

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10665

研究課題名（和文）胸部大動脈瘤の大動脈プラークに対するバイオマーカーとしてのシスタチンCの意義

研究課題名（英文）Serum cystatin C as a biomarker of aortic plaque in patients with aortic arch aneurysm

研究代表者

西村 好晴（Nishimura, Yoshiharu）

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：70254539

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：弓部大動脈瘤において術後脳梗塞は重要な合併症である。大腿動脈送血に伴う下行大動脈のプラーク散布が原因の一つである。下行大動脈のプラークに対するバイオマーカーがあれば脳梗塞回避に有用である。シスタチンCは腎機能障害の指標であるが、動脈硬化との関連性が報告されている。我々は血清シスタチンC値が大動脈プラークのバイオマーカーになり得るか検討した。その結果、シスタチンC値は下行大動脈のソフトプラーク量と正の相関関係を認めた。また、腎機能は正常であるがシスタチンCが高値の症例ではソフトプラーク量が多かった。弓部大動脈瘤において術前シスタチンC値は大動脈プラークのバイオマーカーとなることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、大動脈プラークに対するバイオマーカーに関しては十分な検討がされていなかった。しかし、本研究により弓部大動脈瘤症例においてシスタチンC値が下行大動脈のプラークのバイオマーカーとなることが明らかとなった。これにより、弓部大動脈瘤症例において術前シスタチンC値が高値である症例では下行大動脈のソフトプラーク量が多いと予測され、かかる症例では大腿動脈送血を回避することで下行大動脈のソフトプラーク散布による逆行性脳塞栓を未然に防止することができるのではないかと考えられる。本研究の成果は弓部大動脈瘤術後の脳合併症の新たな予防対策の一つとして寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：During surgery for aortic arch aneurysm, aortic plaque in the descending aorta should be evaluated. Surgeons should be aware of cerebral embolism due to retrograde femoral perfusion. Cystatin C is known to be a useful marker of renal dysfunction with a role as biomarkers for severity of coronary artery disease. In the absence of a suitable biomarker for aortic plaque in the descending aorta, we examine cystatin C as a candidate. Enrolled were 75 patients that underwent surgery for aortic arch aneurysm. Serum cystatin C value was evaluated preoperatively. Aortic plaque volume was calculated from preoperative enhanced computed tomography. Cystatin C positively correlated with soft plaque volume. In patients without chronic kidney disease, the soft plaque volume was higher in patients with higher cystatin C levels than in patients with normal levels. Preoperative serum cystatin C level could be a biomarker of aortic plaque in the descending aorta in patients with aortic arch aneurysm.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：大動脈プラーク シスタチンC 下行大動脈 弓部大動脈瘤 脳梗塞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

弓部大動脈瘤の術後管理において脳梗塞は今なお問題である。その一つとして体外循環時の大腿動脈送血に伴う粥状硬化の散布に伴う脳塞栓がある。下行大動脈の粥状硬化に関するバイオマーカーがあれば周術期に管理に寄与するが現在のところ十分検討されていない。シスタチンCは腎機能障害の指標として近年有用視されている。また、シスタチンCはプロテアーゼインヒビターの一つとして冠動脈疾患の重症度や頸動脈狭窄の重症度を表すとされている。しかし、シスタチンCと大動脈プラークの関係は未だに不明である。

2. 研究の目的

弓部大動脈瘤手術症例においてシスタチンCが下行大動脈における大動脈プラークのバイオマーカーとなり得るかを検討する。

3. 研究の方法

弓部大動脈瘤手術症例 75 例を対象とした。術前採血よりシスタチンC、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロールを測定した。術前に造影CTによる血管造影を行い左鎖骨下動脈分岐部から腹腔動脈分岐部までの下行大動脈のプラークの測定を行った。大動脈プラークの測定はAquarius iNtuition Viewer(TeraRecon)を用いた。Hounsfield値によりsoft plaque, intermediate plaque, hard plaqueを設定し、その体積を測定した。Total aortic plaqueはsoft, intermediate, hard plaqueの総和とした。下行大動脈における各成分の体積を総体積で除した値をplaque volume ratioと定義した。

75 例をCKD(chronic kidney disease: estimated glomerular filtration<60)群と非CKD群(eGFR>60)にわけて検討した。

4. 研究成果

CKD群と非CKD群で比較したところsoft plaque volume ratioはCKD群で有意に高値であった(表1)。

シスタチンCは全症例においてtotal aortic plaque volume ratio、soft plaque volume ratio、hard plaque volume ratioと有意な相関関係を認めた。また、CKD群、非CKD群共にsoft plaque volume ratioとシスタチンCは有意な相関関係を認めた。非CKD群においてシスタチンCはtotal aortic plaque volume ratioと有意な相関関係を認めた(表2)。

クレアチニンは全症例においてtotal aortic plaque volume ratio、soft plaque volume ratioと有意な相関関係を認めたと、CKD群と非CKD群に分けて検討したところいずれのplaque volume ratioとも有意な相関関係を認めなかった(表3)。

