

機関番号：35303

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590849

研究課題名 (和文)

冠動脈不安定プラークの破綻予知と安定化治療戦略のためのイメージングシステム開発

研究課題名 (英文) Development of intracoronary imaging system to predict and stabilize unstable coronary plaque

研究代表者

大倉 宏之 (OKURA HIROYUKI)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30425136

研究成果の概要 (和文)：急性冠症候群を来す不安定プラークの破綻予知を行うべく、血管内超音波(IVUS)と光干渉断層法(OCT)を用いた冠動脈プラークの検討を行った。OCT で経時的に線維性被膜が薄くなっていく、すなわち、不安定化する病変では IVUS によって冠動脈の陽性リモデリングが起こっていた。また、線維性被膜が破裂しやすいとされる  $65\mu$  以下になった病変の組織性状は脂質成分が 55%以上を占めていることが明らかになった。

研究成果の概要 (英文)：To investigate plaque characteristics and serial changes in coronary arterial plaque of unstable or vulnerable plaque, intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT) imaging were performed in patient with coronary artery disease. IVUS-derived tissue characterization revealed that predominant plaque component of the thin-cap fibroatheroma was lipid pool. In addition, positive arterial remodeling contributed to progressive thinning of the fibrous cap.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：冠動脈、不安定プラーク、血管内超音波、光干渉断層法

## 1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患はライフスタイルの西洋化に伴い本邦においても増加の一途をたどっている。虚血性心疾患に対する、経皮的冠インターベンション(PCI)の進歩は目覚しく、薬剤溶出ステントの導入により、従来、PCIの最大の弱点であった再狭窄が克服されつつある。しかしながら、薬剤溶出ステントはあくまでも冠動脈狭窄に対する局所治療であるため、狭心症状の改善は得られても、長

期予後の改善効果については限界がある。欧米の薬剤溶出ステントの多施設共同研究によると、本邦で使用可能な薬剤溶出ステントである、Cypher ステントと TAXUS ステント留置後の再狭窄率は 10%以下と報告されており、従来の金属ステントと比較して有意に低率である。一方、薬剤溶出ステント留置後の死亡率や急性心筋梗塞発症率は従来のステント群と比較して差が認められていない。このことは、急性急性心筋梗塞は必ずしも高

度狭窄が進行することによって発症するのではなく、多く（約 70%）の症例では 50% 以下の中等度病変から発症するためである (1)。したがって、現在狭窄は有していなくても将来プラーク破裂を来す可能性のあるプラーク（vulnerable plaque または不安定プラーク）を破裂前に検出し、なんらかの治療介入を行うことができれば、将来の心筋梗塞発症や心臓突然死の予防が可能となるかもしれない。

近年、血管内画像診断法の進歩により、冠動脈造影では評価できなかった冠動脈のプラーク性状診断が可能となってきた。特に血管内超音波法 (IVUS) を用いることによって、急性心筋梗塞や不安定狭心症といったいわゆる、「急性冠症候群」の責任病変の特徴が明らかになってきた。すなわち、急性冠症候群における責任病変においては、冠動脈は陽性リモデリング (positive remodeling) を呈しており (2, 3)、約 15-66% の症例においてプラーク破裂の所見が認められる (4, 5)。これは、従来の病理組織学的検討によく一致する。冠動脈 3 枝を血管内超音波で検討した結果、プラーク破裂は急性冠症候群症例においては、責任病変のみならず非責任病変においても同時多発性に認める場合があるとの報告もある (5, 6, 7)。

一方、未破裂の不安定プラークでは病理組織学的には脂質コアの存在と、それを覆う「薄い」線維性被膜がその特徴とされるが (8)、現在の血管内超音波法における解像度 (100  $\mu$ ) では通常 65  $\mu$  以下とされる、「薄い」線維性被膜の描出は困難である。そのため、急性冠症候群における「未破裂」不安定プラークの頻度とその自然歴に関する検討はいまだなされていないのが現状である。近年、超音波 RF 信号解析による integrated backscatter を用いた組織性状診断 (IB-IVUS) により、従来の白黒画像に比してより客観的かつ正確に冠動脈壁の組織性状診断が可能となってきた (9)。

さらに、新しい血管内画像診断法の一つとして開発されたものの一つに、光干渉断層計 (optical coherence tomography 以下 OCT) がある (10, 11, 12)。OCT は超音波の代わりに近赤外光を用いて冠動脈の断層像を描出するものであり、その解像度は約 10  $\mu$  と IVUS の約 10 倍であるため、65  $\mu$  以下の「薄い」線維性被膜の描出も可能であることが我々の検討により明らかとなった (13)。OCT では、距離分解能が血管内超音波法に劣るため、血管全体の観察が困難である。そこで、OCT と IB-IVUS を組み合わせることによって、冠動脈リモデリングの評価と脂質コアの検出、さらには「薄い」線維性被膜の検出が同時に可能となり (14)、その結果、「未破裂」の不安定プラ

