

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790769

研究課題名(和文)冠動脈硬化の基盤となる冠攣縮性狭心症患者の冠動脈プラーク組織性状評価

研究課題名(英文)Coronary Plaque Tissue Component in Patients with Vasospastic Angina

研究代表者

辻田 賢一(Tsujita, Kenichi)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60571263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：1. 動脈硬化性冠動脈疾患の早期段階に位置すると考えられる冠攣縮性狭心症患者においては、正常対照患者との比較において、その冠動脈にびまん性内膜肥厚が認められたが、その冠動脈プラーク組織性状は、より安定と考えられる線維組織が主体であった。冠攣縮性狭心症患者の心血管イベント発生はまれで予後良好であった。

2. びまん性冠動脈内膜肥厚が認められる冠攣縮性狭心症患者においても、至適薬物治療が行われれば、動脈硬化進展指標のプラーク進展は極めて軽微であることが経時的IVUS解析で示された。

3. 冠攣縮性狭心症患者においては内皮機能障害が認められるが、至適薬物治療の継続はこの内皮機能障害を改善させることが示された。

研究成果の概要(英文)：1. In patients with vasospastic angina (VSA), which was considered as manifestation of early coronary atherosclerotic change, diffuse intimal thickening was observed by intravascular ultrasound (IVUS) imaging compared with normal control subjects. However, tissue component of the diffuse coronary plaque was consisted of predominantly stable fibrous tissue rather than unstable necrotic tissue in patients with VSA. Also, regarding cardiovascular (CV) outcomes, CV events was rarely observed with favorable prognosis.

2. Serial IVUS showed that optimal medical therapy (OMT) could minimize the progression of the coronary atherosclerosis in patients with VSA.

3. Although our prior study demonstrated that endothelial function was impaired in patients with VSA than in normal control subjects, OMT could improve the endothelial dysfunction.

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：冠攣縮 血管内超音波 冠動脈プラーク 組織性状

1. 研究開始当初の背景

冠攣縮は、異型狭心症だけでなく、器質性狭心症、急性心筋梗塞や心臓突然死を引き起こす。我々は、冠攣縮が血管内皮機能障害や炎症と関与することを報告し、血管内超音波 (IVUS) を用いた研究で冠攣縮性狭心症患者のびまん性冠動脈プラークを報告した。従って、冠攣縮は内皮機能障害を基盤とし冠動脈硬化を形成し得ると考えられる。

一方、近年 IVUS 組織性状評価法によって検出される薄い線維性被膜の大きなアテロームが急性冠症候群を発症させやすいことが知られているが、冠攣縮性狭心症患者における冠動脈プラーク性状は不明であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、IVUS 組織性状評価法を用い、冠攣縮性狭心症患者の冠動脈プラーク組織性状を明らかにし、動脈硬化進展における冠攣縮の役割を解明する事である。

3. 研究の方法

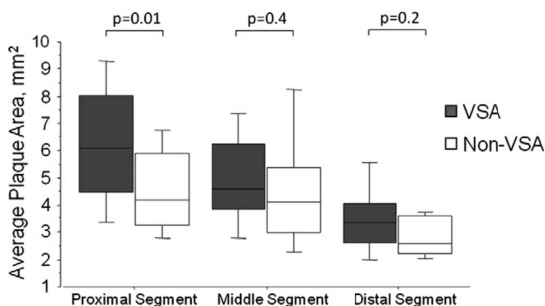
(1) 胸痛精査目的に当科に入院し、心臓カテーテル検査において血管造影上の有意な冠動脈器質的狭窄を有さない患者においてアセチルコリン冠攣縮誘発試験 (ACh 負荷試験) を施行する。本研究への同意の得られた ACh 負荷試験施行症例において、陽性患者 (冠攣縮性狭心症患者) と 陰性患者 (胸痛症候群患者) に割り付け、IVUS を施行し、冠動脈プラーク組織性状評価法を施行し、その組織性状を比較する。

