

# 閉塞性動脈硬化症患者での薬剤療法による 血管内皮機能の変化と新規閉塞性動脈硬化症 のサロゲートマーカーの検討

国際医療福祉大学塩谷病院 血管外科・外科  
地引政利

# 背景

## ●PADは全身疾患と関連し、5年生存率が低い

冠動脈疾患(CAD)・脳血管疾患(CVD)は増加傾向にあり、ならびに閉塞性動脈硬化症(PAD)も増加してきている。が、PADに対する認知度はまだ低い。

**REACH Registry<sup>1)</sup>**—アテローム血栓症イベントリスクを持つ7万人弱の患者を対象とした大規模な国際前向き観察研究

PAD発症後のCAD・CVDのイベントリスクが最も高い。<sup>2)</sup>

→PADを診断することは、CAD・CVDに対する早期介入が可能になる。

PAD患者の5年生存率は64-68.8%<sup>4-6)</sup>と低い(乳癌、大腸癌の5年生存率が84.6%、68%<sup>3)</sup>)。

→PADに対する治療・予防は、その疾患の治療および下肢切断の回避を目的に留まらず、生命予後に関わる問題であると言える。

## ●歩行機会が少なくASO診断が困難

高齢化社会；日常生活において活動範囲が狭く、また車の利用率が高いため歩行する機会が少なく、ますます歩行範囲が狭まる。

→跛行症状が出現すべき状態でも、日常生活活動レベルが低く跛行症状が出ず、PADに対する受診機会が遅れ、診断が遅れる。

→生活習慣病(高血圧・糖尿病・脂質異常)を併発例が多く<sup>7)</sup>

→CAD・CVDを起こしやすく死亡率が上昇してしまう。

## ●ABI検査のみでは不十分

糖尿病・喫煙歴を有する50歳以上もしくは65歳以上ではABI(足関節上腕血圧比)計測の推奨され、<sup>8)</sup>ABI検査では0.9~1.0の症例や糖尿病・慢性腎不全症例では動脈石灰化が著しく血流異常を十分に評価できず、正常値として評価されてしまう。

- 近年に脳梗塞、心筋梗塞の発症リスクを予想可能な血液学的検査といわれるSoluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 (sLOX-1)、LOX-1 ligand containing ApoB (LAB)、LOX-Indexの採血検査が行われる様になった。<sup>9-12)</sup>

# 目的

- 従来のPAD診断は、一般的に跛行症状が現れることで患者は医療機関へ受診することが多い。あまり歩行しない患者は、疾患の発見が遅れ、診断・治療に難渋し手遅れになりやすく下肢の切断率が高くなる。
- 血液学的検査(評価法)による診断ないし診断補助は現時点では行われていない。このような診断方法が確立されることは望まれる。
- 従来の検査法(ABI、脈波速度(PWV))や反応性充血時の血管拡張反応(FMD: flow-mediated dilation)と血液学的検査値(sLOX-1、LAB、LOX-Index)を対比させて、PADの早期症状診断ならびにPAD程度の判定が可能となるか検討した。

# 対象と方法

- PADと診断された患者7名を対象となった。
- 通常診療において、血液学的検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数)および血液生化学検査(AST、ALT、 $\gamma$ GTP、ALP、LDH、T-Bil、BUN、Cr、T. chol、TG、HDL、LDL、EAP/AA)並びに通常行われている機能評価(ABI / PWV検査・頸動脈エコー・血管内皮機能検査)を行った。
- 各検査終了後、適切と考慮された薬物療法を行った。12週後に同様の採血並びに機能評価を行い、評価検討を行う。12週後ないし可能であれば24週後に、同様の採血並びに機能評価を通常診察範囲内で行うためこれらのデータを使用し評価検討を行った(sLOX-1、LAB、LOX-Indexを測定する血液検体は既に採取した血液を利用した)。なお、sLOX-1、LAB測定はバイオマーカーサイエンス(株)に委託した。

## 投与薬:

- ①クロピドグレル(75mg/日)もしくはシロスタゾール(CSZ)(200mg/日)もしくはサルポグレラート塩酸塩(300mg/日)単独
- ②イコサペント酸エチル(EPA)(1,800mg/日)単独
- ③クロピドグレル(75mg/日)もしくはCSZ(200mg/日)もしくはサルポグレラート塩酸塩(300mg/日)+EPA(1,800mg/日)

