

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25504020

研究課題名(和文)冠動脈ステント留置後の新生内膜形成に及ぼす多価不飽和脂肪酸の効果

研究課題名(英文)Effect of polyunsaturated fatty acids on neointimal formation after coronary stenting

研究代表者

荒木 優 (ARAKI, Masaru)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：20620553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は未解決である冠動脈疾患に対するステント治療の再狭窄などの問題点が多価不飽和脂肪酸(EPA)の経口補給によって改善するか否かを血管内超音波法や超音波組織性状診断法などを用いて評価し検討することである。結果はスタチン単独群とスタチン・EPA併用群で血中EPA濃度は有意にEPA併用群が高い値であったが、ステント留置後の狭窄率、再狭窄の頻度、プラークエリア、プラークの組織診断などの評価項目において、EPA併用群の方がプラーク安定化として好ましい傾向を認めるものもあったが、いずれも両群間には有意な差は認められなかった。本研究で冠動脈ステントにおけるEPAの上乗せ効果は証明されなかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate the effect of eicosapentaenoic acid (EPA), one of the polyunsaturated fatty acids, as a supplement for unresolved problems, such as coronary stent restenosis determined using integrated backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS). We analyzed the coronary artery plaques near the implanted stents in patients treated with coronary stenting with statin (group A) and with statin and EPA (group B) at 6-12 months after stenting. Although we observed significantly high EPA concentration in group B, no significant differences were found between the two groups in terms of outcome measures, such as restenosis incidence, percent diameter stenosis, plaque area, and plaque characteristics, evaluated with IB-IVUS (although some effects were preferred in some outcome measures in group B). The effects of EPA supplementation, in addition to statin, on neointimal formation in stented coronary arteries were not established in this study.

研究分野：循環器内科学

キーワード：多価不飽和脂肪酸 冠動脈ステント 血管内超音波法

## 1. 研究開始当初の背景

本邦において薬物溶出ステント (DES: drug-eluting stent) の臨床使用が承認されてから、研究開始当初の時点で8年が経過していた。DESの普及により冠動脈インターベンション (PCI) 治療における弱点の一つであったステント再狭窄の頻度はベアメタルステント (BMS: bare-metal stent) の時代に比べ減少した。しかし留置後の時間経過とともに新たな問題点が出現することになった。一つは遅発性ステント血栓症であり、DESにおける再内皮化の障害が原因と考えられている。DESは万能のデバイスではなく、DES植え込み後の長期管理と薬物療法の重要性が見直されていた。 $\omega$ -3 不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) は単独でもスタチンとの併用においても冠動脈イベントを減少させることが知られている。さらにIB-IVUSを用いた研究で、血中 $\omega$ -3 不飽和脂肪酸濃度が冠動脈脂質プラークの量と逆相関し、線維化プラークと正相関する結果が示された。このことは血中 $\omega$ -3 不飽和脂肪酸濃度が冠動脈のプラーク安定化に寄与していることが示唆される結果であった。しかし研究開始の段階、また現在に至るまで冠動脈ステント (BMS および DES) 治療時の冠動脈組織性状に及ぼす $\omega$ -3 不飽和脂肪酸の効果は未だ解明されていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は現在未解決である冠動脈疾患に対するステント治療の問題点 (再狭窄や遅発性ステント血栓症) が、多価不飽和脂肪酸の経口補給によって改善するか否かを血管内超音波法や超音波組織性状診断法を用いて評価し検討することである。

## 3. 研究の方法

本研究においてDESおよびBMS留置時に無作為に振り分けられた一群ではストロングスタチンを単独で開始、もう一群ではストロングスタチンにEPAを併用し、両ステント留

置時と慢性期 (6-12ヶ月後) に (1) 冠動脈造影とIVUSによる定量解析、(2) IB-IVUSによる冠動脈組織性状診断を行い、それぞれの薬物療法群において新生内膜増殖抑制効果やプラーク安定化作用を比較検討する。さらに (3)  $\omega$ -3 不飽和脂肪酸 (EPA20:5n-3、ドコサヘキサエン酸22:6n-3) と $\omega$ -6 不飽和脂肪酸 (ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸20:3n-6、アラキドン酸20:4n-6) の血中濃度のバランスについても同時に検討する。

## 4. 研究成果

(1) スタチン単独群 (n=32) とスタチン・EPA併用群 (n=23) で血中EPA濃度はそれぞれ $68.6 \pm 47.3$ ,  $168.1 \pm 53.1$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) と有意にEPA併用群が高い値であった。またEPA/AA比も $0.43 \pm 0.31$ ,  $1.21 \pm 0.61$ と同様に有意にEPA併用群が高い値であった。さらに他の $\omega$ -3 不飽和脂肪酸としてドコサヘキサエン酸血中濃度については単独群とEPA併用群でそれぞれ $133.3 \pm 41.8$ ,  $114.3 \pm 42.4$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) と有意差はないが、ややEPA併用群が低い値であった。また $\omega$ -6 不飽和脂肪酸であるアラキドン酸血中濃度については単独群とEPA併用群でそれぞれ $168.0 \pm 42.7$ ,  $154.0 \pm 47.3$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) と有意差はないが、ややEPA併用群が低い値であった。同じく $\omega$ -6 不飽和脂肪酸ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸血中濃度については単独群とEPA併用群でそれぞれ $30.9 \pm 1.6$ ,  $25.4 \pm 1.9$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) とこれはEPA併用群が有意に低い値であった。これらの不飽和脂肪酸は体内で受ける代謝はごくわずかと報告されているが、今回EPA内服の有無で他の $\omega$ -6 不飽和脂肪酸に有意差を持つ血中濃度の違いが出たことはEPA製剤内服により体内での代謝を経た相互作用があることが示唆された。

