

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461095

研究課題名(和文) アログリプチンのプラーク安定化作用に関する検討

研究課題名(英文) Impact of Alogliptin on coronary plaque stability in patients with diabetes mellitus

研究代表者

久米 輝善 (Kume, Teruyoshi)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：60341088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：37症例51病変を対象に、OCTによる観察研究を行った。以前の病理学的な検討において線維性被膜厚が薄くなると、よりプラークの不安定性が増すことが報告されており、糖尿病と非糖尿病における冠動脈プラーク内線維性被膜厚の変化を検討した。9か月間の線維性被膜の変化量として非糖尿病例 $8.1 \pm 43.4 \mu\text{m}$ に対して、糖尿病例は $-9.6 \pm 33.7 \mu\text{m}$ と両者の間に有意差を認めなかった($p = 0.11$)。DPP-4(dipeptidyl Peptidase-4)阻害剤投与によるプラーク安定化効果については、より長期にわたる多数例での検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We analyzed 37 patients (51 lesions) with coronary artery disease by using optical coherence tomography (OCT). Previous histopathological studies showed that thinner fibrous cap thickness covering lipid core might be related to vulnerable plaque. We compared the change of fibrous cap thickness between patients with and without diabetes mellitus during 9 months follow-up. There was no significant difference in the change of fibrous cap thickness between the 2 groups (-9.6 ± 33.7 vs. $8.1 \pm 43.4 \mu\text{m}$). Clarifying the effect of DPP-4(dipeptidyl Peptidase-4) inhibitor on plaque stability might need longer follow-up period with a large number of patients.

研究分野：医歯薬学

キーワード：光干渉断層撮影法 糖尿病 冠動脈 プラーク 不安定性

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は古くからアテローム性動脈硬化の主要危険因子の一つであり、冠動脈心血管イベントである急性冠症候群 (Acute coronary syndrome, ACS) 発症リスクを増加させる。近年、新しい糖尿病治療薬である DPP-4(dipeptidyl Peptidase-4)阻害剤が臨床で認可され、広く使用されるようになった。DPP-4 を選択的に阻害することにより、インクレチンの血中濃度を上昇させ、血糖濃度依存的にインスリン分泌を促進させ、血糖値を低下させる。DPP-4 阻害剤により、糖尿病患者の ACS 発症リスクを低下させると期待されている。

近年、プラークの破綻を起こし ACS を発症させる可能性が高い不安定プラーク (vulnerable plaque) の診断に注目が集まっている。この不安定プラークの病理学的特徴は プラーク内に大きな lipid core を有する、線維性被膜が薄い(65 μ m 未満)、

プラークの肩(shoulder)部分にマクロファージなどの炎症細胞の浸潤が認められることである。病理学的に不安定プラークを判定することは、生体内では不可能であるが、広く臨床で使用されている IVUS を用いることでプラーク全体像を把握し、血管リモデリングを評価することは可能である。血管リモデリングとは、動脈硬化の進行過程において血管が代償的にそのサイズや構造を変化させることである。最近の研究では陽性リモデリング病変は生理学的に高い活動性をもつと考えられており、ACS 発症と関連があるとされている。さらに IVUS と比較し、約 10 倍の高い画像分解能を持つ OCT を用いることで、薄い線維性被膜の計測やマクロファージの浸潤を直接評価でき、生体内で不安定プラークを検出できる可能性が示唆されている。そのため IVUS にてプラークのリモデリング様式を評価し、同時に OCT にて線維性被膜の厚

みを計測することで、生体内で不安定プラークの正確な診断が可能になると考えられる。これまで、DPP-4 阻害剤であるアログリプチンの冠動脈プラーク性状に対する効果は明らかになっていない。OCT・IVUS を用いて、アログリプチン投与糖尿病患者におけるプラークの線維性被膜厚や血管リモデリング様式の経時的変化を検討し、アログリプチンの冠動脈プラークに対するプラーク安定化作用やプラーク進展抑制作用を明らかにすることが、糖尿病患者の薬物的介入による ACS 発症予防法の確立のためには必須であると考えられる。

2. 研究の目的

アログリプチン内服糖尿病症例の冠動脈プラークの経時的変化を IVUS・OCT を用いて明らかにし、プラーク体積の退縮作用、線維性被膜厚の推移、マクロファージの浸潤程度など不安定プラークに関連する画像所見の変化を計測する。また、血糖関連指標 (HbA1c 等) の変化量と画像所見との相関を評価し、プラークの安定化作用と血糖関連指標との関係を明らかにする。アログリプチンのもつ血糖コントロール作用によるプラーク安定化作用のみならず、スタチンのような Preiotropic effect がアログリプチンに存在するののかも明らかにする。

