

急性冠症候群における血中高感度
C反応性蛋白と冠動脈粥腫組織性
状との関連: Virtual Histology™で
の検討

Relationship Between High
Sensitive C-Reactive Protein and
Coronary Plaque Component in
Patients With Acute Coronary
Syndrome: Virtual Histology™
Study

澤田 隆弘
志手 淳也
新家 俊郎
渡邊 哲史
大竹 寛雅
松本 大典
谷野 祐介
小笠原大介
オスカル・ルイス・パルデス
横山 光宏

Takahiro SAWADA, MD
Junya SHITE, MD, FJCC
Toshiro SHINKE, MD
Satoshi WATANABE, MD
Hiromasa OTAKE, MD
Daisuke MATSUMOTO, MD
Yusuke TANINO, MD
Daisuke OGASAWARA, MD
Oscal Luis PAREDES, MD
Mitsuhiro YOKOYAMA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. Elevated circulating C-reactive protein (CRP) is commonly observed in patients with acute coronary syndrome (ACS), suggesting enhanced inflammation in vulnerable plaques. However, few data are available on the relationship between the levels of CRP and the histological composition of coronary plaque. We investigated the relationship between plasma high sensitive CRP level and coronary plaque component with Virtual Histology™ intravascular ultrasound (VH-IVUS).

Methods. Twenty eight patients with ACS and 37 patients with non-ACS were enrolled in the study. Plasma high sensitive CRP levels were measured before catheterization. A total of 125 lesions (ACS; 24 culprit lesions, 30 non-culprit lesions, non-ACS; 34 culprit lesions, 37 non-culprit lesions) underwent IVUS volumetric investigation, and the volume of plaque and media were calculated. Spectral analysis of IVUS radiofrequency data was performed with VH software, and plaque and media were classified into fibrous, fibro-fatty, dense calcium, and necrotic core elements.

Results. Although the plasma high sensitive CRP level in patients with ACS was higher than that in those with non-ACS (0.26 ± 0.2 vs 0.15 ± 0.17 mg/dl, $p < 0.05$), necrotic core volume was not different between the two groups (11.7 ± 7.3 vs 12.3 ± 7.2 mm³/cm, $p = 0.71$). There was a positive correlation between high sensitive CRP and necrotic core volume in patients with ACS, not only in culprit lesions ($p = 0.0004$, $r^2 = 0.564$) but also in non-culprit lesions ($p = 0.0008$, $r^2 = 0.473$), whereas patients with non-ACS showed no correlations.

Conclusions. IVUS spectral analysis revealed that elevated plasma high sensitive CRP level was correlated with necrotic core volume in patients with ACS, both in culprit and non-culprit lesions, suggesting enhanced vascular inflammation.

J Cardiol 2006 Sep; 48(3): 141-150

神戸大学大学院医学系研究科 循環呼吸病態学: 〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1

Division of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe

Address for correspondence: SHITE J, MD, FJCC, Division of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kusunoki-cho 7-5-1, Chuo-ku, Kobe 650-0017; E-mail: shite@med.kobe-u.ac.jp

Manuscript received April 27, 2006; revised June 13, 2006; accepted June 14, 2006

Key Words

■Atherosclerosis

■Diagnostic technique

■Intravascular ultrasound

はじめに

急性冠症候群(acute coronary syndrome: ACS)を発症しやすい冠動脈粥腫はvulnerable plaqueと呼ばれ、病理学的に薄い線維性被膜を持ち、内部に脂質コアを多く含み、活性化したマクロファージが集積したものと報告されている¹⁾。

ACS発症前にvulnerable plaqueを同定することの意義は大きく、血管内エコー法(intravascular ultrasound: IVUS)、光干渉断映像法、血管内視鏡などのさまざまな方法が検討されているが²⁻⁵⁾、満足いく結果は得られていない。Virtual Histology™ IVUS(VH-IVUS; Volcano製)は超音波信号を解析することにより冠動脈粥腫を4種の組織性状[線維性(fibrous)、線維脂質性(fibro-fatty)、石灰化(dense calcium)、脂質壊死(necrotic core)]へ分類することを可能にした新たな診断装置であり、vulnerable plaqueの一つの特徴である多量の脂質コアを同定しうる装置として期待される。

