

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

小山 幸平

専攻分野：内科学

コース：循環器内科

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

Association Between Inflammatory Biomarkers and Thin-Cap Fibroatheroma Detected by Optical Coherence Tomography in Patients with Coronary Heart Disease

(冠動脈疾患患者における炎症性バイオマーカーと光干渉断層法にて同定した菲薄化線維性被膜で覆われた冠動脈プラークとの関係)

共著者：

Kihei Yoneyama, Takanobu Mitarai, Yuki Ishibashi, Eiji Takahashi, Ken Kongoji, Tomoo Harada, Yoshihiro J. Akashi

緒言

冠動脈不安定プラークの破綻は急性冠閉塞前段階の主病態と考えられている。しかし冠動脈プラークの不安定化への病理学的、血行力学的、生化学的発展過程に関してはまだ十分には理解されていない。血管内画像診断装置の進歩により、詳細な冠動脈プラークの構造的、組織的特徴が評価できるようになった。光干渉断層法は、従来の冠動脈内超音波装置の約 10 倍の解像度を有し、不安定プラークの一つの特徴であると考えられている、菲薄化線維性被膜で覆われた冠動脈プラーク (Thin-Cap Fibroatheroma; TCFA) の同定が可能となった。一方、動脈プラークの進行には炎症が重要な役割を持つことが示唆されており、特に高感度 C-reactive protein (hs-CRP), インターロイキン 6 (IL-6) は炎症性バイオマーカーの中でも冠動脈疾患患者の予後や新規発症の予測因子としてよく知られている。しかし光干渉断層法にて同定した TCFA と hs-CRP および IL-6 との関連を評価した研究はない。

今回我々は光干渉断層法にて同定した責任病変の TCFA と、炎症性バイオマーカーとの関連を検討した。

方法・対象

2011 年 8 月から 2012 年 7 月までに冠動脈疾患にて経皮的冠動脈インターベンション治療を行う予定患者からインフォームドコンセントが得られた 47 名に対して、その術前に末梢血 hs-CRP 値および IL-6 値を計測した。インターベンション治療前に責任病変を光干渉断層法にて評価し、責任病変の TCFA の有無で 2 群（non-TCFA 群、TCFA 群）に分け、炎症性バイオマーカーとの関連を群間比較した。また TCFA の独立予測因子検討のため多変量解析を行った。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 1926 号）の承認を得たものである。

結果

冠動脈疾患患者 47 名（急性心筋梗塞 12 名、不安定狭心症 10 名、安定狭心症 25 名）を調査した。患者背景では、TCFA 群では心筋梗塞患者が有意に多く（ $p=0.005$ ）、また non-TCFA 群においては安定狭心症患者が多かった（ $p=0.003$ ）。その他の責任病変のプラーク性状としては、TCFA 群で責任病変のプラークの最小皮膜厚は有意に薄く（ $p<0.001$ ）、同群にて破裂が多く観察された（ $p<0.001$ ）。また責任病変と関連する血栓も TCFA 群にて高頻度に観察された（ $p=0.03$ ）。炎症性バイオマーカーとの関連では、Non-TCFA 群と比較して、TCFA 群で log hs-CRP、log IL-6 値が共に高値であった。（log hs CRP: $p=0.027$, log IL-6: $p=0.005$ ）。多変量解析では log IL-6 が唯一の独立した TCFA の予測因子であった（ $p=0.023$ ）。また log IL-6 は log hs-CRP と比較して TCFA の同定に関して感度、特異度共に高かった（log hs-CRP; 感度 67%、特異度 60%、log IL-6; 感度 75%、特異度 69%）。

考察

今回冠動脈疾患患者において、病理学的に不安定とされる責任病変 TCFA の存在と、hs-CRP および IL-6 の関係を明らかにした。

Hs-CRP は動脈硬化との関連において最もエビデンスが多いマーカーであり、冠動脈患者の新規発症や、予後の予測因子となることが報告されている。Hs-CRP は主に冠動脈内の接着分子の活性化を経由して動脈硬化の進行を促していると報告されている。急性冠症候群患者、特に急性心筋梗塞患者では心筋傷害を認め、それに起因する CRP 上昇が認められるため、冠動脈プラークの不安定性だけでなく心筋傷害をも反映し得ると考えられる。一方 IL-6 は冠動脈プラーク内にも発現し、CRP を含む各種炎症性サイトカインの誘発マーカーである。また心筋

梗塞患者においてもその梗塞サイズとは相関しないことが知られている。今回我々は hs-CRP だけでなく、IL-6 と TCFA の関連も明らかにし、TCFA 予測因子としての感度、特異度は hs-CRP よりも高いことを証明した。

虚血性心疾患患者において早期に心筋傷害の程度を判定することは困難であるため、hs-CRP に加えて IL-6 は、TCFA の副次的予測因子として重要であると考えられた。

結論

光干渉断層法によるプラーク所見に加えて炎症バイオマーカーのコンビネーションが、冠動脈プラークの不安定性を理解する上で重要な情報をもたらし得る。