(2) ステント再狭窄の頻度については単独群で4例、併用群で1例とEPA併用群で少なかった。%DS (定量的冠動脈造影による狭窄

率)はそれぞれ  $22.9 \pm 28.1$ ,  $18.7 \pm 15.5$  であり、これも EPA 併用群で少ない傾向ではあったが有意差はなかった。

(3) グレースケール IVUS の比較でもプラークエリアは  $2.13 \pm 1.10$ ,  $1.75 \pm 0.95$  ( $\text{mm}^2$ ) と EPA 併用群でやや少ない傾向ではあったが有意差はなかった。さらに組織性状診断 IB-IVUS の検討でも線維成分が  $57.9 \pm 8.1$ ,  $54.5 \pm 9.0$  (%) と、わずかに EPA 併用群の方がプラーク安定化の点で勝る結果であったが有意差はなかった。脂質成分については  $18.3 \pm 11.4$ ,  $18.1 \pm 11.1$  (%) と両者はほぼ同等であった。

(4) プラークエリアや組織性状と EPA 血中濃度、あるいは EPA/AA 比の相関も認めなかった。

(5) これらの結果からわれわれの「PCI 治療の際、ストロングスタチンに EPA を併用することで、冠動脈ステントにおいて再内皮化障害を改善させ、新生内膜の過剰増殖を抑制し、プラーク安定化作用がもたらされる。」という仮説は証明されなかった。この原因として考えられることは、EPA 製剤が冠動脈プラーク安定化に及ぼす作用は PCI 非治療部位に比べて冠動脈ステント上ではその力が発揮されにくいという可能性が考えられる。他にはこの作用が明らかになるには EPA 血中濃度が十分でなかった可能性 (保険診療の範囲の投与量ではあるが)なども考えられる。これらの結果や考察については現在論文投稿準備中である。

(6) この研究過程で得られたデータをもとに、心臓リハビリテーションを継続した急性冠症候群の EPA/AA 比を後ろ向きに検討した結果、心臓リハビリテーションの継続が EPA/AA 比に好影響を及ぼすという知見が得

られ、論文発表や学会報告を行った。

#### <引用文献>

Kimura T et al for the j-Cypher Registry Investigators. Circulation. 2009; 119: 987-95.

Yokoyama M, et al. Lancet. 2007; 369(9567): 1090-8.

Amano T. Atherosclerosis 2011; 218(1): 110-116

#### 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1件)

鈴木 義之, 荒木 優, 園田 信成, 石倉 龍太, 久原 聡志, 佐伯 覚, 尾辻 豊  
外来型心臓リハビリテーションの継続は ST 上昇型急性心筋梗塞患者の血中エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比を改善する心臓リハビリテーション (JJCR) 2016; 21(4): 213-217 査読あり

[学会発表](計5件)

Araki M, Kitagawa M, Takami H, Kashiyama K, Muraoka Y, Sanuki Y, Tsuda Y, Sonoda S, Otsuji Y Cardiac Rehabilitation Increases the Eicosapentaenoic Acid-to-Arachidonic Acid Ratio in Patients with Acute Coronary Syndrome  
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 (宮城・仙台市)

Taniguchi K, Araki M, Kitagawa M, Takami H, Kashiyama K, Muraoka Y, Sanuki Y, Tsuda Y, Sonoda S, Otsuji Y Cardiac Rehabilitation Increases the EPA/AA Ratio in Patients with ST-Elevation Acute Myocardial Infarction

第 24 回日本心血管インターベンション治療学会

2015 年 7 月 30 日 ~ 8 月 1 日 福岡ヤフオク! ドーム (福岡・福岡市)

荒木優、鈴木義之、尾辻豊 監視下運動療

法の継続は ST 上昇型急性心筋梗塞患者の血  
中 EPA/AA 比を改善する

第 20 回日本心臓リハビリテーション学会学  
術集会

2014 年 07 月 19 日 ~ 20 日

京都市勧業館みやこめっせ (京都・京都市)

Araki M, Suzuki Y, Haruki N, Otsuji Y

Association of Serum Polyunsaturated  
Fatty Acids Level and E/e' in Patients  
with Coronary Artery Disease

第 17 回日本心不全学会学術集会

2013 年 11 月 28 日 ~ 30 日

大宮ソニックシティ (埼玉・さいたま市)

Araki M, Kashiyama K, Muraoka Y, Suzuki  
Y, Kamezaki F, Tsuda Y, Sonoda S, Okazaki  
M, Otsuji Y Association of Polyunsaturated

Fatty Acids Levels with Neointimal  
Formation after Drug-Eluting Stent  
Implantation

第 22 回日本心血管インターベンション治療  
学会

2013 年 07 月 11 日 ~ 13 日

神戸国際展示場 (兵庫・神戸市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

荒木 優 (ARAKI, Masaru)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 2 0 2 6 2 0 5 5 3

### (2) 研究分担者

尾辻 豊 (OTSUJI, Yutaka)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 3 0 2 6 4 4 2 7

鈴木 義之 (SUZUKI, Yoshiyuki)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号 : 4 0 6 4 4 0 1 8

津田 有輝 (TSUDA, Yuki)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 5 0 5 2 5 4 9 1

園田 信成 (SONODA, Shinjo)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 9 0 2 9 9 6 1 0