

研究種目： 若手研究(B)
研究期間： 2008 ~ 2009
課題番号： 20790522
研究課題名 (和文) 慢性腎疾患における冠動脈血管内超音波を用いた網羅的探索
研究課題名 (英文) Impact of renal function on coronary plaque composition

研究代表者
石井 秀樹 (ISHII HIDEKI)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号： 90456674

研究成果の概要 (和文)： この度の我々の研究は、腎機能と、冠動脈疾患におけるプラークの性状の関連性を調べることであり、主に冠動脈の histology との相関性が強い、integrated-backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS)を用いて検討することである。

今回の研究を行った結果、昨年度に既に報告したように、スタチンを内服していた患者では、PCI を行う病変のプラーク性状について関連性を発見した。具体的には、スタチンを継続投与されていた患者では、冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)を行うような狭窄度の厳しい冠動脈内プラークにおいて、lipid の割合が少なく、fibrous が多いということであった。これは、元々スタチンを内服している患者が PCI 中の事故が少ないということがかねがね報告されていたが、その機序を説明するものと考えられる。

本年度で、更に本来の目的である腎障害今回の研究成果を論文で報告した。腎機能の指標である糸球体ろ過量と、冠動脈プラークの性状に関して関連があり、糸球体ろ過量が低下するにつれて、lipid の割合が多く、fibrous が少ないということである。一般的にそのような冠動脈プラークは急性冠症候群を発症させる可能性がある不安定プラークと関連することが知られており、腎障害患者における心血管イベントの増加と関連性があるのではないかとこのことで、注目されている研究結果が出た。

研究成果の概要 (英文)：

Background: Recent studies have demonstrated that patients with chronic kidney disease are at high risk of atherosclerosis. Recently, coronary plaque components can be evaluated by integrated-backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS) and lipid-rich plaque is associated with vulnerable plaque. This aim of the study was to investigate relationship between renal function and tissue characterization of coronary plaque composition at the target stenotic site for percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: We prospectively performed IB-IVUS before elective PCI to 89 consecutive patients with stable angina. According to estimated glomerular filtration rate (eGFR), they were divided into the two groups (eGFR <60 ml/min/1.73m² or eGFR ≥60 ml/min/1.73m²). The tissue characteristics of the coronary plaque at each target stenotic site were evaluated by three-dimensional IB-IVUS just before PCI procedure.

Results: Patients with eGFR <60 ml/min/1.73m² had higher percentage of lipid volume and lower percentage of fibrous volume compared to patients with eGFR ≥60 ml/min/1.73m² on the 3-D IB-IVUS images (36.7 ± 10.6% vs. 28.7 ± 9.3%, P< 0.001 and 59.1 ± 8.7% vs. 66.3 ± 8.3%, P< 0.001, respectively). eGFR showed a significant negative correlation with lipid volume and had a significant positive correlation with fibrous volume in coronary plaques

($r = -0.44$, $p < 0.0001$, and $r = 0.46$, $p < 0.0001$, respectively)

Conclusions: Impaired renal function was related to higher percentage of lipid volume and lower percentage of fibrous volume in coronary plaque. Our findings may explain the increasing risk of cardiovascular events in patients with renal dysfunction.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2008年度 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |
| 2009年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,200,000 | 960,000 | 4,160,000 |

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：循環器、慢性腎疾患、冠動脈、動脈硬化、血管内超音波

1. 研究開始当初の背景

現在、日本人の3大死因の2位、3位を占める急性心筋梗塞、脳梗塞は動脈硬化が原因で発症する。それら心血管疾患の重要な危険因子として、腎機能低下が重要であることが、最近の研究で分かってきた。腎機能障害が進むほど、動脈硬化が進行、イベントが増えることが知られている。これらの点もふまえ、最近、慢性腎疾患(chronic kidney disease: CKD)の概念が浸透し、透析患者の新規発症を抑制するためにも、より早期に腎障害に介入する動きが広まっている。

また、比較的軽度の腎障害患者も、心血管合併症が多くなることが懸念され、早期のスクリーニングによる異常発見、またリスク分類をしていこうという動きが広がっている。腎障害を認める患者に対しては、治療をしても難渋することが多く、冠動脈形成術を行っても治療中に微小な心筋梗塞を生じ、冠動脈の流れが悪くなるなど、合併症が増えることが知られている。このような背景がある患者において、動脈硬化の成因や進展に関して知見を得ることは、その治療や予後を判断する上で大変重要になってくると考えられる。

現在、冠動脈の狭窄を判断する上で冠動脈造影が広く行われているが、内腔のみを見ているため、実際の血管径や、プラーク量を判定することは不可能であった。そこで、血管内超音波(IVUS)が使用されたが、今回使用する integrated backscatter IVUS(IB-IVUS)は、さらに後方散乱してくる超音波を一定時間、経時的に積分してエネルギーを測定し、

反射強度を解析することにより、解像度が極めて高い。よって、これまでの通常IVUSでは評価し得なかった血管の性状を描出、把握できるようになり、より詳細な血管効果組織性状の診断や、検査結果の定量化、さらにプラークの破綻をきたし、急性冠症候群を発症しやすいとされる不安定プラーク等の検出できる可能性があると期待されている。

