

冠動脈血管内性状およびその機能にフォーカスした循環器治療戦略： 冠動脈ステント留置と2型糖尿病の薬物治療における検討

著方 健宏

背景： 近年、薬剤溶出性ステントを用いた心臓カテーテル治療の進歩により、虚血性心疾患患者のADL向上、急性冠症候群予防などの臨床成績は格段に向上している。現在、冠動脈ステント留置後のステント血栓症を予防するため留置後12ヶ月程度の2剤抗血小板薬内服が必要とされている。しかしながら、その内服期間の設定には明確な根拠はなく、また2剤抗血小板薬内服による出血合併症のリスク増加が問題となっている。ステント血栓症の発生にはステント留置後の冠動脈の血管内皮性状が深く関与している。2剤抗血小板療法 of 適切な内服期間を導き出すためには、大規模臨床試験の結果およびそれをサポートする明確な根拠が必要であり、冠動脈ステント留置後の血管内皮性状を経時的に観察することは必要不可欠である。また筆者は、その研究より血管内皮の機能と心機能との関係に着眼し、動脈硬化進展の最も強力な進展促進因子の糖尿病に対する治療薬についてさらなる検討を行った。

【研究 I】 狭心症患者に対する薬剤溶出性ステント(ゾタロリムス溶出性ステント)留置後の血管内皮性状の観察

【背景】 虚血性心疾患に対するカテーテルによる薬剤溶出性ステント留置により臨床成績は向上している。しかしながら、ステント留置後の血栓症予防のための長期的な2剤抗血小板療法は、患者の出血リスクを増加させるため問題視されている。ステント血栓症の発生はステント留置後の内膜非被覆化および血管壁への圧着不良が深く関与している (Guagliumi G *et al.* JACC Cardiovasc Interv 2012; 5:12-20)。

【目的】 新規薬剤溶出性ステントの一つであるゾタロリムス溶出性ステントの1-3ヶ月の血管内皮性状を観察する事を目的とした。

【方法】 2枝以上の新規冠動脈病変を有する患者20名を登録した。登録患者はまずは優先度の高い病変に対してゾタロリムス溶出性ステント留置を行い、1,2または3ヶ月群にランダムに割り当てた。それぞれの割り当て期間に準じて2枝目の冠動脈治療を施行し、その際に光干渉断層法(OCT)を用いてステント留置後の血管内皮反応の観察を行った。ステント内皮被覆率や新生内膜厚はステント長軸1mm間隔の区域で測定し、それぞれについてOCT解析ソフトを用い解析を行った。

【結果及び考察】 ステント内皮被覆率は1-3ヶ月のすべての群で85%を超えていた(1ヶ月群: $88.4 \pm 6.3\%$, 2ヶ月群: $95.5 \pm 5.5\%$, 3ヶ月群: $93.6 \pm 3.5\%$)。ステント圧着不良率は

1, 2 および 3 ヶ月群において有意差は認めなかった (1 ヶ月群: $4.4 \pm 4.2\%$, 2 ヶ月群: $1.9 \pm 1.9\%$, 3 ヶ月群: $3.1 \pm 2.2\%$, $p = 0.51$)。平均新生内膜厚は 2 ヶ月群において最も厚く (1 ヶ月群: $38.9 \pm 8.1 \mu\text{m}$, 2 ヶ月群: $70.6 \pm 18.8 \mu\text{m}$, 3 ヶ月群: $54.1 \pm 5.9 \mu\text{m}$, $p = 0.0016$)。また、1 および 2 ヶ月群では OCT 所見上低光度な新生内膜が多く確認できたのに対して、3 ヶ月群では高光度な新生内膜が多く認められた。

ゾタロリムス溶出性ステントはステント留置後 1-3 ヶ月において高いステント内膜被覆率、また低いステント圧着不良率を示した (Hashikata *et al.* Heart Vessels. 2014)。これらはゾタロリムス溶出性ステント留置後の 2 剤抗血小板療法の期間短縮が可能とする、欧州の大規模臨床試験の結果 (Silber S *et al.* Eur Heart J 2014; 35:1949-56) を裏付けるデータとなりうる。

