

氏 名	平井 啓之
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 761 号
学位授与年月日	平成 31 年 2 月 21 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	頸動脈肥厚[maximum-carotid intima-media thickness (maximum-IMT)]の冠動脈狭窄予測サロゲートマーカーとしての有用性に関する臨床的検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 星 出 聡 (委 員) 教授 長 田 太 助      講師 瀬 原 吉 英

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

冠動脈狭窄による冠動脈疾患は、本邦を含む世界各国において成人の主要死亡原因の 1 つである。冠動脈狭窄の早期発見と適切な治療は、冠動脈疾患の発症および進展を抑制するために重要である。

心臓カテーテル検査は、高い感度と特異度から、冠動脈狭窄のゴールドスタンダードと考えられているが侵襲性が高く重大な有害事象を引き起こす可能性があるため、非侵襲的な検査も必要とされている。

冠動脈 CT 血管造影は、冠動脈カテーテル検査とほぼ同等の感度と特異性を有する非侵襲的な画像検査法であるが、造影剤や放射線の曝露を伴うため、その適応は冠動脈疾患を疑う症状や検査所見を有する患者に限られている。

超音波検査で測定された頸動脈肥厚[頸動脈最大内膜中膜複合体厚：maximum-carotid intima-media thickness (maximum-IMT)]は、糖尿病患者で、冠動脈 CT 血管造影で評価された冠動脈狭窄と相関することが報告されている。超音波検査による maximum-IMT の測定は簡単かつ非侵襲的であり、繰り返しの施行が可能である。しかし非糖尿や腎障害患者を含めた多様な患者集団において、maximum-IMT と冠動脈狭窄の関連性を検討した報告はほとんどない。

本研究では、まず冠動脈 CT 血管造影を実施された外来患者を対象に冠動脈狭窄のリスク因子について解析し、さらに冠動脈狭窄のリスク因子で層別化した患者群において maximum-IMT の冠動脈狭窄予測サロゲートマーカーとしての有用性を後ろ向きに検討した。

### 2 研究方法

千葉県立東金病院（現：千葉県循環器病センター）を定期外来受診していた患者のうち、2006 年 4 月から 2012 年 3 月までの間に冠動脈 CT 血管造影を実施された患者 601 名（男性 338 名、女性 263 名、平均年齢 69.8±10.0 歳）の臨床および検査パラメーターを後ろ向きに解析した。冠動脈狭窄のリスク因子を解析するため、冠動脈 CT 血管造影で判定された冠動脈狭窄と関連する臨床、検査因子を多変量ロジスティック回帰分析で解析した。さらに Maximum-IMT の冠動脈 CT 血管造影で判定された冠動脈狭窄に対する診断精度を受診者動作特性（ROC）曲線分析で評

価した。

### 3 研究成果

冠動脈 CT 血管造影を施行された 601 名（男性 338 名、女性 263 名、平均年齢  $69.8 \pm 10.0$  歳）のうち、167 名（27.8%）に 75%以上の重度冠動脈狭窄を認めた。これらの患者のうち 158 名（94.6%）が冠動脈造影を受けた。最終的に、136 名（81.4%）の患者が経皮的冠動脈インターベンションを受け、7 名（4.2%）が冠動脈バイパス手術を受けた。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、推定糸球体濾過量（オッズ比（OR）0.985, 95%信頼区間[CI] 0.975-0.996;  $p < 0.01$ ）、糖尿病（OR 1.98, 95%CI 1.14-3.53;  $p < 0.05$ ）、maximum-IMT（OR 1.76, 95%CI 1.30-2.40;  $p < 0.05$ ）が重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）と有意に関連する独立したリスク因子として同定された。そこで糖尿病と腎障害（カットオフ値： $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ ）の有無により 4 群（糖尿病（+）/腎障害（+）： $n = 93$ ，糖尿病（+）/腎障害（-）： $n = 264$ ，糖尿病（-）/腎障害（+）： $n = 54$ ，糖尿病（-）/腎障害（-）： $n = 190$ ）に分類して maximum-IMT の冠動脈狭窄予測サロゲートマーカーの有用性を検討したところ、腎障害（-）/糖尿病（+）の患者群のみで maximum-IMT は冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）と有意な関連を認めた（ $p < 0.001$ ）が、他の群では関連を認めなかった。糖尿病（+）/腎障害（+）群では、maximum-IMT が軽度肥厚でも重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）が高頻度（50%前後）に認められた。ROC 解析では maximum-IMT の冠動脈狭窄に対する ROC 曲線は糖尿病（+）/腎障害（-）群で有意であった。同群では重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の診断における maximum-IMT の曲線下面積（AUC）は 0.679（95%CI 0.607-0.750）であり、最大の感度および特異度を有するカットオフ値は 2.0mm（感度 0.74; 特異度 0.54）であった。