近年、ACS患者では炎症マーカーである血中高感度C反応性蛋白(high sensitive C-reactive protein: hsCRP)が安定狭心症患者に比べて、上昇していることが報告されており⁶⁾、粥腫における炎症が動脈硬化の進展、不安定化の一機序であることが示されている^{7,8)}。CRPは感染などの炎症の急性期に反応性に肝臓から分泌されるが、粥腫からも分泌されており、粥腫におけるCRPの発現は動脈硬化を進行させ⁹⁻¹²⁾、持続的な動脈の炎症は粥腫を不安定化させるといわれている。しかし、血液マーカーとして測定しうる末梢血hsCRPと生体内の冠動脈粥腫組成との関連を検討した研究は少ない。

今回我々は、VH-IVUSを用い、虚血性心疾患患者の冠動脈粥腫の組織性状評価を行い、全身の炎症マーカーであるhsCRPとの関連を検討した。

対象と方法

1. 対象

1) 対象患者

対象は2005年6-11月に冠動脈形成術とVH-IVUS

を施行した冠動脈疾患患者72例で、そのうちクレアチンナーゼの上昇が認められない切迫心筋梗塞および不安定狭心症(ACS群)が31例、安定狭心症(非ACS群)が41例であった。不安定狭心症は、American Heart Association(AHA)の診断基準のうちBraunwald分類B₁、B₂、B₃のみとした。全例、事前に説明を行い、書面による同意を得たうえで検査を行った。

2) 虚血責任狭窄病変と非責任病変

全例にニトログリセリン250 µgを冠動脈内注入した後に冠動脈造影を施行した。造影上75%以上の高度狭窄を有し冠動脈形成術を施行した病変を虚血責任狭窄病変とした。造影上25-50%の非有意狭窄病変でIVUS上内膜肥厚が限局性に認められ、責任病変から10mm以上離れた部位を非責任病変とした。

両病変とも原則として病変を含む前後の正常部までを一つの病変として評価した。虚血責任病変については粥腫がび漫性に連続している場合は、術者の判断によりステント留置を予定とした部位の前後5mmを含めて解析した。

3) 除外基準

感染症が強く疑われる場合や膠原病、悪性腫瘍などの慢性炎症性疾患患者、慢性腎不全患者(クレアチニン>3.0mg/dl)は除外し、ステント内再狭窄病変も除外した。

2. 方法

1) hsCRPの測定法

全例で冠動脈造影施行前に末梢血から採血を行い、ベーリングネフェロメトリーアナライザー(デイドベーリング製)により血中のhsCRP値を測定した。

2) 冠動脈形成術の手順

冠動脈造影と同様にガイドカテーテルよりニトログリセリン250 µgを冠動脈内注入した後にIVUSを施行した。ACS群では血栓吸引器具を用いて可能な限り血栓を吸引した後、IVUSを施行した。

3) 定量的冠動脈造影

定量的冠動脈造影は狭窄病変が良好に描出される像を用い、QCA-Cardiovascular Measurement System

Table 1 Clinical characteristics

	ACS (n = 28)	Non-ACS (n = 37)	p value
Number of culprit lesions	24	34	
Number of non-culprit lesions	30	37	
Age(yr, mean \pm SD)	64.3 \pm 10.9	67.5 \pm 9.12	0.27
Sex(male)	16(57.1%)	25(67.6%)	0.44
Hypertension	18(64.3%)	31(83.4%)	0.08
Diabetes mellitus	18(64.3%)	17(45.9%)	0.21
Hyperlipidemia	16(57.1%)	24(64.9%)	0.61
Smoking	9(33.3%)	11(29.7%)	0.79

ACS = acute coronary syndrome.