ークを生体内で診断することが可能であると予想される。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は OCT と超音波組織性状診断を用いた血管内超音波法、IB-IVUS を用いることによって、虚血性心疾患症例における不安定プラークの検出を試み、その頻度、冠動脈における好発部位ならびに自然歴を明らかにすることである。さらに経時的に不安定プラークを観察することによって、スタチンやアスピリン等の薬物投与が不安定プラークの安定化に寄与しているか否かについても同時に検討する予定である。

本研究には 2 つの独創的な点がある。第一に、生体内における未破裂不安定プラークの診断はいまだなされていないため、本研究により初めてその診断が可能であるという点である。もう一点は、不安定プラークの自然経過やスタチンやアスピリンによる効果を明らかにすることにより、今後、治療介入の検討が可能となる点である。

本研究により予想される結果は、以下の通りである。

まず第一に、虚血性心疾患例における不安定プラークの頻度が明らかとなる。従来の虚血性心疾患におけるプラーク破裂の頻度からその頻度は、30%以上であろうと予測される。また、その分布は、急性冠症候群の好発部位から想像するに、冠動脈の近位部 5cm に集積していることが予測される。第二に、不安定プラークの自然歴が明らかになる。第三に、スタチン等の薬剤投与がプラークの安定化すなわち脂質コアの縮小と線維性被膜の肥厚をもたらすか否かが明らかとなる。

これらの結果の持つ意義としては、これまではすでに急性冠症候群を起こした症例の検討しか出来ていなかった不安定プラークの検出が、未破裂の段階で生体内で可能となる点である。これは、いわゆる”vulnerable patients”を診断する上で大変意義深いと考えられる。さらに、これらの不安定プラークを IVUS と OCT でフォローアップすることによって、薬物治療によるプラークの安定化が確認できれば、今後 IVUS と OCT を用いて新たな薬剤の不安定プラーク安定化作用を無作為ランダム化試験で検討できると考えられる。

## 【参考文献】

- (1).Falk E et al. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671
- (2).Kaji S et al. Compensatory enlargement of the coronary artery in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000; 85(9): 1139-41.
- (3).Okura H, et al. Impact of arterial remodeling and plaque rupture on target and non-target lesion revascularization following stent Implantation in patients with acute coronary syndrome: an

intravascular ultrasound study. Heart 2007; 93(10):1219-25.

(4).Kotani J et al. Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. Circulation. 2003;107(23):2889-93.

(5).Hong MK, et al. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. Circulation. 2004;110:928-33.

(6).Rioufol G, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. Circulation. 2002 ;106:804-8.

(7).Okura H, et al. Baseline and Follow-Up Three-Vessel Intravascular Ultrasound Evaluation of Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome. American Heart Association 2005

(8).Virmani R et al. Lessons from sudden coronary death. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.2000;20:1262.

(9). Kawasaki M et al. In Vivo Quantitative Tissue Characterization of Human Coronary Arterial Plaques by Use of Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound and Comparison with Angioscopic Findings. Circulation. 2002; 105: 2487-2492.

(10).Kume T et al. Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. Circ J. 2005;903-7.

(11).Kume T et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. Am J Cardiol. 2006; 97(8): 1172-5.

(12).Kume T et al. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. Am J Cardiol. 2006; 97(12): 1713-7.

(13).Kume T et al. Measurement of the Thickness of the Fibrous Cap by Optical Coherence Tomography Am Heart J. 2006;152(4):755.e1-4.

(14). Kume T, Okura H et al. Relationship between coronary remodeling and plaque characterization in patients without clinical evidence of coronary artery disease. Atherosclerosis 2007

### 3. 研究の方法

【対象と方法】：患者登録（川元・根石）

(1). 研究対象：研究対象は、虚血性心疾患（急性心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症）症例10例を対象とする。除外基準としては、心筋梗塞の既往、異型狭心症、慢性完全閉塞病変の存在、経皮的冠インターベンションや冠動脈バイパス術の既往例、心原性ショックもしくは血行動態が不安定な症例、消化管出血の存在、冠インターベンションや冠動脈バイパス術が不適当な症例、高度の腎不全、余命6ヶ月以内の症例とする。

