

氏名	しげもと えいじ 重本 英二		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1872 号		
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Influence of Chronic Kidney Disease on Coronary Plaque Components in Coronary Artery Disease Patients with both Diabetes Mellitus and Hypertension （糖尿病・高血圧合併冠動脈疾患における慢性腎臓病の冠動脈プラークへの影響）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	升谷 耕介
	（副査） 福岡大学	教授	長町 茂樹
	中村学園大学	教授	河手 久弥

内容の要旨

【目的】

慢性腎臓病（CKD）は世界的に重要な公衆衛生上の問題である。CKD が冠動脈疾患（CAD）の増悪リスクであることはよく知られている。冠危険因子である 2 型糖尿病（DM）と高血圧（HT）は CKD の主な原因疾患である。過去の疫学研究において CKD は DM または HT の患者の心血管イベントのリスク増加と関連していることが報告されている。しかし、DM と HT をともに有するハイリスクな CAD 患者において、CKD の存在が冠動脈硬化にどのような影響があるかは明らかではない。血管内超音波法（intravascular ultrasound: IVUS）は冠動脈プラークをリアルタイムで評価することができる。さらに、近年開発された integrated backscatter IVUS（IB-IVUS）は冠動脈プラークの組織性状（脂質成分、線維成分、石灰化成分）を評価することが可能である。今回、DM と HT をともに有するハイリスクな CAD 患者において、CKD の存在が冠動脈プラークに与える影響を IB-IVUS を用いて明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2010 年 10 月から 2018 年 1 月の期間において、当院で経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受けた 1822 人の CAD 患者をスクリーニングした。このうち、DM または HT のない患者、または IB-IVUS を使用して PCI を受けなかった患者は除外した。残りの患者は、

以下の除外基準に従って除外した。(1) 非責任病変の IVUS 画像が分析不可能であった患者 (2) 冠状動脈バイパスグラフトに対して PCI を受けた患者 (3) 家族性高コレステロール血症 (4) 抗血小板薬の禁忌 (5) 重度感染症患者 (6) 直近で手術または外傷歴のある患者である。最終的に IB-IVUS を用いて PCI を受けた CAD 患者のうち、DM と HT を合併した 202 名を対象とした。IVUS 分析は非責任病変 (冠動脈造影で評価した 50%未満の狭窄病変) を IB-IVUS により評価した。対象患者を CKD 群 106 名 (eGFR<60 ml/min/1.73 m²) および non-CKD 群 96 名 (eGFR≥60 ml/min/1.73 m²) の 2 群に分類し、IB-IVUS で評価したプラーク組織性状を比較検討した。さらに eGFR と IB-IVUS 所見の関連性を検討した。

【結果】

患者背景において、CKD 群は non-CKD 群と比較して、優位に高齢であった [median (IQR): 70 歳 (66-78 years) vs. 68 歳 (59-72 years), p=0.001]。脂質異常症の頻度、現在の喫煙、または心筋梗塞や PCI の既往などその他の背景は両群間に有意差はなかった。臨床検査所見では CKD 群は non-CKD 群と比較して、TG 値は優位に高値であった [median (IQR): 146 mg/dL (90-224 mg/dL) vs. 113 mg/dL (78-151 mg/dL), p=0.005]。LDL-C 値、HDL-C 値、HbA1c 値、FBS 値、収縮期血圧、拡張期血圧などは両群間で類似していた。Gray-scale および IB IVUS での測定において、プラーク容積率 (PAV) に両群間の差は認めなかったが、CKD 群は non-CKD 群と比較して、有意に脂質プラーク容積が高値であった [median (IQR): 56.7% (45.4-67.0%) vs. 52.0% (38.3-60.2%), p=0.03]。線維プラーク容積は、CKD 群の方が non-CKD 群よりも有意に低値であった (39.6%±12.6%対 43.5%±11.9%、p = 0.03)。さらに、eGFR 値は、脂質プラーク容積と有意な負の相関 (r=-0.15、p=0.03)、線維プラーク容積と有意な正の相関 (r=0.15、p=0.04) を認めた。多変量解析では、LDL-C 値を含む従来の冠動脈危険因子の調整後も CKD は、脂質プラーク容積増加 ($\beta = 0.15$ 、 $p = 0.047$) および線維プラーク容積減少 ($\beta = -0.16$ 、 $p = 0.03$) に関連する独立した予測因子であった。

