

主論文の要旨

Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ activator, suppresses coronary spasm

（ピオグリタゾン（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ 活性化因子）は冠攣縮を抑制する）

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

（指導：室原 豊明 教授）

森田 純生

背景・目的

冠動脈攣縮は、冠攣縮性狭心症のみならず、不安定狭心症・急性心筋梗塞・心臓突然死の原因となりうる病態である。カルシウム拮抗薬は冠攣縮の抑制に有効であり、日常診療における薬物療法として広く用いられているが、薬剤中断により冠攣縮発作の再発がしばしば認められる。また治療抵抗性を呈し、致死性不整脈や突然死を呈する症例も少なくない。

冠攣縮性狭心症はその病態背景として血管内皮障害・酸化ストレス・慢性炎症およびインスリン抵抗性が存在することが知られている。糖尿病治療薬として広く用いられている PPAR γ アゴニスト（ピオグリタゾン）は、インスリン抵抗性だけでなく、酸化ストレスや炎症、血管内皮機能障害の改善も呈することがわかっている。故に、PPAR γ が冠攣縮性狭心症の病態を改善できる可能性があると考えられる。

本研究の目的は、冠攣縮性狭心症患者に対して従来のカルシウム拮抗薬単独療法にピオグリタゾンを上乗せすることで、冠攣縮を抑制できるかどうかを評価することである。

方法・患者

当施設（熊本加齢医学研究所・熊本機能病院）にてアセチルコリン負荷試験にて冠攣縮性狭心症の確定診断を得た連続 73 例（男性 47 例、女性 26 例、63.6 \pm 10.4 歳）を対象として、臨床介入研究を行った。

36 人にはピオグリタゾン（15-30mg/day）およびカルシウム拮抗薬（徐放性ジルチアゼム 100-200mg/day、徐放性ニフェジピン 20-40mg/day）が（PIO 群）、37 人にはカルシウム拮抗薬のみが（Ctrl 群）処方された。

薬剤介入の半年後にカルシウム拮抗薬を休薬の上、アセチルコリン誘発試験を再度施行し、血管攣縮の程度を評価した。その他血液生化学検査・血管内皮機能検査も合わせて評価した。

カルシウム拮抗薬やその他の血管拡張薬は、冠動脈造影の 4 日前より休薬した。虚血発作時のニトログリセリンの舌下投与は冠動脈造影の 8 時間前からの休薬とした。

急性心筋梗塞・75%以上の冠動脈狭窄・左主幹部狭窄・冠動脈三枝病変・重症不整脈・心不全・安静時高血圧（>180/110mmHg）・急性全身疾患・重症肝不全・重症腎不全・すでに糖尿病と診断されている患者・スタチンの処方を受けている患者・その他重症疾患を有する患者は除外した。

高血圧症は 140/90mmHg 以上、糖尿病は空腹時血糖で 126mg/dL 以上か随時血糖 200mg/dL 以上もしくは、OGTT2 時間値で 200mg/dL 以上とした。

結果

ベースラインでの患者背景には両群間に年齢・性別・冠危険因子・処方薬・冠動脈罹患枝数に有意差は認めず、また血液生化学検査所見にも有意差を認める項目はなかった。

半年後に施行した冠動脈造影・アセチルコリン負荷試験では、PIO 群では 36 例中 18 例 ($p<0.001$) に冠攣縮の改善を認めた。また、改善を呈した症例の割合は Ctrl 群 (21.6%) に比し PIO 群 (50.0%) で有意であった ($p=0.011$) (Figure 1)。

左冠動脈に対するアセチルコリン負荷 (50 γ) にて、左前下行枝の血管攣縮率を評価した。最大冠拡張と比較した攣縮率は、PIO 群では介入前に比し半年後の再評価で有意に改善していた (-59.8 (-63.0, -49.5) \rightarrow -41.1 (-52.0, -40.3)%, $p<0.001$) が、Ctrl 群では有意差を認めなかった (-54.7 (-56.8, -42.9) \rightarrow -50.0 (-56.7, -46.6)%, $p<0.089$)。また 2 群間比較においても、攣縮率の差は ctrl 群に比し PIO 群で有意に大きかった ($p<0.001$) (Figure 2)。

