背景

(1) 薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent: DES)は、溶出した薬剤が隣接した組織に溶出し平滑筋の遊走、増殖を抑制する、そのきわめて高い再狭窄抑制効果から、虚血性心疾患治療において高い頻度で使用されるようになった。しかしながら、近年の報告ではDES留置後に血管内皮障害が出現する事が報告されており、血管内皮障害を抑制することがDES留置後の更なる予後改善に繋がる可能性がある。

(2) DES留置による血管内皮障害のメカニズムは多岐にわたり、血管内皮細胞での持続的な薬剤の暴露だけではなく、溶出薬剤やステントポリマーに対する過敏性反応による炎症や活性酸素の産生が関連していると考えられている。従って、DES留置後の炎症性サイトカインの抑制や、活性酸素種の抑制により血管内皮機能を温存させる可能性がある。

(3) 近年、他臓器での虚血再灌流を繰り返すremote conditioningによる心保護効果が報告されている。Remote conditioningの作用機序は多岐にわたるが、他臓器での虚血再灌流で産生されたアデノシン、ブラディキニンなどの様々な生理活性物質が心臓にまで達し、細胞レベルでの炎症や活性酸素種の産生を抑制し効果を発揮することが知られている。しかしながら、DES留置を行った症例に対するRemote conditioningの冠動脈血管内皮機能への影響と長期間での予後に対する臨床的検討は殆ど認めていない。

2. 研究の目的

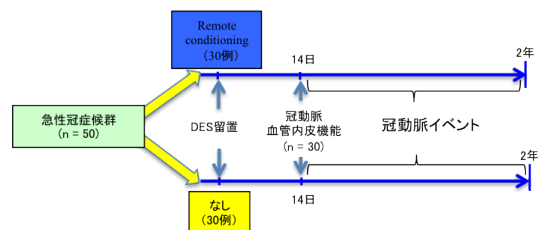
本研究では、remote conditioningがDES留置を行った急性冠症候群において、冠動脈血管内皮機能改善効果を認める、との仮説を持ち、以下の研究を行う。

- (1) DES留置を行った急性冠症候群に対するremote conditioningの長期予後への影響。
- (2) DES留置を行った急性冠症候群に対する

remote conditioningの冠動脈血管内皮機能への影響。

3. 研究の方法

今研究では、新規にACSを発症した72例が登録された。当初の試験計画では、DES留置を行う全冠動脈疾患に対するremote conditioningの効果を検討する計画であったが、血管内皮機能異常が病態の変化に対して密接に関わるACSのみを対象に試験を行う事とした。ACSの診断基準は、来院前48時間以内に20分以上持続する胸部痛を認め、胸部症状に一致した心電図変化を認めることとした。また、全ての症例で冠動脈造影検査が施行され、75%以上の有意狭窄を認める症例が選択された。除外基準としては、重篤な感染症や臓器障害を有する症例、来院時にショック状態を有する症例、心臓弁膜症を有する症例、透析症例、左冠動脈主幹部に狭窄を認める症例とした。62例中8例が除外基準に当てはまり、14例に対して非薬剤溶出性ステントが選択されたため、最終的にはDES留置を行った50例を対象に試験が行われた。このうち25例に対してステント留置時にremote conditioningを追加し、25例を対照群となるように割付をおこなった。また、30症例に対して発症14日目に冠動脈血管内皮機能検査をおこなった(図1)。



(図1) 試験の流れ

(1) Remote conditioningの方法

DES留置時に上腕動脈を血圧測定マンシエットで駆血(5分)し、一定圧を維持する為に、クランプを行う。5分経過したところでクランプを解放し、虚血の解除を行う(5分)。この一連のサイクルを4サイクル繰り返す。

駆血圧については、収縮期血圧プラス 50mmHg とした。

(2) 長期予後の検討

急性冠症候群に対する DES 留置後は、心機能の程度に応じて、心臓リハビリテーションを行いつつ、冠危険因子に対する標準的な内服加療を継続する。退院後は、定期的外来通院を行い試験後の経過観察を行う(最大2年)。エンドポイントとしては、経過観察中に生じた、心臓死、非致死的心筋梗塞、血行再建術を要する不安定狭心症のいずれか一つ発症とする複合エンドポイントとした。

