

主論文の要旨

Association of cardiorespiratory fitness with characteristics of coronary plaque: Assessment using integrated backscatter intravascular ultrasound and optical coherence tomography

〔 心肺機能と冠動脈プラーク性状の相関：後方散乱解析型
血管内超音波法及び光干渉断層法を用いた解析 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 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)

吉川 大治

【緒言】

心肺機能(cardiorespiratory fitness: CRF)は高血圧症、脂質代謝異常、糖尿病などの危険因子よりも強力に心血管事故を予測する。CRFの改善は冠動脈疾患発症を予防し、予後を改善することが知られている。しかしながら、何故 CRF と冠動脈疾患発症が相関するかに関しては十分に解明されていない。

冠動脈プラークの破綻が急性冠症候群発症機序の一つである。破綻リスクの高い冠動脈不安定プラークは脂質性成分に富み、薄い線維性被膜を有することが多い。後方散乱解析型血管内超音波法 (integrated backscatter intravascular ultrasound: IB-IVUS) による冠動脈プラークの成分評価は組織学的所見と高い相関を示す。光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT)は高い解像度(10 μ m)により線維性被膜厚測定が可能である。今回我々は、高 CRF 患者が有する冠動脈プラークの方が低 CRF 患者と比較して脂質性成分が少なく、線維性被膜が厚いと仮説をたて IB-IVUS 及び OCT を用いて検証した。

【対象及び方法】

2009年11月より2010年3月の間に名古屋大学医学部附属病院において待機的経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)を施行した連続症例を対象とした。安定型狭心症であり、PCI施行前に9ヵ月間以上スタチンによる内服加療が行われている患者が登録された。80歳以上、悪性腫瘍、リウマチ、透析、慢性心不全、重症弁膜症、6ヶ月以内の急性冠症候群、アスピリン禁忌、運動禁忌症例は除外された。

PCI治療適応のない軽度から中等度狭窄の未治療冠動脈プラークであり、PCI治療部位より15mm以上離れているものを解析対象とした。解析対象となる冠動脈プラークが複数存在する場合、より近位部のものを対象とした。PCI施行直前に対象冠動脈プラークに対してIVUS, IB-IVUS, OCTを施行した。

IVUSはBoston Scientific社(Massachusetts, USA)のClear Viewを用いた。ガイドラインに準じて解析が行われ、血管断面1mm毎の血管面積、血管内腔面積を測定し積分法により血管容積、血管内腔容積を算出した。プラーク量は(血管容積-血管内腔容積)/血管容積 \times 100(%)と定義した。

IB-IVUSはYD社(Nara, Japan)の解析用ソフトウェアにより解析された。超音波の後方散乱波を測定し、-49dB, -35dB, -29dBを閾値とし測定値により冠動脈プラーク成分が脂質性(青)、線維性(黄および緑)、石灰化(赤)、とカラーマッピングされた。血管断面1mm毎に脂質性成分面積、線維性成分面積、石灰化成分面積が測定され積分法により脂質性成分容積、線維性成分容積、石灰化成分容積を算出した。それぞれの成分量は成分容積/(血管容積-血管内腔容積) \times 100(%)と定義した。

OCTはSt. Jude Medical社(Minnesota, USA)のImageWireを用いて血管閉塞法により施行した。減衰を伴い低輝度に描出される冠動脈プラークを脂質性プラークと定義し、その線維性被膜の中で最も薄い個所の線維性被膜厚を解析対象とした。

CRF を測定するため PCI 終了後 2 週間から 1 ヶ月の間で心肺運動負荷試験検査 (CPX) が施行された。β 遮断薬服用患者は検査施行 2 日前より服用中止とした。負荷は心拍および血圧監視下に自転車エルゴメーターを使用し連続的多段階負荷法で行われた。Viasys Healthcare 社 (Washington, USA) の Ergospirometry Oxycon Pro を用いて一呼吸毎の酸素摂取量 (V_{O_2})、炭酸ガス排出量 (V_{CO_2})、分時換気量 (VE) を測定した。最大酸素摂取量 (Peak V_{O_2}) は負荷終了直前 30 秒の平均 V_{O_2} と定義した。CRF の指標として年齢、性別、体重より算出される予測 Peak V_{O_2} に対する測定された Peak V_{O_2} の達成率 (%PPeak V_{O_2}) を用いた。

全ての統計解析は SPSS 社 (IL, USA) の SPSS ver.18 を用いた。連続変数は平均±標準偏差で示してあり、2 群間比較は Student unpaired t 検定により行われた。非正規分布の場合は Mann Whitney U 検定を用いた。名義変数は数 (%) で示してあり、2 群間比較は chi-square 検定または Fisher exact 検定を用いた。%PPeak V_{O_2} および各変数と冠動脈プラーク成分量、線維性被膜厚の相関は単回帰分析により検討し、 $p < 0.1$ を示した変数を重回帰分析し独立した予測因子を検証した。

