

正常冠動脈造影症例における血管内エコー所見と冠動脈危険因子の関係

Relationships Between Intravascular Ultrasonographic Findings and Coronary Risk Factors in Patients With Normal Coronary Angiography

野池 博文
 櫃本 孝志
 櫻井 岳史
 杉山 裕公
 佐藤 伸
 飯塚 卓夫
 高橋 真生
 清水 一寛
 中村啓二郎
 大沢 秀文

Hirofumi NOIKE, MD
 Takashi HITSUMOTO, MD
 Takashi SAKURAI, MD
 Yuko SUGIYAMA, MD
 Shin SATO, MD
 Takuo IIZUKA, MD
 Mao TAKAHASHI, MD
 Kazuhiro SHIMIZU, MD
 Keijiro NAKAMURA, MD
 Hidefumi OHSAWA, MD,

Abstract

Objectives. Indicators of ischemic heart disease were studied for the practice of preventive medicine.

Methods. Intravascular ultrasonography was performed in 97 patients with no abnormalities by left anterior descending artery angiography. Coronary risk factors were evaluated based on the relationship between plaque formation and lipoprotein levels.

Results. Plaque was observed in 81% of patients. The relationship between mean plaque area(%) and the low-density lipoprotein/high-density lipoprotein(LDL/HDL) ratio was examined. Mean plaque area(%) was significantly higher at LDL/HDL \leq 2.5 than at LDL/HDL > 2.5. The border of significant change level of mean plaque area(%) was LDL/HDL = 2.5. There was a good correlation between mean plaque area(%) and LDL/HDL($r = 0.65, p < 0.01$). Mean plaque area(%) at LDL/HDL 2.5 was calculated at 15%. Patients with coronary risk factors had LDL/HDL lower than 2.5 at mean plaque area of 15%.

Conclusions. Maintaining LDL/HDL at 2.5 is very important for preventive medicine. However, LDL/HDL should be managed at under 2.5 in patients with coronary risk factors.

J Cardiol 2005 Jan; 45(1): 1-10

Key Words

■Intravascular ultrasound ■Risk factors ■Prevention ■Coronary artery disease

はじめに

主要死因別にみた死亡率の年次推移¹⁾によると、心疾患は1975年ごろより上昇し、1985年には脳血管疾患を抜き第2位となったが、1993年を頂点に低下に転

じた。この時期は我が国において経皮的冠動脈形成術が爆発的に普及した時期と一致しており、心疾患の死亡率低下に経皮的冠動脈形成術が貢献した結果とも解されるが、急激に低下した死亡率も、1995年以降、現在に至るまで膠着状態が続いている。これを打開す

東邦大学医学部附属佐倉病院 循環器センター：〒285-0841 千葉県佐倉市下志津宮下564-1

Cardiovascular Center, Toho University School of Medicine, Sakura Hospital, Chiba

Address for correspondence: NOIKE H, MD, Cardiovascular Center, Toho University School of Medicine, Sakura Hospital, Miyashita 564-1, Shimoshizu, Sakura, Chiba 285-0841; E-mail: hfnoike@sakura.med.toho-u.ac.jp

Manuscript received May 11, 2004; revised August 2 and October 12, 2004; accepted November 18, 2004

べく治療医学ならびに予防医学の両面からさまざまな努力がなされており、近年、とくに後者の必要性が強調されている。

予防医学では一次および二次予防はともに重要であるが、後者に比べて前者に対する認識は不十分といわざるをえない。この原因としてとくに病識のない対象者に対し脂質を管理することがどのような意味を持つのか、また脂質以外の危険因子が加わったときに、どのような不都合が発生するのか、それを免れるための方策はいかにすべきかが具体的に示されていないことが一因と考えられる。そこで本検討ではこれらの点を明確にするために、冠動脈造影では認識されないプラークの血管内エコー(intravascular ultrasound: IVUS)所見と脂質との関係から、冠動脈危険因子が初期の冠動脈硬化病変に及ぼす影響を検討した。

対象と方法

虚血性心疾患を疑い心臓カテーテル検査を施行した症例で冠動脈が正常あるいは軽度の壁不整のみであり(American Heart Association分類狭窄度25%以下)、高脂血症治療薬を服用していない97例を対象に検討した(Table 1)。

IVUS(Ultra Cross, 30Mhz, Boston SCIMED製)による観察は動脈硬化病変の発生頻度が高く²⁾、直線的に走行する左前下行枝に対して行い、Clear View Ultra(Boston SCIMED製)により解析した。実施に際しては事前に説明し、文書同意を得て行った。

冠動脈にニトログリセリン(0.05-0.1 mg)を投与したのち、IVUSを可能な限り末梢まで挿入し、用により引き抜きながらS-VHSテープに記録すると同時に分節の同定に必要と思われる部位で随時造影し、各分節部位を音声により録音した。プラークの解析は記録したS-VHSテープを基に分節5-8の4分節、すなわち対象97例全体では388分節を観察した。計測は各4分節それぞれにおいてプラーク占拠が最大の部位で行い、同時にその性状をhypoechoic, hyperechoic, mixedおよびcalcified plaqueに分類し検討した³⁾。