介入前後の血液生化学所見および血管内皮機能検査では、Ctrl 群では有意な変化を認めた項目はなかったが、PIO 群では血管内皮機能指標である FMD 値の有意な改善 ($4.2\pm 2.1 \rightarrow 5.1\pm 2.1\%$, $P=0.015$) を認めた。また炎症指標である WBC および hsCRP の有意な低下 ($P<0.001$, $P<0.001$, respectively) を、糖代謝指標である FBS, HOMA-IR, Log post-glucose-IR の有意な改善 ($P=0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, respectively) を認めた。

考察

本研究において PIO 群では Ctrl 群に比し有意な冠攣縮の改善を呈した。過去の報告と一致して、PIO 群では炎症反応・内皮機能・糖代謝の改善を呈しており、これらは冠攣縮性狭心症の病態と合致する。

<酸化ストレス>

血管拡張の機序として、血管内皮に発現している eNOS から NO が産生され、NO が血管平滑筋を弛緩させることで血管が拡張する。酸化ストレスに曝された状態では、eNOS から産生された NO がスーパーオキシドと結合しパーオキシナイトライトを形成する。パーオキシナイトライトは非常に活性の強い活性酸素種であり、eNOS uncoupling をきたして NO 合成を阻害すること、また可溶性グアニル酸シクラーゼを抑制することで、その下流にある血管拡張を抑制することから、活性酸素種は冠攣縮が起こりやすい環境を作る。PPAR γ アゴニストであるチアゾリジンは NADPH の発現を抑制し、活性酸素種の産生を減少させる。つまり PPAR γ の活性化は、内皮での酸化ストレスを減弱することで NO の bioavailability を高めると考えられ、冠攣縮が起こりにくい環境を作る一助となると考えられる。

<炎症>

炎症は内皮機能を傷害し、NO bioavailability を低下させ、酸化ストレスを増大させることが報告されている。PPAR γ の活性化は血管内皮の炎症を抑制し、血管内皮機能を改善させることから、NO bioavailability の改善を促し、攣縮を抑制すると考えられる。

<インスリン抵抗性>

インスリンは骨格筋や脂肪細胞に糖の取り込みを促し、糖代謝を制御している。そ

れら従来のターゲットに加えて、血管内皮においても重要な機能を果たしている。

健常状態では、インスリン下流のシグナルは、心血管保護に働く PI3K 系と、増殖を促す MAPK 系のバランスがとれた状態だが、インスリン抵抗性が存在すると PI3K 系のみ抑制される。その下流の AKT 活性・eNOS リン酸化の低下は、高血糖による eNOS のグリコシル化と相まって NO 産生を低下させる。ピオグリタゾンにはインスリン抵抗性を改善させ、インスリン下流シグナルの均衡を戻す方向に作用することから、NO 産生能を高め、冠攣縮に対して抑制的に働くと考えられる。

以上の機序から、ピオグリタゾンは総合的に冠攣縮の病態背景を改善することにより、冠攣縮を抑制すると考えられる。

また、PPAR γ の活性化は RhoA/ROCK を抑制し、カルシウム感受性亢進による血管平滑筋収縮を抑制することから、ピオグリタゾンが RhoA/ROCK 抑制を介して冠攣縮を改善する可能性も考えられる。

以上より、ピオグリタゾンは冠攣縮抑制に有効であると考えられる。冠動脈攣縮は、虚血性心疾患全般に広く関与する病態であるが、実際にピオグリタゾンは心血管死複合エンドポイント・心筋梗塞・脳卒中発症を減少させたとの報告がある。しかし、ピオグリタゾンの副作用として、体重増加・水分貯留・心不全・骨量低下や膀胱がん発症の報告があり、今回の検討の中では下腿浮腫が 3 例 (8.3%)、夜間頻尿増加が 5 例 (13.9%) に認められたことから、適応に注意する必要がある。

結論

冠攣縮性狭心症に対して、カルシウム拮抗薬に加えてピオグリタゾンを追加介入することは、半年後に冠攣縮を有意に改善した。ピオグリタゾンは冠攣縮性狭心症の新しい治療の選択肢となりうる可能性が示唆された。