2. 研究の目的

腎機能障害患者において、主に冠動脈内超音波(conventional IVUS並びにIB-IVUS)を検討することにより、狭窄部位腎障害と動脈硬化あるいは炎症との関連を調べることを主目的とする。

3. 研究の方法

心臓カテーテル検査時に定量的冠動脈造影、Conventional IVUS, IB-IVUSを施行。なお、Conventional IVUS、IB-IVUS測定に関しては、以下の通りとした。

- 1)測定機器は2.9F, 40MHz; Boston Scientific社製
- 2)硝酸イソソルビド0.2mgを投与後、カテーテルをPCIサイトより10mm以上先まで挿入する
- 3)挿入後、カテーテルを0.5mm/sの速度でpull backする

PCI前の高度狭窄部で、Conventional IVUSによるプラーク量、IB-IVUSによるプラークの組成を評価した。

PCI 前の高度狭窄部で、Conventional IVUS によるプラーク量、IB-IVUS によるプラークの組成を評価した。パラメータの算出方法は以下のとおり。

Conventional IVUS

- 1) EEMarea : 全血管面積並びに EEMvolume : 全血管体積
- 2) LCSarea : 血管内腔面積並びに LCSvolume : 血管内腔体積
- 3) %plaque area = LCSarea : 血管内腔面積 / EEMarea : 全血管面積 * 100 並びに %plaque volume = LCSvolume : 血管内腔体積 / EEMvolume : 全血管体積 * 100

なお、IB-IVUS による画像は、

1. $-63 < IB \text{ values} \leq -55$; fibrous area/volume (線維成分)
 2. $-73 < IB \text{ values} \leq -63$; lipid area/volume (脂質成分)
 3. $-55 < IB \text{ values} \leq -30$; high signal area/volume (石灰化成分)
- に分け、さらにこれらのパラメーターを三次元構築し、検討した。

4. 研究成果

安定狭心症の患者で、冠動脈形成術を行う 89 名の患者を今回の研究対象とした。これらの患者に対して、方法にあるように、冠動脈形成術直前に、治療対象となる病変に対して、conventional IVUS 並びに IB-IVUS を施行した。そして、患者群を eGFR により、60 ml/min/1.73m² 未満の患者と、0 ml/min/1.73m² 以上の患者にわけて各々検討した。

conventional IVUS による計測では、EEMarea、LCSarea、%plaque area、並びに各々の体積(volume)には eGFR による差は認めなかった。

一方、IB-IVUS の検討では、eGFR が 60 ml/min/1.73m² 未満の患者では、60 ml/min/1.73m² 以上の患者と比較し、lipid volume ($-73 < IB \text{ values} \leq -63$) が有意に多く、fibrous volume ($-63 < IB \text{ values} \leq -55$) が有意に少なかった (lipid volume: $36.7 \pm 10.6\%$ vs. $28.7 \pm 9.3\%$, $P < 0.001$, fibrous volume $59.1 \pm 8.7\%$ vs. $66.3 \pm 8.3\%$, $P < 0.001$)。

また、eGFR は lipid volume と負の相関を示し ($r = -0.44$, $p < 0.0001$)、一方 fibrous volume とは正の相関を示した ($r = 0.46$, $p < 0.0001$)。

これらの結果より、腎機能が悪い患者には lipid volume が多く、一方 fibrous volume は少ないプラークが多いことが示された。一般的には、lipid volume が多く、fibrous

volume が少ないプラークは、急性冠症候群を発症させる可能性がある不安定プラークと関連することが知られている。かねてより、腎障害患者では、心血管イベントが増加することが広く知られていたが、それはプラークボリュームのみで説明することは困難であった。今回の結果より、腎障害患者における心血管イベントの増加には、プラークの質に特異な変化、つまり、不安定プラークに関連するような変化が見られるためでないかと考察された。

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)

1. Miyagi M, Ishii H, Murakami R, Isobe S, Hayashi M, Amano T, Arai K, Yoshikawa D, Ohashi T, Uetani T, Yasuda Y, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T. Impact of renal function on coronary plaque composition. *Nephrol Dialysis Transplantation* 2010;25:175-181. 査読有

2. Miyagi M, Ishii H, Murakami R, Isobe S, Hayashi M, Amano T, Kosuke A, Ohashi T, Uetani T, Matsubara T, Murohara T. Impact of chronic statin therapy on coronary plaque composition at angiographically severe lesions: a non-randomized study focused on history of chronic statin treatment before coronary angioplasty. *Clin Ther.* 2009;31:64-73. 査読有

[学会発表] (計 2 件)

1. Miyagi M, Ishii H, Murakami R, Isobe S, Hayashi M, Amano T, Kosuke A, Ohashi T, Uetani T, Matsubara T, Murohara T. Impact of renal function on coronary plaque composition. American Heart Association Scientific Sessions 2009, Orland Florida USA, November 15, 2009

2. Miyagi M, Ishii H, Murakami R, Isobe S, Hayashi M, Amano T, Kosuke A, Ohashi T, Uetani T, Matsubara T, Murohara T. Plaque Burden at Left Main Coronary Artery of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention with Metabolic Syndrome. American Heart Association Scientific Sessions 2008, New Orleans, Louisiana USA, November 9, 2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 秀樹 (ISHII HIDEKI)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90456674