IVUS画像の計測は従来⁴⁻⁶⁾に従い、血管内腔偏心率、プラーク偏心率、プラーク占拠率を求めた。

プラーク偏心率(最小内膜径または正常血管径/最大プラーク径)の算出に際し、最小内膜径が正常血管壁と解され明確な3層構造を確認できない場合(Fig. 1)

Table 1 Patient characteristics

Number of patients	97
Age(yr)	59.5 ± 9.4
Male	5(58)
Body mass index(kg/m ²)	23.5 ± 2.8
Diabetes mellitus	1(15)
Hypertension	5(52)
Smoking	5(54)
Total cholesterol(mg/dl)	204.1 ± 34.6
Triglyceride(mg/dl)	126.6 ± 82.6
High-density lipoprotein(mg/dl)	52.0 ± 15.9
Low-density lipoprotein(mg/dl)	125.1 ± 29.3

Continuous values are mean ± SD. () %.

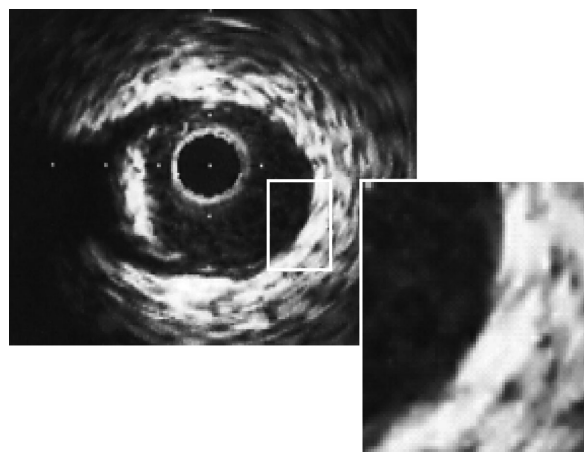


Fig. 1 Example of intravascular ultrasonogram without three-layered appearance

は0.1 mmとして計算した⁷⁾。

プラーク占拠率は分節5-8の4分節それぞれにおけるプラーク占拠率を求め、それら4分節の平均を平均プラーク占拠率とし、4分節のうちプラーク占拠率の最大値を最大プラーク占拠率とした。

患者背景として冠動脈危険因子とされる年齢、性別、体格指数(body mass index: BMI)、糖尿病、高血圧、喫煙、脂質を考えた。収縮期血圧による検討は、内服している場合には種類を問わずすべてを中止し、約24時間後の測定値を用いた。脂質指標とした総コレステロール(total cholesterol: T-Cho)、中性脂肪(triglyceride: TG)、高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)および低比重リポ蛋白(low-density lipoprotein: LDL)の採血は心臓カテーテル検査直前の

空腹時に行い、さらにこれら数値から導かれる動脈硬化指数($[T\text{-Cho} - \text{HDL}]/\text{HDL}$), LDL/HDL ⁸⁾, non HDL-cholesterol($\text{non-HDL} = T\text{-Cho} - \text{HDL}$)⁹⁾についても検討した。脂質の計測はT-CholとTGは酵素法(日本商事製)により、LDLとHDL¹⁰⁾の測定は選択阻害法(第一化学製)により行った。

なお、本文中の冠動脈危険因子0とは年齢 ≥ 65 歳, BMI ≥ 25 , 喫煙, 高血圧, 糖尿病のうちいずれの因子も有さない症例であり、冠動脈危険因子1-4とは種類を問わず、それぞれ1から4つの因子を有する症例を指す。

本検討の主旨であるプラークに対する脂質の影響を検討するために、初めに上記に示した2種類のプラーク占拠率と7種類の脂質指標を用い、最も良好な相関関係が成立する組み合わせを設定した。続いて、この結果を背景にプラーク占拠率の増大様式から脂質の境界値を導き、この値を脂質の基準値、すなわちプラーク増大の抑制に必要な脂質値と位置づけ検討に役立てた。

数値は平均 \pm 標準偏差で示した。多群の組み合わせの検定にはPost-hoc test(Scheffe's F)、頻度の比較にはKruskal-Wallis test、回帰関数の検定は一次回帰分析(一部は二次回帰分析)により行い、プラーク形成に関わる冠動脈危険因子の関与は重回帰分析により解析した。すべての検定は $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

IVUSで観察した対象97例、388分節のうち79例(81%)、202分節にプラークを認めた。

プラークを有する79例の最大プラーク径の平均値は 1.02 ± 0.36 mm, 平均プラーク占拠率の平均値は $22.1 \pm 11.5\%$, 最大プラーク占拠率の平均値は $37.2 \pm 13.2\%$ であった。

1. プラーク分布と形態

プラークを認めた79例のうち1分節のみにプラークを認める症例は18例であり、その内訳は分節6に5例、分節7に9例であり、両分節で78%を占めた。残り61例は複数の分節に認め、このうち分節6と7の両分節に認める症例は85%を占め、発生部位は分節6と7に多いことが示された。また、プラーク占拠率を呈する分節は多い順に分節7(41%)>分節6(30%)>分節