3. 研究の方法

糖尿病に対してアログリプチンを処方された虚血性心疾患症例を対象に、急性期とフォローアップ時 (6 か月 ~ 12 か月) の冠動脈造影時に、すべての冠動脈で OCT/IVUS を施行する。IVUS/OCT にて血管リモデリングや線維性被膜厚等の変化等を評価し、アログリプチンのプラーク安定化効果 (プラーク容積の減少や線維性被膜厚の増加効果など) を検討する。同時期に DPP-4 阻害剤以外の糖尿病薬で血糖コントロールを行った糖尿病症例をコントロール群とする。

4. 研究成果

37 症例 51 病変を対象に、OCT による観察研究を行った。糖尿病と、非糖尿病における冠動脈プラーク内線維性被膜厚の変化を検討した。9 か月間の線維性被膜の変化量として非糖尿病例 $8.1 \pm 43.4 \mu\text{m}$ に対して、糖尿病例は $-9.6 \pm 33.7 \mu\text{m}$ と両者の間に有意差を認めなかった ($p = 0.11$)。冠動脈プラークの不安定性評価において OCT による線維性被膜厚の評価では、糖尿病・非糖尿病症例で有意差がなかったため、次に、これまで病理学的な検討においてプラーク不安定性を示唆すると考えられている新生血管の有無を、OCT を用いて検討した。冠動脈形成術を施行した狭心症 150 症例を対象に OCT を用いて、ステント留置前のプラーク性状を評価し、プラーク内の新生血管の有無を評価した。150 症例の内、不安定狭心症 42 例、安定狭心症 108 例を含んでいた。新生血管を認めた頻度は、有意に安定狭心症より不安定狭心症で多かった ($91\% \text{ vs. } 43\%, p < 0.001$)。1 断面における最高新生血管数も有意に安定狭心症より不安定狭心症で多かった ($2.3 \pm 1.5 \text{ vs. } 0.8 \pm 1.2, p < 0.001$)。しかしながら不安定狭心症群と安定狭心症群との間に、糖尿病の頻度 ($45\% \text{ vs. } 44\%, p = 0.859$)、HbA1c の値 ($6.1 \pm 0.6 \text{ vs. } 6.1 \pm 0.8, p = 0.867$) に有意な差を認めず、OCT で観察できる線維性被膜厚や新生血管といったプラークの不安定性評価と糖尿病との関連を評価するには限界があることが判明した。アログリブチンを含めた DPP4 阻害剤の有効性をハードエンドポイントである複合心血管イベントを評価した、EXAMINE 試験・SAVOR-TIMI53 試験・TESOC 試験では、DPP4 阻害剤非投与例と比較し、DPP4 阻害剤投与群の優越性が認められなかったことから、アログリブチン投与によるプラーク安定化効果については、より長期にわたる多数例での検討が必要と考えられた。

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 2 件)

1. Kume T, Okura H, Yamada R, Koyama T, Fukuhara K, Kawamura A, Imai K, Neishi Y, Uemura S. Detection of plaque neovascularization by optical coherence tomography: ex-vivo feasibility study and in vivo observation in patients with angina pectoris. J Invasive Cardiol 査読有 2016;28(1):17-22.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26716590>

2. Fukuhara K, Okura H, Kume T, Yamada R, Neishi Y, Uemura S. In-stent neointimal characteristics and late neointimal response after drug-eluting stent implantation: A preliminary observation. J Cardiol 査読有 2016;67:437-41.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276105>

[学会発表](計 3 件)

1. Kume T, Yamada R, Koyama T, Fukuhara K, Goryo Y, Kawamura A, Okamoto H, Kobayashi Y, Tamada T, Obase K, Imai K, Neishi Y, Uemura S. In Vivo Assessment of Vasa Vasorum Neovascularization Using Optical Coherence Tomography: A Comparison between Unstable and Stable Angina Pectoris. 第 80 回日本循環器学会 学術集会 2016 年 3 月 18 日 ~ 20 日 仙台 国際センター(仙台、日本)
2. Kume T, Yamada R, Koyama T, Fukuhara K, Goryo Y, Okamoto H, Kobayashi Y, Neishi Y, Uemura S. In Vivo Assessment of Vasa Vasorum Neovascularization Using Optical Coherence Tomography: A Comparison between Unstable and Stable Angina Pectoris. American College of

Cardiology 65rd Annual Scientific Session, April 2-5, 2016 (Chicago, USA)

3. Kume T, Okura H, Fukuhara K, Koyama T, Yamada R, Neishi Y, Yoshida K. Serial OCT assessment of natural course of silent plaque rupture. European Society of Cardiology Congress 2014. September 1-5, 2014 (Barcelona, Spain).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

久米 輝善 (KUME TERUYOSHI)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：60341088

(2)研究分担者

根石 陽二 (NEISHI YOJI)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80319946