

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17991

研究課題名(和文)透析患者の低栄養状態が冠動脈ステント留置後の責任・非責任病変に及ぼす影響

研究課題名(英文)The effect of malnutrition on culprit and non-culprit lesions after coronary stenting in patients on hemodialysis

研究代表者

村岡 秀崇 (MURAOKA, YOSHITAKA)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：80749317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間内に41名が登録され、低栄養群は16症例(39%)であった。臨床背景・検査所見は両群で有意差は認めなかった。定量的冠動脈造影では、責任病変・非責任病変ともに有意差は認めず。

FD-OCTによるプラーク組織性状評価では、石灰化プラークの割合や成分が低栄養群で高かった。

中間期では、責任病変の新生内膜炎は新生動脈硬化(石灰化)の割合が低栄養群で高かった。非責任病変では、石灰化プラークの割合や成分が低栄養群で有意に高かった。多変量解析では、石灰化プラークの変化を予測する因子として「GNRIでの低栄養」が挙げられた。中間期・慢性期の心血管イベントには2群間で有意な差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

透析患者にて低栄養状態が動脈硬化進展に関連があるという仮説を立て、冠動脈画像診断装置である光干渉断層法(FD-OCT)を用いて、栄養状態と冠動脈プラークとの関連を調べた。同様の研究はこれまでに報告がないことから本研究の学術的意義は高いものと考えた。

低栄養群において、ステント留置時に責任病変・非責任病変ともに石灰化プラークを多く認めた。中間期までの解析に留まったが、責任病変の新生内膜炎は新生動脈硬化(石灰化)の割合が高かった。非責任病変では、石灰化プラークの割合や成分が有意に高かった。多変量解析では、石灰化プラークの変化を予測する因子として「GNRIでの低栄養」が挙げられた。

研究成果の概要(英文)：This study included 41 patients, who were divided into two groups (malnutrition 16, non-malnutrition 25). There were no significant differences in baseline clinical characteristics between both groups. In malnutrition group, plaque characterization using FD-OCT showed higher rate of calcified plaque in culprit and non-culprit lesions.

In culprit lesions at mid-term follow-up, the rate of neoatherosclerosis (calcification) was comparatively higher in malnutrition group. In non-culprit lesions at mid-term follow-up, the rate of calcified plaque (calcified nodule) was higher, and change in the angle of the calcified plaque was significantly greater in malnutrition group. The significant factors that affected the change in the angle of calcification were malnutrition at GNRI. There were no significant differences in cardiovascular events at mid-term and long-term follow-up between both groups.

研究分野：循環器内科学(冠動脈疾患)

キーワード：低栄養状態 維持透析患者 冠動脈疾患 光干渉断層法 石灰化プラーク

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患に対して薬剤溶出性ステント(DES)が使用可能となり、ステント留置後の治療成績は格段に改善した。しかし、透析患者へのステント留置後の再狭窄率は高く、さらに非責任病変の進行も相まって治療成績はいまだ不良である。心血管イベントが多いことが知られているが、そのメカニズムについては十分に解明されていない。

動脈硬化進展予防にはスタチン製剤を中心とした脂質低下療法が一般的に行われるが、透析患者を対象とした大規模臨床試験では心血管イベント抑制効果が低いことが報告された。透析患者では、蛋白エネルギー栄養障害(低栄養状態)を反映したPEW(protein energy wasting)と呼ばれる概念があり、低栄養・炎症・動脈硬化が強く関連しており、結果的に透析患者の治療成績につながっているのではないかと考えられている。

透析患者において、この低栄養状態が動脈硬化進展に強く関わっているという仮説を立て、冠動脈病変を詳細に評価することができる画像診断装置である光干渉断層法(FD-OCT)を用いて、低栄養状態と冠動脈プラークとの関連を調査する臨床研究の着想に至った。

2. 研究の目的

冠動脈疾患を有する透析患者を対象に、責任病変に対してDESを留置し、留置時・中間期・慢性期の冠動脈造影施行時に責任病変および非責任病変に対してFD-OCTによる定性および定量評価を行う。ステント留置時に低栄養の有無により2群に分け、中間期・慢性期において栄養状態の評価、非責任病変の動脈硬化進行の有無(冠動脈プラークの組織性状の変化や狭窄度の進行など)、ステント内の新生内膜の被覆状況や組織性状、さらには心血管イベントの発症について評価を行う。栄養状態の変化、古典的危険因子、ミネラル・骨代謝を代表とする非古典的因子の管理状況との関連も検討する。

3. 研究の方法

冠動脈形成術(PCI)時点での栄養状態評価に基づき、低栄養群と非低栄養群に分類し、責任病変に対してFD-OCTガイド下にDESを留置する。非責任病変に対してもFD-OCTによる評価を行う。PCI時と中間期(6-8ヶ月後)・慢性期(18-24ヶ月後)に、責任病変および非責任病変において定量的冠動脈造影評価(最小血管径、対象血管径、狭窄度、狭窄長)に加えてFD-OCTによる定性・定量評価を行う。

栄養評価法

- (1)身体測定法: BMI、体重の変化、総体脂肪率、上腕周囲長・上腕三頭筋皮下脂肪厚
- (2)血液検査: 末梢血中総リンパ球数、総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、コリンエステラーゼ、BUN/Cr、nPCR、血中脂質、Ca/Pを中心に測定
- (3)栄養スクリーニングツール: GNRI、CONUT score、SGA(主観的包括的アセスメント)

主要評価項目(プライマリーエンドポイント)