(2) 同時に冠動脈プラーク容積解析を行い、前述の冠動脈プラーク組織性状と動脈硬化進展の程度との相関を検討する。

(3) さらに対象患者の血管内皮機能検査を行い、また血液サンプルを用いて、酸化ストレスマーカーや炎症マーカーを評価する。上記対象患者の予後を追跡し、フォローアップの IVUS を施行しえた患者におけるサブ解析において、冠攣縮性狭心症患者が有する冠動脈プラークの進展・退縮、プラーク性状の安定化・不安定化を評価する。

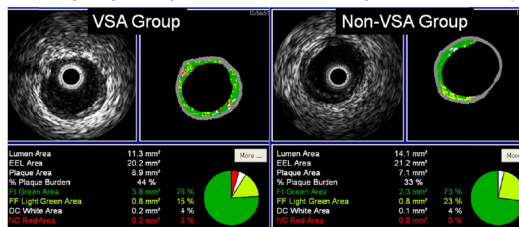
4. 研究成果

(1) 動脈硬化性冠動脈疾患の早期段階に位置すると考えられる冠攣縮性狭心症患者においては、正常対照患者との比較において、その冠動脈近位部、中間部、遠位部にびまん性の内膜肥厚が認められた (下図)。



(2) その冠動脈プラーク組織性状は、不安定組織と考えられる壊死組織はほとんど認めず、より安定と考えられる線維組織が主体であり、正常対照患者と大きな差は認めなかった (下図)。

Coronary Plaque Components Between VSA Group and Non-VSA Group



(3) 冠攣縮性狭心症患者の心血管イベント発生はまれで予後良好であった。

(4) びまん性冠動脈内膜肥厚が認められる冠攣縮性狭心症患者においても、至適薬物治療が行われれば、動脈硬化進展指標のプラーク進展は極めて軽微であることが経時的 IVUS 解析で示された。

(5) 冠攣縮性狭心症患者においては内皮機能障害が認められるが、至適薬物治療の継続はこの内皮機能障害を改善させうることが示された。

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19件)

Yoshimura H, Kaikita K, Ono T, Iwashita S, Nakayama N, Sato K, Horio E, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Ogawa H. Lack of association between peri-procedural myocardial damage and CYP2C19 gene variant in elective percutaneous coronary intervention. Heart Vessels 2014 in press 査読有

Takashio S, Yamamuro M, Uemura T, Utsunomiya D, Morita K, Izumiya Y, Sugiyama S, Kojima S, Yamamoto E, Tsujita K, Tanaka T, Tayama S, Kaikita K, Hokimoto S, Yasuda O, Yamashita Y, Ogawa H. Correlation Between Extent of Myocardial Fibrosis Assessed by Cardiac Magnetic Resonance and Cardiac Troponin T Release in Patients With Nonischemic Heart Failure. Am J Cardiol 2014 in press 査読有

Yamanaga K, Tsujita K, Shimomura H, Nakamura Y, Ogura Y, Onoue Y, Chazono N, Nagata T, Morisaki S, Kudo T, Yamada Y, Komura N, Miyazaki T, Akasaka T, Horio E, Sato K, Arima Y, Kojima S, Kaikita K, Tayama S, Hokimoto S, Ogawa H. Serial intravascular ultrasound assessment of very late stent thrombosis after sirolimus-eluting stent placement. J Cardiol 2014 in press (Corresponding author) 査読有

Hanatani S, Izumiya Y, Takashio S, Kimura Y, Araki S, Rokutanda T, Tsujita K, Yamamoto E, Tanaka T, Yamamuro M, Kojima S, Tayama S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Circulating thrombospondin-2 reflects disease severity and predicts outcome of heart failure with reduced ejection fraction. *Circ J* 2014;78:903-910 査読有

Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Takashio S, Yamamoto E, Kusaka H, Tokitsu T, Rokutanda T, Araki S, Tsujita K, Tanaka T, Yamamuro M, Kojima S, Tayama S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Can J Cardiol* 2014;30:338-344 査読有

Takaoka N, Tsujita K, Kaikita K, Hokimoto S, Mizobe M, Nagano M, Horio E, Sato K, Nakayama N, Yoshimura H, Yamanaga K, Komura N, Kojima S, Tayama S, Nakamura S, Ogawa H. Comprehensive analysis of intravascular ultrasound and angiographic morphology of culprit lesions between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2014;171:423-430 (Corresponding author) 査読有

