

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09536

研究課題名(和文) Myocardial bridgeはプラーク不安定化と長期予後に影響を及ぼすか？

研究課題名(英文) Impact of Myocardial Bridging on Plaque Vulnerability and Long-Term Clinical Outcomes

研究代表者

山田 亮太郎 (Yamada, Ryotaro)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：70388974

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：心筋架橋(MB)は、冠動脈が一部心筋組織で被覆されている解剖学的亜型である。本研究ではLADに有意狭窄を認めない70例を対象として光干渉断層法(OCT)の観察を行った。MBは47例(67.1%)で認められた。LADにMBを有する例ではMB部と比較してMB近位部でプラーク量並びにプラーク不安定性や石灰化病変が高率であった。LAD遠位部では非MB例で有意にプラーク量や不安定性が高い一方で、LAD近位部ではMBの有無に関わらずプラークの性状に差を認めないことが実証された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MBを有する例ではOCTを用いることでプラークの不安定性や石灰化病変を有する割合がMB内よりMB近位部で高率であり、慎重なフォローが必要であること実証された。

研究成果の概要(英文)：A myocardial bridging (MB) is the term for the anatomic variant where the myocardial muscle partially covers the epicardial coronary arteries, especially the left anterior descending coronary artery (LAD). Optical coherence tomography (OCT) was performed in 70 patients without significant stenosis in the LAD. MB was identified 47 cases (67.1%). Plaque volume, plaque vulnerability and calcified lesions within the MB segment were significantly greater than in the proximal LAD. Plaque volume and plaque vulnerability within the distal LAD were significantly greater in non-MB patients compared with MB patients. On the other hand, there were no differences in plaque characteristics within the proximal LAD regardless of MB.

研究分野：医歯薬学

キーワード：心筋架橋 粥状動脈硬化症 不安定プラーク

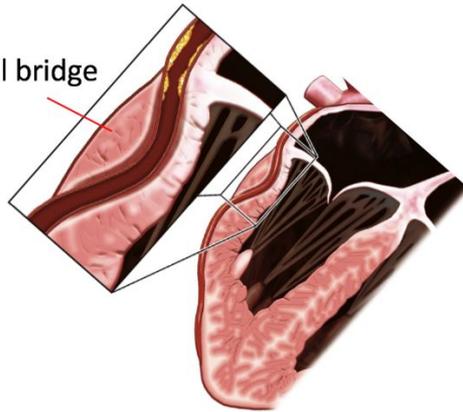
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

冠動脈が心外膜脂肪織の中を走行中に一部心筋組織に被覆されている解剖学的亜型を心筋架橋 (Myocardial bridge:MB) と呼び、病理では日本人の約半数に認められるとも報告されている (図1)。

図1

Myocardial bridge



申請者らは血管内超音波 (IVUS) を用いた検討で、MB が近位部のプラーク形成に影響を与えていることを明らかにしてきた (Yamada R, et al. J Am Heart Assoc.5(4):e001735,2016)。しかしながら、MB とプラーク不安定化の関係については IVUS の検討では解像度に限界があり未着手の状態であった。近年、生体内でプラークの安定化を可視化する方法として光干渉断層法 (OCT) が使用可能となった。OCT は超音波の代わりに近赤外線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  $\mu\text{m}$  と血管内超音波法 (IVUS) の約 10 倍であるため、不安定なプラークの代表的な所見である「薄い」線維性被膜 (TCFA) の描出も可能である。私たちのグループは OCT を用いて線維性被膜厚を計測することで動脈硬化性病変の不安定化の自然経過を報告し、また異なった IVUS による動脈硬化性病変の組織性状の違いを報告した (Yamada R, et al. Circ Cardiovasc Interv.3:484-490,2010)。

## 2. 研究の目的

本研究は当院で運用されている KIBIDAN-GO (Kawasaki BioImaging DAtabase for loNg term cardiovascular proGn0sis) レジストリを用いて後ろ向きに検討し、OCT を用いて 1) 日本人における MB を有する頻度、2) MB 例において MB 部と MB 近位部におけるプラーク性状やプラーク不安定性の違い、3) MB の有無で左前下行枝 (LAD) 近位部のプラーク性状や不安定性の違いを検討する。