**研究期間:**原則、投与開始から12週間とし最長24週とした。

次の患者選択基準を満たし、除外基準にあてはまらない患者を対象とする。

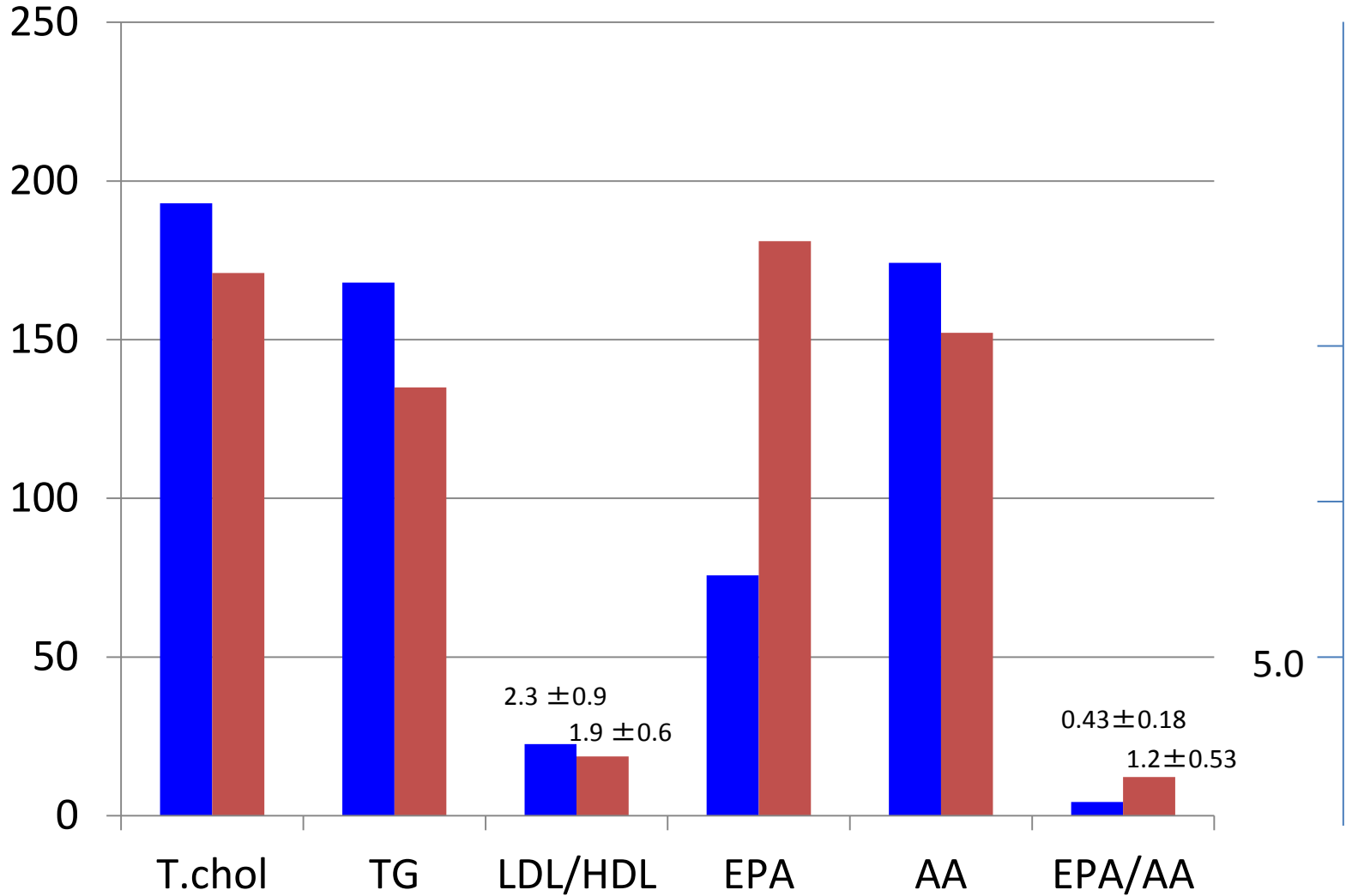
- ①ABI<0.95
- ②間歇性跛行症状を有する。
- ③年齢:20歳~85歳。
- ④除外基準に抵触しない患者。
- ⑤本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者。

## 除外基準

- ①出血または出血傾向のある患者(血友病、毛細血管脆弱、消化性潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等)
- ②各薬剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ③妊婦又は妊娠している可能性のある者
- ④重症虚血肢(Fontaine III度、IV度)
- ⑤登録前6カ月以内に血行再建術の既往のある患者
- ⑥血液透析施行中の患者
- ⑦その他、研究担当医が本試験の対象として不相当と判断した患者。
- ⑧特殊疾患(バージャー病、膠原病、血管炎疾患)は除外する。