(2). 心臓カテーテル検査、冠インターベンション（大倉・川元・根石）

心臓カテーテル検査ならびに、冠インターベンションは標準的方法により行う。インフォームドコンセントを得た後に、心臓カテーテル検査に引き続き、血管内超音波法により冠動脈の断層画像を収集する。血管内超音波カテーテルはAtlantis pro2 plus™(ボストンサイエンティフィック社製, CA, USA)を使用する。超音波画像診断装置はGalaxy2(同社)を使用する。血管内カテーテル画像は0.5mm/秒で自動プルバック装置により牽引する。記録された画像はデジタル信号で記録され、後の解析に備える。IB-IVUS画像処理システムYFK0-1100(ワイディ社製)により画像を記録する。これらの取り込んだ画像は後のオフライン解析に備える。

引き続き、冠インターベンション(ステント留置術)を行い、良好な結果が得られた後に再度、血管内超音波法により画像収集を行う。ステント部位に加えて、狭窄度50%以下の、非有意狭窄部位においても画像を記録する。

(3). 血管内超音波法記録（大倉・川元・根石）

血管内超音波法は市販の血管内超音波カテーテル(ボストンサイエンティフィック社製)を用いて行う。冠動脈造影検査に引き続き、冠動脈内にニトログリセリンまたは硝酸イソソルビド注入後、冠動脈内に挿入しプルバック記録を行う(0.5mm/sec)。

責任血管の記録を行った後、冠インターベンション治療を行う。治療後に再び血管内超音波を行う。責任血管の治療が終了した後に、非責任血管に対して同様の手順で血管内超音波画像を記録する。

(4). 光干渉断層計 optical coherence tomography OCTの記録（大倉・川元・根石）

OCTはLightLab社製の装置を用いて行う。血管内超音波法と同様に責任血管の治療前後に記録を行った後に、非責任血管においてプルバック記録(1.0mm/sec)を行う。

(5). 検査後の内服治療（大倉・吉田）

検査後はステント留置施行後の通常の内服治療すなわち、アスピリン100mgとチクロピジン200mg内服を最低1ヶ月間継続する。薬剤溶

出ステント使用例においてはCypher stentでは最低3ヶ月間、TAXUS stent (認可後使用)では最低6ヶ月間継続する。

(6). 不安定プラークの診断方法 (大倉・吉田)

不安定プラークは血管内超音波法と OCT により、1). 陽性リモデリング 2). 脂質コアとその表面を覆う  $65\mu$  以下の薄い繊維性皮膜の存在により診断する。陽性リモデリングは血管内超音波により病変部の血管断面積が対照部位の血管断面積より大なる場合に、陽性リモデリングと診断する。脂質コアは IB-IVUS により紺色の部分 (IB-IVUS 上は lipid pool と表示)として診断される。また、OCT では境界が不明瞭な低信号域として認識診断される。

研究計画・方法 (つづき)

【臨床フォローアップ (大倉・川元・根石・吉田)】

対象例は1ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後に臨床フォローアップ (死亡、急性心筋梗塞、再血行再建、新規病変に対する血行再建の有無)をカルテ記録または電話インタビューにより確認する。

【冠動脈造影、血管内超音波、OCTフォローアップ (大倉・川元・根石)】

対象例は6ヵ月後および12ヵ月後に冠動脈造影によるフォローアップを行う。12ヵ月後の冠動脈造影施行時に血管内超音波と OCT のフォローアップを行う。

本研究は人を対象とした臨床研究であるため、院内の倫理委員会の承認を得た上で行うこととする。また、研究参加に際しては十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た上で行う。

【データ解析 (大倉・川元・根石)】

(1). 定量的冠動脈造影法 (根石) : 冠動脈対照血管径、径狭窄度、最小血管径を計測する。

(2). 血管内超音波法一定量的検討— (大倉・吉田) :

冠動脈病変の血管断面積、内腔断面積、プラーク断面積を計測し、これらを積算して容積を算出する。三次元定量解析装置は echoPlaque™を用いる。これらの解析は試験開始時に行い、6ヵ月後フォローアップ時に再検する。

(3). 血管内超音波法一定性的検討— (大倉・吉田) :

IB-IVUS画像処理システムにより収集した超音波画像は同装置でオフライン解析を行い、プラークの組織性状診断を行う。脂質コアの有無とその断面積 ( $\text{mm}^2$ )、プラーク+中膜断面積に占める脂質コアの割合 (%)につき計測する。

(4). OCT解析 (大倉・川元) :