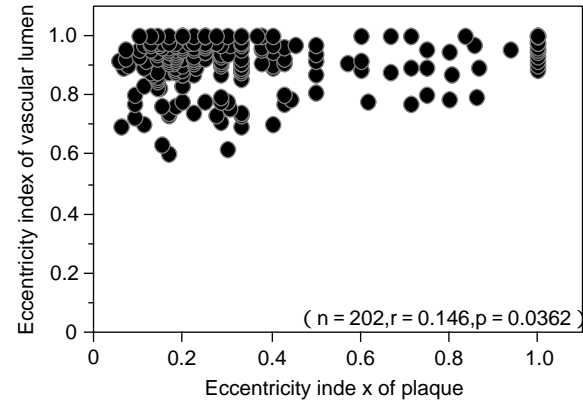


Fig. 2 Relationship between eccentricity index of vascular lumen and plaque

8(19%)>分節5(10%)であり、分節6と7で71%を占めた。以上のことから分節6と7ではプラークが多発し、プラーク占拠率も高いことが示された。

プラークを認めた202分節の血管内腔偏心率とプラーク偏心率を検討したところ、前者は分節間に有意差を認めず約1, すなわち正円型に近く、後者は末梢にいくに従い漸減, すなわち偏心性が強くなるとともに偏心性プラークの占める割合も増加した(Fig. 2)。また、これら2つの偏心率の間に相関関係は成立しないことから、プラークの中心性あるいは偏心性にかかわらず血管内腔は正円型に保たれることが示された(Table 2)。なお、偏心性プラークの形態はすべて三日月状であり、ラグビーボール状の形態は認められなかった。

2. プラークの性状

202分節におけるプラーク性状はhypochoic plaqueが63%と最も多く、続いてmixed plaque(29%), hyperechoic plaque(8%)の順であった。なお、石灰化は13%に認められたが、calcified plaqueの定義を満たすものはなかった。

分節別にプラークの性状をみると、分節5から分節8と末梢にいくに従いhypochoic plaqueが減少し、hyperechoicとmixed plaqueが増加する傾向を示したが、特徴的な変化ではなかった(Fig. 3)。また、複数の分節にプラークを認める61例において異なる性状のプラークが混在する割合は74%(45例)と過半数を占め、その組み合わせに規則性は認められなかった。

Table 2 Measurements of lumen diameter and plaque width

	Segment			
	5	6	7	8
n(total 202)	39(19%)	61(30%)	66(33%)	36(18%)
Minimum lumen diameter(mm)	4.41 ± 0.70	3.67 ± 0.61	3.13 ± 0.74	2.72 ± 0.73
Maximum lumen diameter(mm)	5.12 ± 0.73	4.03 ± 0.60	3.44 ± 0.72	3.01 ± 0.65
Lumen eccentricity index	0.87 ± 0.11	0.93 ± 0.10	0.91 ± 0.08	0.92 ± 0.09
Thinnest plaque thickness or normal wall thickness(mm)	0.31 ± 0.13	0.28 ± 0.16	0.26 ± 0.11	0.23 ± 0.13
Thickest plaque thickness(mm)	0.89 ± 0.39	0.88 ± 0.32	0.81 ± 0.29	0.80 ± 0.49
Plaque eccentricity index	0.44 ± 0.25	0.37 ± 0.24	0.35 ± 0.19	0.32 ± 0.23*
Eccentric plaque 84%(169/202)	69%	85%	86%*	92%*

Continuous values are mean ± SD. * $p < 0.05$ vs segment 5.

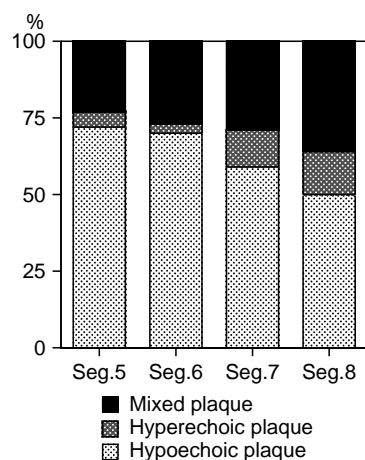


Fig. 3 Classification of plaque at different segments

Seg. = segment.