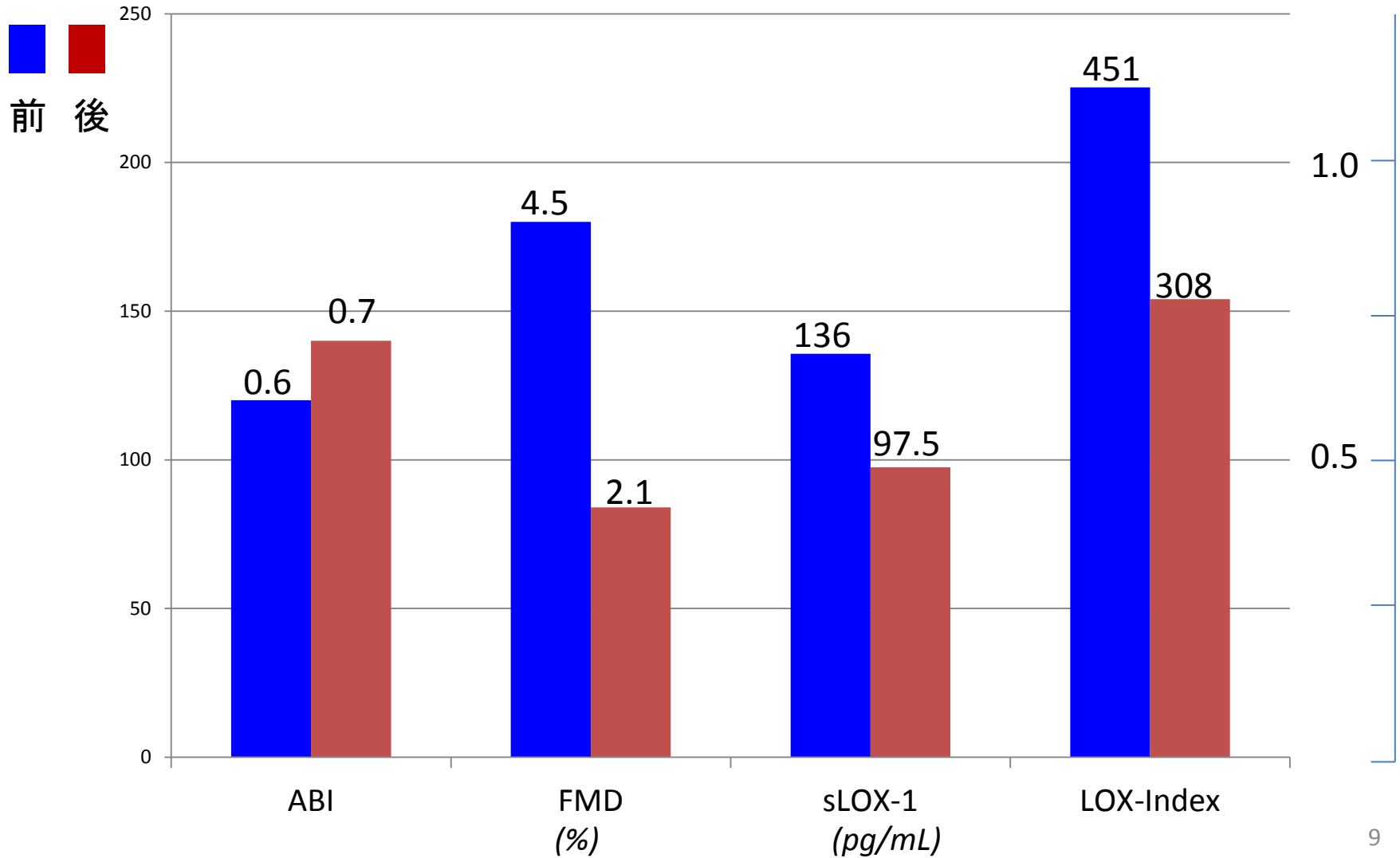
# 結果1

前 後





# 結果2



# 考察

一般的に高血圧、脂質異常、糖尿病、さらには肥満、喫煙、過剰塩分摂取などにより、血管内皮障害がすすむといわれている。<sup>13-19)</sup>

## ● 臨床応用されている内皮機能検査方法

flow-mediated vasodilatation (FMD) は上肢の虚血反応性充血後の血管径の変化で血管内皮細胞機能異常を評価する方法であり、導管血管レベルでの血管内皮機能を反映する。<sup>20)</sup>

