

氏名(本籍) 佐野圭司(岐阜県)  
 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与番号 甲第608号  
 学位授与日付 平成17年3月10日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
 学位論文題目 In Vivo Quantitative Tissue Characterization of Angiographically Normal Coronary Lesions and the Relation with Risk Factors  
 —A Study Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound—  
 審査委員 (主査) 教授 藤原久義  
 (副査) 教授 竹村博文 教授 藤田廣志

### 論文内容の要旨

冠動脈硬化症は狭心症、心筋梗塞を引き起こす原疾患であり、その病態の把握は重要である。また不安定狭心症や心筋梗塞は急性冠症候群と呼ばれ、その病態は共通して、プラークラプチャーにあるが、プラークラプチャー前の冠動脈の病理組織学的な形態からプラークラプチャーの病態までの詳細な機序は未だ不明な点が多い。これまで成人ヒト冠動脈の臨床病理学的検討では冠動脈造影上正常部位にもすでに動脈硬化病変を認める事が明らかになっている。現在臨床の現場で主に行われている冠動脈造影や通常の血管内超音波では狭窄度やプラーク量は計測できるもののその組織性状診断は不可能である。

最近我々は、心筋組織性状診断に用いられる心筋組織からの高周波信号(RF信号)の後方散乱波を分析し計算されるintegrated backscatter(IB)値を応用し、周波数帯の強度を分析することにより、ヒト冠動脈プラークの組織性状を解析する方法を開発した。

本研究はそのIB血管内超音波(IB-IVUS)を用い、冠動脈造影上正常部位の冠動脈プラークの組織性状を明らかにし、また冠危険因子との関連について検討した。

#### (対象と方法)

対象は経皮的冠動脈形成術を予定される安定労作性狭心症患者30人より得られた冠動脈造影上正常部位120病変であり、それらの部位に対して血管内超音波(IVUS)を施行しRF信号を記録。その信号を高速フーリエ変換することによりIB値を求め、その値と組織性状の定義に対応させて、IB値が-73 dBから-63 dBを示す場合はlipid coreもしくはintimal hyperplasiaとして青、-63 dBから-55 dBを示す場合はfibrosisとして緑、-55 dBから-30 dBを示す場合をmixed lesionとして黄、-30 dBから-23 dBを示す場合はcalcificationとして赤で示し、カラーコードマップを作製した。そのカラーコードマップ上にてlipid coreの大きさ、fibrous cap, intimal hyperplasia, fibrosisの厚みを測定した。冠危険因子については糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙について検討した。

#### (結果)

冠動脈造影上正常部位120病変の全ての部位において0.5 mm以上の内膜肥厚、すなわち動脈硬化が認められた。全体の65%に $0.69 \pm 0.35 \text{ mm}^2$ のlipid coreを認め、それらは $200 \pm 100 \mu\text{m}$ のfibrous capを伴っていた。また37%に $350 \pm 100 \mu\text{m}$ のintimal hyperplasia, 54%に $450 \pm 150 \mu\text{m}$ のfibrosis, 16%にcalcificationを認めた。

lipid coreの大きさ、intimal hyperplasiaの厚み、fibrosisの厚みはプラーク面積と相関があったが、fibrous capの厚みはIB-IVUSや通常のIVUSのparameterには相関関係を認めなかった。またプラークの

eccentricity indexはfibrosisの厚み、lipid coreの大きさと相関関係があったが、intimal hyperplasiaとは相関はなかった。またlipid coreの大きさとfibrous capの厚みにも相関はなかった。

30人の患者をそれぞれの冠危険因子の有無により2つのグループに分けてそれぞれの組織性状について比較検討した。その結果糖尿病群は非糖尿病群に比して有意に大きなlipid core（糖尿病群  $0.62 \pm 0.38 \text{ mm}^2$ ; 非糖尿病群  $0.31 \pm 0.32 \text{ mm}^2$ ）と薄いintimal hyperplasia（糖尿病群  $100 \pm 100 \mu\text{m}$ ; 非糖尿病群  $150 \pm 150 \mu\text{m}$ ）を認め、高血圧群は非高血圧群に比して有意に厚いintimal hyperplasia（高血圧群  $150 \pm 150 \mu\text{m}$ ; 非高血圧群  $50 \pm 100 \mu\text{m}$ ）を認めた。高脂血症群と喫煙群は組織性状には影響しないという結果となった。

#### (考案)

今回IB-IVUSにて臨床における初期の冠動脈硬化組織性状を検討した。その結果fibrous capを伴うlipid coreを冠動脈造影上正常部位全体の3分の2、fibrosisを2分の1、intimal hyperplasiaを3分の1に確認することが出来た。以前の報告でも冠動脈造影上正常部位には動脈硬化が存在することは確認されていたが、今回その組織性状が明らかとなった。lipid coreとfibrosisはeccentricity indexと相関していることよりlipid coreとfibrosisの形成は血管壁断面において局所的に生じていると考えられた。又今回冠危険因子との関連を比較したが、lipid coreの大きさについては糖尿病においてのみ差が認められた。これは糖尿病群においてはグリコヘモグロビン値が有意に高値であったのに対して、高血圧群と非高血圧群においては降圧剤の内服により血圧値に差がなく、高脂血症群と非高脂血症群においても抗高脂血症剤の内服により脂質値に差がなかったことも関連していると考えられた。降圧剤や抗高脂血症剤により高血圧や高脂血症の治療は糖尿病の治療に比べて比較的容易になっているとも考えられ、糖尿病のコントロールが冠動脈硬化の進展に重要であると考えられた。

#### (結論)

冠動脈造影上正常部位においてもすでに動脈硬化は存在し、全体の3分の2にlipid coreを認めた。冠危険因子との関連については、特に糖尿病患者においてlipid coreが大きい事が明らかとなった。冠動脈硬化による急性冠症候群の発症の予防には糖尿病のコントロールが重要であることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 佐野圭司は、冠動脈造影上正常部位における動脈硬化の組織性状を明らかにし、冠危険因子との関連についても明らかにした。この知見は冠動脈硬化症の病態ならびに治療の進歩に少なからず寄与するものと認める。

---

[主論文公表誌]

In Vivo Quantitative Tissue Characterization of Angiographically Normal Coronary Lesions and the Relation with Risk Factors —A Study Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound—  
Circulation Journal 69, 543-549 (2005).