- (1)非責任病変におけるFD-OCTの定性評価(プラーク破裂、血栓、脂質プラーク、線維性被膜厚、薄い線維性被膜を有するプラーク、マクロファージ、マイクロチャネル、コレステロール結晶、石灰化プラーク)の変化
- (2)非責任病変におけるFD-OCTの定量評価(内腔面積、線維性被膜厚)の変化

副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)

- (1)主要心事故(心血管死、非致死的心筋梗塞、再冠血行再建術)の発生率
- (2)責任病変部におけるステント内新生内膜の定性評価
- (3)責任病変におけるステント内新生内膜の定量評価

4. 研究成果

(1) 研究期間内にPCIを施行した64名の透析患者の内、ステント内再狭窄病変・冠動脈バイパス病変・他の画像診断装置を用いて治療を行った症例を除外し、最終的に41名が登録された。栄養状態の指標として、GNRI、CONUT score、Inbody装置を用いた骨格筋指数(SMI)といった複数のパラメータにて検証したが、最終的には汎用性の高いGNRIを用いて低栄養の有無を評価し、低栄養群は16症例(39%)であった。

(2) ステント留置時の解析結果

患者背景は両群で有意な差を認めなかった。検査所見では、Ca/P 値は高くはなく両群で有意差は認めなかった(低栄養群: 42 ± 15 , 非低栄養群: 42 ± 11 , $p=0.93$)。また、LDL-C も 70 台と高くはなく有意差を認めなかった(72 ± 19 vs. 79 ± 36 , $p=0.44$)。その他の検査所見においても両群で有意差は認めなかった。

身体測定(上腕周囲長・上腕三頭筋皮下脂肪厚)、Inbody 装置を用いた骨格筋指数(SMI)・体脂肪率は、低栄養群で有意に低値であった。

対象血管は、責任病変では両群ともに左前下行枝領域が多く、非責任病変では両群ともに部位の偏りはなかった。

定量的冠動脈造影法では、責任病変の径や長さには差はなく、急性期獲得径にも差は認めなかった。非責任病変においても径や長さには有意差は認めなかった。

責任病変(41 病変)の FD-OCT によるプラーク組織性状評価を以下に示す。定性評価では、低栄養群において、びらん(erosion)の割合が高く(59% vs. 21% , $p=0.01$)、石灰化結節(calcified nodule)の割合が高い結果であった(65% vs. 17% , $p<0.01$)。定量評価では、低栄養群において、石灰化プラーク量が多かった(thickness; 1.2 vs. 0.8mm , $p<0.01$, length; 16.3 vs. 5.8mm , $p<0.01$)。さらに、calcified nodule の角度が大きかった(arc; 63.5 vs. 0 , $p<0.01$)。一方で、非低栄養群において脂質プラーク量が多かった(lipid length; 2.3 vs. 5.0mm , $p<0.01$)。なお、非責任病変については、定量評価での連続変化として以下に結果を示す。

(3) 中間期の解析結果

非心臓死・追跡冠動脈造影検査の拒否・冠動脈バイパス術への移行・画像検査施行困難や画像不良といった理由により、解析対象は責任病変 25(11 vs. 15)・非責任病変 39(17 vs. 22)となった。

定量的冠動脈造影法では、責任病変の晩期内腔損失(late lumen loss)は両群で有意な差を認めなかった(0.15 ± 0.5 vs. 0.28 ± 0.4 , $p=0.52$)。非責任病変においても有意な差は認めなかった(0.01 ± 0.3 vs. 0.01 ± 0.6 , $p=0.91$)。

責任病変の新生内膜は、両群ともに主に均一な(homogenous)新生内膜で覆われていた。血栓(27% vs. 0% , $p=0.04$)・石灰化(45% vs. 14% , $p=0.08$)といった新生動脈硬化の割合が低栄養群で高い結果であった。非責任病変では、中間期の時点では脂質や石灰化プラークに有意な差は認めなかった。定量評価での連続変化として見ると、石灰化プラークの角度(14.4 vs. 4.9 , $p<0.01$)および calcified nodule の角度が大きかった(arc; 5.6 vs. 0 , $p=0.05$)。石灰化プラークの角度に着目し、角度が 10 度以上拡大した群をプラーク進行群とし、それを予測する因子として単変量解析にて「GNRI での低栄養」および「血清 P 値」が挙げられた。さらに多変量解析でもこの 2 つの因子が選ばれた。

(4) 慢性期の解析結果

慢性期まで画像追跡ができた症例が 9 例しかなく、統計学的な解析には十分ではないと判断した。数例での検討では、上記のような石灰化プラークの変化の差は明らかではなくなっていた。

追跡できる範囲内では、慢性期までの心血管イベントには両群間で有意な差は認めなかった。

(5) 本研究のまとめ

本研究を通じて、冠動脈疾患を有する透析患者において低栄養状態が冠動脈プラークの進展と関連があることが示された。血清リンと動脈石灰化の関連についてはこれまでに報告があるが、栄養状態と冠動脈石灰化との関連が示せたことは学術的意義が高いのではないと思われる。

但し、慢性期(約 2 年間)までの長期に渡る追跡が困難であった。透析患者を対象とした臨床研究では長期の追跡が難しいことをこれまでも感じていたが、今回もやはり長期追跡が難しいことを痛感した。

本研究の結果より、栄養状態の適切な管理が透析患者の冠動脈疾患の進行の抑制に重要であることが示唆された。今回は前向き観察研究に留まったが、将来的には、栄養状態に介入した臨床研究の施行を検討していくのが良いと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------