

平成30年6月15日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19393

研究課題名(和文) 血栓性動脈硬化の経時的変化と臨床への影響について

研究課題名(英文) In vivo optical coherence tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques

研究代表者

下角 あい子 (Shimokado, Aiko)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：60508000

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)：心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患は急性発症も多く、再発リスクも高いため、発症予測が重要である。発症予測に対してさまざまな検討がなされてきた中、我々は、一般的な発症リスクとされる脂質プラークではなく、無症候性血栓症に引き続きおこる治癒血栓について検討を行った。血栓は血管内腔側に付着し治癒するため、治癒血栓は層構造をなす。剖検の冠動脈において治癒血栓と考えられる層構造をシリウスレッド染色で同定したところ、狭窄病変の約3割に治癒血栓を認め、光干渉断層像(OCT)で高い検出力を示した。本研究により、今後は臨床的、経時的に治癒血栓を検討することが可能になり、発症予測に繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aims of this study were to assess agreement between optical coherence tomography (OCT) and histology for healed coronary plaques (HCPs) in human coronary arteries ex vivo. Methods: Ex vivo OCT images were co-registered with histology in 114 cross-sections with more than 50% stenosis. Results: An OCT-derived HCP was defined as a plaque with heterogeneous signal-rich layers of different optical signal density. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of OCT-derived HCP to detect histologically-defined HCPs were 81%, 98%, 93%, and 93% respectively. Conclusions: An ex vivo OCT image has a good agreement with histology for the detection of HCPs. OCT may be a useful intracoronary imaging for detecting HCPs in vivo.

研究分野：循環器領域

キーワード：治癒血栓 動脈硬化 虚血性心疾患 光干渉断層像

1. 研究開始当初の背景

(1) 治癒血栓

心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患は生命を脅かすことのある疾患であり、急性発症も多く、再発リスクも高いため、発症予測が重要である。これまでも、発症予測に対してさまざまな検討がなされてきたが、いまだ、急性心筋梗塞を含む急性冠症候群の発症予測は困難な状況である。そこで我々は、一般的な発症リスクとされる脂質プラークではなく、無症候性血栓症に引き続きおこる治癒血栓に着目した。

(2) 光干渉断層法 (OCT)

OCT は、近年研究が進んでいる高解像度の冠動脈内イメージング装置であり、生体内でプラークの組成を判断することができ、冠動脈の内膜や表層を詳しく検討することができるため、心臓カテーテル検査・治療の際に広く使用されている。OCT にて治癒血栓を同定することができれば、これまでは病理でしか捉えることのできなかつた病変が生体内で確認することができるようになるため、経時的变化が明らかになる可能性があり、また、治癒血栓の虚血性心疾患への寄与度を解明することが期待される。

2. 研究の目的

(1) 治癒血栓を組織学的に同定し、その治癒血栓が光干渉断層像でどのように観察されるかを明らかにする。

(2) 臨床研究において、生体内で治癒血栓像を呈する頻度や治癒血栓を有する患者の背景を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 組織と OCT を用いた治癒血栓検証研究

剖検心における冠動脈に対して OCT で冠動脈の断層画像を取得し、ホルマリン固定後にパラフィン切片を作製。HE 染色やピクロシリウスレッド染色 (偏光顕微鏡下観察) で内膜内の境界明瞭な層構造を同定した。組織に対応する部位の OCT 画像においても層構造の有無を評価した。(図 1)

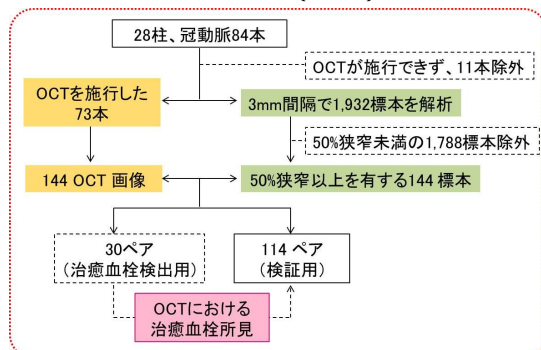


図 1 治癒血栓検証研究のフローチャート

(2) 治癒血栓における臨床研究

安定狭心症患者で冠動脈カテーテル検査ならびに OCT 検査を行った患者を抽出し、後ろ向きに責任病変における層構造の有無を評価した。さらに、層構造の有無で 2 群に分けてその患者背景や OCT 画像上の微細構造の有無について検討した。

