

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月16日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790699

研究課題名（和文）：虚血性心疾患におけるプラークの安定化に与える因子と予後探索研究－腎機能を中心に

研究課題名（英文）：Relationship between renal function and composition of coronary arterial atherosclerotic plaques

研究代表者

石井 秀樹 (Hideki Ishii)

名古屋大学・大学院医学系研究科・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、腎機能と虚血性心疾患患者のプラーク組成に関してintegrated-backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS)という、冠動脈内視鏡や剖検の所見と極めて相関が高いデバイスを用いて冠動脈プラークの性状を評価することである。結果、糸球体ろ過量とlipid volumeは負の相関($r = -0.68$, $p < 0.001$)、そしてfibrous volumeとは正の相関($r = 0.69$, $p < 0.001$)を示した。一般的にlipidが多くfibrousが少ない冠動脈プラークは急性冠症候群を発症させやすい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を説明する一つの可能性を示したものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：

The present study was conducted to identify any relationship between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and coronary plaque characteristics using integrated backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS) which can detect coronary plaque composition. eGFR significantly correlated with both parameters ($r = -0.68$, $p < 0.001$ and $r = 0.69$, $p < 0.001$, respectively). In conclusion, lower eGFR levels are associated with higher lipid and lower fibrous contents, contributing to coronary plaque vulnerability.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：(1)循環器 (2)冠動脈 (3)腎障害 (4)血管内超音波 (5)冠動脈形成術

1. 研究開始当初の背景

現在、日本人の死因約 25%は、急性心筋梗塞をはじめとする虚血性心疾患、脳梗塞をはじめとする脳卒中であり、これらの原因の多くは、動脈硬化である。最近、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広く知られるようになった。これらの点もふまえ、慢性腎疾患 (chronic kidney disease: CKD) の概念が浸透してきた。多くの研究により、比較的軽度の腎障害でも、心血管合併症などが多くなることが報告されている。よって、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くことにより、予後の改善などに貢献できるものと考えられる。以前より、我々のグループでは、冠動脈疾患と腎機能、またメタボリック症候群の関連には強い関心をもち、冠動脈プラークを血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS) を用いて、動脈硬化の進展に関する研究と臨床活動を中心に行ってきた。特に integrated backscatter IVUS (IB-IVUS) を使用する研究においては、2007 年以降 6 本の研究成果を論文に公表している。IB-IVUS は、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ことが特徴で、プラークの性状を色づけ (具体的には、繊維成分は黄緑色、脂質成分は青色、石灰化成分は赤色など) して観察することができる。また、これは histology とも極めて相関性が高いことも分かっている。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。

先に述べた腎障害患者において、冠動脈プラークの評価は、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。

2. 研究の目的

腎障害患者において、動脈硬化の成因や進展に関して知見、生化学的マーカーによるリスク層別化などの知見を得ること。

3. 研究の方法

冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) を行う患者に対し、PCI の治療時に、左主幹部または右冠動脈近位部の IVUS を同時に施行、それらの部位で、腎機能や、CRP をはじめとする生化学的マーカーなどと、プラークの性状と関連がないかを評価する。この際に、内服薬や生活習慣等も検討項目とし、PCI 後の予後改善に適した薬理的インターベンションの有用性や、食生活の改善によるプラークの安定化に関する探求も同時に行った。

IB-IVUS は、冠動脈形成術を行う患者で、有意狭窄ではない軽度から中等度の病変を対象とし、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。また、冠動脈形成術後の心筋障害マーカーであるトロポニン T を 18 時間後に採取し、冠動脈形成術に際して微小心筋障害と腎機能が関連するかどうかを調べた。

4. 研究成果

201 名に対して IB-IVUS により、軽度—中等度狭窄の冠動脈病変を調べた。その結果、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が極めて高い相関があることがわかった。具体的には、冠動脈の中等度プラークにおいて、糸球体ろ過量と lipid

volume は負の相関 ($r = -0.68$, $p < 0.001$) (Figure 1)、

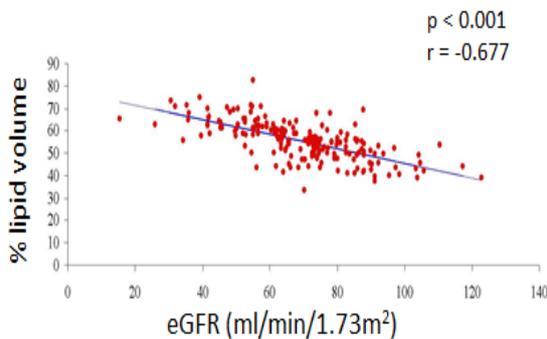


Figure 1

そして fibrous volume とは正の相関 ($r = 0.69$, $p < 0.001$) (Figure 2)