(3) 血管内皮機能に与える影響

30 症例 (remote conditioning 15 例、対照群 15 例)に対して、DES 留置後 14 日目に冠動脈血管内皮機能検査を行った。6Fr Judkins カテーテルを左冠動脈主幹部、または右冠動脈入口部まで進め、責任血管の冠動脈造影を行う。その後、内皮依存性の血管拡張物質であるアセチルコリン 50 μ g を同カテーテルから注入し、1 分後に血管造影検査を行う。さらに 5 分経過したところで、非内皮依存性血管拡張物質である硝酸イソソルビド (100 μ g) を冠動脈内に注入し、冠動脈造影を行う。

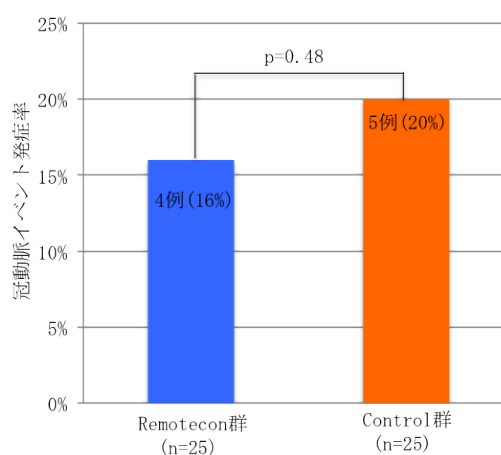
ステント留置末梢より 15-25mm 遠位部での冠動脈径の測定をアセチルコリン投与前、投与後、硝酸イソソルビド投与後に測定する。内皮依存性の血管内皮機能の指標として、アセチルコリン投与後の血管径の変化率(%変化率)を、内皮非依存性の血管拡張反応の指標として、硝酸イソソルビド投与後の冠動脈血管径の変化率(%変化率)をそれぞれ用いた。

4. 研究成果

(1) 長期予後との関連

25 年末までに DES 留置を行った急性冠症候群 50 例が登録された(remote conditioning 群; 25 例、対象群; 25 例)。年齢、性別、冠

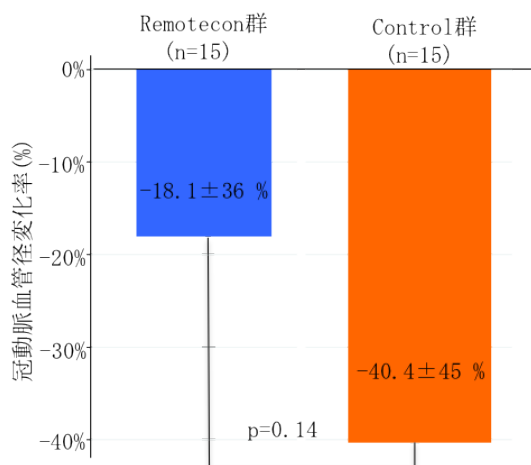
危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症)、冠動脈責任血管について、両群で差は認めなかった。最大2年間(平均1.5年)の経過観察中に9例(4.5%)の複合冠動脈イベントが観察された(不安定狭心症6例、非致死的心筋梗塞2例、心臓死1例)。複合冠動脈イベントの比較では、remote conditioning 群において4例(16%)、対照群5例(20%)と両群間での有意な差は認めなかった(図2)。



