

糖尿病患者における冠動脈プラーク性状の特徴 — Virtual Histology™ (3次元容量解析) からの検討 —

船田 竜一, 及川 裕二, 矢嶋 純二, 松野 俊介,
桐ヶ谷 肇, 永島 和幸, 相澤 忠範

Virtual Histology™ (VH) は近年冠動脈プラーク性状の評価の手段としてその有用性が期待されている。【目的】VHによる3次元容量解析を用いて、有意狭窄病変における冠動脈プラーク性状を糖尿病の有無において比較検討した。【方法】2005年6月から12月にかけて当院で施行されたPCIにおいて、術前にVHで観察し得た48病変(48症例, うち男性43例, 平均年齢65歳)について検討した。観察部位は病変から中枢側と末梢側の対象血管となり得る場所までを1つの区分(segment)とし、VHにて3次元容量解析を行った。segmentにおけるfibrous, fibro-fatty, dense calcium, necrotic coreの占める割合を糖尿病の有無によって比較検討した。【結果】糖尿病患者は、非糖尿病患者と比べfibrousが有意に少なく(fibrous: $56.9 \pm 11.4\%$ vs $65.0 \pm 6.2\%$; $p < 0.05$), dense calciumとnecrotic coreが有意に多かった(dense calcium: $11.3 \pm 12.0\%$ vs $5.3 \pm 5.2\%$; $p < 0.05$, necrotic core: $17.7 \pm 6.3\%$ vs $13.3 \pm 6.3\%$; $p < 0.05$)。【結論】糖尿病患者は非糖尿病患者に比し、fibrous成分が少なく、それ以外の不安定要素の強いプラーク成分が有意に多いことが示された。

KEY WORDS: virtual histology, diabetes mellitus, vulnerable plaque

Funada R, Oikawa Y, Yajima J, Matsuno S, Kirigaya H, Nagashima K, Aizawa T: **The impact of volumetric virtual histology analysis for tissue characterization of coronary atherosclerotic plaques in diabetes mellitus patients.** J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 8-11

I. はじめに

Percutaneous coronary intervention (PCI)時に施行されるグレースケール intravascular ultrasound (IVUS)は動脈硬化性プラークの形態評価において有用な手段ではあるが^{1, 2)}, その限界も認識されている。急性冠症候群を引き起こすとされている不安定プラーク(vulnerable plaque)の破綻は病理学的に脂質が豊富で線維性被膜が薄いプラークから起きることが解明されており³⁾, 今後そのようなプラークを検出することが可能になるモダリティが期待されている。最近、冠動脈プラーク性状の評価の手段としてその有用性が期待されている Virtual Histology™ (VH)は、通常のIVUS手技を行うことにより、グレースケールのIVUS画像に加え、4色で組織性状が表現され、PCI施行時により有用な情報を得られることが期待されている⁴⁾。

今回、われわれは冠動脈疾患の独立危険因子である糖尿病におけるプラーク性状の評価をVH-IVUSでの3次元容量解析を用いて検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

2005年6月から12月にかけて当院でPCIが施行され、術前にVH-IVUSで観察し得た糖尿病群(diabetes mellitus, DM群)18病変、非糖尿病群(non-DM群)30病変の計48病変(48症例, うち男性43例, 平均年齢 65.1 ± 8.7 歳)について検討した。なお、DM群は、①すでに糖尿病治療薬(インスリンや血糖降下剤)の投与されている症例、②糖尿病治療薬が投与されていない症例ではHbA1c $\geq 7.5\%$ の中等度以上の糖尿病症例を糖尿病群と定義した。また、non-DM群は糖尿病治療薬が投与されていないHbA1c $< 7.5\%$ の症例と定義した。

2. 方法

標的治療対象血管に対して術前にIVUS通過可能であると予想された症例に対し、二硝酸イソソルビド25 mgを冠注し、Eagle Eye Gold (Volcano Therapeutics社)を用い、病変遠位部より自動プルバック装置を用いて、0.5 mm/秒のスピードで引き抜きを行い、同時に心電図同期させたVH-IVUS用のデータをサンプリングした。冠動脈造影上、血栓の存在が疑われた症例においては血栓吸引を十分に行った後にVH-IVUSを行った。

3. 3次元容量解析を行う病変区域の定義

遠位部と近位部のそれぞれにおいて対象血管のプラー

心臓血管研究所付属病院循環器科(〒106-0032 東京都港区六本木 7-3-10) (本論文の要旨は第20回日本冠疾患学会学術集会, 2006年12月・東京にて発表した)
(2007.12.27 受付, 2008.8.7 受理)