3. プラーク形成と脂質の関係 (Table 3)

1) プラーク占拠率と脂質の関係

平均プラーク占拠率との間に相関関係が成立する脂質指標は相関係数の高い順に LDL/HDL > 動脈硬化指数 > HDL であり，最大プラーク占拠率は LDL/HDL との間のみ相関関係が成立した．中でも LDL/HDL と平均プラーク占拠率との間に最も高い相関関係 ($r = 0.646$, $p < 0.0001$) が成立し，これを構成する LDL と HDL それぞれ単独での評価に比べて勝っていた．なお，T-Chol と平均および最大プラーク占拠率との間に相関関係は成立しなかった．

本検討では平均プラーク占拠率と LDL/HDL を用いた際の相関係数が最も高いことから，前者をプラーク形成，後者を脂質の指標として検討した．

2) 平均プラーク占拠率と LDL/HDL の基準値の設定

対象 97 例における平均プラーク占拠率と LDL/HDL の基準値を設定した．

LDL/HDL を 0.5 刻みに 4 群に分類し，それぞれにおける平均プラーク占拠率を検討したところ，1 群に比べて 2 群では有意に増加することから，その境界値である LDL/HDL = 2.5 を基準値とした (Fig. 4)．つぎに平均プラーク占拠率と LDL/HDL の一次回帰関数 (Fig. 5 - 左) に，この LDL/HDL の基準値を代入して求めた 15% を平均プラーク占拠率の基準値とした．なお，平均プラーク占拠率と LDL/HDL の関係は一次回帰関数に比べて，二次回帰関数 (Fig. 5 - 右) のほうがより適合度が高いことから，LDL/HDL の増加に伴う平均プラーク占拠率は直線的ではなく，初めは横ばいに推移し，次第に加速度的に増加することが示された．

4. プラーク形成と脂質の関係に冠動脈危険因子が及ぼす影響

冠動脈危険因子が平均プラーク占拠率に及ぼす影響の強さは LDL/HDL > 糖尿病 > 高血圧 > 年齢 > 性別 > 喫煙 > BMI の順であり，有用な冠動脈危険因子は初めの 4 因子であった (Table 4)．LDL/HDL を平均プラーク占拠率との一次回帰関数に用い，糖尿病以下の各因子について検討した (Fig. 6)．

1) 糖尿病

非糖尿病例と糖尿病例のそれぞれにおける平均プ

Table 3 Correlations between plaque formation and lipid indicators

	Correlation coefficient	p value
Mean plaque area(%) and LDL/HDL	0.646	< 0.0001
Mean plaque area(%) and AI	0.524	< 0.0001
Mean plaque area(%) and HDL	- 0.493	< 0.0001
Mean plaque area(%) and TG	0.393	0.0001
Mean plaque area(%) and non-HDL-cholesterol	0.249	0.0182
Mean plaque area(%) and LDL	0.174	0.1021
Mean plaque area(%) and T-Cho	0.013	0.9012
Maximum plaque area(%) and LDL/HDL	0.442	< 0.0001
Maximum plaque area(%) and AI	0.388	0.0001
Maximum plaque area(%) and HDL	- 0.345	0.0008
Maximum plaque area(%) and TG	0.322	0.0020
Maximum plaque area(%) and non-HDL-cholesterol	0.178	0.0951
Maximum plaque area(%) and LDL	0.157	0.1426
Maximum plaque area(%) and T-Cho	0.013	0.9049

LDL = low-density lipoprotein ; HDL = high-density lipoprotein ; AI = arteriosclerosis index ; TG = triglyceride ; T-Cho = total cholesterol.

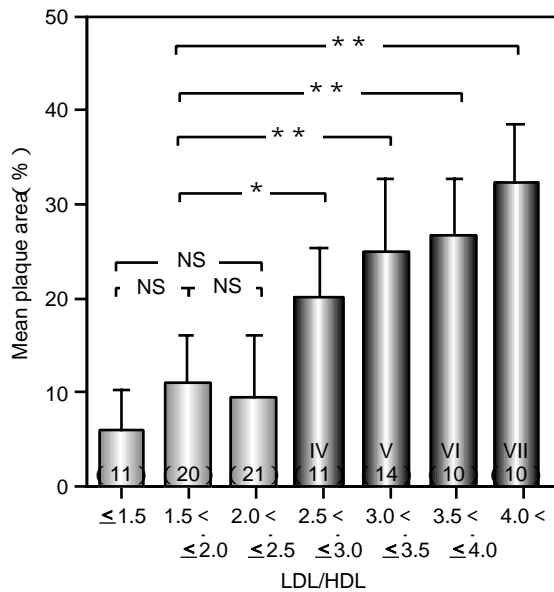


Fig. 4 Correlation between LDL/HDL and mean plaque area(1)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.
Abbreviations as in Table 3.

ラーク占拠率とLDL/HDLとの間に相関関係が成立した。それぞれの一次回帰直線に平均プラーク占拠率の基準値とした15%を代入して求めたLDL/HDLをその基準値と比較すると、前者は2.6と高値を、後者は1.3

と低値を示した。

2) 高 血 圧

収縮期血圧を < 120 mmHg , 120 mmHg 以上 140mmHg未満 , ≥ 140 mmHgの3群に分類し、それぞれの平均プラーク占拠率とLDL/HDLとの関係を検討したところ、ともに相関関係が成立した。同様に求めたLDL/HDLは収縮期血圧の上昇に従い2.9, 2.6, 1.4と低下し、基準値に比べて血圧 < 140mmHgでは高値を、血圧 ≥ 140 mmHgでは低値を示した。