(3) 統計学的解析

データの統計処理は the R statistical package version 3.1.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行い、連続変数には学生 t 検定を使用し、平均値 ± SD で表記した。カテゴリカルデータはピアソンの二乗検定を使用し、各セルいずれかの期待値が 5 未満の場合は Fisher の正確確率検定を行った。組織学的治癒血栓や、OCT による治癒血栓の同定、マクロファージの同定における観察者内変動または観察者間変動の検証にはコーエンの係数を用いた。P 値 0.05 未満を有意水準とした。

4. 研究成果

(1) 組織と OCT を用いた治癒血栓検証研究
プロフィール

剖検時の平均年齢は 71 ± 10 歳、14 柱 (78%) が男性であった。死因は 2 症例 (11%) が虚血性心疾患、6 症例 (33%) に冠動脈疾患の既往を有していた。高血圧症、2 型糖尿病、喫煙はそれぞれ 11 症例 (61%)、7 症例 (39%)、6 症例 (33%) に認めた。

パイロット研究

冠動脈を標本化し、50%以上の狭窄病変を認めた 144 組織標本-OCT 画像ペアのうち、ランダムに取り出した 30 ペアに対してパイロット研究を行った。治癒血栓は組織学的に 15 ペア (50%) に認められ、対応する OCT 画像には、血管内腔側に境界明瞭で異なる輝度を有する 1 層またはそれ以上の層構造を認め、各層は不均一信号を呈することが多かった。(図 2)

これらの所見を OCT の治癒血栓所見と判断し、検証研究を施行した。

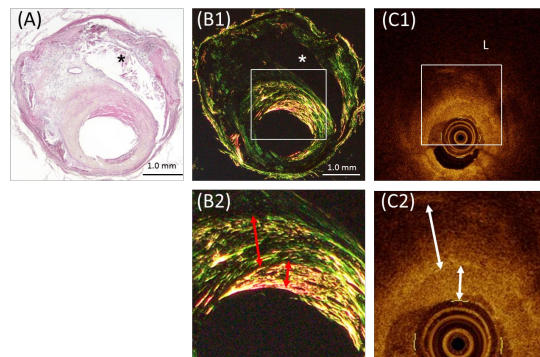


図 2 組織-OCT 画像ペアにおける治癒血栓像の代表例

治癒血栓の検証試験

114 組織標本-OCT 画像ペアのうち、32 ペア (28%) 組織標本で組織学的治癒血栓を認められた。それら 32 ペアのうち、26 ペアでは OCT 画像でも治癒血栓像を認めた。組織学的治癒血栓を認めなかった 82 ペアのうち、80 ペア (98%) では OCT 画像でも治癒血栓を認めなかった。結果、組織標本をゴールドスタンダードとする OCT が治癒血栓を同定できる精度は、感度 81%、特異度 98%、陽性的中率 93%、陰性的中率 93%であった。

組織学的に治癒血栓が同定された 32 ペアのうち、20 ペア (63%) の OCT 画像でプラークは脂質性プラークに分類され、12 ペア (38%) の OCT 画像では線維性プラークに分類された。線維性プラークに分類された 12 ペアのすべては、OCT 画像で治癒血栓が確認された。一方で、脂質性プラークの 20 ペアのうち、OCT 画像で治癒血栓が同定できたのは 14 画像 (70%) のみであった。組織による治癒血栓の同定における観察者内変動の係数は 0.87 [95%信頼区間、0.78-0.96]、OCT による治癒血栓の同定における観察者内変動または観察者間変動の変数はそれぞれ、0.93 [95%信頼区間 0.86-0.99]、0.89 [95%信頼区間、0.73-0.99]といずれも高値であった。

治癒血栓における臨床研究

安定狭心症に対して OCT を施行し、解析可能であった 60 症例、60 責任病変のうち、46 病変 (77%) で OCT による治癒血栓像が同定された。(図 3)

治癒血栓像の有無で 2 群に分類し、比較検討を行った結果、2 群間に有意差を認めた項目は、高血圧症合併の頻度と 遮断薬服用頻度のみであった。その他、病変の位置やプラーク分類、責任病変の血管狭窄率などには 2 群間に有意差は認められなかった。微小血管やマクロファージ像は、治癒血栓像を有する群で有意に検出頻度が高かった。(表 1)