### 4 考察

本研究により、外来患者において腎障害、糖尿病、maximum-IMT が重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）のリスク因子であること、腎障害のない糖尿病患者で、maximum-IMT は重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）と有意相関するが、他の患者群では maximum-IMT と重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）に相関がないことが明らかになった。これらの結果から、maximum-IMT は、腎障害のない糖尿病患者において、重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の予測サロゲートマーカーとなりうることが示唆された。

腎障害と糖尿病は冠動脈疾患の強力な危険因子であり、糖尿病と腎障害は相乗的に冠動脈疾患のリスクを増加させることが報告されている。本研究において、糖尿病と腎障害は重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の有意なリスク因子であった。ゆえに糖尿病や腎障害を有する患者は冠動脈狭窄進行を念頭におき注意深く経過観察していく必要があると考えられた。本研究では冠動脈 CT 血管造影で 75%以上の冠動脈狭窄を指摘された患者の 85.6%（143 例/156 例）が冠血行再建術を施行されており、冠動脈 CT 血管造影は冠動脈狭窄のスクリーニングにおいて、過去に報告されているように高い感度と特異度を有することが示された。

Maximum-IMT は糖尿病患者において、冠動脈狭窄の有病率と相関することが複数報告されている。本研究において腎障害のない糖尿病患者での maximum-IMT の重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）診断における AUC は 0.68 であり、過去の報告と同等であった。以上の結果より、腎障害のない糖尿病患者では、maximum-IMT は重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の有用なサロゲートマーカーであ

ることが示唆された。しかし maximum-IMT は、糖尿病（－）/腎障害（－）、糖尿病（－）/腎障害（＋）、糖尿病（＋）/腎障害（＋）の患者群において、冠動脈狭窄（75%以上）と相関を認めなかった。この結果から腎障害患者では、maximum-IMT は冠動脈狭窄予測のサロゲートマーカーとして有用でないことが示唆された。慢性腎臓病患者では酸化ストレス亢進による内皮細胞障害の結果として生じる粥状動脈硬化に加えて、中膜硬化や中膜石灰化によって特徴付けられるメンケベルグ型動脈硬化が合併することが知られている。また推定糸球体濾過量の低下は頸動脈壁の硬化と関連するが、maximum-IMT や頸動脈プラークとは関連が見られないことが報告されている。これらの機序が腎障害患者で、maximum-IMT と冠動脈狭窄予測の相関が認められなかったことに関与している可能性が考えられた。また糖尿病と腎障害を有する患者では maximum-IMT が軽度肥厚であっても重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）が高頻度（50%前後）に認められたことから、糖尿病と腎障害合併患者では、maximum-IMT が軽度肥厚であっても重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）を否定できず、日常診療上注意を要すると考えられた。この原因として糖尿病と腎障害合併患者では冠動脈狭窄のリスクが相乗的に上昇している可能性が考えられたが、糖尿病と腎障害における maximum-IMT や冠動脈狭窄の進展機序の解明にはさらなる検討が必要である。

本研究は過去の研究と比較して症例数が多く糖尿病や腎障害の有無に関わらず多様な患者集団を解析対象としており、本研究の結果は実臨床においてより有用であると考えられた。しかし、本研究は単施設の後向き観察研究であり、本研究の結果を実臨床で実用化するために多人種を含む多施設前向き研究が必要であると考えられた。

## 5 結論

腎障害、糖尿病、maximum-IMT は、重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の独立したリスク因子である。Maximum-IMT は腎障害のない糖尿病患者では重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の予測サロゲートマーカーとして有用であるが、他の患者群（腎障害も糖尿病もない患者、糖尿病のない腎障害患者、糖尿病と腎障害のある患者）では有用でない。

## 論文審査の結果の要旨

（本学位論文で明らかにしたこと）

冠動脈疾患リスクまたは、冠動脈疾患を疑う症状を有する集団において、非侵襲的な頸動脈エコーによる内膜中膜複合体の最大値(Maximum-IMT)が、冠動脈 CT で評価された有意狭窄の存在に関連することを明らかにした。特に、糖尿病を有し腎障害がない集団において、Maximum-IMT を用いた冠動脈有意狭窄の予測は有用である可能性が示唆された。