3) 年 齢

年齢を ≤ 55 歳 , 56歳以上65歳以下 , > 65 歳の3群に分類し、それぞれの平均プラーク占拠率とLDL/HDLとの関係を検討したところ、ともに相関関係が成立した。同様に求めたLDL/HDLは高齢になるに従い2.9, 2.4, 1.9と低下し、基準値に比べて ≤ 55 歳では高値を、 > 55 歳では低値を示した。

統計的な有意性を認めなかった性別、喫煙、BMIにおいても、平均プラーク占拠率とLDL/HDLとの間に相関関係が成立し、同様に求めたそれぞれのLDL/HDLを基準値と比較したところ、男性は1.7(女性は2.9)、喫煙例は1.6(非喫煙例は2.7)、BMI ≥ 25 は2.1(BMI < 25は2.5)で低値を示した。

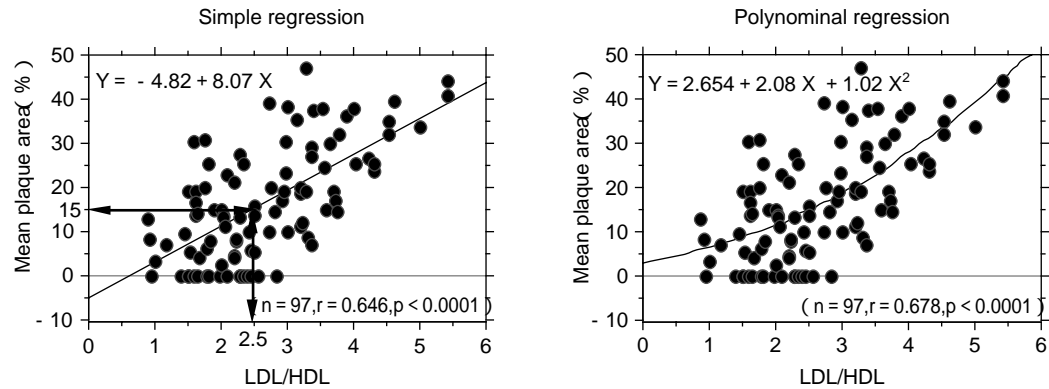


Fig. 5 Correlation between LDL/HDL and mean plaque area(2)

Left: First regression. Right: Second regression.
Abbreviations as in Table 3.

Table 4 Multiple regression analysis of coronary risk factors

	Regression coefficient	t	p value
1) LDL/HDL	6.209	5.985	<0.0001
2) DM	6.210	2.612	0.0106
3) Hypertension	4.677	2.295	0.0183
4) Age	0.223	2.295	0.0241
5) Sex	2.904	1.387	0.1689
6) Smoking	3.110	1.168	0.2460
7) BMI	0.262	0.737	0.4628

$R = 0.744, F = 15.780, p < 0.0001.$

Dependent: mean plaque area(%)

Independent:

LDL/HDL: real number

DM(-)=0, DM(+)=1

Hypertension(-)=0, Hypertension(+)=1

Age: real number

Sex: Female=0, Male=1

Smoking(-)=0, Smoking(+)=1

BMI: real number

DM = diabetes mellitus; BMI = body mass index. Other abbreviations as in Table 3.

5. プラーク形成と脂質の関係に冠動脈危険因子数が及ぼす影響(Fig. 7)

冠動脈危険因子数が0, 1, 2, 3-4のそれぞれの平均プラーク占拠率とLDL/HDLの間に相関関係が成立した。同様に求めたそれぞれのLDL/HDLは, 冠動脈危険因子数が増加するに従い2.9, 2.8, 2.0, 0.9と低下し, 基準値に比べて冠動脈危険因子0と1の場合には高値を, 2と3-4の場合は低値を示した。

考 察

初めにプラークの形態と性状, 続いてプラーク形成に対する脂質の関与とその他の冠動脈危険因子の関与について考察を加え, 最後に一次予防の観点から脂質管理の具体的方法について補説する。

1. プラークについて

正常冠動脈造影所見を示す症例のIVUSの検討としてTuzcuら⁶⁾の報告がある。彼らの対象は心臓移植例であるが, その冠動脈所見は正常あるいは血管壁が不整な症例であり, 本検討と同様の対象と考えられる。Tuzcuらによるとプラークの発生率は85%(≥ 50 歳の場合)であり, プラークを有する症例の最大プラーク径は 1.08 ± 0.48 mm, 最大プラーク占拠率は $32.7 \pm 15.9\%$ と報告している。一方, 本検討ではそれぞれは81%(平均年齢59.5歳), 1.02 ± 0.36 mmおよび $37.2 \pm 13.2\%$ と類似の結果が示され, 本検討の妥当性を支持する成績と考えられた。

冠動脈内膜の厚さに関しFitzgeraldら⁷⁾は, IVUSにより3層構造が確認される場合は 0.243 ± 0.105 mmであり, 内膜肥厚の存在を示唆し, まったく正常な冠動脈の場合には明らかな層を認めず, 0.112 ± 0.055 mmであると報告している。そこで本検討におけるプラーク偏心率の計測に際し, 明確な層構造を示さない血管壁の厚さは後者に相当すると考え, 最小内膜径を本計測機器の解析限界でもある0.1 mmとみなし計算した。