収縮期圧よりも高い圧で一定時間駆血した後に解放すると、前腕血流が著明に増加する。その結果、血管内皮細胞からNOをはじめとするさまざまな生理活性物質が放出され上腕動脈が拡張する(内皮依存性血管拡張反応)。

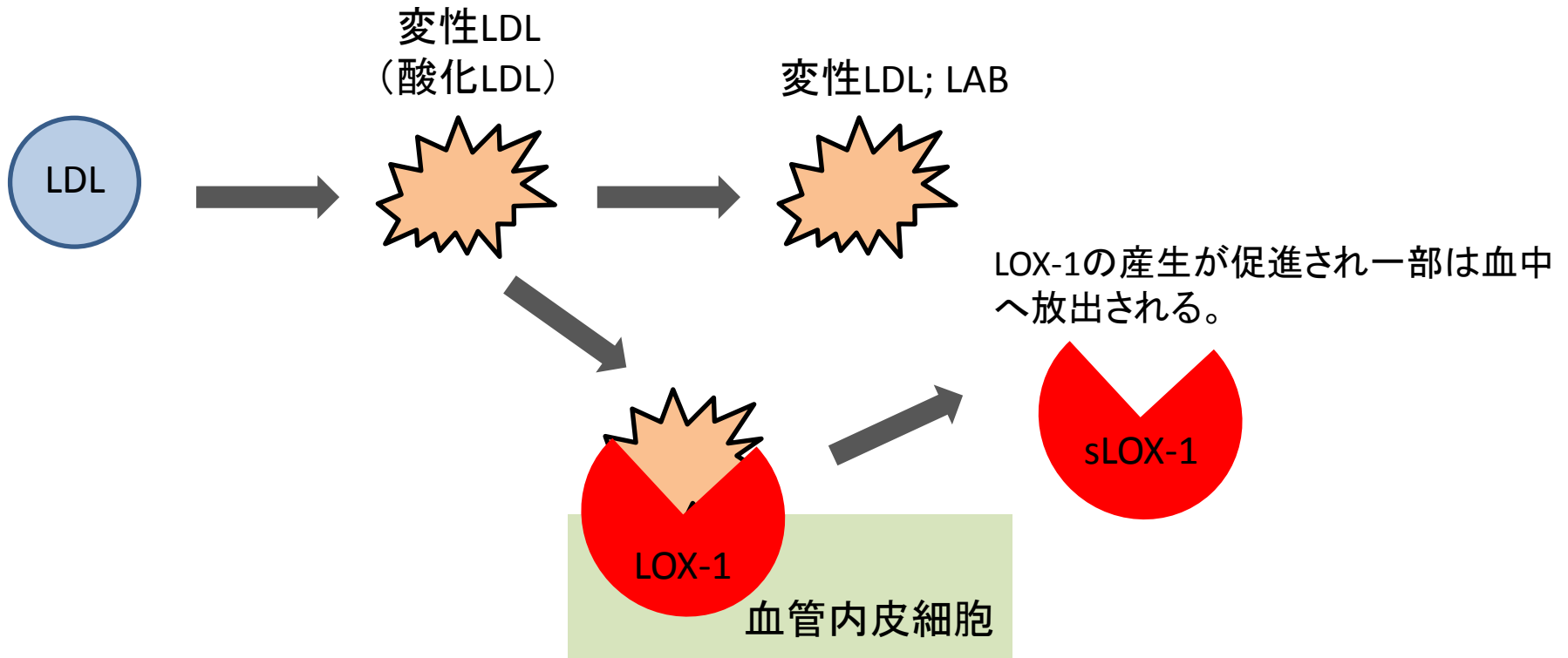
この血管径の変化率(%FMD)をもって血管内皮機能の指標にしている。

通常、前腕血流量は駆血解除後5~10秒程度で最大値を示し、前腕血管径はそれに遅れて駆血解除45~60秒後に最大値となる。<sup>21)</sup>

- **sLOX-1、LOX-Indexについて**

- レクチン様酸化LDL受容体(LOX-1)は主に血管内皮細胞上に存在し、酸化-LDLと結合して動脈硬化の病態生理に関与している。<sup>9)</sup>
- soluble Lox-1(sLox-1)は、血管内皮から切り離された可溶化Lox-1である。
- LOX-Index: [sLOX-1] × [LAB]、リスク評価指標である。<sup>22)</sup>
- 血管内皮に障害→Lox-1産生が促進されて  
→その一部が血液中に可溶化Lox-1が放出される。
- LOX-1 ligand containing ApoB (LAB) (変性LDL)はLOX-1と結合する変性LDLの総称である。