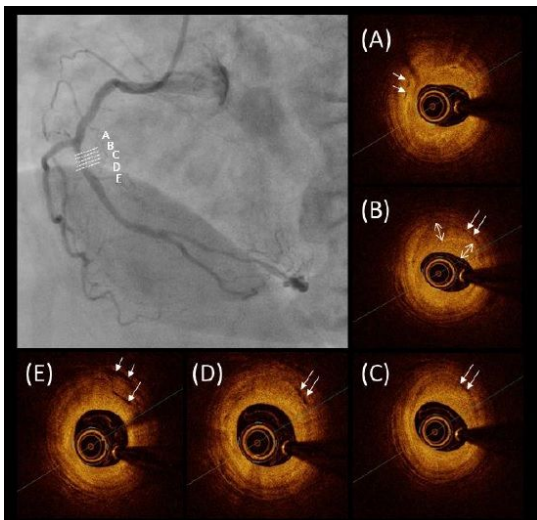


図 3 治癒血栓を有する代表例の冠動脈血管造影と OCT 像

表 1 患者背景と病変部プロフィール

	治癒血栓 像(+) 群	治癒血栓 像(-) 群	P 値
患者背景			
年齢、歳	68 ± 10	69 ± 12	0.76
男性	36 (78)	12 (86)	0.71
高血圧症	45 (98)	10 (71)	<0.01
脂質異常症	38 (83)	10 (71)	0.45
2 型糖尿病	23 (50)	6 (43)	0.64
喫煙	25 (54)	8 (57)	0.85
PCI 治療歴	22 (48)	7 (50)	0.89
CABG 治療歴	2 (4)	0 (0)	0.42
治療薬			
アスピリン	31 (67)	10 (71)	0.78
チエノピリジン	26 (57)	5 (36)	0.17
ACE 阻害薬/ARB	26 (57)	10 (71)	0.32
遮断薬	12 (26)	8 (57)	0.03
スタチン	27 (59)	5 (36)	0.13
インスリン	7 (15)	1 (7)	0.44
経口血糖降下薬	13 (28)	4 (29)	0.98
病変			
血管:	26/11/9	10/1/3	0.27
LAD/LCX/RCA			
部位: 近位/中 間/遠位	15/24/7	4/9/1	0.38
多枝病変	39 (85)	10 (71)	0.26
OCT 所見			
プラーク分類:	29 (63) /	8 (57) /	0.65
脂質性/線維性	17 (37)	6 (43)	
微小血管	20 (43)	0 (0)	<0.01
マクロファージ	32 (70)	3 (21)	<0.01
石灰化	13 (28)	3 (21)	0.61
最小内腔面積、 mm ²	1.5 ± 0.7	1.6 ± 0.9	0.55
狭窄率、%	79 ± 12	77 ± 12	0.79
病変長、mm	23 ± 11	25 ± 10	0.67

数値は、平均値 ± 標準偏差、または n 数 (%) で表示。ACE, angiotensin-converting-enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; CABG, coronary artery bypass graft; LAD, left anterior descending coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; OCT, optical coherence tomography; PCI, percutaneous coronary intervention; RCA, right coronary artery.

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 1 件)

Aiko Shimokado, Yoshiki Matsuo, Takashi Kubo, Tsuyoshi Nishiguchi, Akira Taruya, Ikuko Teraguchi, Yasutsugu Shiono, Makoto Orii, Takashi Tanimoto, Takashi Yamano, Yasushi Ino, Takeshi Hozumi, Atsushi Tanaka, Yasuteru Muragaki, Takashi Akasaka: In vivo optical coherence

tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques. Atherosclerosis in press.

〔学会発表〕(計 3 件)

European Society of Cardiology Congress
2015

第 80 回日本循環器学会学術集会

第 65 回日本心臓病学会学術集会

6 . 研究組織

(1)研究代表者

下角 あい子 (SHIMOKADO, Aiko)

和歌山県立医科大学・循環器内科・博士研究員

研究者番号 : 60508000

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :

(4)研究協力者

松尾好記 (MATSUO, Yoshiki)