OCT画像は血管内超音波画像解析と同様にオフラインで脂質コアの有無、その断面積

( $\text{mm}^2$ )、割合 (%)についてそれぞれ計測する。線維性被膜の部位については、最も薄い部分の厚さを計測する。

以上の画像解析により、冠動脈プラークに脂質コアを有しかつ線維性被膜が  $65\mu$  以下のものを不安定プラークと診断する。

【検討項目】

(1). 虚血性心疾患において、不安定プラークの頻度を検討する。

(2). 冠動脈における不安定プラークの分布について各冠動脈の入口部からの距離で検討する。

(3). 血管内超音波法とOCTにより診断した不安定プラークの自然歴を明らかにする

(4). 経時的に不安定プラークを観察することによって、不安定プラークの進行、安定化と薬剤や危険因子との関連について検討する。

【研究に際して予想される問題点と対処】

本研究遂行に際して、予想される問題点としては以下の点があげられる。

(1). 不安定プラークの頻度が少ない場合、十分な検討が行い得ない可能性がある。その場合は、対象例を急性心筋梗塞例や不安定狭心症例といったより不安定プラークの頻度が高いと予想される例に限定して、検討を行うか、対象症例数を増加して検討を続けることにより対処する。

(2). 同じく薬剤投与の影響については、全例でスタチンを投与していた場合に、スタチンの影響を検討できない可能性がある。その場合は、投与量や LDL コレステロール値、高感度 CRP とプラーク安定化との関連を検討することによって脂質低下や抗炎症作用のプラーク安定化に及ぼす意義について解析を行う。

平成21年度

平成20年度と同じ内容で研究を続行する。本臨床研究は3年間の研究期間を要する。対象と方法、予想される問題点と対処は平成20年度と同じである。

平成22年度

平成20年度と同じ内容で研究を続行する。本臨床研究は3年間の研究期間を要する。対象と方法、予想される問題点と対処は平成20年度と同じである。

4. 研究成果

(1). 冠動脈の不安定化過程の観察

虚血性心疾患患者を対象に冠動脈を血管内超音波法 (IVUS) と光干渉断層計 (OCT) によって経時的に観察し、冠動脈の不安定化の過程を検討した。対象は36例の虚血性心疾患例の108冠動脈である。これらから58の冠動脈線維粥腫を選択し、IVUSにより外弾性膜断面積、プラーク+中膜断面積、内腔断面積、リモデリングインデックスを、OCTにより線維性被膜の厚みをそれぞれ計測した。

6ヶ月後にこれらの病変に対して、IVUS、OCTを施行し、再度同様の計測を行って、これらの経時的变化を検討した。6ヶ月間の間に、IVUS、OCTの各指標には有意な変動は認められなかった。内腔断面積の変化率はプラーク+中膜断面積の変化率と相関はせず、外弾性版断面積の変化率と有意な正相関を示した。

このことは、冠動脈の内腔狭窄はプラークの増加よりも血管サイズの変化に影響されていることを示す。また、OCTによる線維性被膜の変化率は外弾性版断面積の変化率と有意な負の相関を示した(図1)。

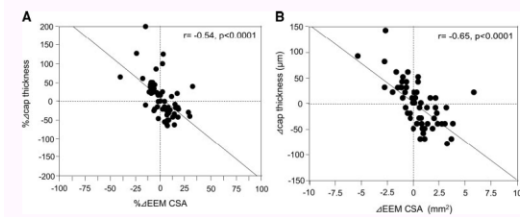


図1 (A) 線維性被膜の変化率(% $\Delta$  cap thickness)と外弾性版断面積の変化率(% $\Delta$  EEM CSA)の関係 (B) 線維性被膜の変化量( $\Delta$  cap thickness)と外弾性版断面積の変化量( $\Delta$  EEM CSA)の関係

このことにより、冠動脈プラークの不安定化(=線維性被膜の菲薄化)が陽性リモデリング(=血管サイズの拡大)とリンクしていることが初めて生体内において証明された。おそらく、不安定プラークにおいて分泌されていると想像されるマトリックスメタロプロテアーゼが血管の中膜と線維性被膜の双方に作用することによって、これらの脆弱化を引き起こしているものであろうと想像される。

(2). 不安定プラークの組織性状診断 OCTにより線維性被膜の厚みが $65\mu$ であることが確認された、薄い線維性被膜を有する線維粥(thin-cap fibroatheroma, TCFA)の組織性状を通常のIVUSとIntegrated backscatter IVUSによる組織性状診断を用いることにより検討した(図2)。

