

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

小山 幸平

主論文の題目
および
掲載・審査委員名

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）

掲載誌 Archives of Medical Science 2014 ;(in press)

主査 信岡 祐彦
副査 加藤 智啓
副査 宮入 剛

【論文の要旨・価値】 【緒言】 冠動脈プラークの不安定化と破綻は急性冠症候群の主病態と考えられているが、その病理学的、生化学的発展過程に関しては未だ不明の点が多い。血管内画像診断装置の一つである光干渉断層法は、従来の冠動脈内超音波装置の約 10 倍の解像度を有していることから、冠動脈プラークの詳細な形態学的評価が可能であり、不安定プラークの特徴であ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）を同定することが可能である。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。今回申請者らは光干渉断層法を用いて同定した冠動脈責任病変の TCFA と、炎症性バイオマーカーとの関連を検討した。【方法】 対象は冠動脈疾患患者 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）で、経皮的冠動脈インターベンション治療の術前に、末梢血 hs-CRP および IL-6 を計測した。また責任病変を光干渉断層法にて評価し、TCFA の有無で TCFA 群と non-TCFA 群の 2 群に分け、炎症性バイオマーカーとの関連を比較検討した。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】 1）TCFA 群では心筋梗塞患者が有意に多く（ $p=0.005$ ）、non-TCFA 群では安定狭心症患者が多かった（ $p=0.003$ ）。2）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 群でより多く観察された（ $p=0.03$ ）。3）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。（それぞれ $p=0.027$ 、 $p=0.005$ ）。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%）。【結語】 血中 hs-CRP、IL-6 レベルは光干渉断層法で同定される TCFA と関連すること、さらに TCFA 予測因子としての精度は hs-CRP よりも IL-6 が優ることが明らかとなった。

以上本論文は冠動脈疾患患者において、光干渉断層法を用いて責任病変の TCFA を評価するとともに、TCFA と炎症性バイオマーカーである hs-CRP および IL-6 との関連を明らかにした点、臨床的に価値の高い論文であり、学位授与に値すると考えられた。

【審査概要】 審査は主査 1 名、副査 2 名、陪席者 1 名で実施された。PC を用いた約 20 分のプレゼンテーションとそれに続く約 40 分の質疑応答が行われた。PC を用いたプレゼンテーションでは、研究の背景、目的、方法、結果とその解釈、導き出される結論と臨床との関連について明確に述べた。質疑応答では、①TCFA の定義、②光干渉断層法の原理と従来の冠動脈内超音波法との違い、③TCFA と他のバイオマーカーの関連の可能性などについて質問がなされたが、回答の内容はおおむね的確であった。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

【研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価】 プレゼンテーションでは、研究の要点を明確にわかりやすく発表し、文献的考察も十分に加えられていた。研究能力、専門的知識、発表能力に問題はないと判断された。英語読解能力は引用文献のひとつを指定し、その一部の和訳により判定したが良好であった。また発表態度は真摯で、今後の研究の発展性に対する熱意、意欲も感じられ学位授与に値すると判断された。