Kaikita K, Ono T, Iwashita S, Nakayama N, Sato K, Horio E, Nakamura S, Tsujita K, Tayama S, Hokimoto S, Sakamoto T, Nakao K, Oshima S, Sugiyama S, Ogawa H. Impact of CYP2C19 polymorphism on platelet function tests and coagulation and inflammatory biomarkers in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:64-76 査読有

Hanatani S, Izumiya Y, Takashio S, Kojima S, Yamamuro M, Araki S, Rokutanda T, Tsujita K, Yamamoto E, Tanaka T, Tayama S, Kaikita K, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H. Growth differentiation factor 15 can distinguish between hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive hearts. *Heart Vessels* 2014;29:231-237 査読有

Takaoka N, Tsujita K, Kaikita K, Hokimoto S, Yamanaga K, Komura N, Chitose T, Ono T, Mizobe M, Horio E, Sato K, Nakayama N, Saito M, Iwashita S, Kojima S, Tayama S, Sugiyama S, Nakamura S, Ogawa H. Intravascular ultrasound morphology of culprit lesions and clinical demographics in patients with acute coronary syndrome in relation to low-density lipoprotein cholesterol

levels at onset. *Heart Vessels* 2013 in press (Corresponding author) 査読有
Sato K, Kaikita K, Nakayama N, Horio E, Yoshimura H, Ono T, Ohba K, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sugiyama S, Yamabe H, Ogawa H. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000227 査読有

Tsujita K, Takaoka N, Kaikita K, Hokimoto S, Horio E, Sato K, Mizobe M, Nakayama N, Kojima S, Tayama S, Sugiyama S, Nakamura S, Ogawa H. Neointimal tissue component assessed by tissue characterization with 40MHz intravascular ultrasound imaging - comparison of drug-eluting stents and bare-metal stents -. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:1068-1074 査読有

Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, Sugiyama S, Kojima S, Yamamoto E, Tsujita K, Tanaka T, Tayama S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Coronary microvascular dysfunction and diastolic load correlate with cardiac troponin T release measured by a highly sensitive assay in patients with nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(7):632-640 査読有

Tsujita K, Sakamoto K, Kojima S, Kojima S, Takaoka N, Nagayoshi Y, Sakamoto T, Tayama S, Kaikita K, Hokimoto S, Sumida H, Sugiyama S, Nakamura S, Ogawa H. Coronary plaque component in patients with vasospastic angina: a virtual histology intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol* 2013;168:2411-2415 査読有

Tsujita K, Miyazaki T, Kaikita K, Chitose T, Takaoka N, Soejima H, Tayama S, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H. Premenopausal woman with acute myocardial infarction caused by spontaneous coronary artery dissection and potential association with coronary vasospasm. *Cardiovasc Interv and Ther* 2012;27:121-126 査読有

Kimura Y, Oba K, Sumida H, Tsujita K, Hirose T, Maruyama H, Hirai S, Kaikita K, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H. A survival case of cardiogenic shock due to left main coronary artery myocardial infarction: successful cooperation with on-site percutaneous coronary intervention and helicopter emergency medical service. *Intern Med*

2012;51:1845-1850 (Corresponding author) 査読有

Takaoka N, Tsujita K, Kaikita K, Tayama S, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H. Subsequent silent plaque rupture of nonculprit lesion in a patient with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2012;157:e60-e62 (Corresponding author) 査読有

Onoue Y, Izumiya Y, Takashio S, Ono T, Morihisa K, Tsujita K, Yamamoto E, Yamamuro M, Kaikita K, Tayama S, Hokimoto S, Sumida H, Sugiyama S, Ogawa H. Multidisciplinary mechanical supports improve outcome in a shock patient with cardiac amyloidosis: a case report. *Intern Med* 2012;51:1215-1219 査読有

Tabata N, Tsujita K, Mizobe M, Hirakawa K, Tanaka T, Yamamuro M, Yamamoto E, Kaikita K, Tayama S, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H. Management of intra-aortic balloon counterpulsation by argatroban anticoagulation in a patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *JC Cases* 2012;6:e154-e157 (Corresponding author) 査読有