表 1 患者背景

	DM (N=18)	non-DM (N=30)	p value
Gender(men)	15(83%)	28(93%)	NS
Age	63.0±8.4	68.4±8.1	NS
HT	9(50%)	23(77%)	NS
HL	11(61%)	17(57%)	NS
Current smoking	11(61%)	23(77%)	NS
Target leison			
LAD	7(39%)	12(40%)	NS
LCX	3(17%)	8(27%)	NS
RCA	8(44%)	10(33%)	NS
ACS	6(33%)	10(33%)	NS

DM: diabetes mellitus, HT: hypertension, HL: hyperlipidemia, LAD: left anterior descending artery, LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery, ACS: acute coronary syndrome

ク面積が40%以上を占める領域をその解析区域とした。IVUSにてradiofrequency(RF)信号データを取得, このRF信号データのデジタル化を行い保存, 解析ソフトウェア(Volcano Therapeutics社)を用いてオフラインにて4色に識別されたfibrous, fibro-fatty, dense calcium, necrotic coreの分布を3次元容量解析を使って行った。陽性リモデリングの定義はリモデリングインデックス>1.0, 中等度/陰性リモデリングは≤1.0のものとした⁵⁻⁷⁾。

4. 追加的薬物治療

手技中はヘパリンをボラス投与し(120単位/kg), 活性化血液凝固時間(activated clotting time; ACT)を300秒以上保った。また, アスピリン100mg/日, 塩酸チクロピジン200mg/日は術前1週間以上前より投与した。

III. 結 果

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。DM群(18病変), non-DM群(30病変)において性差, 年齢, 高血圧症, 高脂血症の罹患率, 喫煙歴の有無, 急性冠症候群の割合, 標的対象血管において有意差を認めなかった。

2. 対象血管における定量的検討

対象血管における血管内腔容積, 血管容積, プラーク容積, 病変長において有意差を認めなかった。また, リモデリング様式においても両群間に差は認めなかった(表2)。

3. VH-IVUSによる3次元容量解析

DM群においてdense calcium, necrotic coreはそれぞれnon-DM群よりも有意に多く認められた(dense calcium: 11.3±12.0% vs 5.3±5.2% : p<0.05, necrotic core: 17.7±6.3% vs 13.3±6.3% : p<0.05)。また, fibrousはDM群では有意に少なかった(fibrous: 56.9±11.4% vs 65.0±

表 2 術前 IVUS 定量的解析結果

	DM (N=18)	non-DM (N=30)	p value
Lumen volume(mm ³)	178.6±67.7	163.8±103.0	NS
EEM volume(mm ³)	461.2±248.9	442.2±338.9	NS
Plaque volume(mm ³)	282.6±185.6	278.7±240.6	NS
Lesion length(mm ³)	29.4±10.6	28.6±16.5	NS
Positive remodeling	9(50%)	14(47%)	NS
Intermediate/negative remodeling	9(50%)	16(53%)	NS

EEM: external elastic membrane positive remodeling was defined as a remodeling index>1.0, and intermediate/negative remodeling was defined as a remodeling index ≤ 1.0

表 3 VH-IVUSによる3次元容量解析による割合

	DM(N=18)	Non-DM(N=30)	p value
Fibrous	56.9±11.4(%)	65.0±6.2(%)	p<0.05
Fibro-fatty	14.2±7.0(%)	16.4±7.9(%)	NS
Dense calcium	11.3±12.0(%)	5.3±5.2(%)	p<0.05
Necrotic core	17.7±6.3(%)	13.3±6.3(%)	p<0.05

6.2% : p<0.05)(表3, 図1)。

IV. 考 察

糖尿病を基礎疾患にもつ冠動脈疾患患者は3倍の死亡率があるとして報告されており⁸⁾, 将来的な冠動脈疾患死における重大な危険因子として考えられている⁹⁾。さらに急性冠症候群症例において現在可能な治療手段が施行されても, その予後は非糖尿病患者よりも劣ると報告されている¹⁰⁾。この要因として, 冠動脈狭窄の程度だけではなく, プラークの不安定性が考えられ, 特に糖尿病患者において菲薄化した線維性被膜が多かったという報告もある¹¹⁾。PCIが発達し, 冠動脈狭窄の治療は可能となってきた現在, プラークの不安定性の同定など, 将来的なリスク評価が求められている。

VH-IVUSと方向性冠動脈粥腫切除術(directional coronary atherectomy : DCA)で得られた組織での検討においてプラーク性状の整合性は87~97%と高い相関関係があることが分かってきている¹²⁾。そして, 糖尿病患者における責任病変でのVH-IVUSによる2次元での解析を行った検討においてもnecrotic coreが有意に多かったとされている¹¹⁾。本研究でわれわれは, 2次元のみではなく, プラーク全体を解析し, 同様な結果が確かめられた。

一方で, 急性冠症候群を引き起こす責任病変が陽性リモデリングを呈することが多いという報告が散見される^{6, 13)}。そして糖尿病患者においてはより初期の段階から陽性リモデリングが起きており¹⁴⁾, VH-IVUSではfibro-

