

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 橋本 拓 弘



論 文 題 目

「冠動脈疾患患者におけるアキレス腱肥厚と重症度、プラーク脆弱性との関係  
および脂肪酸が急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈に与える影響について」

指 導 教 授 承 認 印

阿部 潤哉



# 冠動脈疾患患者におけるアキレス腱肥厚と重症度、プラーク脆弱性との関係 および脂肪酸が急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈に与える影響について

DM 15022 橋本 拓弥

【序論】脂質異常症は冠動脈疾患の危険因子である。特に家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia; FH) は若年から高 low-density lipoprotein (LDL) 血症を認め、アキレス腱の肥厚や腱黄色腫をきたし、早発性の冠動脈疾患の原因のひとつとされているが、過少診断され多くが見逃されているのが現状である。一方、脂肪酸のひとつであるエイコサペンタエン酸 (Eicosapentaenoic acid; EPA) は動脈硬化を抑制し、同じく脂肪酸のアラキドン酸 (Arachidonic acid; AA) は血栓や炎症を引き起こし、動脈硬化を促進するように働くことがわかっている。この 2 つの比である EPA/AA 比が高値の患者では主要冠動脈イベント発症率が低いことが報告されている。そこで私は、冠動脈疾患患者において脂質異常症が疾患重症度や急性心筋梗塞急性期の心血管イベントに与える影響を明らかにすることを目的として、以下 2 つの研究を行った。

研究 I では FH の診断基準のひとつであるアキレス腱肥厚に着目し、冠動脈疾患の重症度、プラーク脆弱性との関係を検討した。また研究 II では EPA/AA 比に着目し、EPA/AA 比が急性心筋梗塞急性期の心血管イベントに与える影響を調査した。

## 研究 I. 冠動脈疾患患者におけるアキレス腱肥厚と重症度、プラークの脆弱性との関係

【背景】腱黄色腫はコレステロールエステルを含んだマクロファージと膠原質の集積体であり、FH の診断基準のひとつにもなっている。アキレス腱黄色腫の存在は、冠動脈疾患のハイリスク因子のひとつとして知られているが、疾患の重症度やプラークの脆弱性との関連は明らかではない。

【目的】冠動脈疾患患者におけるアキレス腱肥厚の存在と冠動脈疾患の重症度、冠動脈プラークの脆弱性との関連を検討した。

【方法】北里大学病院で経皮的冠動脈形成術を施行され、またアキレス腱の厚さを測定された 241 人を対象とした。アキレス腱肥厚はレントゲン検査にてアキレス腱の厚さが 9mm 以上と定義した。冠動脈疾患の重症度、冠動脈プラークの脆弱性はそれぞれ、冠動脈造影と Optical Coherence Tomography (OCT) にて評価した。

【結果】アキレス腱肥厚は 44 人 (18.2%) の患者に認められた。アキレス腱肥厚を認めた群では、アキレス腱肥厚がない群と比較し冠動脈多肢病変 (79.6 vs. 58.4%,  $p=0.009$ ) と左主幹部病変 (13.6 vs. 3.1%,  $p=0.004$ ) の頻度が有意に高かった。多変量解析にて、アキレス腱肥厚は冠動脈多肢病変を規定する独立した因子であった (odds ratio: 2.33; 95% confidence interval: 1.08 to 5.46;  $p=0.031$ )。またアキレス腱肥厚群ではアキレス腱肥厚がない群と比較し、責任病変のプラークにおけるマクロファージ集積やマイクロチャネルが有意に多く認められた。

【結論】アキレス腱肥厚のある患者は、アキレス腱肥厚のない患者より冠動脈多肢病変や左

主幹部病変が高頻度に認められ、また責任病変プラークにおけるマクロファージ集積やマイクロチャンネルといったプラーク脆弱性の指標と関連があった。

## 研究 II. 脂肪酸が急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈に与える影響

【背景】EPA/AA 比は、急性心筋梗塞患者の長期予後と関連していることが報告されている。しかしながら、急性心筋梗塞の急性期において高 EPA/AA 比が臨床転帰を改善させるかどうかは明らかになっていない。

【目的】急性心筋梗塞の患者において EPA/AA 比と院内臨床転帰の関係を検討した。

【方法】The Japanese registry of acute Myocardial INfarction diagnosed by Universal dEfiniTion (J-MINUET)研究は 2012 年 7 月から 2014 年 3 月まで日本の 28 の医療施設で行われた前向き多施設研究である。心筋梗塞発症後 48 時間以内に入院した 3283 人の患者が登録されており、その中で EPA/AA 比を測定されていた 629 人の患者を対象とした。エンドポイントは院内死亡、主要心血管イベント(全死亡、心不全および心原性ショック、心室頻拍および心室細動の致死性不整脈、大出血の複合エンドポイント)とした。

【結果】低 EPA/AA 比群と高 EPA/AA 比群の間で、院内死亡率、心不全および心原性ショック、大出血、そして複合エンドポイントである主要心血管イベントに有意な差は認めなかった。しかしながら、入院中の心室頻拍および心室細動の致死性不整脈の発生は低 EPA/AA 群で有意に多かった( $p=0.008$ )。Receiver operating characteristic(ROC)解析では EPA/AA 比 $<0.35$ は致死性不整脈を感度 100%、特異度 64%で予測できることが示された。

【結論】低 EPA/AA 比は急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈イベントの発生と関連があった。

【総括と今後の展望】今回の一連の検討で、I. 冠動脈疾患患者においてアキレス腱肥厚は冠動脈疾患の重症度やプラークの脆弱性と関連する。II. 低 EPA/AA 比は急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈イベントの発生と関連することが示された。脂質異常症は冠動脈疾患の危険因子として重要であるが、アキレス腱や脂肪酸の測定という簡易な検査が、冠動脈疾患患者における疾患重症度や急性期合併症を予測する一助となる可能性がある。しかしながら、今回の研究はどちらも症例数が少なく、今後多施設でさらに多数の症例で検証される必要がある。