(Medis 製)を用いて行い、辺縁検出法により最小血管径と内腔狭窄率を求めた。

4) IVUS データ収集法、定量法、破綻粥腫の定義

IVUSは20MHzのEagle Eye™(Volcano 製)を使用、自動プルバックシステムを用い、0.5mm/secの速度でプルバックした。

データは狭窄部と健常部の境界を指定し、一つの関心領域とした。すべてのフレームにより短軸像で外弾性膜と内腔面のボーダーラインをトレースし、容量を計算し、粥腫容量は外弾性膜容量 - 内腔容量、%粥腫容量は粥腫容量 \div 外弾性膜容量、病変長は関心領域の長軸径とした。各容量データは病変長で補正し、1cm当たりの容量として検討に用いた。

IVUSの後方散乱信号の解析はVH(version 1.3J)ソフトウェアを用いて行った。粥腫の組織性状は病変長により補正した各組織の1cm当たりの容量と各容積の割合で示し、それぞれ線維性容量、線維脂質性容量、石灰化容量、脂質壊死容量、%線維性、%線維脂質性、%石灰化、%脂質壊死とした。

破綻粥腫は第2内腔を有する内膜の途絶と定義した。

5) 統計解析

数値は平均 \pm 標準偏差により表示した。名義変数は²検定を用い、連続変数の2群間の比較にはStudentのt検定を用いた。連続変数の相関は単回帰分析を行い、散布図から直線を求め、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。また、重回帰分析により脂質壊死容量の予測因子を解析した。

結 果

1. 患者背景、血液データ

72例の患者に対しVH-IVUSを施行した。このうち2例は慢性関節リウマチ、1例は全身性エリテマトーデス、1例は慢性膿皮症、1例は肺癌、2例は慢性腎不全患者であるため除外し、計65例(ACS患者は28例、非ACS患者は37例)の患者で検討した。

ACS患者のうち4例は血行動態が悪く、急性期に虚血責任病変にIVUSが施行できなかった。これらは1週間以内に非責任病変に対してIVUSを施行し、ACS群の非責任病変として評価した。また、非ACS患者のうち3例は石灰化や蛇行が強く、IVUSが病変を通過できなかった。

それぞれ24例、34例の虚血責任病変、30例、37例の非責任病変で検討した。

患者背景をTable 1に示す。ACS群と非ACS群間で患者背景に差は認められなかった。血液データをTable 2に示す。両群間で脂質および血糖指標に有意差は認められなかった。一方、hsCRPはACS群で有意に高値であった(0.26 ± 0.2 vs 0.15 ± 0.17 mg/dl, $p = 0.02$)。

2. 定量的冠動脈造影の結果(Table 3)

ACS群では非ACS群に比べて虚血責任病変の最小血管径が小さく(0.413 ± 0.49 vs 0.742 ± 0.44 mm, $p = 0.030$), 内腔狭窄率は高度であった($93.65 \pm 8.3\%$ vs $84.97 \pm 13.0\%$, $p = 0.017$)。一方、非責任病変では差は認められなかった。

Table 2 Laboratory data

	ACS (n = 28)	Non-ACS (n = 37)	p value
Lipid profile			
Total cholesterol(mg/dl)	185.9 ± 31.8	186.6 ± 38.0	0.93
LDL-cholesterol(mg/dl)	108.4 ± 30.7	114.7 ± 31.8	0.43
HDL-cholesterol(mg/dl)	41.5 ± 10.5	42.8 ± 11.1	0.64
Triglycerides(mg/dl)	157.4 ± 144.0	164.4 ± 86.3	0.81
Blood sugar profile			
FBS(mg/dl)	149.4 ± 49.4	122.3 ± 61.7	0.06
HbA _{1c} (%)	6.48 ± 1.60	6.08 ± 1.11	0.23
HsCRP(mg/dl)	0.26 ± 0.20*	0.15 ± 0.17	0.02

Values are mean ± SD. * $p < 0.05$ vs non-ACS.

L(H)DL = low-(high-)density lipoprotein; FBS = fasting blood sugar; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; HsCRP = high sensitive C-reactive protein. Other abbreviation as in Table 1.