## 3. 研究の方法

対象は虚血性心疾患が疑われ心臓カテーテル検査を施行されるも 3 枝とも肉眼的に 75% 以上の有意狭窄を有さない例もしくは、LAD 以外の他枝に経皮的冠動脈形成術 (PCI) の既往があるか PCI を要する病変を有し LAD に有意狭窄を有さない例で LAD に OCT が観察された症例を対象とした。OCT は Dragonfly Optis/Opstar (Abott 社) を用い、解析はオフライン解析システム (Abott 社) を用いて盲検化評価を行った。除外基準は OCT の観察長が短い (50mm 未満) 症例と OCT の画像が不良で解析困難な症例とした。OCT で MB は冠動脈周囲に中等度の光強度を伴う “fine” な層と定義した (Okamura A, Okura H et al. Int J Cardiovasc Imaging.38:1169-1176,2022)。LAD に MB を認める際は厚みと長さを計測した。MB 例では MB 部と MB 近位部で、非 MB 例では LAD 遠位 20mm と近位 30mm でプラークの量と性状をそれぞれ比較した。

過去の報告で用いられているクライテリア (J Am Coll Cardiol.2012; 59:1058-1072) に従い、プラークの量の評価はプラーク長、最大プラーク角度、最大プラーク面積率、最小血管内腔面

積(MLA)を計測し、プラーク面積(Plaque area)は外弾性板面積(EEM area)-血管内腔面積(Lumen area)と定義し、プラーク面積率(%Plaque area)は(Plaque area/EEM area) x100 と定義した。プラーク性状はプラーク病変を Fibrous, Lipid, Calcification のいずれかに分類し、石灰化病変を認める場合は病変の長さ、厚み、角度を計測した。プラーク不安定性(65 μm 未満の薄い線維性被膜(TCFA)、マクロファージ、ruptured plaque、micro channels、コレステリン結晶、石灰化病変: macro calcification)を評価し、macro calcification は 90 度以上の石灰化病変と定義した。

#### 4. 研究成果

【患者背景】研究期間：2017 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 31 日

対象患者：70 例（男性 71.4%、平均年齢 66 ± 11 歳）

1) MB は 47 例(67.1%)で認めた。MB の厚みは 0.66 ± 0.19mm で長さは 18 ± 10mm であった。

患者背景(表 1)で LDL-C は MB 例で、インスリン使用率と HbA1c は非 MB 例で有意に高かった。

表 1

	MB+ (n=47)	MB- (n=23)	p
年齢	65.6 ± 11.4	67.5 ± 11.0	0.514
男性 (n, %)	34 (72.3)	16 (69.6)	0.810
高血圧	32 (68.1)	16 (69.6)	0.900
糖尿病	10 (21.3)	9 (39.1)	0.121
脂質代謝異常	27 (57.5)	11 (47.8)	0.448
喫煙	21 (44.7)	13 (56.5)	0.352
脳血管疾患	3 (6.4)	4 (17.4)	0.163
冠動脈疾患	12 (25.5)	5 (21.7)	0.726
アスピリン	26 (55.3)	11 (47.8)	0.555
P2Y12阻害薬	17 (36.2)	6 (26.1)	0.394
抗凝薬	4 (8.5)	2 (8.7)	0.979
ACE阻害薬/ARB	20 (45.6)	10 (43.5)	0.942
B遮断薬	16 (34.0)	4 (17.4)	0.136
Ca拮抗薬	26 (55.3)	8 (34.8)	0.104
スタチン	18 (38.3)	13 (56.5)	0.150
利尿剤	5 (10.6)	2 (8.7)	0.797
経口糖尿病薬	9 (19.2)	6 (26.1)	0.511
インスリン	0 (0)	2 (8.7)	0.033
LDL-C	106.4 ± 37.0	87.2 ± 29.7	0.041
HbA1c	5.9 ± 0.5	6.4 ± 0.9	0.013
FBS	126.6 ± 41.6	141.9 ± 50.9	0.185
BUN	16.6 ± 5.9	17.6 ± 7.9	0.566
Crn	1.0 ± 0.9	0.9 ± 0.3	0.657
eGFR	66.9 ± 18.7	65.6 ± 22.4	0.796
UA	5.7 ± 1.7	5.9 ± 2.0	0.615
BNP	135.4 ± 429.3	116.1 ± 160.4	0.840