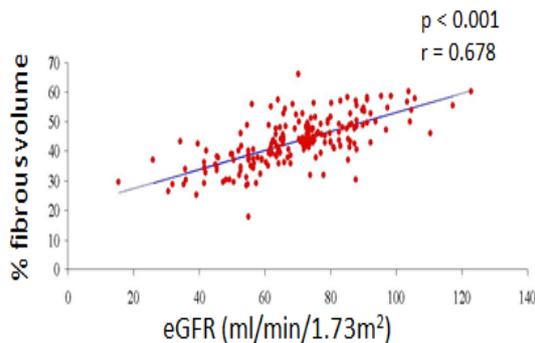


Figure 2

を示した。一般的に lipid が多く fibrous が少ない冠動脈プラークは急性冠症候群を発症させやすい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を説明する一つの可能性を示したものと考えられる。

また、安定狭心症患者に対する冠動脈形成術後の心筋障害マーカーであるトロポニン T

を採取し、微小心筋障害が生じているかどうかを調べた。すると、非 CKD 患者では微小心筋障害発生率はわずか 4.3%であったのに対して、CKD 患者では陽性率が 20.9%と有意に高値であり ($P < 0.0001$)、CKD 患者では安定狭心症に対する PCI の際にも注意が必要であることを示した。更に検討をすすめ、微小心筋障害が生じる糸球体ろ過量のカットオフ値を receiver-operating curve で求めたところ area under the curve = 0.803 の高値で、62.1 mL/min/1.73m² という結果で CKD stage 分類 2 と 3 のカットオフ値 60 mL/min/1.73m² に大変近い値であった。

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 5 件)

1. Hayano S, Ichimiya S, Ishii H, Kanashiro M, Watanabe J, MD, Kurebayashi N, Yoshikawa D, Amano T, Matsubara T, Murohara T. Relationship between estimated glomerular filtration rate and composition of coronary arterial atherosclerotic plaques. Am J Cardiol in press. (査読有)
2. Kumagai S, Ishii H, Amano T, Uetani T, Kato B, Harada K, Yoshida K, Ando H, Kunimura A, Shimbo Y, Kitagawa K, Harada K, Hayashi M, Yoshikawa D, Matsubara T, Murohara T. Impact of chronic kidney disease on the incidence of peri-procedural myocardial injury in patients undergoing elective stent implantation. Nephrol Dialysis Transplantation in press. (査読有)
3. Yoshikawa D, Ishii H, Kurebayashi N, Okada T, Sato B, Ando H, Hayakawa S, Hayashi M, Isobe S, Hirashiki A, Okumura N, Takeshita K, Amano T, Uetani T, Yamada S, Murohara T. Association of cardiorespiratory fitness with characteristics of coronary plaque: assessment using integrated backscatter intravascular ultrasound and optical coherence tomography. Int J Cardiol in press. (査読有)
4. Ishii H, Kumada Y, Takahashi H, Toriyama T, Aoyama T, Tanaka M, Yoshikawa D, Hayashi M, Kasuga H, Yasuda Y, Maruyama S, Matsubara T, Matsuo S, Murohara T. Impact of diabetes and glycaemic control on peripheral artery disease in Japanese patients with end-stage renal disease

-Long-term follow-up study from beginning of haemodialysis- Diabetologia in press. (査読有)
5. Kurebayashi N, Yoshikawa D, Ishii H, Sato B, Ando H, Okada T, Hayakawa S, Okumura N, Isobe S, Takeshita K, Hayashi M, Uetani T, Amano T, Murohara T. Impact of the low- to high-density lipoprotein cholesterol ratio on composition of angiographically ambiguous left main coronary artery plaque. Circ J 2011;75:1960-1967. (査読有)

〔学会発表〕 (計 1 件)

Hayano S, Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Watanabe J, Yoshikawa D, Matsubara T, Murohara T. Tissue Characterization of Coronary Plaque in Patients With Renal Dysfunction. American Heart Association Scientific Sessions 2011. November 16, 2011 Orlando, Florida, USA

〔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〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 秀樹 (Hideki Ishii)

名古屋大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：90456674

(2) 研究分担者 なし
()

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし
()

研究者番号：