Table 3 Quantitative coronary arteriography data

	ACS (n = 28)	Non-ACS (n = 37)	p value
Culprit lesion			
Minimum lumen diameter(mm)	0.413 ± 0.49*	0.742 ± 0.44	0.030
Reference diameter(mm)	2.476 ± 0.67	2.318 ± 0.61	0.303
Area stenosis(%)	93.65 ± 8.3*	84.97 ± 13.0	0.017
Non-culprit lesion			
Minimum lumen diameter(mm)	2.159 ± 0.65	2.119 ± 0.83	0.86
Reference diameter(mm)	2.889 ± 0.56	2.753 ± 0.80	0.51
Area stenosis(%)	41.5 ± 24.7	40.1 ± 19.9	0.82

Values are mean ± SD. * $p < 0.05$ vs non-ACS.

Abbreviation as in Table 1.

3. VH-IVUSによる冠動脈粥腫の組織評価

Tables 4, 5に虚血責任病変のデータを示す。IVUSによる粥腫の容量データはACS群と非ACS群に差は認められなかった。VH上の組成も両群で差は認められなかった。

Tables 6, 7に非責任病変のデータを示す。虚血責任病変と同様にIVUSデータ, VHデータとも両群間で差は認められなかった。

解析に用いた非責任病変が虚血責任病変と同一血管内に存在した例はACS群で20例(66.6%), 非ACS群で24例(64.9%)であった。非責任病変が虚血責任病変と同一枝か否かでIVUSデータおよびVHデータには差は認められなかった。

破綻粥腫の頻度は, 虚血責任病変, 非責任病変とも

両群間に差は認められなかった。

4. 血中hsCRPと粥腫組成との関係

ACS群では虚血責任病変において血中hsCRPと脂質壊死容量には正の相関関係を認め($p = 0.0004$, $r^2 = 0.564$; Fig. 1), 線維脂質性容量とは弱い負の相関を認めた($p = 0.0099$, $r^2 = 0.26$)。線維性容量と石灰化容量に関しては有意な相関は認められなかった。

非責任病変においても血中hsCRPと脂質壊死容量, 線維脂質性容量には同様の相関関係を認めた($p = 0.0008$, $r^2 = 0.473$; Fig. 2, $p = 0.008$, $r^2 = 0.219$)。

一方, 非ACS群では責任, 非責任病変ともにhsCRPと各容量は有意な相関は認められなかった。

ACS群の責任, 非責任病変において, 脂質壊死容

Table 4 IVUS data for culprit lesions

	ACS (n = 28)	Non-ACS (n = 37)	p value
IVUS volumetric analysis			
Lumen volume(mm ³ /cm)	56.4 ± 16.1	57.2 ± 16.7	0.85
EEM volume(mm ³ /cm)	130.9 ± 37.6	140.3 ± 37.6	0.35
Plaque volume(mm ³ /cm)	74.7 ± 27.0	83.1 ± 27.0	0.24
%plaque volume(%)	55.5 ± 1.6	58.7 ± 7.2	0.11
Lesion length(mm)	33.7 ± 11.4	31.0 ± 14.1	0.43
Number of ruptured plaques	7(29.2%)	5(14.7%)	NS

Continuous values are mean ± SD.

IVUS = intravascular ultrasound; EEM = external elastic membrane. Other abbreviation as in Table 1.

Table 5 VH data for culprit lesions

	ACS (n = 28)	Non-ACS (n = 37)	p value
VH analysis			
%fibrous(%)	63.0 ± 10.3	61.1 ± 10.3	0.49
%fibro-fatty(%)	13.8 ± 7.1	16.1 ± 8.1	0.25
%dense calcium(%)	7.1 ± 7.3	7.8 ± 7.2	0.73
%necrotic core(%)	16.1 ± 8.6	15.2 ± 8.2	0.67
VH volumetric analysis			
Fibrous volume(mm ³ /cm)	46.5 ± 19.2	51.0 ± 17.8	0.37
Fibro-fatty volume(mm ³ /cm)	0.9 ± 7.8	14.1 ± 9.6	0.18
Dense calcium volume(mm ³ /cm)	5.3 ± 4.8	5.8 ± 3.6	0.70
Necrotic core volume(mm ³ /cm)	11.7 ± 7.3	12.3 ± 7.2	0.71

Values are mean ± SD.

