

Title	Tissue characterization identifies subjects with high risk of cardiovascular diseases
Author(s)	片上, 直人
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45259">https://hdl.handle.net/11094/45259</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名 片 上 直 人

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学位記番号 第 18440 号

学位授与年月日 平成 16 年 3 月 25 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科情報伝達医学専攻

学位論文名 Tissue characterization identifies subjects with high risk of cardiovascular diseases  
(超音波組織性状診断を用いた心血管イベントハイリスク群の同定)

論文審査委員 (主査)

教授 堀 正二

(副査)

教授 畑澤 順 教授 荻原 俊男

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

糖尿病患者の生死および QOL を決定する急性冠症候群 (ACS)、アテローム血栓性脳梗塞の主たる原因は不安定プラークの破綻である。超音波後方散乱信号 (integrated backscatter ; IBS) は超音波エネルギーの総和を反映し、組織性状の定量評価に有用である。最近動脈硬化病変の組織性状診断に応用され、脂質に富むプラークやプラーク内出血病変では低値を示すことなどが報告された。一方、頸動脈エコーは非侵襲的に施行でき、内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) は心血管イベント高リスク群の抽出に有用であるが、頸動脈壁動脈硬化病変の IBS と動脈硬化性疾患との関連はほとんど検討されていない。今回、IBS による頸動脈壁の組織性状診断が心血管イベント発症高リスク群の非侵襲的な同定に有用であるかを検討した。

## 〔方法〕

2 型糖尿病患者 132 人 (62.9±8.5 才、mean±SD) を対象に、ヒューレットパッカード社製 SONOS5500、7.5 MHz のリニアプローベを用いて頸動脈エコーを施行した。両側総頸動脈から内頸動脈にかけて観察、内膜中膜複合体最大肥厚部の肥厚度 (Max-IMT)、同部の内膜中膜複合体と外膜の IBS 値を測定した。その他、BMI、血圧、空腹時血糖、HbA1c、血清総コレステロール、血清 HDL-コレステロール、血清トリグリセリドを測定した。

## 〔成績〕

頸動脈壁肥厚のない (Max-IMT<1.1 mm) 非肥厚群 (n=33) の Max-IMT は 0.86±0.13 mm であり、この群では動脈硬化性疾患の合併は認められなかった。ACS (n=8) またはアテローム血栓性脳梗塞 (n=8) を最近 3 年以内に発症した群の Max-IMT (各々 2.50±1.37 mm、3.32±1.15 mm) は、非肥厚群、頸動脈壁肥厚はあるが心血管疾患未発症の動脈硬化症未発症群 (n=72、1.52±0.58 mm) に比し有意に高値を示した。血管壁の IBS 値は皮下組織や筋肉の影響を受けるため症例ごとに補正の必要があるが、著明な病変を認めない部位では内膜中膜複合体と外膜の IBS 値の間に強い相関 (r=0.873) が認められたため、各症例の内膜中膜複合体の IBS 値は外膜の IBS 値で補正し

た。補正 IBS は、ACS 群 ( $-7.2 \pm 4.8$  dB) およびアテローム血栓性脳梗塞群 ( $-7.4 \pm 4.5$  dB) では、非肥厚群 ( $0.0 \pm 3.5$  dB)、動脈硬化症未発症群 ( $-1.9 \pm 3.8$  dB) に比し有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。慢性安定型狭心症群 ( $n = 8$ ,  $-3.3 \pm 3.3$  dB) およびラクナ梗塞群 ( $n = 3$ ,  $-3.2 \pm 1.9$  dB) は、非肥厚群、動脈硬化症未発症群と有意差を認めなかった。ロジスティック回帰分析の結果、Max-IMT がアテローム血栓性脳梗塞の、年齢が慢性安定型狭心症群の、各々独立した危険因子であったが、他の群においては独立した危険因子は抽出されなかった。補正 IBS と Max-IMT との積算 (IMT-IBS product) は、ACS 群およびアテローム血栓性脳梗塞群では、非肥厚群、動脈硬化症未発症群、慢性安定型狭心症群より有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。慢性安定型狭心症群、ラクナ梗塞群は非肥厚群、動脈硬化症未発症群と有意差を認めなかった。ロジスティック回帰分析の結果、IMT-IBS product は、ACS およびアテローム血栓性脳梗塞の唯一単独の危険因子であることが示された。さらに、補正 IBS あるいは IMT-IBS product を従属変数として、動脈硬化の危険因子との関連性を重回帰分析で検討した結果、ともに HDL-C 低値、TG 高値が独立した ( $F > 2.0$ ) 危険因子であった。

#### 〔総括〕

IMT が全身の動脈硬化進展度の指標となることは以前より知られていたが、今回の検討でも、Max-IMT が動脈硬化性疾患合併例で有意に高値であることが示された。また、補正 IBS は、ACS、アテローム血栓性脳梗塞を合併した糖尿病患者で有意に低値を示すことが示された。しかし、ロジスティック回帰分析では、Max-IMT がアテローム血栓性脳梗塞の独立した危険因子であることが示されたのみで、Max-IMT、補正 IBS のいずれも単独では心血管イベント発症群を抽出するのに十分有用な指標とはならなかった。Max-IMT と補正 IBS はそれぞれプラーク病変のサイズと組織性状を反映する指標であると考えられるため、Max-IMT と補正 IBS の積算をプラーク病変の不安定性を反映する指標として用いた結果、ACS とアテローム血栓性脳梗塞発症のリスクが高い群の同定が可能であった。また、重回帰分析の結果、HDL-C 低値、TG 高値が Max-IMT と補正 IBS の積算低値の独立した危険因子であることが示され、これらの因子がプラークの安定性に大きく影響することが推察された。

### 論文審査の結果の要旨

わが国では糖尿病をはじめとする生活習慣病患者の増加に伴い、将来、動脈硬化性疾患の発症が増加する傾向にあり、予防医学の観点からもハイリスク群の同定は臨床的に重要である。申請者らは、超音波後方散乱信号 (IBS) による頸動脈壁プラークの組織性状評価により心血管イベントハイリスク群を同定しうるかを検討した。頸動脈内膜剝離術で得られた標本の解析を通じて、脂質に富んだ病変の IBS は低値を、線維化病変の IBS は高値を示すことを確認した。糖尿病患者を対象に頸動脈内膜中膜複合体の最大肥厚度 (Max-IMT) と IBS 値を測定し、急性冠症候群およびアテローム血栓性脳梗塞の既往者では動脈硬化症未発症群に比し、Max-IMT は有意に高値を、補正 IBS 値は有意に低値を示すが、慢性安定型狭心症群およびラクナ梗塞群では、動脈硬化症未発症群と有意差を認めないことを示した。さらに、Max-IMT と補正 IBS の積算値が急性冠症候群およびアテローム血栓性脳梗塞の独立した危険因子であること、頸動脈の動脈硬化性病変の組織性状に影響を及ぼす因子が低 HDL コレステロール血症と高中性脂肪血症であることを示した。

申請者らの研究は、心血管イベント高発症群を非侵襲的かつ低コストでスクリーニングするための新たな指標を示しており、博士 (医学) の学位授与に値する。