2) MB 例における MB 部と MB 近位部におけるプラーク性状の比較

プラークの量、性状はいずれも MB 部と比較して近位部で有意に高率であった(表 2)。

#### MB+ (n=47)

表 2

	LAD遠位部	LAD近位部	p
プラーク長	2.7 ± 5.7	28.6 ± 18.4	<0.0001
最大プラーク面積率	44.5 ± 14.3	57.5 ± 14.0	<0.0001
最大プラーク角度	64.5 ± 76.2	189.6 ± 68.7	<0.0001
最小内腔面積	2.6 ± 0.2	4.5 ± 2.3	<0.0001
Plaque type			<0.0001
Fibrous	37 (78.7)	10 (21.3)	
Fibro calcification	3 (6.4)	24 (51.1)	
Lipid	7 (14.9)	13 (27.7)	
TCFA	0 (0)	9 (19.2)	0.002
macrophage	6 (12.8)	29 (61.7)	<0.001
Ruptured plaque	0 (0)	4 (8.5)	0.044
Micro vessel	3 (6.4)	21 (44.7)	<0.001
コレステリン結晶	2 (4.3)	7 (14.9)	0.024
Macro calcification	1 (2.1)	14 (29.8)	<0.001
Ca angle	5.7 ± 20.1	76.0 ± 94.8	<0.0001
Ca angle 0-90°	46 (97.9)	32 (68.1)	<0.001
Ca angle 90-180°	1 (11.1)	7 (14.9)	0.032
Ca angle 180-270°	0 (0)	5 (10.6)	0.024
Ca angle 270-360°	0 (0)	3 (6.4)	0.083
Ca length	0.1 ± 0.4	7.4 ± 11.5	<0.0001
Ca thickness	0.06 ± 0.23	0.55 ± 0.52	<0.0001

一方で、非 MB 例では遠位部と比較して近位部の方がプラーク長、最大プラーク角度、最小内腔面積は有意に大きく、最大プラーク面積率は有意差を認めなかった（表 3）。

### MB- (n=23)

表 3

	LAD遠位部	LAD近位部	p
プラーク長	13.0±2.7	21.0±9.8	0.010
最大プラーク面積率	57.8±11.4	58.2±12.2	0.903
最大プラーク角度	167.9±90.6	206.6±72.4	0.022
最小内腔面積	5.0±0.3	6.6±3.0	0.009
Plaque type			0.096
Fibrous	6 (26.1)	4 (17.4)	
Fibro calcification	9 (39.1)	9 (39.1)	
Lipid	8 (34.8)	10 (43.5)	
TCFA	0 (0)	1 (4.4)	0.328
macrophage	12 (52.2)	13 (56.5)	0.714
Ruptured plaque	1 (4.4)	1 (4.4)	NS
Micro vessel	6 (26.1)	6 (26.1)	NS
コレステリン結晶	0 (0)	1 (4.4)	0.328
Macro calcification	10 (43.5)	11 (47.8)	0.714
Ca angle	79.7±95.4	79.3±75.7	0.981
Ca angle 0-90°	13 (56.5)	13 (56.5)	NS
Ca angle 90-180°	8 (34.8)	7 (30.4)	0.714
Ca angle 180-270°	0 (0)	3 (13.0)	0.083
Ca angle 270-360°	2 (8.7)	0 (0.0)	0.162
Ca length	4.6±6.0	8.3±12.4	0.085
Ca thickness	0.46±0.45	0.63±0.47	0.085

### 3) MB の有無における LAD 近位部と遠位部のプラーク性状の比較

LAD 遠位部では MB 例で非 MB 例と比較して有意にプラーク長、最大プラーク面積率、最大プラーク角度、最小内腔面積はいずれも小さかった。プラーク性状は MB 部では Fibrous が多いのに対して非 MB 例では Fibro calcification の割合が有意に多かった。不安定プラークを示す性状や石灰化病変も MB 例と比較して非 MB 例で有意に高率に認めた(表 4)。

### LAD遠位部

表 4

	MB+ (n=47)	MB- (n=23)	p
プラーク長	2.7±5.7	13.0±2.7	<0.0001
最大プラーク面積率	44.5±14.3	57.8±11.4	<0.001
最大プラーク角度	64.5±76.2	167.9±90.6	<0.0001
最小内腔面積	2.6±0.2	5.0±0.3	<0.0001
Plaque type			<0.0001
Fibrous	37 (78.7)	6 (26.1)	
Fibro calcification	3 (6.4)	9 (39.1)	
Lipid	7 (14.9)	8 (34.8)	
TCFA	0 (0)	0 (0)	NS
macrophage	6 (12.8)	12 (52.2)	<0.001
Ruptured plaque	0 (0)	1 (4.4)	0.133
Micro vessel	3 (6.4)	6 (26.1)	0.025
コレステリン結晶	2 (4.3)	0 (0)	0.203
Macro calcification	1 (2.1)	10 (43.5)	<0.0001
Ca angle	5.7±20.1	79.7±95.4	<0.0001
Ca angle 0-90°	46 (97.9)	13 (56.5)	<0.0001
Ca angle 90-180°	1 (11.1)	8 (34.8)	<0.001
Ca angle 180-270°	0 (0)	0 (0)	NS
Ca angle 270-360°	0 (0)	2 (8.7)	0.033
Ca length	0.1±0.4	4.6±6.0	<0.0001
Ca thickness	0.06±0.23	0.46±0.45	<0.0001

