

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461074

研究課題名(和文)冠動脈プラーク破綻発症機序の解明：コレステロール結晶の重要性

研究課題名(英文)Elucidation of the pathogenic mechanism of plaque disruptions: the significance of cholesterol crystals

研究代表者

稲見 茂信 (Inami, Shigenobu)

国際医療福祉大学・大学病院・准教授

研究者番号：30350044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈プラークでのコレステロールの結晶化が急性冠症候群の発症に寄与している可能性が示唆されている。急性冠症候群の既往と冠動脈プラーク内のコレステロール結晶との関連を調査した。急性冠症候群の既往がある42名とその既往がない140名の冠動脈をOCTで観察した。52名(63.2%)の患者で冠動脈の少なくともどこか1つコレステロール結晶が存在した。急性冠症候群あるいは急性冠症候群の既往がある患者では既往がない患者に比べコレステロール結晶が多く観察された(78.6% vs. 47.5% p<0.05)。本研究は冠動脈のプラーク内のコレステロール結晶と急性冠症候群の既往と関連があることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Background: Recent reports suggest that cholesterol crystallizations within a coronary plaque plays a key role in the pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS). We investigated whether cholesterol crystals (CCs) within coronary plaques are related to a history of ACS. Methods: 42 patients with a history of ACS (prior ACS group) and 40 patients without that (no prior ACS group) were enrolled and underwent optical coherence tomography in multiple coronary arteries in order to detect CCs. Results: At least one cholesterol crystal was found somewhere on the explored coronary arteries in 52 patients (63.4%). CCs was found more frequently in prior ACS group patients (33pts.78.6%) than no prior ACS group (19pts.47.5%) (p<0.05). Conclusions: This study demonstrated the correlation between the presence of CCs within coronary plaques and a history of ACS. CCs within coronary plaques might be a key pathological feature of vulnerable coronary

研究分野：循環器内科学

キーワード：急性冠症候群 コレステリン結晶 不安定プラーク

1. 研究開始当初の背景

心疾患は本邦の死因統計で悪性新生物に次いで2位を占めその中で急性冠症候群は食生活の欧米化に伴い本邦でも増加傾向にある。急性冠症候群は急性心筋梗塞、不安定狭心症、突然死を含む症候群で動脈硬化を基盤とした冠動脈の突然の途絶により生じる。急性冠症候群の多くは冠動脈プラークが破綻し血栓が付着し血流が途絶することで発症する。これまでの病理学、血管内画像診断法により破綻しやすいプラーク（不安定プラーク）の特徴が明らかにされてきた。不安定プラークはその線維性被膜が薄い、脂質コアが大きい、炎症細胞の浸潤、平滑筋細胞が少ないなどの特徴を有する。しかしながら、これらの特徴は破綻しやすいプラークの特徴でありこれまでプラークを破綻させる直接の機序は明らかにされていなかった。Abelaらはプラークに沈着しているコレステロール結晶に注目しコレステロールが結晶化する際に膨張することを報告した。一方で破綻したプラークにはコレステロール結晶が密に沈着しており、内膜を貫通していることが電子顕微鏡で観察されている。これらの事実からコレステロールの結晶化がプラークに形態的变化、炎症を生じさせプラークを破綻させる機序が提唱された。この仮説はつまり餅を焼いた際に表面が膨れ破裂するかのときプラークが破綻するというものであり非常に興味深いプラーク破綻の機序であり我々はこれに着目した。この仮説が正しければコレステロールの結晶化を防ぐことが急性冠症候群の発症を防ぐ有効な一つ的手段となる可能性がある。

2. 研究の目的

(1)冠動脈プラークに存在するコレステロールが結晶し膨張することで冠動脈プラークの形態が変化し炎症が惹起され冠動脈プラークが破綻するという仮説が唱えられて

いる。この仮説が正しければ急性冠症候群あるいはその既往がある患者の冠動脈プラークには急性冠症候群の既往がない患者に比較し多くのコレステロール結晶（CCs）が存在するはずである。

(2)本研究では急性冠症候群あるいは急性冠症候群の既往のある患者とその既往がない患者の冠動脈を光干渉断層装置（OCT）で観察しコレステロール結晶の存在頻度を比較する。さらにコレステロール結晶の存在と炎症との関連も明らかにする。