【結論】

糖尿病と高血圧を共に有する非常にハイリスクな CAD 患者では、CKD の合併が冠動脈プラークの不安定化に寄与している可能性が示唆された。その理由の一つとして、動脈硬化発症・進展を促進する酸化ストレス、慢性炎症、内皮機能障害の関与が考えられる。これらはいずれも DM、HT および CKD に共通した病態である。本研究の対象患者では、このような共通のメカニズムがさらに増幅され、不安定プラーク形成につながった可能性が考えられる。また、CKD 患者では、中性脂肪に富むリポ蛋白 (超低比重リポ蛋白、カイロミクロン) およびそのレムナントが増加する。その結果、小型高密度低比重リポ蛋白 (small dense LDL) も増加することが報告されている。さらに、高比重リポ蛋白 (HDL) が本来持っている抗動脈硬化作用 (コレステロール逆転送、抗酸化・抗炎症作

用) が障害されることも明らかとなってきた。このような CKD における脂質代謝異常が、冠動脈プラーク不安定化の原因の一つと推測される。このようなハイリスク患者群では、常に腎機能の悪化に注意し、CKD を合併した場合には、より厳格な脂質、血圧および血糖コントロールが重要である。

審査の結果の要旨

本論文は、糖尿病と高血圧を有する冠動脈疾患 (CAD) 患者において、慢性腎臓病 (CKD) の合併が冠動脈プラーク組織性状に与える影響を Integrated backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS) を用いて調査した研究である。CKD が心血管病発症に関連することはよく知られている。CKD の主な 2 大原因疾患は、CAD の古典的な危険因子である糖尿病と高血圧である。しかし、心血管イベント発症リスクが非常に高い、CKD の 2 大原因疾患である糖尿病と高血圧を有する CAD 患者において、冠動脈プラークに対する CKD の影響は明らかでない。本研究では、糖尿病と高血圧を合併した 202 名の CAD 患者を対象とした。対象患者を CKD 群 106 名 (eGFR<60 ml/min/1.73 m²) および non-CKD 群 96 名 (eGFR≥60 ml/min/1.73 m²) の 2 群に分類し、IB-IVUS で評価したプラーク組織性状を比較検討した。CKD 群は non-CKD 群と比較して、有意に脂質プラーク容積率が高値 (53.7 ± 16.5% vs. 49.3 ± 11.9%, p=0.03) であった。さらに、eGFR 値は、脂質プラーク容積率と有意な負の相関 (r=-0.15, p=0.03)、線維プラーク容積率と有意な正の相関 (r=0.15, p=0.04) を認めた。多変量解析では、CKD の合併は脂質プラーク容積率増加の独立した予測因子であった ($\beta=0.15$, p=0.047)。糖尿病と高血圧を共に有する非常にハイリスクな CAD 患者では、CKD の合併が冠動脈プラークの不安定化に関与している可能性が示唆された。想定される機序として、まず冠危険因子に共通した病態(酸化ストレス、慢性炎症、内皮機能障害)の関与が考えられる。これらはいずれも糖尿病、高血圧および CKD に共通した病態である。本研究の対象患者では、このような共通のメカニズムがさらに増幅され、不安定プラーク形成につながった可能性が考えられる。また、CKD 患者では、中性脂肪に富むリポ蛋白(超低比重リポ蛋白、カイロミクロン)およびそのレムナントが増加する。その結果、小型高密度低比重リポ蛋白 (small dense LDL) も増加することが報告されている。さらに、高比重リポ蛋白 (HDL) が本来持っている抗動脈硬化作用(コレステロール逆転送、抗酸化・抗炎症作用)が障害されることも明らかとなってきた。このような CKD における脂質代謝異常も、冠動脈プラーク不安定化の原因の一つと推測される。糖尿病と高血圧を共に有する非常にハイリスクな CAD 患者群では、常に腎機能の悪化に注意し、CKD を合併した場合には、より厳格な脂質、血圧および血糖コントロールが重要である。

