

## 論 文 要 旨

**Limitation of Angiography to Identify the Culprit Plaque in Acute Myocardial Infarction With Coronary Total Occlusion**

## Utility of Coronary Plaque Temperature to Identify the Culprit Plaque

〔 冠動脈完全閉塞の急性心筋梗塞における、冠動脈造影検査による責任プラーク同定の限界：プラーク温度測定の有用性 〕

内匠 拓朗

【序論および目的】 (適宜、項目をたてて、必ず2頁で記載する)

急性心筋梗塞の主たる発生機序は、プラークの破綻あるいはびらんに伴う血栓形成により冠動脈内腔が閉塞することである。血栓は、破綻部より近位側あるいは遠位側に二次的に進展形成されていくことが、剖検例における冠動脈病理所見において明らかにされている。そのため、急性心筋梗塞の冠動脈完全閉塞例において、冠動脈造影での閉塞部は、責任プラーク部ではなく二次的な血栓形成による閉塞部を示唆しているに過ぎないと考えられ、冠動脈造影により責任プラークを同定することは困難であると思われる。一方、動脈硬化は炎症であり、マクロファージを中心とした炎症細胞がプラークの不安定化に重要な役割を果たしている。近年、冠動脈プラークの温度測定が可能となり、急性心筋梗塞の責任プラークにおいて、プラークの温度が上昇することが報告されている。

そこで、我々は(1)冠動脈造影での閉塞部が責任プラークよりも近位側に存在する、(2)冠動脈プラーク温度の最高部が責任プラークと一致すると仮定し、冠動脈造影所見、冠動脈プラークの温度および血管内超音波所見の比較を行った。

【材料および方法】

初回の急性心筋梗塞患者 45 例の急性期 (発症 6 時間以内) において、冠動脈造影検査にて責任冠動脈を同定した後、引き続き温度センサー付きガイドワイヤーにて、責任冠動脈の末梢側から起始部へプラークの温度を連続的に測定し、プラーク温度の最高部と冠動脈造影での閉塞部あるいは最狭窄部との距離を測定した。また、血管内超音波にて責任プラーク (プラーク破綻あるいは脂質コア) の同定を行い、これらと冠動脈造影での閉塞部あるいは最狭窄部との距離を同様に測定した。

【結 果】

急性心筋梗塞患者 45 例において、冠動脈造影検査で冠動脈が完全閉塞していた症例は 25 例で、自然再疎通していた症例は 20 例であった。完全閉塞患者 25 例において、冠動脈プラーク温度の最高部は冠動脈造影での閉塞部より有意に末梢側に存在し、その距離は平均 8.8mm (95%信頼区間 8.0-9.6mm,  $p<0.0001$ ) であった。また、血管内超音波にて責任プラークが確認できた 9 例では、責任プラークと温度最高部はほぼ一致していた (平均距離 0.3mm 遠位側, 95%信頼区間 0.3mm 近位側-1.0mm 遠位側,  $p=0.293$ )。自然再疎通患者 20 例では、プラーク温度の最高部は、冠動脈造影での最狭窄部より僅かに末梢側に存在し (平均距離 1.1mm 遠位側, 95%信頼区間 0.3-1.9mm,  $p=0.01$ )、血管内超音波での責任プラーク部と温度最高部は近傍に存在していた (平均距離 0.6mm 遠位側, 95%信頼区間 0.2mm 近位側-1.5mm 遠位側,  $p=0.14$ )

#### 【結論及び考察】

本研究では、急性心筋梗塞の冠動脈完全閉塞例において、プラーク温度の最高部は冠動脈造影検査での閉塞部より約 9mm 末梢側に存在し、血管内超音波検査では同部位に一致して、プラーク破裂や脂質コアの所見を認めたことにより、(1) 冠動脈造影検査での責任プラークの同定に限界があること、(2) 冠動脈プラークの温度測定により、急性心筋梗塞を引き起こした責任プラークを同定できる可能性があることを明らかにした。

近年、動脈硬化は炎症であり、マクロファージなどの炎症細胞がプラークの不安定化に重要な働きをしていると考えられており、プラークに含まれるマクロファージ数とプラーク温度は正の相関を示すことが報告されている。本研究においてプラーク温度の上昇部に、プラーク破裂や脂質コアを認めたことは、以前の研究結果と一致するものである。

急性心筋梗塞は、プラーク破裂あるいはびらんから発症すると考えられているが、血管内超音波でびらんを同定することは困難であり、プラーク破裂の検出率も 30-40% である。本研究でのプラーク破裂の検出率は 37% であり、他の研究結果と匹敵するものである。前述のように、プラーク破裂や脂質コアを認めた部位は、プラーク温度の最高部と一致したが、それらの所見を認めなかった症例においても、冠動脈造影での閉塞部ではなく、プラーク温度の最高部において、positive remodeling や多量のプラークといった不安定プラークを示唆する所見を認めており、これらの症例においても、閉塞部ではなく温度最高部が責任プラークであることが示唆される。