左前下行枝におけるプラーク分布, 形態および性状

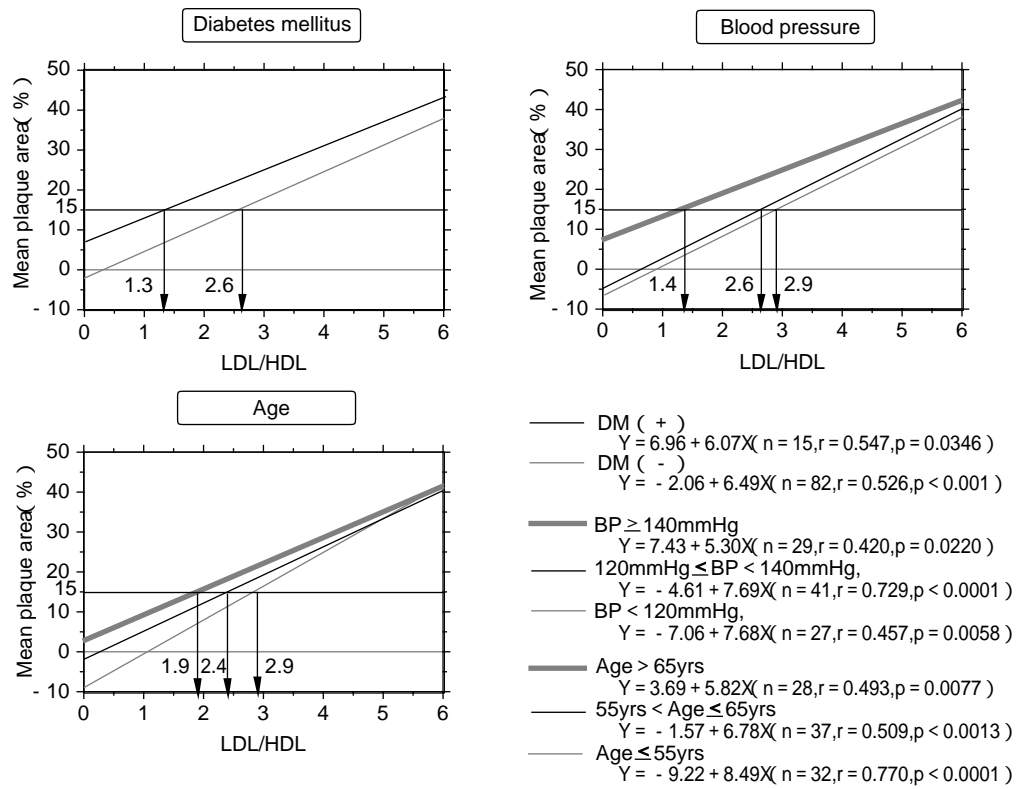


Fig. 6 Influence of coronary risk factors on correlation between LDL/HDL ratio and mean plaque area
BP = blood pressure. Other abbreviations as in Tables 3, 4.

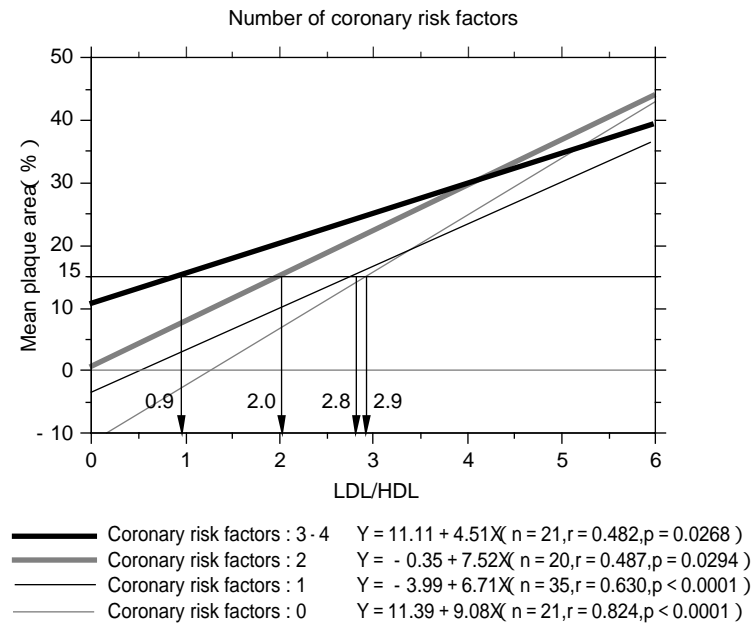


Fig. 7 Influence of various coronary risk factors on correlation between LDL/HDL ratio and mean plaque area
Abbreviations as in Table 3.