非CKD群の内、シスタチンCが高値(>0.95)を示すグループ(A)とシスタチンCが正常値(<0.95)を示すグループ(B)に分けて検討した(図1)。グループBにおいてsoft plaque volumeが有意に高値であった(表4)。

シスタチンCは冠動脈疾患、頸動脈狭窄との関連性が指摘されており、シスタチンCと大動脈プラークの相関関係を検討するうえで冠動脈疾患と頸動脈狭窄合併の影響を調整するために、これらを除外した47例で同様の検討を行った。その結果、シスタチンCはsoft plaque volume ratioと有意な相関関係を示した。一方、クレアチニンはいずれのplaque volume ratio有意なとも有意な相関関係を認めなかった。また、非CKD群においてグループBでは有意にsoft plaque volume ratioが高値であった

考察:弓部大動脈瘤症例において術前シスタチンCは下行大動脈のsoft plaqueの体積と相関関係を認め、バイオマーカーとなり得ることが示された。シスタチンC値が大動脈プラーク量と相関する機序として、本研究からは腎機能障害を反映した結果とシスタチンCのエラスターゼインヒビターとしての直接的効果の両方が考えられる。本研究の臨床的意義として、

表1-Total aortic plaque volume ratio and its component

	All (n=75)	CKD group (n=48)	non-CKD group (n=27)	p value
Total aortic plaque (%)	19.4 ± 5.5	30.4 ± 5.7	28.3 ± 3.4	0.066
Soft plaque (%)	9.4 ± 3.3	10.0 ± 3.7	8.2 ± 2.0	< 0.01
Intermediate plaque (%)	9.6 ± 2.6	9.7 ± 2.8	9.3 ± 2.3	0.531
Hard plaque (%)	0.13 (0.03-0.29)	0.15 (0.07-0.33)	0.10 (0.02-0.20)	0.082

p value: CKD group vs non CKD group

表2- Correlation between cystatin C and plaque volume ratio

		ALL (n=75)		CKD group (n=48)		non-CKD group (n=27)	
		r	P value	r	P value	r	P value
Total aortic plaque (%)	0.266	0.021	0.226*	NS	0.397	0.040	
Soft plaque (%)	0.345	0.002	0.318*	< 0.05	0.417	0.030	
Intermediate plaque (%)	0.122	0.297	0.065*	NS	0.296	0.134	
Hard plaque (%)	0.253*	< 0.05	0.205*	NS	0.014*	NS	

*Spearman's [ρ] was used as correlation coefficient

表3 - Correlation between creatinine and plaque volume ratio

		ALL (n=75)		CKD group (n=48)		non-CKD group (n=27)	
		r	P value	r	P value	r	P value
Total aortic plaque (%)	0.242	0.036	0.235*	NS	0.006	0.976	
Soft plaque (%)	0.359	0.001	0.278	0.056	0.137	0.494	
Intermediate plaque (%)	0.024	0.837	1.04E-06	1.0	-0.131	0.516	
Hard plaque (%)	0.151*	NS	0.008*	NS	0.0006*	NS	

*Spearman's [ρ] was used as correlation coefficient

図1.

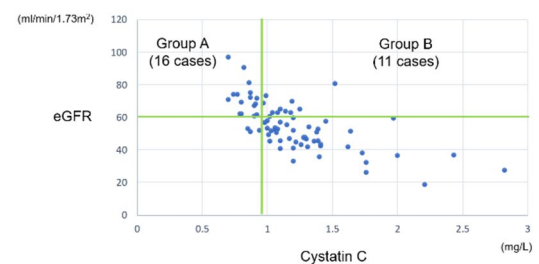


表4- High cystatin C level despite normal renal function

	Group A (n=16)	Group B (n=11)	P value
Total aortic plaque (%)	16.6 ± 0.8	19.5 ± 1.3	0.080
Soft plaque (%)	7.5 ± 1.9	9.2 ± 2.2	0.034
Intermediate plaque (%)	8.9 ± 1.9	10.0 ± 2.7	0.241
Hard plaque (%)	0.09 (0.02-0.27)	0.10 (0.01-0.16)	NS

Group A: Cystatin C<0.95, eGFR>60
Group B: Cystatin C>0.95, eGFR>60

弓部大動脈瘤手術症例において術前シスタチンCが高値の症例は下行大動脈の soft plaque が多いため、大腿動脈からの逆行性送血を回避するなど、soft plaque による脳梗塞回避を念頭に置いた治療戦略を建てるのが肝要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yoshiharu Nishimura, Kentaro Honda, Mitsuru Yuzaki, Masahiro Kaneko, Yasuka Nakanishi, Kouta Agematsu, Mitsugi Nagashima
2. 発表標題 Cystatin C as a preoperative biomarker for aortic plaque in the patients with surgical treatment for aortic arch aneurysm
3. 学会等名 28th Congress of the Asian Society for Cardiovascular & Thoracic Surgery (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田島幸司、湯崎充、本田賢太郎、船橋亮介、藤本貴大、中西靖佳、上松耕太、長嶋光樹、西村好晴
2. 発表標題 胸部大動脈瘤の大動脈プラークに対するバイオマーカーの検討
3. 学会等名 第59回日本脈管学会
4. 発表年 2018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