Ohba K, Sugiyama S, Sumida H, Nozaki T, Matsubara J, Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, Kurokawa H, Maeda H, Sugamura K, Nagayoshi Y, Morihisa K, Sakamoto K, Tsujita K, Yamamoto E, Yamamuro M, Kojima S, Kaikita K, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sakamoto T, Ogawa H. Microvascular coronary artery spasm presents distinctive clinical features with endothelial dysfunction as nonobstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2012;1(5):e002485 査読有

[学会発表](計15件)

Komura N, Tsujita K, Yamanaga K, Kaikita K, Hokimoto S, Iwashita S, Miyazaki T, Akasaka T, Sato K, Horio E, Yoshimura H, Arima Y, Kojima S, Tayama S, Nakamura S, Sugiyama S, Hibi K, Kimura K, Uemura S, Ogawa H. Tissue Doppler-derived E/e' Ratio at Stent Implantation is a Powerful Predictor of In-Stent Restenosis in Patients with Coronary Artery Disease. 62th American College of Cardiology Scientific Sessions, 2014.3.29-31, Washington, DC, USA

Komura N, Tsujita K, Yamanaga K, Kaikita K, Hokimoto S, Iwashita S, Miyazaki T, Akasaka T, Sato K, Horio E,

Yoshimura H, Arima Y, Kojima S, Tayama S, Nakamura S, Sugiyama S, Hibi K, Kimura K, Uemura S, Ogawa H. Impaired Peripheral Endothelial Function as Assessed by Digital Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry and Risk of In-Stent Restenosis. 62th American College of Cardiology Scientific Sessions, 2014.3.29-31, Washington, DC, USA

Yoshimura H, Kaikita K, Ono T, Nakayama N, Sato K, Horio E, Tsujita K, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H. Peri-Procedural Myocardial Injury Does not Correlate with Resistance of On-Clopidogrel Platelet Aggregation in Elective Percutaneous Coronary Intervention. 85th American Heart Association Scientific Sessions, 2012.11.3-7, Los Angeles, CA, USA

Katayama T, Ogawa S, Kaikita K, Tsukamoto M, Yamamoto E, Yamamuro M, Tanaka T, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Yamabe H, Indo Y, Endo F, Matsubara H, Ogawa H. Impact of Balloon Pulmonary Angioplasty on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Complicated With Homocystinuria. 86th American Heart Association Scientific Sessions, 2013.11.16-20, Dallas, TX, USA

Kaikita K, Sato K, Nakayama N, Horio E, Yoshimura H, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Ogawa H. Acetylcholine-Provoked Myocardial Lactate Production is Frequently Observed in Non-smoking Female Patients With Multivessel Coronary Spasm. 86th American Heart Association Scientific Sessions, 2013.11.16-20, Dallas, TX, USA

Fujisue K, Ohba K, Sugiyama S, Matsubara J, Nozaki T, Kurokawa H, Maeda H, Sumida H, Nagayoshi Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Tsujita K, Hokimoto S, Ogawa H. Association between Abnormal Glucose Metabolism and Coronary Hyper-perfusion in Normal Coronary Patients Without Ischemic Heart Disease. 86th American Heart Association Scientific Sessions, 2013.11.16-20, Dallas, TX, USA

Sato K, Kaikita K, Yoshimura H, Nakayama N, Horio E, Ohba K, Tsujita K, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sugiyama S, Yamabe H, Ogawa H. Impact of Acetylcholine-provoked Diffuse Coronary Spasm on Clinical Features and Long-term Prognosis of Patients With Coronary Spasm. 86th American