1. 斬新さ

過去の報告では糖尿病とCKDの両方を有する患者は、CKDを有していない糖尿病患者と比較して、necrotic coreが増加しプラーク不安定化することが報告されている。また、高齢高血圧患者においてeGFR低下は冠動脈疾患リスク増加に関与したことも報告されている。したがって、CKDは糖尿病または高血圧の患者の心血管イベントのリスク増加と関連している。しかし、心血管イベント発症リスクが非常に高い、糖尿病と高血圧をいずれも有するCAD患者において、冠動脈プラークに対するCKDがどのように影響するかに関する報告は無く、本研究が初めての報告である点が斬新である。

2. 重要性

糖尿病と高血圧は古典的な心血管リスク因子である。同時にCKDの二大原因疾患でもあり、糖尿病、高血圧、CKDの関係性は深い。このような患者群は、非常に心血管リスクが高いと考えられるが、決して稀ではない。IB-IVUSは組織診断との相関性が高いことが報告されている。临床上重要な患者群で信頼性の高いプラークの調査を行っていることは非常に重要である。

3. 研究方法の正確性

本研究の対象は、すべて福岡大学病院で経皮的冠動脈形成術を受けた冠動脈疾患の症例であり、これまでに十分に蓄積された臨床データを用いている。また、血液生化学データについては、全例カテーテル検査施行前の空腹時採血で評価が行われており、さらに、フォーマットの統一性が高まったIVUS(VIEW IT、VISIWAVE)を使用し同一の基準で評価を行っている。研究方法、デザインは、福岡大学病院臨床研究審査委員会で承認されており、本論文はすでにHeart and Vesselsに掲載されている。

4. 表現の明確さ

論文には目的、方法、結果について、正確かつ詳細に表現している。結果に基づいた考察については、IB-IVUSやCKDに関連した過去の論文を引用し、糖尿病および高血圧を合併するハイリスクなCAD患者において、なぜCKDが脂質性プラーク増加に関連したのか、しっかりと考察され明記されている。

3. 主な質疑応答

Q1. IB-IVUSの所見とnecrotic coreの関連性はどうなっているのか？

A1. virtual histology-IVUSにおいてプラーク性状は①fibrous(緑)、②fibro-fatty(黄緑)、③dense calcium(白)、④necrotic core(赤)に分類される。Necrotic coreは泡沫細胞を含む高脂質壊死領域とされ不安定プラーク要素とされる。IB-IVUSは-49db以下を青(lipid pool)と定義し脂質で統一されておりNecrotic coreと同様の分類概念はない。しかし、報告によっては-55db以下(紫)をさらに加えるとバルーン拡張に対して脆弱性を示

す傾向がより顕著であったとする報告があり、lipid pool の中でも IB 値を設定することでより脆弱な plaque を推定しうる可能性はある(*1)。

*1: Tanaka S et al. HEART' s Original. 2011;43(1):33-41.

Q2. non culprit lesion は culprit より proximal/distal どちらかで plaque volume が変わるのでは？

A2. 基本的に血管は近位部の方が大きい為、culprit より近位の non culprit を測定された症例が多ければ plaque volume が大きくなると思われる。今回の症例では近位部か遠位部か限定しておらず、次回の研究での検討課題である。

Q3. single lesion と multi vessel では plaque に違いはあるのか？

A3. 本研究では罹患枝数と plaque の性状に関して解析は行っていない。多枝病変では頭頸部粥状動脈硬化の罹患、無症候性脳梗塞が多かったとする報告などもあり、非責任病変の plaque 性状も悪い報告はある。すなわち、脂質性プラーク含有率が増加する可能性はあるかもしれない。

Q4. dense fibrosis と fibrosis はそれぞれどういう違いがあるのか？

A4. Gray scale IVUS でのコンセンサスレポート(*2)で高密度な線維性プラークが石灰化として誤って認識されてしまう傾向があり、fibrosis と calcification でクロスオーバーした IB 値を dense fibrosis と表現している。

*2: Mintz GS et al. J Am Coll Cardiol. 2001;37(5):1478-92.

