

令和元年6月10日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09467

研究課題名(和文)冠動脈不安定プラークの診断法確立

研究課題名(英文)Evaluation of coronary vulnerable plaque in vivo

研究代表者

久米 輝善 (Kume, Teruyoshi)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：60341088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：急性冠症候群(Acute coronary syndrome, ACS)で緊急冠動脈ステント留置術を行った280症例を対象に、光干渉断層撮影法(OCT)と、血管内超音波法(IVUS)との急性期の治療成績を比較検討した。両群間でPCI成功率に有意差を認めなかった。PCI前の採血結果で、血中のクレアチニン値がOCT群でIVUS群より有意に低値であったが、PCI24時間以内のクレアチニンの変化は両群で有意差を認めなかった。急性冠症候群に対する緊急冠動脈ステント留置術において、OCTガイドPCIはIVUSガイドPCIと比較し造影剤の量は増えるが腎機能の悪化には関連しないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OCTはIVUSと比較し、約10倍の画像分解能を持つことから、生体内で、不安定プラークの検出に優れている。ACS発症の責任病変の原因把握のみならず、非責任病変におけるプラークの不安定性がOCTを用いることで評価可能で、それらの所見が将来の冠動脈イベントと関連することが明らかになれば、イベントが発生する以前から、より積極的な薬物学的介入を行うなど患者の予後改善に寄与すると考えられる。今回の我々の研究で、急性冠症候群に対する緊急冠動脈形成術におけるOCTの安全性・有用性が明らかになったことにより、ACSに積極的にOCTを活用することでACSの病態把握や予後改善につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The impact of OCT/OFDI and IVUS in guiding emergent percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS) remains unclear. Therefore, we compared clinical background and outcome following OCT-guided PCI with IVUS-guided PCI in patients with ACS. A total of 280 consecutive patients with ACS who underwent OCT/OFDI- or IVUS-guided PCI at Kawasaki Medical School hospital was analyzed in this study (OCT group, n=141, IVUS group, n=139). PCI success rates were similar between OCT and IVUS groups (100% vs. 99%). The change of serum creatinine level (24h after PCI-before PCI) was not significantly different between OCT and IVUS group. OCT/OFDI-guided emergent PCI in patients with ACS was associated with larger contrast volume but not associated with increasing of serum creatinine level compared with IVUS guidance.

研究分野：循環器内科

キーワード：光干渉断層撮影法 血管内超音波法 冠動脈 プラーク 不安定性 急性冠症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アテローム性動脈硬化症は、動脈壁内への脂質沈着と炎症細胞の浸潤を基盤として発症するが、動脈内腔の狭窄を伴わない時点では臨床的徴候を示さない動脈壁内に沈着した脂質プールを覆う線維性被膜が薄層化と脆弱化、すなわち動脈硬化プラークの不安定性 (vulnerable plaque) を基礎病態として、プラークの破綻と引き続いて起こる閉塞性血栓の形成が主因となって ACS が発症する。この観点から、臓器血流障害発症する以前において不安定プラークを高い精度で同定し、これらの不安定プラークをターゲットとした効率的な安定化治療法の開発が望まれるところである。

この不安定プラークの病理学的特徴は 動脈壁の陽性リモデリングを伴う多量の脂質沈着、脂質プールを覆う線維性被膜の薄層化 (Thin Cap Fibroatheroma: TCFA)、マクロファージを主体とする炎症細胞の浸潤、プラーク内新生血管 (vasa vasorum, VV) の増生などが確認されている。特に病変へのマクロファージの集簇とプラーク内の血管新生は、観察時点におけるプラーク局所での炎症反応の活動性と相関し、さらにその後のプラーク病変の進展あるいは破綻に關与する指標として極めて重要性が高い。病理学的に不安定プラークを正確に判定することは、生体内では不可能であるが、広く臨床で使用されるようになった OCT を用いることで、生体内で不安定プラークの特徴の一つである薄い線維性被膜の同定やプラーク内 VV、マクロファージを主体とする炎症細胞の浸潤を検出できる可能性がある。これまで申請者らは、OCT を用いて冠動脈プラークの線維性被膜の厚み計測や、プラーク内 VV が冠動脈病変の増悪に重要な役割を担っていることを明らかにしてきた。<sup>2)</sup> 近い将来に破綻に至る可能性の高い不安定プラークを臨床的に同定することが、薬物学的介入による ACS 発症予防法の確立のためには必須であると考えられる。