【結果】

基準を満たした 88 患者の内、4 患者において高度血管石灰化のため IVUS または OCT カテーテルを適切な部位に留置出来ず、7 患者に対象となる冠動脈プラークを認めず除外した。77 患者、77 冠動脈プラークを対象に解析が行われた。得られた %PPeak V_{O_2} の高位 3 分位である 82% をカットオフ値とし、患者を高 CRF 群 (Group I, $n=26$) と低 CRF 群 (Group II, $n=51$) に分け各臨床指標を比較検討した。各群代表症例を Figure 1 に示す。患者背景を Table 1 に示す。Group II と比較すると Group I において血行再建既往が有意に少なく (15% vs. 59%, $p=0.001$)、血中 HDL コレステロール値が有意に高かった ($53.9 \pm 17.4 \text{ mg/dl}$ vs. $44.5 \pm 10.3 \text{ mg/dl}$, $p=0.016$)。β 遮断薬内服の割合が Group I の方が有意に低かった (8% vs. 37%, $p=0.006$)。Table 2 に各群の定量的冠動脈造影、IVUS, IB-IVUS, OCT の解析結果を示す。両群の解析冠動脈プラーク量に有意差を認めなかった ($p=0.466$) が、Group I の解析冠動脈プラークにおいて脂質性成分量が有意に少なく、線維性成分量が有意に多かった ($32 \pm 11\%$ vs. $45 \pm 11\%$, $p < 0.001$ and $58 \pm 8\%$ vs. $50 \pm 9\%$, $p < 0.001$)。解析した 77 冠動脈プラークのうち、59 冠動脈プラークに線維性被膜を認めた。その割合は Group I の方が有意に少なかった (50% vs. 90%, $p < 0.001$)。線維性被膜厚は Group I の方が有意に厚かった ($177.7 \pm 20.9 \mu\text{m}$ vs. $143.7 \pm 36.9 \mu\text{m}$, $p < 0.001$)。Group I において %PPeak V_{O_2} は有意に高値であり ($100 \pm 18\%$ vs. $62 \pm 12\%$, $p < 0.001$)、VE/ V_{CO_2} slope は有意に低値であった (28.6 ± 3.9 vs. 32.0 ± 6.1 , $p=0.005$) (Table 3)。単回帰分析の結果 %PPeak V_{O_2} は脂質性成分量と有意な逆相関を示し ($r=-0.429$, $p < 0.001$)、線維性成分量および線維性被膜厚と有意な正相関を認めた ($r=0.376$, $p=0.001$ および $r=0.370$, $p=0.004$)。血中 HDL コレステロール値が脂質性成分量と有意な逆相関を認めた ($r=-0.239$, $p=0.036$) (Table 4)。重回帰分析の結果、%PPeak V_{O_2} は冠動脈プラーク脂質性成分量、線維性成分量、線

維性被膜厚の有意かつ独立した予測因子であった ($\beta=-0.418$, $p=0.001$, $\beta=0.361$, $p=0.006$, $\beta=0.339$, $p=0.008$) (Table 5)。

【考察】

高 CRF 患者は低 CRF 患者と比較して心血管事故が少ないことが知られているが、その機序に関しては不明な点が多い。冠動脈不安定プラークにおいては脂質性成分が多く、線維性被膜が厚いことが知られている。今回の検証においては低 CRF 群と比較して高 CRF 群では冠動脈プラークの脂質性成分が有意に少なく、線維性被膜が有意に厚かった。冠動脈不安定プラークの破綻は、その 80%が PCI 適応とならない軽度から中等度狭窄部位から生じている。さらに冠動脈不安定プラークの破綻は冠動脈近位部に生じやすいことも報告されている。これらの知見に基づいて我々は高度狭窄部ではなく軽度から中等度狭窄を伴い、可能な限り近位部に存在する冠動脈プラークを解析対象とした。今回の結果は高 CRF 患者において心血管事故発症が少ない理由の一つと考えられた。

Peak Vo_2 は CRF の正確かつ再現性の高い指標である。今回我々は年齢、性別、体重で補正された %PPeak Vo_2 を CRF の指標として用い患者を 2 群にわけた。両群間において、慢性疾患既往や心機能に有意差を認めなかったが運動中の VE/Vco_2 slope は低 CRF 群で有意に高かった。脆弱な末梢骨格筋が運動中に代謝産物増加を引き起こし、ergo 受容体が活性化し換気異常を生じせしめ、結果 VE/Vco_2 slope が高値となるとする仮説がある。今回の患者群においても日常生活における低活動や運動不足による脆弱な末梢骨格筋が低 CRF の原因の一つとして考えられた。

抗動脈硬化作用を有する HDL コレステロールは冠動脈プラークの脂質性成分量の有意な予測因子であり、炎症マーカーである血中 C 反応性タンパクレベルは線維性被膜厚の有意な予測因子であった。重回帰分析の結果、%PPeak Vo_2 はこれらの予測因子とは独立した冠動脈プラークの脂質性成分量、線維性成分量及び線維性被膜厚の予測因子であった。

【結論】

高 CRF 患者は低 CRF 患者と比較して、冠動脈プラークの脂質性成分は有意に少なく、線維性成分は有意に多く、線維性被膜厚は有意に厚かった。これらの知見は高 CRF 患者において心血管イベントが少ない機序の一つを示唆している。