【研究Ⅱ】 新規糖尿病治療薬による血管内皮機能および心拡張能に及ぼす影響の検討。

【背景】 糖尿病は動脈硬化の強力な進展促進因子であり、虚血性心疾患および心不全の発生に深く関与している。新規糖尿病治療薬であるテネリグリプチンは Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬の一つであり、インクレチンホルモンの血中濃度の増加や脳性ナトリウム利尿ペプチドの活性化等の作用を持つため、血糖降下作用に加え、臓器保護作用が期待されている薬剤である。

【目的】 糖尿病患者におけるテネリグリプチン内服による血糖降下作用および血管内皮機能および心機能に与える影響を検討する。

【方法】 インクレチン関連薬を内服していない 29 人の血糖管理が不十分な糖尿病患者 (hemoglobin A1c (HbA1c) level $\geq 7.0\%$ または空腹時血糖値 $\geq 126 \text{ mg/dL}$) を登録した。テネリグリプチン内服時 (baseline) 及び内服開始後 3 ヶ月において、身体所見の評価、一般採血、動脈硬化・心臓線維化・酸化ストレスマーカー、血管内皮機能の測定および心臓超音波検査による心機能評価を行った。

【結果及び考察】 テネリグリプチンの 3 ヶ月間の内服により HbA1c 値は低下し ($7.6 \pm 1.0\%$ to $6.9 \pm 0.7\%$, $p < 0.01$)、1,5-anhydro-D-glucitol 値は上昇した ($9.6 \pm 7.2 \mu\text{g/mL}$ to $13.5 \pm 8.7 \mu\text{g/mL}$, $p < 0.01$)。Body mass index、血圧などの身体所見には有意な変化はなかった。テネリグリプチン治療後に左室収縮能および拡張能に改善効果を認めた (左室駆出分画: $62.0 \pm 6.5\%$ to $64.5 \pm 5.0\%$, $p = 0.01$; peak early diastolic velocity / basal septal diastolic velocity ratio: 13.3 ± 4.1 to 11.9 ± 3.3 , $p = 0.01$)。さらにテネリグリプチン内服により血管内皮機能を改善し (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index; 1.58 ± 0.47 to 2.01 ± 0.72 , $p < 0.01$)、その血管内皮機能改善率は左室拡張能改善率との相関関係を認めた。また体重を変化させることなくアディポネクチン値は baseline と比較し、有意な上昇を認めた ($27.0 \pm 38.5 \text{ pg/mL}$ to $42.7 \pm 33.2 \text{ pg/mL}$, $p < 0.01$)。

テネリグリプチンによる糖尿病治療は、血糖改善効果のみならず、心保護作用も持つ可

能性が示唆された。また心保護の作用機序は血管内皮機能を改善することによる可能性が高い (Hashikata *et al.* Heart Vessels. 2015)。

今後の展望:

虚血性心疾患患者への薬剤溶出性ステント留置後3ヶ月で、ほとんどのステントストラッドは安定した新生内膜により被覆化される可能性が示唆された。この事は、現在12か月程度の内服の必要性があるとガイドライン上明記されている2剤抗血小板療法の治療期間の短縮へつながる大きなインパクトを持ったデータであり、それは出血合併症の減少や医療費の削減などの大きなメリットにつながる。ステントの種類に応じてステント留置後の血管内皮の反応は様々であり、他の薬剤溶出性ステントや薬剤溶出性バルーンに関しても、同様の方法で当研究室において研究を続けている。また血管内皮機能が心機能に与える影響に着眼し、新規糖尿病薬のテネリグリプチンにおいてその血管保護および心保護効果を証明することが出来た。この結果は、抗動脈硬化という最も重要なエンドポイントに重点を置いた、糖尿病治療における新たな糸口となる可能性がある。DPP-4阻害薬の動脈硬化性心疾患のみならず、心不全治療への治療介入に有効である可能性を示唆する結果であった。今後はもう一つの新規糖尿病薬であり、同様に抗動脈硬化作用、心不全改善効果が期待されている sodium glucose cotransporter-2 阻害薬でも同様の検討を行う予定であり、大学院卒業後も研究継続を予定している。

以上の研究成果及び、今後の研究計画の遂行は、今後の虚血性心疾患や慢性心不全の治療成績改善への多大なる貢献となり得る。