（学問的意義、新規性、独創性）

冠動脈疾患を有するリスクの高い症例を、頸動脈エコーといった非侵襲的な評価で予測可能かどうかを検証したことに意義がある。これまでは、糖尿病症例を対象にして同様な検討がされた

報告があるが、非糖尿病症例を含めた検討は行われてはいない。本研究では、**非糖尿病**症例を含めた集団における検討を行**った**ことで新規性があると思われる。

(問題点および改訂の指導内容)

学位論文の中で、誤字が見受けられるので修正の必要がある。

本論文主要結果の一つである、腎障害 (-), 糖尿病 (+)のグループで、**Maximum-IMT** が冠動脈狭窄の予測にすぐれていて、腎障害 (+), 糖尿病 (+)では、その関連が認められなかった理由と考察が、本日のプレゼンテーションおよび学位論文本文の内容では、不十分であるので追加が必要である。

(本学学位論文としての可否の判断結果およびその理由)

修正すべき箇所が認められたが、学位論文全体としては、本人の研究への関与、内容を含めて自治医科大学医学博士の学位に相当するものと、他の委員 (長田先生、瀬原先生)も含めて判断された。

## 試問の結果の要旨

(申請者による発表の具体的内容)

本学位論文は臨床研究の一つである。学位論文の内容について、背景、対象患者、評価方法 (頸動脈エコー、冠動脈 CT)、結果 (患者背景、主要結果)、そのまとめ、考察と順序立てて発表が行われた。

(審査員の質疑の具体的な内容)

【委員長】

1. 申請者が、本研究について具体的にどのように関わったのか
2. オプトアウトが記載されているホームページを示してほしい。
3. 見方を変えれば、腎障害があると、糖尿病症例で **Maximum-IMT** と冠動脈狭窄有無との関係が相殺されてしまうのはなぜか。サンプル数の問題ではないか。
4. 誤字の修正。論文全体を通して“頸動脈”は“頸動脈”に変更のこと。P4 line 22、“受信者”を“受診者”へ変更。表 2 はすべて、単位をいれること。腎障害の定義を明確に記載すること。
5. 本研究の成果から、冠動脈 CT の件数が減るなどの臨床に直結するような具体的な効果があったか。
6. 冠動脈は多枝病変を呈する症例もあったと思われる。それらと **Maximum-IMT** の関係はどうであったか。
7. 冠動脈 CT は、冠動脈全体の石灰化量を定量的に評価可能なソフトなどもある。腎障害が中膜の動脈硬化・石灰化に関わるのであれば、将来的には、そのような関連もみてはどうか。

【長田委員】

1. HDL-コレステロールに関する記載はどうか。
2. 表 2 はメインの結果になるので、一ページになるように工夫をしてほしい。
3. 糖尿病あり、腎障害ありの群で、RAA 系薬剤の使用が多い。これが結果に関わった可能性はないか。考察は加えるべきである。また、図 4 を見ても冠動脈狭窄の存在頻度に偏りがあるので、それが理由かもしれない。
4. 冠動脈 CT 所見と実際の、冠動脈カテーテル所見での狭窄の結果は、どの程度一致したのか。
5. 腎機能悪化は、内皮障害の悪化をもたらすのは周知の事実である。それが、動脈硬化に関わることも報告されている。そのような面からの考察の追加をしていただきたい。

【瀬原委員】

1. 表 4 をみると、患者背景にかなり偏りがある。グループ間によって、Maximum-IMT の冠動脈狭窄への予測能が異なったことに関しては、他の 2 人の委員の意見同様に、考察の追加が必要である。
2. 誤字に関しては修正をお願いしたい。
3. 考察の冒頭において、対象者を明確に記載すること。

(申請者の応答とそれに対する評価)

委員らの、個別の質問について、それぞれ応答をもらった。機序については観察研究のため言及することに限界はあるが、過去の報告などを例に挙げ、必要な応答を行ったと思われる。

(試問の可否の判断結果及びその理由)

試問のプレゼンテーションは、明確に簡潔に行うことができた。こちらの質問、コメントに対しても適切は応答ができたと思われた。学位の口頭試問としては、他の委員（長田先生、瀬原先生）も含めて合格と判断された。