LAD 近位部では MLA は MB 例で有意に小さいが、そのほかの計測結果は有意差を認めなかった。プラーク性状は MB の有無で差を認めなかった。(表 5)

表 5

### LAD近位部

	MB+ (n=47)	MB- (n=23)	p
プラーク長	28.6±18.4	21.0±9.8	0.070
最大プラーク面積率	57.5±14.0	58.2±12.2	0.835
最大プラーク角度	189.6±68.7	206.6±72.4	0.342
最小内腔面積	4.5±2.3	6.6±3.0	0.002
Plaque type			0.422
Fibrous	10 (21.3)	4 (17.4)	
Fibro calcification	24 (51.1)	9 (39.1)	
Lipid	13 (27.7)	10 (43.5)	
TCFA	9 (19.2)	1 (4.4)	0.070
macrophage	29 (61.7)	13 (56.5)	0.678
Ruptured plaque	4 (8.5)	1 (4.4)	0.508
Micro vessel	21 (44.7)	6 (26.1)	0.127
コレステリン結晶	7 (14.9)	1 (4.4)	0.161
Macro calcification	14 (29.8)	11 (47.8)	0.142
Ca angle	76.0±94.8	79.3±75.7	0.884
Ca angle 0-90°	32 (68.1)	13 (56.5)	0.346
Ca angle 90-180°	7 (14.9)	7 (30.4)	0.136
Ca angle 180-270°	5 (10.6)	3 (13.0)	0.769
Ca angle 270-360°	3 (6.4)	0 (0.0)	0.117
Ca length	7.4±11.5	8.3±12.4	0.769
Ca thickness	0.55±0.52	0.63±0.47	0.560

### 5. 結果のまとめと考察

今回の検討で 1)MB の頻度は 67.1%と高率であった。IVUS や血管造影における過去の MB の頻度と比較して高率であるが、高解像度な OCT を用いることでより微細な MB を同定できたためと考えられた。2)MB 例では MB 部と比較して MB 近位部で有意にプラークの量とプラーク不安定性、そして石灰化の割合が高率であった。一方で非 MB 例では LAD 遠位部と近位部でプラークの量や性状、石灰化の割合はいずれも有意差を認めなかった。従来の IVUS による検討でプラーク量が MB 内と比較して MB 近位部でより高率であることは報告されており、今回の結果もそれを裏付けるものとなった。一方、非 MB 例で LAD 近位部のプラーク量やプラーク性状が LAD 遠位部と差がないことと比較して、MB 例では MB 部と比較して近位部でプラークの性状が異なることは新たな所見であった。3)LAD 遠位部は MB 例の方が非 MB 例と比較してプラーク量やプラーク不安定性、石灰化病変などの割合が有意に少なかった。これは MB によるシェアストレス亢進が影響していると考えられ、過去の報告と矛盾しない。

LAD 近位部は MB 例の方がプラーク長やプラークの不安定性が高い傾向があり、Type2 エラーの可能性は否定できない。

今回、当初の予定症例数に達することが期間内にできず、少数例での検討となった。また長期予後に関する検討は行っていないため更なる検討が必要と思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamada Ryotaro, Uemura Shiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Myocardial Bridge	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Coronary Artery Disease	6. 最初と最後の頁 78～83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7793/jcad.25.012	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 山田亮太郎
2. 発表標題 Myocardial bridgeが及ぼすプラーク不安定性への影響：OCTによる検討
3. 学会等名 第33回日本冠疾患学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryotaro Yamada
2. 発表標題 Impact of myocardial bridging on atherosclerotic plaque formation and vulnerability assessed by OCT
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会（国際学会）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryotaro Yamada
2. 発表標題 Impact of myocardial bridging on atherosclerotic plaque formation and vulnerability assessed by OCT
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田亮太郎
2. 発表標題 心筋架橋近位部に器質化血栓を伴う狭窄を認めた冠攣縮性狭心症の一例
3. 学会等名 第35回日本冠疾患学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔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
研究分担者	根石 陽二 (Neishi Yoji) (80319946)	川崎医科大学・医学部・准教授  (35303)	
研究分担者	久米 輝善 (Kume Teruyoshi) (60341088)	川崎医科大学・医学部・講師  (35303)	

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
---------	---------