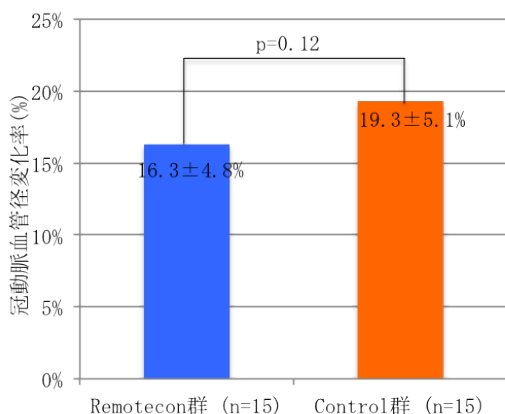
(図2) 冠動脈イベント率の比較

(3) 冠動脈血管内皮機能に与える影響

薬剤投与前の冠動脈血管径に両群で有意な差は認めなかった(Remotecon 群: 2.7 ± 0.5 mm, 対照群: 2.8 ± 0.7 mm, $p=0.65$)。内皮依存性血管拡張物質のアセチルコリン 50 μ g 投与後の血管径は有意差は認めなかったものの、Remotecon 群において低値を示す傾向を認めた(Remotecon 群: 1.6 ± 1.3 mm, 対照群: 2.2 ± 1.1 mm, $p=0.21$)。同様に血管径の変化率においても、Remotecon 群は対照群と比較して、有意差は認めないもののより血管径の負の変化率が大きい傾向が示された(Remotecon 群: $-40.4 \pm 45\%$, 対照群: $-18.1 \pm 36\%$, $p=0.14$, 図3)。ステント留置を行っていない非責任冠動脈でのアセチルコリン投与後の冠動脈血管径の変化率においては、両群で明らかな差は認めなかった(Remotecon 群: $1.6 \pm 1.3\%$, 対照群: $2.2 \pm 1.1\%$, $p=0.21$)。



(図3) アセチルコリン投与後の血管径変化率の比較
内皮非依存性血管拡張物質の硝酸イソソルビド 100 μg 投与後の冠動脈血管径に両群で有意な差は認められず (Remotecon 群: 3.0 ± 0.6mm, 対照群: 3.2 ± 1.0mm, p=0.45) また変化率においても、両群に有意な差は認められなかった (Remotecon 群: 16.3 ± 4.8%, 対照群: 19.3 ± 5.1%, p=0.12, 図4)。



(図4) 硝酸イソソルビド投与後の血管径変化率の比較
急性冠症候群を含めた虚血性心疾患に対する DES を用いた冠動脈形成術は拡大しつつある一方、ステント留置後の血管内皮機能障害が我々を含めた多施設から報告されているが、その有効な解決策は現在のところ見出されていない。Remote conditioning は、その簡便な方法から日常臨床への応用が期待されている治療であり、心保護効果の一つとして血管内皮機能改善の効果が期待できる治療である。しかしながら、DES 留置後の血管内皮機能低下に対する効果の臨床的な検

討は国内外含めて殆どなかった。

今回の検討では、内皮依存性血管拡張反応物質であるアセチルコリン投与後の血管拡張反応が remote conditioning 群において有意差は認めなかったものの、より温存される傾向が観察された。また、内皮非依存性血管拡張物質である硝酸イソソルビド投与後の血管反応では、両群共に拡張反応が認められた。これらの結果は、remote conditioning の DES 留置後の血管内皮機能改善効果の可能性を示唆する結果と考えられた。しかしながら、長期予後においては両群で差は認められず、内皮機能改善効果が長期的にどのような影響を及ぼすかはまだ不明な点が多い。今後は、本研究により得られたデータをもとに remote conditioning を用いたより有効な冠動脈疾患治療の構築について検討していく。

5. 主な発表論文等

〔その他〕

山梨大学医学部第2内科ホームページ
<http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical/intern02/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 貴光 (NAKAMURA, Takamitsu)
山梨大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 60377512

(2) 研究分担者

尾畑 純栄 (OBATA, Jun-ei)
山梨大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 60362076

橘田 吉信 (KITTA, Yoshinobu)
山梨大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 10377509

川端 健一 (KAWABATA, Kenichi)
山梨大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 30345706

藤岡 大佑 (FUJIOKA, Daisuke)
山梨大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 70377513

久木山 清貴 (KUGIYAMA, Kiyotaka)
山梨大学・医学工学総合研究部・教授
研究者番号: 00225129