

氏 名	田 崎 龍 之 介
(ふりがな)	(たざき りゅうのすけ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 号
学位審査年月日	平成28年1月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Plasma pentraxin3 level is associated with plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in patients with coronary artery disease (冠動脈疾患症例において、血漿ペントラキシン3濃度は光干渉断層法で評価したプラーク不安定性と関連している)
論文審査委員	(主) 教授 勝 間 田 敬 弘 教授 根 本 慎 太 郎 教授 朝 日 通 雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓突然死を総称する急性冠症候群 (acute coronary syndrome: ACS) は、生命の存続に直結する病態である。その主な発生機序は冠動脈内膜に形成された粥腫の破綻に伴う急速な凝固活性亢進、局所血栓形成から生じる冠血流不全であるとされている。破綻しやすい脆弱な粥腫を不安定プラークとよび、病理組織学的には豊富な脂質成分を含有し、それを覆う線維性被膜が菲薄化していること (thin-cap fibroatheroma: TCFA) が特徴とされている。また、線維性被膜の菲薄化はマクロファージの局所浸潤による炎症亢進が一因とされている。C 反応性蛋白 (C-reactive protein:

CRP) は安定型狭心症 (stable angina: SA) 及び ACS 患者においてプラークの進行や心筋梗塞発症の予後推定因子であると報告されている。一方、ペントラキシン 3 (pentraxin 3: PTX3) はペントラキシンスーパーファミリーの一タンパク質である。CRP が主に肝で産生されるのに対して、PTX3 は単球/マクロファージ、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞などで産生され、局所の病態を反映しやすいと報告されている。また PTX3 は、動脈硬化プラークの脆弱性との関連が報告されており、臨床的にも ACS 患者において高値となることが知られている。一方、不安定プラークの検出は難しく、冠動脈不安定プラークと PTX3 の関連に関する報告は少ない。光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT) は空間分解能が 10 μm の高解像度をもち、冠動脈病変のプラーク破綻や TCFA の特徴である薄い線維性被膜を明瞭に描出できる。今回我々は、冠動脈疾患症例において、OCT の冠動脈所見と血漿 PTX3 の関係について検討した。

《方 法》

対象は 2008 年 4 月から 2014 年 2 月に大阪医科大学附属病院循環器内科に入院した非 ST 上昇型 ACS 患者 17 名と SA 患者 34 名で、初回の心臓カテーテル検査による冠動脈精査を行った症例のうち OCT を行ったものである。除外項目は ST 上昇型心筋梗塞や重症心不全、悪性腫瘍や慢性炎症を有する疾患など全身状態不良の症例とした。冠動脈造影施行後に血液サンプルを採取して、CRP、PTX3 などの炎症マーカーを測定した。ACS 症例においてはその責任病変、SA においては最も狭窄度の高い病変を OCT で観察した。OCT のイメージから、線維性プラーク、脂質性プラークを判断した。脂質性プラークでは、線維性被膜厚を測定した。ACS を引き起こす前駆病変とされている TCFA は、大きな脂質含有量と 65 μm 未満の薄い線維性被膜が特徴であるため、65 μm 以上を thick-cap fibroatheroma (ThCFA)、65 μm 未満を TCFA と定義した。

《結 果》

TCFAをACS患者11/17名(64%)にSA患者3/34名(8%)に認めた。プラーク性状をOCTの所

見から、さらに線維性プラーク18症例、ThCFA19症例、TCFA14症例に分類した。これら3群におけるACSの存在は、線維性プラーク群では3例(16%)、ThCFA群で3例(15%)、TCFA群で11例(78%)であり、3群間に有意差を認めた($p=0.0001$)。プラーク破綻と血管内血栓は、線維性プラーク群、ThCFA群に比べTCFA群で多く観察された(0%、15%、71%; $p<0.0001$ 、0%、21%、42%; $p=0.01$)。高感度CRPが線維性プラーク群1.64 (0.17-1.59)、ThCFA群1.56 (0.29-1.68)、TCFA群7.37 (0.44-3.89)と3群間で有意差がなかったのに対して、血漿PTX3は、線維性プラーク群2.32(1.71-2.60)、ThCFA群3.37(2.30-3.74)、TCFA群6.10 (3.13-8.35)とTCFA群で有意に高値を示した。また線維性被膜が薄いほど血漿PTX3が高くなるという弱い相関関係を示した($r= -0.35$, $p = 0.04$)。

《結 論》

冠動脈疾患患者における血漿 PTX3 は OCT で同定された不安定プラークを有する症例において高値であり、プラーク不安定性のマーカーとなりうる可能性が示唆された。

《考 察》

OCT は、約 10 μm の高解像度を有するため、線維性被膜の評価に適しているが、信号深達度が浅く、プラーク体積評価といった脂質の定量的評価に関しては制限される。本研究において、脂質プラークの半定量的指標として、病変の長さや脂質の血管全周に対する占有角度を測定したが、血漿 PTX3 レベルとは相関しなかった。

今回の結果は、血漿 PTX3 が冠動脈局所の炎症程度を反映している可能性を示唆している。他のグループからの報告では、高感度 CRP が線維性被膜の厚さと正の相関を示したとされている。また、大規模臨床試験では CRP はアテローム性動脈硬化症の予後予測因子であると報告されているが、本研究において OCT による不安定プラークの指標とは関連を認めなかった。一方、PTX3 は血管内皮細胞、単球/マクロファージ、好中球により局所の炎症で産生される。本研究は、全身の PTX3 レベルと OCT によって評価した冠動脈プラークの不安定性との関連を評価したもので、血漿 PTX3 濃度は不安定プラークのマーカーと

なり得ることを示唆している。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

急性冠症候群 (acute coronary syndrome: ACS) の主な発生機序は、冠動脈内膜に形成された粥腫の破綻と引き続く局所凝固活性亢進と血栓形成による血管閉塞であると報告されている。破綻しやすい脆弱な粥腫を不安定プラークとよび、病理組織学的には豊富な脂質成分を含有し、それを覆う線維性被膜が菲薄化していること (thin-cap fibroatheroma: TCFA) が特徴とされている。また、線維性被膜の菲薄化に炎症が関与すると報告されている。ペントラキシン 3 (pentraxin 3: PTX3) はペントラキシンスーパーファミリーのタンパク質で、単球/マクロファージ、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞などで産生され、局所の病態を反映しやすく、ACS の予測因子となることが知られている。

今回申請者は、空間分解能が高い光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT) で、冠動脈病変のプラーク破綻や TCFA の存在を描出し、OCT の冠動脈所見から見た ACS 発症の危険性と血漿 PTX3 の関係について検討した。

その結果、血漿 PTX3 が TCFA 群で有意に高値を示し、ACS および安定型狭心症の冠動脈責任病変において、脂質プラークを覆う線維性被膜が薄いほど血漿 PTX3 は高値という関係性を示した。冠動脈疾患の患者において、血漿 PTX3 は不安定プラークを有する症例で高値であり、プラーク不安定性のマーカーとなる可能性を示したことは、今後血漿 PTX3 の測定により冠動脈疾患症例のリスク層別化につながる可能性があり、本研究には意義がある。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

International Heart Journal 57(1): 18-24, 2016