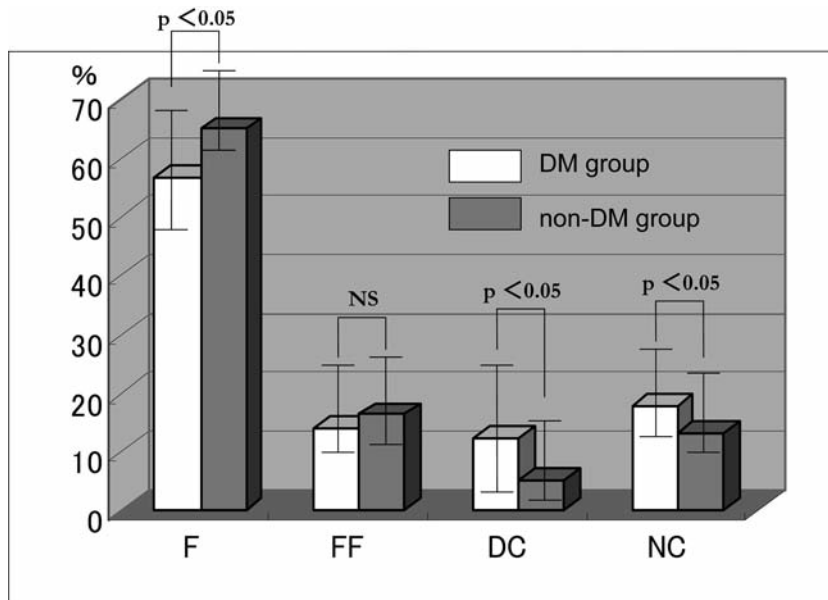


図1 VH-IVUSによる3次元容量解析による割合
F: fibrous, FF: fibro-fatty, DC: dense calcium, NC: necrotic core

fattyが多いという報告があるが^{15, 16)}、本研究ではDM群とnon-DM群での急性冠症候群の割合に差はなく、リモデリング様式も差を認めなかった。陽性リモデリングは、不安定プラークの特徴の一つと考えられているが、糖尿病においては陽性リモデリングを呈していなくても、不安定性が高いと考えられた。

V. 本研究の限界

冠動脈造影上、血栓の疑われた症例においてはVH-IVUS施行前に、血栓吸引を十分に行ったが、それでも血栓が残存する可能性があると考えられる。また、今回の研究は、単一施設による少数例での後ろ向き試験での成績であり、今後は多数例での前向き比較検討を有すべきと考えられた。

VI. 結 論

糖尿病患者は安定化プラークの指標とされるfibrousが少なく、不安定要素が強いプラーク成分が有意に多く含まれている所見が認められた。

文 献

- Potkin BN, Bartorelli AL, Gessert JM, Neville RF, Almagor Y, Roberts WC, Leon MB: Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990; **81**: 1575-1585
- Yock PG, Linker DT: Intravascular ultrasound. Looking below the surface of vascular disease. *Circulation* 1990; **81**: 1715-1718
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM: Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 1262-1275
- Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; **106**: 2200-2206
- Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel RJ: Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1571-1576
- Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, Setsuda M, Nakajima K, Tamada H, Suzuki H, Ohnishi T, Kakuta Y, Nakano T, Yeung AC: Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 63-69
- Weissman NJ, Sheris SJ, Chari R, Mendelsohn FO, Anderson WD, Breall JA, Tanguay JF, Diver DJ: Intravascular ultrasonic analysis of plaque characteristics associated with coronary artery remodeling. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 37-40
- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; **23**: 105-111
- National Cholesterol Education Program(NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults

- (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; **106**: 3143–3421
- 10) Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM: Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; **298**: 765–775
 - 11) Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Fujita H, Surmely JF, Ehara M, Kinoshita Y, Tanaka N, Matsubara T, Asakura Y, Asakura K, Terashima M, Suzuki T: Plaque characterization by Virtual Histology intravascular ultrasound analysis in patients with type 2 diabetes. *Heart* 2008; **94**: 429–433
 - 12) Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T: Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2405–2412
 - 13) Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM: Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; **101**: 598–603
 - 14) Reddy HK, Koshy SK, Foerst J, Sturek M: Remodeling of coronary arteries in diabetic patients—an intravascular ultrasound study. *Echocardiography* 2004; **21**: 139–144
 - 15) Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Wijns W, Colombo A, Böse D, Erbel R, de Ribamar Costa J Jr, Kimura M, Sano K, Costa RA, Lui J, Stone GW, Moses JW, Leon MB: Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 1476–1483
 - 16) Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Aoki J, Valgimigli M, van Mieghem CA, McFadden E, de Jaegere PP, de Feyter P: Coronary artery remodelling is related to plaque composition. *Heart* 2006; **92**: 388–391