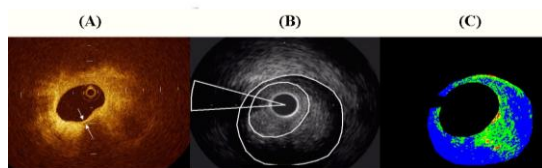


図2 OCT(A)、IVUS(B)、Integrated backscatter IVUS(C)によるTCFA像

動脈硬化病変81病変を対象に、OCTとIVUSを施行し、OCTでTCFAと診断された40病変とそれ以外の41病変を比較し、そのIVUS上の特徴を検討した。その結果、TCFAでは、脂質(lipid pool)が多く、線維性分(fibrosis)が少なく、陽性リモデリングを呈しているといった特徴が確認された。Lipid pool 55%以上をカットオフ値とすると、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率はそれぞれ88%, 93%, 92%, 88%, 90%でTCFAを診断可能であった。

(3). プラーク不安定化に対する薬物介入: スタンダードスタチンとストロングスタチンの比較

冠動脈プラーク(合計41病変)の不安定化に対する脂質低下療法の効果をスタンダードスタチン(プラバスタチン, n=20)とストロングスタチン(ピタバスタチン、アトロバスタチン、ロスバスタチン, n=21)の効果を比較した。不安定化の指標としてはOCTによる線維性被膜の厚みの変化量を用いた。その結果、線維性被膜の厚みの変化の程度にはスタチンの種類による差は存在しないことが明らかとなった(スタンダードスタチン:  $+15.5 \pm 53.0 \mu\text{m}$  vs. ストロングスタチン:  $+10.0 \pm 47.2 \mu\text{m}$ ,  $P=0.73$ )。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

①Miyamoto Y, Okura H, Kume T, Kawamoto T, Neishi Y, Hayashida A, Yamada R, Imai K, Saito K, Yoshida K. Plaque Characteristics of Thin Cap Fibroatheroma evaluated by Optical Coherence Tomography and Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound.

JACC Cardiovasc Img 査読有, 2011 (in press).

②Yamada R, Okura H, Kume T, Saito K, Miyamoto Y, Imai K, Tsuchiya T, Maehama T, Okahashi N, Obase K, Hayashida A, Neishi Y, Kawamoto T, Yoshida K. Relationship between arterial and fibrous cap remodeling: a serial three-vessel intravascular ultrasound and optical coherence tomography study. Circ Cardiovasc Intervent 査読有, Vol. 3, No.2, 2010, 484-490.

[学会発表] (計7件)

①Miyamoto Y, Okura H, Yoshida K et al. Arterial Remodeling And Coronary Plaque Compositions: An In Vivo Tissue Characterization using Integrated Backscatter –intravascular Ultrasound. Scientific Sessions 2010, American Heart Association 2010年11月14日、シカゴ、米国

②山田亮太郎, 大倉宏之、宮本欣倫、根石陽二、土谷哲生、川元隆弘、林田晃弘、吉田清、脂質低下療法による線維性被膜の経時変

化：スタンダードスタチンとストロングスタチンの比較. 第 58 回日本心臓病学会学術集会、2010 年 9 月 19 日、東京

③山田亮太郎、大倉宏之、根石陽二、川元隆弘、吉田清ほか. Changes in Fibrous Cap Thickness in Diabetic and Non-diabetic Patients: A Serial Optical Coherence Tomography Study. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会、2010 年 3 月 5 日、京都.

④宮本欣倫、大倉宏之、根石陽二、川元隆弘、吉田清ほか. 光干渉断層法と integrated backscatter intravascular ultrasound による thin cap fibroatheroma の診断. 第 57 回日本心臓病学会学術集会、2009 年 9 月 19 日、札幌

⑤Miyamoto Y, Okura H, Neishi Y, Kawamoto T, Yoshida K et al. Plaque Characteristics of Thin Cap Fibroatheroma evaluated by Optical Coherence Tomography and Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound. Scientific Sessions 2009, American College of Cardiology, 2009 年 3 月 29 日、オーランド、米国

⑥Yamada R, Okura H, Neishi Y, Kawamoto T, Yoshida K et al. Relationship between the change of fibrous cap thickness and plaque morphology: six months follow-up study of optical coherence tomography and intravascular ultrasound. Scientific Sessions 2009, American College of Cardiology, 2009 年 3 月 29 日、オーランド、米国

⑦Yamada R, Okura H, Neishi Y, Kawamoto T, Yoshida K et al. Relationship between the change of fibrous cap thickness and plaque morphology: Six months follow-up study of optical coherence tomography. 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会、2009 年 3 月 20 日、大阪.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大倉 宏之 (OKURA HIROYUKI)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30425136

### (2) 研究分担者

川元 隆弘 (KAWAMOTO TAKAHIRO)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：30368667

根石 陽二 (NEISHI YOJI)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：80319946

吉田 清 (YOSHIDA KIYOSHI)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：60322583