ST 上昇を認めた急性心筋梗塞患者の剖検例において、冠動脈内血栓は約 10mm との病理学的報告があるが、本研究においても、責任プラークから冠動脈造影での完全閉塞部までの距離は約 9mm であり、以前のデータと一致するものである。

血管内超音波での観察にて、プラーク破裂は最狭窄部の近傍に存在することを Machara が報告しているが、本研究においても自然再疎通例では、冠動脈造影での最狭窄部、プラーク温度の最高部および血管内超音波での責任プラーク部、それぞれが近傍に存在した。

現在、血管内超音波が責任プラークの同定に広く使用されているが、血管の蛇行などにより、血管内超音波が使用できない症例では、温度センサー付きガイドワイヤーによる温度測定が、責任プラーク同定の手助けとなりえる可能性がある。

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 51 号	学位申請者	内匠 拓朗
審査委員	主査	丸山 征郎	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	亀山 正樹	副査 中條 政敬
	副査	野村 裕一	副査 新村 英士

**Limitation of angiography to identify the culprit plaque in acute myocardial infarction with coronary total occlusion: Utility of coronary plaque temperature measurement to identify the culprit plaque**

(冠動脈完全閉塞の急性心筋梗塞における、冠動脈造影による責任プラーク同定の限界：温度測定)の有用性

急性心筋梗塞（以下 AMI）は、マクロファージを中心とした炎症細胞の活性化により、プラーク破裂あるいはびらんが生じることにより発症する。責任プラーク部位で形成された血栓は、二次的に近位部あるいは遠位部に進展していくことが病理所見にて確認されており、現在臨床の現場で広く行われている冠動脈造影検査（以下 CAG）では、完全閉塞例においては責任プラークの同定が困難であると思われる。また、最近ではマクロファージの活性化により、AMI の責任プラークで温度が上昇することが証明されている。そこで、学位申請者らはプラークの温度を測定することで、AMI 患者とりわけ完全閉塞例で責任プラークを同定することが可能か否かについて検討した。

本研究では、発症 12 時間以内の急性心筋梗塞患者 45 例（冠動脈完全閉塞例 25 例、再疎通例 20 例）において、冠動脈造影での閉塞部位あるいは最も狭窄が強かった部位、温度ワイヤーでプラーク温度が最高値を示した部位と血管内超音波で責任プラークを認めた部位、それぞれの距離の比較検討を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 再疎通群では、CAG 上最も狭窄が強い部位とプラーク温度が最も高値であった部位（以下 Tmax）との距離は平均 1.1mm であったが、完全閉塞群においては、Tmax は CAG での閉塞部位より平均 8.8mm 末梢側に存在した。
- 2) 血管内超音波（以下 IVUS）にて、プラーク破裂あるいは脂質コアを認めた症例は、それぞれ 9 例ずつであった。
- 3) 再疎通群では、IVUS での責任プラーク部位と CAG での最狭窄部位との距離は平均 0.3mm であり、Tmax との距離は平均 0.6mm であった。
- 4) 完全閉塞群では、IVUS での責任プラーク部位と CAG での完全閉塞部位との距離は平均 9.2mm であり、Tmax との距離は平均 0.3mm であった。

AMI の診断法としての CAG は、冠動脈内腔のみの評価のため、血栓にて完全閉塞した症例においては、責任プラークの同定が困難であることが、本研究にて明らかとなり、温度ワイヤーの有用性が示唆された。

本研究は、AMI とくに冠動脈完全閉塞例において、CAG での責任プラーク同定の限界とプラーク温度の測定の有用性を示したものであるが、臨床の現場において、責任プラークを正確に同定することは、有効な冠動脈インターベンション術を施行する手助けとなり、その臨床的意義は高い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 51 号	学位申請者	内匠 拓朗
審査委員	主査	丸山 征郎	学位 博士 (医学) 歯学・学術)
	副査	亀山 正樹	副査 中條 政敬
	副査	野村 裕一	副査 新村 英士

主査および副査の5名は、平成20年12月1日、学位申請者 内匠 拓朗 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) マクロファージの数とプラークの温度が正の相関を示していますが、数だけではなく、実際に分泌された chemical mediator など何か他のものと相関したという報告がありますか。

(回答) マクロファージのミトコンドリアに存在する uncoupling protein 2 (UCP2) から熱が放出されると考えられていますが、プラーク温度が高いほうが UCP2 の発現が多かったという報告があります。

質問2) ステロイドや非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) を内服している患者は、除外されていますが、実際に、そのような薬剤を内服している患者での温度はどうでしたか。