Heart Association Scientific Sessions, 2013.11.16-20, Dallas, TX, USA
Yamanaga K, Tsujita K, Komura N, Kaikita K, Hokimoto S, Miyazaki T, Saito M, Akasaka T, Sato K, Horio E, Yoshimura H, Arima Y, Kojima S, Tayama S, Nakamura S, Ogawa H. Single-Wire Pressure and Flow Velocity Measurement to Quantify Microvascular Dysfunction in Patients With Coronary Vasospastic Angina. 86th American Heart Association Scientific Sessions, 2013.11.16-20, Dallas, TX, USA
Akasaka T, Hokimoto S, Tsujita K, Kaikita K, Iwashita S, Nakagawa K, Ogawa H. Impact of CYP2C19 Polymorphism on Coronary Artery Spasm in Patients With Vasospastic Angina (VSA). 86th American Heart Association Scientific Sessions, 2013.11.16-20, Dallas, TX, USA
Komura N, Tsujita K, Yamanaga K, Kaikita K, Hokimoto S, Iwashita S, Miyazaki T, Akasaka T, Sato K, Horio E, Yoshimura H, Arima Y, Kojima S, Tayama S, Nakamura S, Sugiyama S, Hibi K, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Impaired Peripheral Endothelial Function as Assessed by Digital Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry and Risk of In-Stent Restenosis. 86th American Heart Association Scientific Sessions, 2013.11.16-20, Dallas, TX, USA
Nagano M, Hokimoto S, Mizobe M, Tsujita K, Kaikita K, Nakagawa K, Ogawa H, The KICS investigators. Predictors of Stent Thrombosis with Drug-Eluting Stent in Japanese Population: KICS registry. 62th American College of Cardiology Scientific Sessions, 2013.3.9-11, San Francisco, CA, USA
Tsujita K, Takaoka N, Kaikita K, Hokimoto S, Tayama S, Mizobe M, Sato K, Horio E, Nakayama N, Yoshimura H, Nagano M, Kojima S, Sugiyama S, Nakamura S, Ogawa H. Clinical and Morphological Presentations of Acute Coronary Syndrome without Coronary Plaque Rupture - An Intravascular Ultrasound Study -. 85th American Heart Association Scientific Sessions, 2012.11.3-7, Los Angeles, CA, USA
Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, Kojima S, Yamamoto E, Tsujita K, Tanaka T, Tayama S, Kaikita K, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H. Coronary Microvascular Dysfunction and Wall Stress Correlate with Cardiac Troponin T Release Measured by a

Highly Sensitive Assay in Patients with Nonischemic Heart Failure. 85th American Heart Association Scientific Sessions, 2012.11.3-7, Los Angeles, CA, USA

Takaoka N, Tsujita K, Kaikita K, Hokimoto S, Mizobe M, Nagano M, Nakayama N, Horio E, Sato K, Yoshimura H, Kojima S, Tayama S, Sugiyama S, Nakamura S, Ogawa H. Comprehensive Analysis of Intravascular Ultrasonic and Angiographic Morphology of Culprit Lesions Between ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. 85th American Heart Association Scientific Sessions, 2012.11.3-7, Los Angeles, CA, USA

Horio E, Kaikita K, Miyata K, Kadomatsu T, Tazume H, Zhe1 T, Tsujita K, Tayama S, Hokimoto S, Sugiyama S, Takeya M, Ogawa H, Oike Y. Angiotensin-Like Protein 2 is a Critical Inflammatory Mediator of Atherosclerosis. 85th American Heart Association Scientific Sessions, 2012.11.3-7, Los Angeles, CA, USA

〔図書〕(計4件)

辻田賢一, 小川久雄, メディカルレビュー社「診療ガイドライン Up-to-Date」急性心筋梗塞 a(よく見かける疾患) Acute Myocardial Infarction, 2014年 in press

辻田賢一, 海北幸一, 山永健之, 掃本誠治, 小川久雄, 南山堂, 「治療」96巻3月号 特集:心筋梗塞 最前線「心筋梗塞の発症因子, 遺伝因子」, 2014年, pp.227-233

辻田賢一, 小川久雄, メジカルビュー社「OCTによる新時代 PCI と各種画像モダリティを駆使した治療シミュレーション」II-5 第1部 侵襲的画像検査 IVUS PCI への徹底活用「ステント留置部位の決定方法」, 2013年, pp.85-92

高岡奈央子, 辻田賢一, 大庭圭介, 小川久雄, 中外医学社「Annual Review 循環器 2013」III. 虚血性心疾患 7.冠微小循環障害の評価, 2013年, pp.135-139

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻田 賢一 (TSUJITA KENICHI)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60571263

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：