

授与番号	甲第 1748 号
------	-----------

## 論文内容の要旨

Coronary Risk Factors Associated with OCT Macrophage Images and their Response After CoCr Everolimus-Eluting Stent Implantation in Patients with Stable Coronary Artery Disease

(安定冠動脈疾患患者の OCT-マクロファージの集簇と、冠危険因子およびエベロリムス溶出性ステント留置後の血管反応との関連)

(田口裕哉, 伊藤智範, 小田英人, 内村洋平, 兼古恭輔, 坂本翼, 後藤巖, 佐久間雅文, 石田大, 森野禎浩, 寺下大輔, 大竹寛雅, 新家俊郎)

(Atherosclerosis 265 巻, 平成 29 年 10 月掲載)

### I. 研究目的

冠危険因子のコントロールは、冠動脈疾患の 1 次・2 次予防で非常に重要である。冠動脈疾患は、冠動脈プラークの破綻に伴い血栓が形成され、冠動脈の高度狭窄や閉塞をきたすために発症する急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) により、心血管イベントを起こす。不安定プラークの特徴として、菲薄化線維性被膜 (thin-cap fibroatheroma : TCFA)、プラーク内の活動性炎症所見 (単球, マクロファージ, T cell などの浸潤など) が含まれるが、中でもマクロファージはプラーク破綻の発生に重要な役割を担っている。

近年、光干渉断層法 (optical coherence tomography : OCT) を用いることで、TCFA やステント留置後の血管壁の性状を詳細に評価できるだけでなく、マクロファージの浸潤をも検出できる可能性が示された。ただし OCT でマクロファージの集簇と冠危険因子、ならびに冠動脈ステント留置後の所見との関連についての報告は多くない。

本研究は、日本人の安定冠動脈疾患患者で、ステント留置前の OCT-マクロファージ集簇像を観察し、その集簇程度と冠危険因子などの患者背景、および病変背景・薬剤溶出性ステントのファーストラインであるエベロリムス溶出性ステント留置後の所見との関連を明らかにすることである。

### II. 研究対象ならび方法

MECHANISM Elective study (安定冠動脈疾患患者でのエベロリムス溶出性コバルトクロムステント (EES) 留置後の急性期および慢性期の血管反応と血小板凝集能に関する多施設共同前向き観察研究 ; Clinicaltrials.gov ID: NCT02014818, UMINID: UMIN000012616) で登録された 89 症例 89 ステントを対象とした。OCT のコントロール画像から、マクロファージの集簇の程度を Tahara ら (Tahara S, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:1150-7.) が報告したマクロファージグレードで評価した。中央値でマクロファージ高値群, 低値群の 2 群に割り付け、患者背景, 病変背景との関係について評価を行った。統計解析は SPSS Ver. 21 for Windows (Chicago, IL, USA) を使用して行い、 $P < 0.05$  の差を統計学的に有意とした。データは平均値 ± 標準偏差で表示し、2 群間の頻度の検定はカイ

2乗検定を用い、正規分布しないものは、Mann-Whitney U 検定で比較した。多変量解析では、臨床的因子および OCT 画像の項目で、有意差もしくは傾向のある項目を用いて、ロジスティック回帰で検討した。