3. 研究の方法

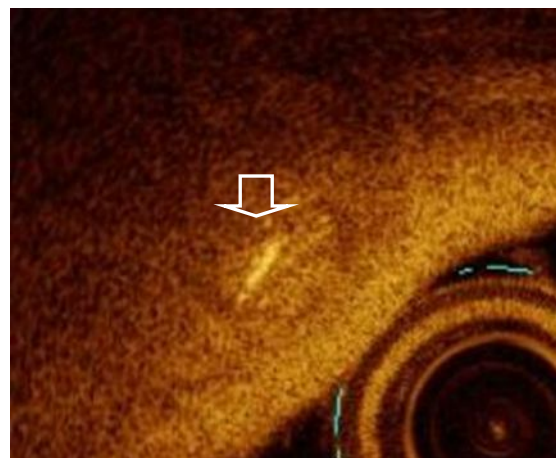
(1)対象は、待機的冠動脈造影検査および冠動脈インターベンション治療（PCI）が実施される患者で以下の基準を満たすもの。

20歳以上の成人。

検査および治療中にOCTによる冠動脈イメージングを行う予定の症例。

文書による同意が得られた症例。

(2)心臓カテーテル施行時に可能な限り冠動脈3枝（右冠動脈、左前下行枝、左回旋枝）を光干渉断層装置で観察する。全対象を急性冠症候群あるいは急性冠症候群の既往がある患者と既往がない患者の2群に分け、コレステロール結晶の有無の頻度を比較する。さらにコレステロール結晶と炎症、心筋障害との関連を明らかにするためにそれぞれの群の高感度CRP、高感度トロポニンTの値を求め統計学的な差を検証する。



4. 研究成果

82 例の患者が登録された。そのうち急性冠症候群あるいは急性冠症候群の既往がある患者は 42 例（有群）とその既往がない患者は 40 例（無群）であった。

(1) 結果

患者背景と OCT 観察枝数：

年齢，性別，BMI，冠危険の因子保有に関して両群間で有意差はなかった。内服薬に関しては急性冠症候群の既往のない群でカルシウム拮抗薬を内服している患者が多かった。観察枝数は両群間で差はなかった。

<表 1 >

	有群 n=42	無群 n=40	P 値
年齢	68.8±9.8	70.8±6.8	0.29
男性	33(78.5)	31(77.5)	0.91
BMI	24.1±3.4	24.6±4.1	0.57
冠危険因子			
高血圧	36(85.7)	36(90.0)	0.55
脂質異常症	27(64.3)	26(65.0)	0.95
糖尿病	15(35.7)	14(35.0)	0.95
HbA1c	6.5±0.9	6.6±1.4	0.68
喫煙	17(40.5)	26(65.0)	0.79
内服薬			
スタチン	32(76.2)	30(75.0)	0.9
レニン・アンギオテンシン系阻害薬	29(69.0)	30(75.0)	0.55
カルシウム拮抗薬	15(35.7)	23(57.5)	0.05
β遮断薬	24(57.1)	25(62.5)	0.62
観察枝数	97(77.0)*	101(84.2)*	0.16

() 内は%

* 患者 1 名に冠動脈が 3 枝（右冠動脈，左前下行枝，左回旋枝）あると仮定し観察し得た冠動脈枝数の比率。

コレステロール結晶を有する頻度：

冠動脈に一つ以上のコレステロール結晶を認める患者は急性冠症候群あるいは急性冠症候群の既往がある群で既往がない群と比較し有意に多かった。

<表 2 >

	有群	無群	P 値
コレステロール結晶 (%)	33(78.6)	19(47.5)	0.004

炎症（CRP 値）と心筋障害（トロポニン T 値）：

CRP 値，トロポニン T 値は両群間で差はなかった。

<表 3 >

	有群	無群	P 値
CRP 値	0.16±0.30	0.092±0.156	0.27
トロポニン T 値	0.015±0.0013	0.012±0.009	0.39

コレステロール結晶の有無と CRP 値：
コレステロール結晶を認める群で CRP 値が高い傾向を認めた。

<表 4 >

	CCs (-)	CCs (+)	P 値
CRP 値	0.062±0.150	0.167±0.277	0.07

(2) 結論

急性冠症候群あるいは急性冠症候群の既往がある患者では既往がない患者に比べ冠動脈にコレステロール結晶を認める頻度が高かった。つまり急性冠症候群とコレステロール結晶の関連が示唆された。さらにコレステロール結晶を認める群で CRP 値は高い傾向にあり，コレステロール結晶と炎症との関連も疑われた。本研究はコレステロール結晶が急性冠症候群の発症に寄与していることを証明したわけではない。今後コレステロール結晶を認めた患者と認めなかった患者の予後を比較検討することでコレステロール結晶が冠動脈の不安定性を示す所見であるか否か明らかにすることができると考えられる。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

稲見茂信 (Inami Shigenobu)

国際医療福祉大学・大学病院・准教授

研究者番号：30350044

(2)研究分担者

日本医科大学・医学部・准教授

高野仁司 (Takano Hitoshi)

研究者番号：90277533