は分節による差異を認めた．一般にプラークは血流が大きく変化する血管の彎曲部や分岐部に好発することが報告されている¹¹⁻¹⁴⁾．このような見地から左前下行枝を観察すると、初めは主幹部を直線的に走行するが、その後は心臓形態に沿って彎曲するとともに多くの分岐を出す．各分節におけるこのような解剖的相違が血行力学的¹⁵⁾な相違となり、プラーク形成にも影響を及ぼす．

本検討においてプラーク分布は従来から報告されている有意狭窄病変の分布²⁾に合致し、冠動脈危険因子とも強く関連していること、また大型のプラークは小型のプラークから進展したものである¹⁶⁾という原則から考えても、冠動脈硬化病変の初期像として矛盾はない．したがって、このプラークの検討は、すなわち予防医学にも通じると考えられる．

プラーク形態では中心性あるいは偏心性にかかわらず血管内腔は正円型に保たれることが示された．前者は当然としても、後者においても正円型であるのは最大の冠血流を確保するための合目的な形状が正円形であり、この形態を確保するためにプラークは三日月状となり、さらに今回のIVUS所見から証明することができなかったが、冠動脈の代償性拡大¹⁷⁾も加わるため、さらに正円型に近づくと推測される．このため初期の冠動脈硬化病変を冠動脈造影法により捉えることは極めて困難あるいは不可能となる．

プラークの性状は分節5-8の4分節ともに最も多く観察されたhypoechoic plaqueが冠動脈硬化病変の初期像と考えられる．Hypoechoic plaqueの組織成分はfibrofatty plaqueとされ、比較的脂質成分に富んでおり、急性心筋梗塞の責任冠動脈部位に多く認められ³⁾、加えて急性心筋梗塞の半数以上は有意狭窄病変を認めないという事実も考えると、本プラークが急性冠動脈症候群へと進展する可能性も否定はできない．

2. プラークと脂質について

脂質の検討に際し、既往歴、家族歴、食事あるいは運動療法との関連を総合的に評価することが理想であるが、対象の多くは定期的な健康管理がなされておらず、詳細な患者背景を把握はできなかった．また、専門家の指導に基づく食事あるいは運動療法はなく、高脂血症治療薬を使用していないことから脂質に関してはその自然歴を反映していると考えられる．

プラーク形成には脂質の関与が一義的であることを踏まえ、プラーク占拠率と各種の脂質指標を検討したところLDL/HDLの優位性が示された．なお、T-CholとHDLの2つの脂質から算出されるnon-HDLは医療経済面からも推奨されているが、本検討ではその有用性は否定され、同じ脂質を用いるのであれば動脈硬化指数のほうが優れていることが示された．また、動脈硬化性疾患診療ガイドライン¹⁸⁾において参考値として位置づけられているT-Cholは、本検討においても有意性を示すことはなかった．

平均プラーク占拠率はLDL/HDLが2.5を境に急激に増加し、さらに加速的に増加するため、LDL/HDLをこの範囲内に維持することが予防医学にも通じると考え、この値を本検討における脂質管理目標値に設定した．このLDL/HDLが2.5の位置づけを動脈硬化性疾患診療ガイドラインの脂質管理目標値を参照に検討すると、冠動脈疾患を有する患者カテゴリーCにおけるLDLの上限が100 mg/dl、HDLの下限が40 mg/dlであることから、LDL/HDLは本検討と同じ2.5となる．この値は初期の冠動脈硬化に対する脂質管理目標値としては厳格にすぎる設定とも考えられる．しかし、同ガイドラインでは参考値と位置づけられているT-Cholを除いてもLDL < 100 mg/dl、HDL ≥ 40 mg/dl、TG < 150 mg/dlと3つの目標値を同時に満たす必要がある．これに対しLDL/HDLは2つの目標値を満たせばよく、たとえHDLの下限である40 mg/dlを満たさなくてもLDLの降下により補うことができるため、患者カテゴリーCに比べると柔軟性に富む目標値と考える．

3. 具体的な脂質管理

冠動脈危険因子数の関わりと治療効果についてHDLを40 mg/dlに設定しFig. 7の結果から補説する．

冠動脈危険因子数0におけるLDL/HDLは2.9であることから、LDLの管理目標値は116 mg/dlとなる．同様に冠動脈危険因子数1、2および3-4におけるLDL/HDLは、それぞれ2.8、2.0および0.9であることから、それぞれのLDLの管理目標値は112、80および36 mg/dlとなり、冠動脈危険因子数の増加に伴いLDLの管理目標値は低下する．とくに冠動脈危険因子数3-4ではLDLが36 mg/dlであり、これを達成することは臨床的には不可能と思われる．この場合、冠動脈危

危険因子数を減らし2にすることにより許容範囲は広がり、LDLは80mg/dlとなるため現実的な目標値となる。したがって、多くの冠動脈危険因子を合併している場合にはLDL/HDLの改善努力、すなわちLDLを降下させ、HDLを上昇させる努力は当然とし、加えて冠動脈危険因子数を減少させることがプラーク進展に対し極めて有効な手段となりうることを具体的に示した。