### 2. 研究の目的

現在、アテローム性動脈硬化症による冠動脈狭窄に対して冠動脈インターベンションと冠危険因子に対する薬物治療が行われているが、その後の二次イベント発症率は未だ非常に高い。これはアテローム性動脈硬化症の機序解明が不十分で、冠動脈プラークの不安定性に立脚した診断法が確立されていないことによる。本研究では OCT を活用し、プラークの不安定性を定量的に評価できる診断法を確立し、不安定プラークを効率的に安定化させる治療法開発につなげることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究は上記の目的を達成するために、1) アテローム性硬化動物モデル (遺伝性動脈硬化自然発症ウサギ) における OCT/IVUS を用いた血管内イメージングの画像所見と病理組織との直接比較検討する。2) OCT は IVUS と比較し、約 10 倍の画像分解能を持つことから、生体内で、不安定プラークの検出に優れていると考えられている。この OCT が ACS 症例で活用可能となれば、ACS の病態把握や予後改善につながると考えられる。そのため、ACS 症例においてこれまで広く用いられていた IVUS ガイドによる冠動脈形成術と、OCT ガイドによる冠動脈形成術の治療成績を比較し、OCT が安全かつ正確に ACS 症例に対する緊急冠動脈形成術に活用可能かを検討した。

#### 4. 研究成果

1) 遺伝性動脈硬化自然発症ウサギ (WHHL ウサギ) では、血管内イメージング (光干渉断層撮影法 (OCT) / 血管内超音波法 (IVUS)) を用いて大動脈プラークの観察と病理組織との直接比較検討を行った。大動脈プラークでは線維成分が主成分であり、大きな脂質コアや、薄い線維性被膜、マクロファージ浸潤などのプラークの不安定性に関連する所見に乏しく、OCT/IVUS との比較検討が困難であった。

2) 川崎医科大学における冠動脈疾患のコホートを利用し、ACS で緊急冠動脈ステント留置術を行った 280 症例を対象に、プラークの不安定性をより詳細に評価可能な OCT と、これまで広く使用されている IVUS との急性期の治療成績を比較検討した (OCT 群、n=141、IVUS 群、n=139)。対象症例の臨床背景を図 1 に示す。OCT・IVUS 群ともに急性心筋梗塞の症例が 70% を占めていた。

図 1. 臨床背景

| Baseline clinical characteristics |                     |                 |         |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------|---------|
|                                   | OCT/OFDI<br>(n=141) | IVUS<br>(n=139) | p value |
| Age, years                        | 69.7 ± 11.4         | 70.2 ± 12.5     | 0.750   |
| Male                              | 102 (71)            | 100 (72)        | 0.941   |
| Body mass index                   | 23.3 ± 3.6          | 23.5 ± 3.4      | 0.776   |
| Admission diagnosis               |                     |                 | 0.938   |
| Unstable angina                   | 42 (30)             | 42 (30)         |         |
| Acute myocardial infarction       | 99 (70)             | 97 (70)         |         |

Values are mean ± SD or n (%).

Kawasaki Medical School

生化学的所見を図 2・図 3 に示す。

図 2. 生化学的所見 1

図 3. 生化学的所見 2

| Baseline Laboratory Data |                     |                 |         | Baseline Laboratory Data |                     |                 |         |
|--------------------------|---------------------|-----------------|---------|--------------------------|---------------------|-----------------|---------|
|                          | OCT/OFDI<br>(n=141) | IVUS<br>(n=139) | p value |                          | OCT/OFDI<br>(n=141) | IVUS<br>(n=139) | p value |
| Triglyceride (mg/dl)     | 127 ± 72            | 130 ± 78        | 0.807   | Peak CK (U/l)            | 1944 ± 2513         | 2181 ± 3434     | 0.511   |
| HDL cholesterol (mg/dl)  | 46 ± 12             | 43 ± 13         | 0.020   | cTnT (ng/ml)             | 1.44 ± 3.17         | 1.95 ± 3.84     | 0.225   |
| LDL cholesterol (mg/dl)  | 119 ± 35            | 112 ± 35        | 0.064   | Cre at day 1 (mg/dl)     | 0.80 ± 0.37         | 1.13 ± 1.29     | 0.004   |
| HbA1c (%)                | 6.3 ± 1.3           | 6.3 ± 1.3       | 0.869   | Cre at day 2 (mg/dl)     | 0.81 ± 0.35         | 1.15 ± 1.24     | 0.002   |
| CRP (mg/L)               | 0.7 ± 1.5           | 2.0 ± 4.1       | 0.001   | Delta cre (mg/dl)        | 0.02 ± 0.14         | 0.03 ± 0.76     | 0.852   |
| BNP (pg/ml)              | 304 ± 702           | 416 ± 654       | 0.170   |                          |                     |                 |         |