(回答) ステロイドや NSAIDs を内服されている方は、温度を測定しておりませんので、そのような方で実際に温度が低くなるかどうかということとは不明です。

質問3) 血管内超音波は機械で pull-back し、温度ワイヤーは手動ですが、それはどうしてですか。

(回答) 温度ワイヤーには、自動で pull-back する装置がありませんので、手動で行いました。

質問4) 温度ワイヤーによる冠動脈の血圧と温度の波形は、心拍によって揺れているように思われるが、温度はどこを記録しているのですか。

(回答) 温度は real time でモニターに表示され、最高値は波形のピークをとっています。

質問5) 温度センサーワイヤーの温度と血圧の分解能はいくらですか。

(回答) 温度は 0.01℃で、血圧は 1mmHg です。

質問6) 拍動で、血管径も変わると思いますが、具体的にどこで測定していますか。

(回答) 冠動脈の血流は拡張期に増加しますので、拡張期に測定しています。

質問7) 責任プラーク部位を同定することで、どのような役に立ちますか。

(回答) 責任プラークを同定することで、ステント留置等の治療を的確に行え、本来の病変ではない部位に余計な侵襲を加えないで済むことができます。

質問8) プラークの絶対温度はどれくらいですか。

(回答) 温度ワイヤーは相対温度しか測定できませんので、本研究においては絶対温度は不明です。

質問9) 本研究では、近位側の血栓の距離は測定できますが、遠位側の距離は測定できますか。

(回答) 本研究では遠位側の血栓の距離は測定できません。

質問10) 本研究の結果からいうと、責任プラークは冠動脈造影で最も狭窄が強い部位から約 1mm 遠位側にあると考えていいでしょうか。

## 最終試験の結果の要旨

(回答) 本研究の結果からは、そうなりますが、他の報告では最狭窄部位とプラーク破裂部位が一致したのは28%で、他は最狭窄部位の前後に存在したとの報告もあります。

質問 11) 実際のカテーテル治療はどのように行っていますか。

(回答) ガイドワイヤーを通過させた後、径の小さなバルーンで拡張し、再灌流を得て末梢の状況を把握した上で、ステント留置を行います。右冠動脈などで血栓が非常に多いと判断した場合は、先に血栓吸引を行ったりします。

質問 12) 今回、前下行枝のみを対象としたのは何故ですか。

(回答) 回旋枝や右冠動脈に比べて、ワイヤーや血管内超音波の操作が比較的容易であるため、前下行枝のみを対象としました。

質問 13) 急性心筋梗塞ではなくて、狭心症に対して温度測定をした報告はありますか。

(回答) 狭心症でもプラーク温度が上昇するという報告はあります。さらには、スタチンを内服させるとプラーク温度が低下したとも報告されています。

質問 14) 距離の測定は非常に難しいように思われますが、工夫したことはありますか。

(回答) 温度は2回測定し、その平均をデータとして採用しています。その後、温度ワイヤーを温度が最も高値であった部位まですすめた後造影して、造影上の閉塞部位からセンサーまでの距離を測定しています。造影の際も温度を測定して最も高い部分を確認して行っています。最後に撮影するための手助けとして、最初に2回測定する際に温度が最高値であった場所がわかるように画面にマーキングをしました。ですから、最初の2回の測定と最後の造影とで、多少のずれが生じている可能性は否定できません。

質問 15) 対象を発症12時間以内にしたのは何故ですか。

(回答) primary coronary intervention の適応が12時間であるため、そのようにしました。

質問 16) プラーク温度によって予後がわかりますか。

(回答) プラーク温度が0.5℃以上上昇していた群と、それ以下の群で予後を検討した結果、0.5℃以上の群で、有意に狭心症、急性心筋梗塞および死亡のイベント発生率が高いと報告されています。

質問 17) 発症12時間以内の患者を対象としていますが、温度にはプラーク破裂あるいはその後の生体修復反応の影響はないでしょうか。また、プラークのびらんでも温度が上昇しますか。

(回答) マクロファージによる発熱が主と思われるますが、その他の反応が影響している可能性は否定できません。また、プラークのびらんにもマクロファージが影響していますし、本研究ではプラーク破裂は約40%で、残りにはびらんによる発熱も含まれていると思いますので、びらんでも温度は上昇すると考えます。

質問 18) サーモグラフィーカテーテルは何故使用できないのですか。

(回答) 世界では、それぞれのグループが独自のカテーテルを開発しており、日本で利用できるのは温度ワイヤーのみで、保険適応にもなっております。

質問 19) 熱の原因がUCP2によるのであれば、NSAIDsはプラーク温度に影響しないのでしょうか。

(回答) プラーク温度の研究では、炎症に影響を及ぼすと考えステロイドやNSAIDsを服用している患者を除外しているため、それらの報告に準ずる形で本研究においても除外致しましたが、発熱の機序から考えますとそれらの薬剤は影響を及ぼしていない可能性はあります。

質問 20) 血管内超音波でプラークの大きさや距離を測定できますか。

(回答) 血管内超音波で距離や大きさは測定できますが、血管が蛇行しているとショートカットして距離が短く出たり、血管を斜め切りで見る形になったりといった限界は存在します。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。