4. 本研究の問題点と限界

1) 立体的なプラークをIVUSにより評価する場合、三次元定量解析による検討が適当と思われるが、初期の記録が用手であるため二次元解析により報告した。

2) IVUSによる分節8の観察では全域を観察することは不可能であり、正確には分節8の一部の評価となる。

3) 本検討のプラークが将来的に心事故発生の原因となりうるかを解明することが本検討の最終目標であり、長期追跡調査が必要と考えている。

結 論

正常冠動脈造影所見を示す症例に対しIVUSを施行したところ、81%にプラークが観察された。このプラークの形成にLDL/HDLは強く関係しており、予防医学の見地からみた場合、その上限を2.5に設定して管理する必要があると思われた。また、冠動脈危険因子が加わった場合には、LDL/HDLをより低値に設定する必要があり、これを達成するためにはLDLを降下、HDLを上昇させる努力に加え冠動脈危険因子数を是正することが、より効率的な脂質管理の方法であることを示した。

要 約

目 的: 虚血性心臓病を予防医学の立場から検討する。

方 法: 冠動脈造影検査で正常を示す97例の左前下行枝に血管内エコー法を施行し、プラーク形成と脂質の関係を軸に冠動脈危険因子の関与を検討した。

結 果: 血管内エコー法により対象の81%にプラークを認めた。平均プラーク占拠率と低比重リポ蛋白/高比重リポ蛋白(LDL/HDL)を用いた検討によると、平均プラーク占拠率はLDL/HDL \leq 2.5に比べてLDL/HDL $>$ 2.5で有意に増加したため、LDL/HDL = 2.5を境界値とした。平均プラーク占拠率とLDL/HDLの間に相関関係が成立することから($r = 0.65, p < 0.01$)、この一次関数にLDL/HDLの境界値である2.5を代入し平均プラーク占拠率の境界値15%を算出した。各種冠動脈危険因子を伴う場合の平均プラーク占拠率15%のLDL/HDLは2.5より低値を示した。

結 論: 予防医学の立場から見た場合、LDL/HDLの上限を2.5に保つことが重要であり、さらに冠動脈危険因子を合併する場合には、この値をさらに低値に管理する必要がある。

J Cardiol 2005 Jan; 45(1): 1 - 10

文 献

- 1) 厚生統計協会: 人口動態 . in 国民衛生の動向 . 厚生指針臨時増刊, 厚生統計協会, 東京, 2003; pp 40 - 64
- 2) Baroldi G, Scomazzoni G: Coronary Circulation in the Normal and the Pathologic Heart. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1967; pp 102 - 110
- 3) Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, Pinnow E, Berzingi CO, Bui AB, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, Waksman R, Laird JR Jr, Kent KM, Weissman NJ: Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; **107**: 2889 - 2893
- 4) Tenaglia AN, Buller CE, Kisslo KB, Stack RS, Davidson CJ: Mechanisms of balloon angioplasty and directional coronary atherectomy as assessed by intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 685 - 691
- 5) Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel RE, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG: American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies(IVUS): A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1478 - 1492
- 6) Tuzcu E, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE: High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; **103**: 2705 - 2710
- 7) Fitzgerald PJ, St Goar FG, Connolly AJ, Pinto FJ, Billingham ME, Popp RL, Yock PG: Intravascular ultra-

- sound imaging of coronary arteries: Is three layers the norm? *Circulation* 1992; **86**: 154 - 158
- 8) Violaris AG, Melkert R, Serruys PW: Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty: A quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. *Circulation* 1994; **90**: 2267 - 2279
- 9) National Cholesterol Education Program: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program(NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults(Adult Treatment Panel). *JAMA* 2001; **285**: 2486 - 2497
- 10) Shirai K, Nema T, Hiroh Y, Itoh Y, Miyashita H, Watanabe H: Clinical efficacy of the direct assay method using polymers for serum high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lab Anal* 1997; **11**: 82 - 86
- 11) Grottum P, Svindland A, Walloe L: Localization of atherosclerotic lesions in the bifurcation of the main left coronary artery. *Atherosclerosis* 1983; **47**: 55 - 62
- 12) Kjaenes M, Svindland A, Walloe L, Wille SO: Localization of early atherosclerotic lesions in an arterial bifurcation in humans. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1981; **89**: 35 - 40
- 13) Sabbah HN, Khaja F, Brymer JF, Hawkins ET, Stein PD: Blood velocity in the right coronary artery: Relation to the distribution of atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 1008 - 1012
- 14) Halon DA, Sapoznikov D, Lewis BS, Gotsman MS: Localization of lesions in the coronary circulation. *Am J Cardiol* 1983; **52**: 921 - 926
- 15) Houle S, Roach MR: Flow studies in a rigid model of an aorto-renal junction: A case for high shear as a cause of the localization of sudanophilic lesions in rabbits. *Atherosclerosis* 1981; **40**: 231 - 244
- 16) Davies MJ, Woolf N: Atherosclerosis: What is it and why does it occur? *Br Heart J* 1993; **69**(Suppl): S3 - S11
- 17) Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, Phillips HR, Bashore TM, Stack RS, Davidson CJ: In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 665 - 668
- 18) 日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン, 2002年版. 日本動脈硬化学会, 東京, 2002; pp 9 - 17