

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	循環病態科学領域循環病態内科学教育研究分野 氏名 相馬 宇伸
<p>(論文題目)</p> <p>Serial longitudinal changes of coronary calcified plaques with clear outer borders under intensive lipid management: insights from optical coherence tomography (脂質強化療法下における境界明瞭な冠動脈石灰化プラークの経時的変化：光干渉断層法による検討)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>冠動脈石灰化は進行した動脈硬化の最終段階であり、石灰化を伴う冠動脈病変に対する経皮的冠動脈インターベンション(PCI)は臨床転帰が不良である。一方で、スタチンによる脂質管理は冠動脈粥腫の石灰化を促進することによって脆弱なプラークを安定化させることが報告されている。画像診断法としては光干渉断層法(OCT)が冠動脈石灰化を検出する分解能が高く、石灰化の評価と定量化に優れるが、OCTによる冠動脈石灰化の連続変化に関するデータはまだ限られている。本研究の目的は、OCT画像を用いて、脂質強化療法施行下における冠動脈石灰化の連続的な変化を評価することである。</p> <p>方法：</p> <p>2015年1月から2022年9月までに弘前大学医学部附属病院でPCIを受け、PCI手技時(ベースライン)と慢性期にOCTで連続撮影が行われた58例を登録し後ろ向きに検討した。ベースラインのOCT画像で非責任病変に境界明瞭な石灰化プラークがあることが確認できた31例を最終的に解析した。PCI施行時と慢性期に石灰化プラークを同定し、経時的変化を評価した。カルシウム面積、角度、縦方向の長さ、体積などのカルシウムパラメータを評価した。観察間隔の中央値は287日であった。</p> <p>結果：</p> <p>平均年齢は63±10歳で29例(94%)が男性であった。全例が急性期退院時から慢性期までスタチンによる脂質低下療法を受けた。29例(94%)が低比重リポ蛋白(LDL)コレステロール値<100 mg/dLを達成し、17例(55%)がLDLコレステロール<70 mg/dLを達成していた。</p> <p>31人の患者から合計33個の石灰化プラークを同定し評価した。カルシウムパラメータは有意に変化しており、カルシウム体積はベースライン時と比較して慢性期で有意に増加した[2.6 (1.3-5.1) vs. 1.8 (0.7-4.3) mm³, p < 0.05]。28例(90%)で慢性期のカルシウム体積がPCI施行時より増加しており、全患者におけるカルシウム体積増加率の中央値は27.4%であった。カルシウム体積増加に関わる臨床的予測因子を解明するため、カルシウム体積増加率の中央値以上(≥27.4%)の急速進行群(RP群)と中央値未満(<27.4%)の非急速進行群(非RP群)の2群に分けた。RP群では糖尿病が多く、追跡期間も長かった。多変量解析により、糖尿病はカルシウム体積の急速進行の独立した予測因子であった(オッズ比：21.2、95%信頼区間：1.1-414.9、p<0.05)。</p> <p>糖尿病の有無によりカルシウムパラメータを評価したところ、糖尿病患者の石灰化病変のカルシウム面積や体積の変化量は、非糖尿病患者と比較して有意に増大していた。</p> <p>考察：</p> <p>OCT画像を用いて評価したカルシウム体積は、PCI後に脂質強化療法を行った患者の90%で増加していることが示された。さらに、糖尿病は冠動脈石灰化を急速に進行させる独立した予測因子であった。</p>	

OCTは10~20 μm の高分解能であるため、血管内超音波(IVUS)よりも正確に石灰化の面積や体積を評価するのに有用である。しかし、石灰化の中には、厚さのために強い減衰を示すものや、脂質含量の多いものでは外側の境界が不明瞭となり、評価・比較が困難となる。したがって、本研究では、冠動脈石灰化の経時的変化を正確に評価するため、外縁が明瞭で測定可能な石灰化プラークに着目し、解析を行った。

最近の研究では、スタチンがアテローム性動脈硬化性病変の石灰化プラーク成分の経時的な進行と関連することが報告されている。スタチンがマクロファージに作用して、プラークの炎症に対する治癒過程を促進し、石灰化を増大させる可能性が考えられている。本研究では、スタチンによる脂質強化療法が施行された中で90%の患者で冠動脈石灰化が増加しており、最近の研究とも一致している。

糖尿病患者において、フリーラジカルの蓄積は高度糖化最終生成物(AGEs)を含む一連の細胞経路を活性化する可能性があり、複数のメカニズムを通じて石灰化を促進する。酸化ストレスやマクロファージによる炎症性サイトカインの分泌も石灰化に影響する。したがって、脂質強化療法を受けている糖尿病患者における冠動脈石灰化は、スタチンによる動脈硬化の安定化に加えて、糖尿病による酸化ストレスと炎症の亢進に起因している可能性がある。

本研究は、OCT検査を受けるため腎機能が保持されている患者が多く、心不全症状もなかった。患者の半数は急性冠症候群発症後であり、その他の患者は安定狭心症であった。選択バイアスを排除することは難しく、今後さらなる大規模な研究での検討を要する。

結語：脂質強化療法施行下においても、比較的短期間で冠動脈石灰化の進行がOCTで観察された。糖尿病は冠動脈石灰化進行の独立した予測因子であった。