Q5. dense fibrosis は安定化 plaque なのか？臨床的な意義は？

A5. dense fibrosis はハードプラークであり安定化 plaque である。Dense fibrosis の特定の臨床的なメリットは不明であるが、安定化プラークであり PCI の際には、拡張に伴う slow flow、no flow などのリスクが乏しい病変と認識できる。

Q6. CKD patient の中で DM の有無で plaque 性状に変わりはあるのか？過去の報告はどうか？

A6. CKD patient において DM の有無で plaque 性状を比較した研究は確認されない。しかし、DM 患者で CKD の有無で比較した VH-IVUS での研究では necrotic core の増加が見られており、脂質性 plaque の増加する可能性が推定される。

Q7. Figure3 dense fibrosis において eGFR60 程で dense fibrosis volume(%)が高い集団が見られるが、臨床的な特徴等は何か？関連性はあるのか？

A7. はっきりとした共通の特徴は不明である。dense fibrosis の増加因子に関しても報告はない。今後の検討課題である。

Q8. MDRD (eGFR の計算式) の意義はどうか？

A8. 1999 年に Levey らが報告した The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 研究から改訂された改訂 MDRD 式が良く用いられた (175 式)。しかし、MDRD 式では、欧米人と日本人の筋肉量が異なる事を加味することが必要とされ、2008 年日本腎臓学会より日本人 GFR 推算式 (194 式) が導入された。本研究での血液検査の eGFR 値は (194 式) : $eGFR \text{ (ml/分/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times Cr - 1.094 \times \text{年齢} - 0.287 \times 0.739 \text{ (女性)}$ にて算出されている。世界的には、改訂 MDRD 式が用いられていたが GFR60 (mL/min/1.73 m²) 以上の若年者では過小評価してしまうことが指摘されており、GFR60 (mL/min/1.73 m²) 以上の群を正確に推算するための CKD-EPI 式が報告されており、MDRD 式よりも CKD-EPI の方がリスク予測に正確であると報告されている。今後の研究では、CKD-EPI に基づく eGFR の算出により CKD を改めて評価することも検討する必要があると考える。

Q9. 腎機能正常に近い人は別の式を使った方がいい？

A9. 上記 CKD-EPI 式での study design も検討が必要である。

Q10. 蛋白尿についての言及は？ eGFR 正常・蛋白尿の症例は除外されるので misclassification にならないか？

A10. 今回 study design では、eGFR 値により CKD を定義しており、eGFR が正常・蛋白尿の症例は本研究には含まれておらず、study design が変われば異なる結果が導き出される可能性がある。蛋白尿は、新たな冠動脈疾患のリスク因子でもある。次回、CKD を研究するには蛋白尿による CKD を含める事、蛋白尿と冠動脈プラークとの関連性も調査が必要である。

Q11. HD 患者は入っている？入っているなら calcification が増えそうだがどうなのか？

A11. 本研究にも HD 症例が数%含まれている。HD 例で calcification が増加することは良く知られている。本研究対象でも HD 症例が増加すれば、calcification が増加する可能性はある。CKD の研究では HD 群、nonHD 群での比較検討を調査していく事も検討課題である。

Q12. CKD だと lipid 以外にも色々測定するが、インドキシル硫酸、FGF23 こういった物質の測定は？

A12. 過去の報告でインドキシル硫酸は IB-IVUS で lipid rich plaque との関連性が示唆されている (*3)。FGF23 は冠動脈狭窄の重症度と関連し、IVUS では plaque 量や石灰化との関連性が示唆されている (*4)。いずれも動脈硬化との関連は強い。今回研究では IVUS での plaque との関連性までしか評価できていないが、バイオマーカーの調査も織り交ぜていく事でより多面的に動脈硬化が評価でき得ると思われる。

*3: Yamazaki H et al. Circ J. 2015;79(8):1773-9.

*4: Xiao Y et al. PLoS One . 2013;28;8(8):e72545

Q13. Crは入院時の data なのか？Crの変動は考慮したか？

A13. 本研究での血液検査は基本的に、カテーテル開始時の採血による結果である。症例によっては hydration されており、CKD が mask されている可能性がある。横断研究の限界であり、今後は腎機能の変動を含め前向き研究が必要と考える。

以上の審査結果により、本論文は斬新さ、重要性と的確な質疑応答により学位論文に値すると評価された。