### III. 研究結果

1. マクロファージグレード高値群が 44 病変で、マクロファージグレード低値群が 45 病変であった。
2. 年齢、性別、BMI では、マクロファージグレード高値群と低値群で有意差は認めなかった。
3. マクロファージグレード高値群は低値群と比較して、糖尿病の頻度が有意に高く (68 % vs 47 %;  $p=0.040$ )、HbA1c 値 ( $6.7 \pm 1.2$  % vs  $6.2 \pm 0.8$  %;  $p=0.032$ )、血糖値 ( $143.1 \pm 44.4$  mg/dl vs  $121.4 \pm 36.2$  mg/dl;  $p=0.010$ )、LDL-C 値 ( $116.5 \pm 36.8$  mg/dl vs  $97.2 \pm 32.7$  mg/dl;  $p=0.025$ ) も有意に高値であった。
4. マクロファージグレード高値群は低値群と比較して total lipid plaque arc ( $381.0 \pm 184.2^\circ$  vs  $296.9 \pm 117.0^\circ$ ;  $p=0.008$ ) が有意に大きく、total lipid plaque length ( $19.3 \pm 9.8$  mm vs  $12.7 \pm 7.7$  mm;  $p=0.002$ ) が有意に長く、TCFA の個数 ( $0.3 \pm 0.6$  vs  $0.1 \pm 0.3$ ;  $p=0.012$ ) が有意に多かった。
5. 多変量解析では、糖尿病が高いマクロファージグレードに寄与する有意な独立因子であった (odds ratio: 2.8, 95% CI: 1.1-7.3,  $p=0.030$ )。
6. マクロファージグレード高値群は低値群と比較して、ステント留置直後の irregular protrusion の個数 ( $0.38 \pm 0.76$  vs  $0.14 \pm 0.42$ ;  $p=0.091$ )、高さ ( $0.10 \pm 0.17$  mm vs  $0.03 \pm 0.10$  mm;  $p=0.059$ )、面積 ( $0.10 \pm 0.21$  mm<sup>2</sup> vs  $0.04 \pm 0.11$  mm<sup>2</sup>;  $p=0.085$ ) が多い傾向にあった。
7. マクロファージグレード高値群は低値群と比較して、ステント留置直後の血栓の個数が有意に多く ( $1.7 \pm 1.9$  vs  $1.0 \pm 1.1$ ;  $p=0.010$ )、血栓の長さが有意に長かった ( $2.42 \pm 2.59$  mm vs  $1.31 \pm 1.93$  mm;  $p=0.035$ )。

### IV. 結 語

安定冠動脈疾患では、糖尿病を有することが OCT におけるマクロファージ出現に最も寄与し、冠動脈血管に炎症をきたすことでプラーク脆弱性に関与していることが示唆された。また、OCT におけるマクロファージの集簇と糖尿病は、ステント留置後の予後不良因子の 1 つとされる irregular protrusion と関連がある可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 石垣 泰 (内科学講座：糖尿病・代謝内科分野)

副査 准教授 小松 隆 (内科学講座：心血管・腎・内分泌内科分野)

副査 講師 安孫子 明彦 (内科学講座：心血管・腎・内分泌内科分野)

冠動脈疾患の発症を考えるうえで、プラーク破綻に重要な役割を担っているマクロファージの評価は重要な課題である。近年進歩の著しい光干渉断層法(OCT)を用いて、安定冠動脈疾患患者の冠動脈病変部位におけるマクロファージの浸潤を観察し、その集簇と冠危険因子、薬剤溶出性ステント留置後の所見との関連を明らかにする研究を立案した。

その結果、OCTを用いて47例の冠動脈病変におけるマクロファージの集簇を半定量的に評価し、集簇のグレードが高い群ではプラークの線維性被膜が菲薄化していることを明らかにした。また多変量解析を行い、糖尿病の存在やコントロール程度がマクロファージグレードに独立して寄与することを明らかにした。安定冠動脈疾患では、糖尿病を有することが冠動脈プラークにおけるマクロファージ集簇に関連し、冠動脈血管に炎症をきたすことでプラーク脆弱性をもたらすことを示唆する結論である。临床上非常に重要な課題に対して、最新の検査技術を用いてアプローチを行った意義深い研究である。学位に値する論文である。

## 試験・試問の結果の要旨

OCTの評価方法や組織所見との対比、また新たな危険因子と考えられている irregular protrusion の意味づけ、本研究の臨床的意義などについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考ええる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

## 参考論文

- 1) 非弁膜症性心房細動を有した入院患者に対する抗凝固療法の現況；岩手県立大船渡病院における後ろ向き研究 (松浦佑樹, 他 16名と共著)  
岩手県立病院医学会雑誌 56巻, 1号 (2016)
- 2) 心原性塞栓症と好酸球増加症を合併した左主幹部閉塞による急性心筋梗塞の1例 (森岡英美, 他 8名と共著)  
岩手県立病院医学会雑誌 56巻, 1号 (2016)