

論文内容要旨

Impact of Malondialdehyde-Modified Low-Density Lipoprotein on Tissue Characteristics in Patients With Stable Coronary Artery Disease - Integrated Backscatter-Intravascular Ultrasound Study -

(安定冠動脈疾患患者におけるマロンジアルデヒド修飾 low-density lipoprotein のプラーク組織性状に及ぼす影響 -後方散乱強度冠動脈内超音波を用いた研究-)

Circulation Journal,80(10):2173-82,2016.

主指導教員：木原康樹教授

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科 循環器内科学)

副指導教員：吉栖正生教授

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科 心臓血管生理医学)

副指導教員：山本秀也准教授

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科 循環器内科学)

池永寛樹

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

[背景]

急性冠症候群は不安定プラークのプラーク破綻、血栓形成が主原因であり、プラークの動脈硬化促進、不安定化には動脈壁の酸化ストレスが関与している。Low-density lipoprotein (LDL)がマロンジアルデヒドにより修飾を受けた酸化 LDL がマロンジアルデヒド修飾 LDL (malondialdehyde-modified low-density lipoprotein ; MDA-LDL)である。MDA-LDL は冠動脈狭窄の重症度やプラークの不安定化、急性冠症候群の予測に有用との報告がある。一方、後方散乱強度冠動脈内超音波 (integrated-backscatter intravascular ultrasound ; IB-IVUS)は冠動脈疾患患者の経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI)時の血管評価に使用され、周波数解析によりプラークの組織性状が評価可能である。Lipid、fibrosis、dense fibrosis、calcification の4つに分類し、lipid が多いほど不安定性が高いと考えられている。本研究では新規安定冠動脈疾患患者における MDA-LDL と、IB-IVUS を用いて測定したプラーク組織性状との関連について検討し、予後との関係も検討した。

[方法]

2011年1月1日から2013年12月31日までに、広島大学病院入院中にPCIを受けた新規安定冠動脈疾患患者でMDA-LDL、IB-IVUSを測定している179人を対象とし病変部プラークをretrospectiveに解析した。MDA-LDLの中央値102U/Lで2群に分けた [low MDA-LDL群 (n=88) vs. high MDA-LDL群 (n=91)]。Major adverse cardiac event (MACE)はPCI後3年間の心臓死、心筋梗塞、心不全入院と定義した。2群間でIB-IVUSによるプラーク組織性状、MACEに関して比較検討を行った。

[結果]

High MDA-LDL群ではlow MDA-LDL群に比べ、有意に%lipidが高く、%fibrosisが低かった (%lipid; $45.2 \pm 12.5\%$ vs $54.9 \pm 14.5\%$, %fibrosis $43.0 \pm 9.1\%$ vs $36.4 \pm 11.4\%$, $P < 0.001$)。また High MDA-LDL群ではlipid-rich plaque (%lipid $> 60\%$ or % fibrosis $< 30\%$)の頻度が有意に多かった (14.3% vs. 39.8% , $P < 0.001$)。中央値773日のフォローアップ期間中、high MDA-LDL群で有意にMACEの発生率が高かった (6.6% vs. 15.9% , $P = 0.02$)。多変量解析ではhigh MDA-LDLがMACEの独立した予測因子であった (HR 3.45, 95% CI 1.15–12.79, $P = 0.03$)

[考察]

プラークの動脈硬化促進、不安定化には酸化ストレスが関与している。MDA-LDLを含めた酸化LDLは、血管内皮細胞のstimulates matrix metalloproteinase (MMP)-1やMMP-9、マクロファージを活性化させ動脈硬化を促進、またCD40/CD40L共刺激経路を活性化させ炎症を惹起する。その為酸化LDLは急性冠症候群における安定プラークから不安定プラークへの移行、プラーク破綻、血栓形成に関与すると考えられている。MDA-LDLは急性冠症候群の予測に有用との報告があるが、IB-IVUSを用いたプラーク組織性状との関係、PCI後の予後との関係を報告したのは本研究が初めてである。PROSPECT studyでは薄い繊維性被膜、血管内腔 $< 4.0\text{mm}^2$ 、プラーク割合 $> 70\%$ といったlipidに富んだプラークの不安定所見があれば急性冠症候群を生じると報告されている。本研究では繊維性被膜は解析できないが、high MDA-LDL群

で有意に%lipidが高く、プラーク割合>70%であった。また不安定プラーク所見である positive remodeling、lipid-rich plaque も high MDA-LDL 群で有意に高率に認めた。これらの所見より MDA-LDL の高い患者では急性冠症候群を発症しやすいと考えられる。また high MDA-LDL 群で MACE の発生率が高く、MDA-LDL が高い患者は “vulnerable patients prone to cardiac events” と言えるかもしれない。IB-IVUS は侵襲的な検査であり、非侵襲的に測定可能な MDA-LDL は将来のイベントのリスク層別化に有用である可能性がある。

[結語]

MDA-LDL は IB-IVUS で評価されるプラークの不安定性、PCI 後の予後を予測できる可能性が示唆された。