# Fig. 1: LOX-Indexと動脈硬化のメカニズム(仮説)



そのメカニズムは図の如くLDLが活性酸素により酸化され酸化-LDLとなりこの一部が血管内皮のLOX-1と結合しこのとき酸化-LDLを認識しLOX-1の産生促進し、一部は切離されてsLOX-1となり血液中に移動する (Fig. 1)

Nkmedico 案内より改。Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. Nature. 1997 6;386(6620):73-7.

- 本研究で、5例ABI上昇し、FMD%は低下か変化ない傾向にあった。
- 薬剤による、跛行・ABI数値の改善は得られていた。
- EPA投与により採血EPAは上昇していた。
- LOX-Indexは低下傾向にあった。が、LOX-IとFMD%の関連は明らかにされなかった。
- sLox-1、LOX-Indexが治療改善により変化することが示唆された。が、症状改善に準じて、sLOX-1、LOX-Indexがどのように変化(低下)するのか明らかな所まで評価は出来なかった。

# 結語

- 従来の検査法 (ABI) や血管拡張反応 (FMD) と血液学的検査値 (sLOX-1、LAB、LOX-Index) を対比させて、ASO の早期症状診断ならびに ASO 程度の判定が可能となるか検討した。
- 血液学的検査値 (sLOX-1、LAB、LOX-Index) の変化し、改善傾向になることが示唆されたが、することは解ったが、FMD との相関は得られなかった。
- 今後、症例を蓄積しさらに評価検討が必要である。

# 文献

1. Bhatt DL, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2006 11;295(2):180-9.
2. Wattanakit K, et al. Cardiovascular risk among adults with chronic kidney disease, with or without prior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2006 19;48(6):1183-9.
3. 厚生労働省癌研究助成金「地域癌登録精度向上と活用に関する研究」平成16年度報告書
4. 対馬信子. 循環器病研究の進歩. 1991, 12(1);26-36.
5. Kobayashi M, et al. Causes of late mortality in patients with disabling intermittent claudication. Jpn Circ J. 2000;64(12):925-7.
6. Kumakura H, et al. Survival rate and long-term results of treatments in patients with peripheral arterial disease-Endovascular treatment, bypass surgery and medical treatment-. J Jpn Coll Angiol. 2006. 46;565-570.
7. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med. 2001 24;344(21):1608-21. Review.
8. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline) A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
9. Uchida K, et al. Associations of atherosclerotic risk factors with oxidized low-density lipoprotein evaluated by LOX-1 ligand activity in healthy men. Clin Chim Acta. 2011 17;412(17-18):1643-7.
10. Kume N, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 predicts prognosis after acute coronary syndrome--a pilot study. Circ J. 2010;74(7):1399-404.
11. 沢村達也. 血管内皮細胞に発現する酸化LDL受容体LOX-1. 生化学 74:365-376, 2002.

12. Fukui M, et al. LOX-1 is a novel marker for peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2013;62(7):935-8.
13. Higashi Y, et al: Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects- role of endothelium derived nitric oxide-. *Circulation*. 1999;100:1194-1202.
14. Steinberg HO, et al: Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation*. 1997;96:3287-3293.
15. Celermajer DS, et al. Cigarette smoking is associated with does-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88:2149-2155.
16. Steinberg HO, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*.1996;97:2601-2610.
17. Lieberman EH, et al: Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1994;121:936-941.
18. Sasaki S, et al. A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:302-309.
19. Higashi Y. Peripheral arterial disease and endothelial function. *J Jpn Coll Angiol*. 2010;50:673-679.
20. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ: Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115:1285-1295.
21. Tomiyama H, et al. The relationships of cardiovascular disease risk factors to flow-mediated dilatation in Japanese subjects free of cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 2008;31(11):2019-25.
22. Inoue N, et al. LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin Chem*. 2010;56(4):550-8.
23. Fukui M, et al. LOX-1 is a novel marker for peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2013;62(7):935-8.
24. Okamura T, et al. ERA JUMP Study Group. LOX-1 ligands containing apolipoprotein B and carotid intima-media thickness in middle-aged community-dwelling US Caucasian and Japanese men. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):240-5.