Values are mean ± SD or n (%).  
CK-MB: creatine kinase MB, cTnT: cardiac troponin T.

Kawasaki Medical School

入院時の生化学的所見では IVUS 群で有意に HDL コレステロールが低く、CRP が高値であった。一方、冠動脈形成術前の採血結果で、血中のクレアチニン値が OCT 群で IVUS 群より有意に低値であった ( $0.8 \pm 0.4$  mg/dl vs.  $1.1 \pm 1.3$  mg/dl,  $p=0.007$ )。冠動脈形成術 24 時間以内のクレアチニンの変化は両群で有意差を認めなかった ( $0.01 \pm 0.15$  mg/dl vs.  $-0.02 \pm 0.82$  mg/dl,  $p=0.655$ )。冠動脈形成術成功率に両群で有意差を認めなかった (OCT 群 100% vs. IVUS 群 99%)。冠動脈形成術の手技に関しては、造影剤の量は IVUS 群に比較し、OCT 群で有意に高値であった ( $209 \pm 50$  ml vs.  $175 \pm 65$  ml,  $p<0.001$ )。(図 4)

図 4 . 冠動脈形成術

| Procedural characteristics              |                     |                 |         |
|---|---------------------|-----------------|---------|
|   | OCT/OFDI<br>(n=141) | IVUS<br>(n=139) | p value |
| IABP use                                | 12 (9)              | 31 (22)         | 0.001   |
| PCPS use                                | 3 (2)               | 18 (13)         | 0.001   |
| Imaging procedure related complications | 0 (0)               | 0 (0)           | 1.000   |
| Total amount of contrast (ml)           | 208±51              | 176±64          | <0.001  |
| Fluoroscopy time (min)                  | 32±13               | 38±19           | 0.001   |

Values are mean ± SD or n (%).

Kawasaki Medical School

急性冠症候群に対する緊急冠動脈ステント留置術において、OCT ガイド PCI は IVUS ガイド PCI と比較し造影剤の量は増えるが腎機能の悪化には関連しないことが示唆された。これらのことから、これまで広く用いられていた IVUS による冠動脈形成術との治療成績を比較しても、OCT は安全で正確に ACS 症例に対する緊急冠動脈形成術に利用可能な事が判明した。OCT は IVUS と比較し、約 10 倍の画像分解能を持つことから、生体内で、不安定プラークの検出に優れていると考えられている。今回の我々の研究で、急性冠症候群に対する緊急冠動脈形成術における OCT の安全性・有用性が明らかになったことにより、ACS の病態把握や予後改善につながると考えられる。

#### 引用文献

- 1) Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al: PROSPECT investigators: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011; 364:226-235.
- 2) Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography. Am Heart J 2006, 152:755.e1-4.

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

久米 輝善 OCT/OFDI versus IVUS-guided emergent percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. 第 27 回 日本心血管インターベンション治療学会学術集会 2018 年 8 月 2 日～4 日(神戸、日本)

久米 輝善 急性冠症候群症例に対する OCT/OFDI ガイドと IVUS ガイド緊急 PCI の比較検討 . 第 33 回日本冠疾患学会学術集会 . 2018 年 11 月 16 日～17 日 (熊本、日本)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

#### 6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：根石 陽二

ローマ字氏名：NEISHI YOJI

所属研究機関名：川崎医科大学

部局名：循環器内科学

職名：准教授

研究者番号(8桁): 80319946

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。