VH = Virtual Histology. Other abbreviation as in Table 1.

量に関連する因子を重回帰分析により求めると、hsCRPのみが有意な増大因子であった(虚血責任病変: $p = 0.018$, $\beta = 2.821$; 非責任病変: $p = 0.010$, $\beta = 2.944$; Table 8)。

考 案

今回、28例のACS患者および37例の非ACS患者においてVH-IVUSによる粥腫の生体内評価を施行した。ACS群と非ACS群間において粥腫組成の構成比率、容量に差は認められなかった。粥腫組成と血液データとの関連を検討したところ、ACS群のみにおいて責任病変と非責任病変ともにhsCRP値と脂質壊死容量に明らかな正の相関関係を認め、線維脂質性容量とは弱い負の相関を認めた。一方、非ACS群ではhsCRP値と粥腫組成との関連は認められなかった。本所見は

VHにより炎症マーカーと粥腫組成の相関を認めた最初の報告である。

VH-IVUSは、後方散乱信号の強度および周波数を解析して粥腫の組織性状を4種類に分類するものである。Nairら¹³⁾は病理組織と対比させた検討において、VH-IVUSから得られた組織情報の予測正確性は線維性で79.7%、線維脂質性で81.2%、脂質壊死で85.5%、石灰化は92.8%と報告しており、さらにVolcano社はversion 1.3ソフトウェアにおいては、それぞれ92.9%、93.4%、94.3%、99.4%であると報告している。VHで緑、黄緑で表される線維性、線維脂質性成分はコラーゲン線維の塊に軽度の脂質の沈着を伴うものを表し、比較的安定な成分と判断される。一方、赤色の脂質壊死は壊死性細胞や溶解した細胞を多く含み、泡沫細胞の遺残を伴う高脂質な組織で、構造的に不安定なもの

Table 6 IVUS data for non-culprit lesions

	ACS (<i>n</i> = 28)	Non-ACS (<i>n</i> = 37)	<i>p</i> value
Lesions in culprit vessel	20 (66.6%)	24 (64.9%)	
IVUS volumetric analysis			
Lumen volume (mm ³ /cm)	90.7 ± 33.5	77.5 ± 32.8	0.11
EEM volume (mm ³ /cm)	187.9 ± 56.1	170.8 ± 52.2	0.20
Plaque volume (mm ³ /cm)	97.2 ± 37.2	93.3 ± 30.1	0.64
%plaque volume (%)	50.9 ± 11.2	54.8 ± 1.5	0.11
Lesion length (mm)	18.4 ± 15.1	19.1 ± 17.6	0.86
Number of ruptured plaques	1 (3.3%)	1 (2.7%)	NS

Continuous values are mean ± SD. Abbreviations as in Tables 1, 4.

Table 7 VH data for non-culprit lesions

	ACS (<i>n</i> = 28)	Non-ACS (<i>n</i> = 37)	<i>p</i> value
VH analysis			
%fibrous (%)	61.1 ± 8.9	59.7 ± 12.0	0.59
%fibro-fatty (%)	16.7 ± 8.8	17.4 ± 10.8	0.80
%dense calcium (%)	6.9 ± 6.5	8.1 ± 9.1	0.56
%necrotic core (%)	14.9 ± 8.6	14.9 ± 8.9	0.99
VH volumetric analysis			
Fibrous volume (mm ³ /cm)	58.7 ± 23.5	55.1 ± 20.5	0.51
Fibro-fatty volume (mm ³ /cm)	17.0 ± 13.3	16.4 ± 11.7	0.86
Dense calcium volume (mm ³ /cm)	6.8 ± 6.2	7.5 ± 8.0	0.70
Necrotic core volume (mm ³ /cm)	14.4 ± 9.2	14.3 ± 10.1	0.97

Values are mean ± SD. Abbreviations as in Tables 1, 5.

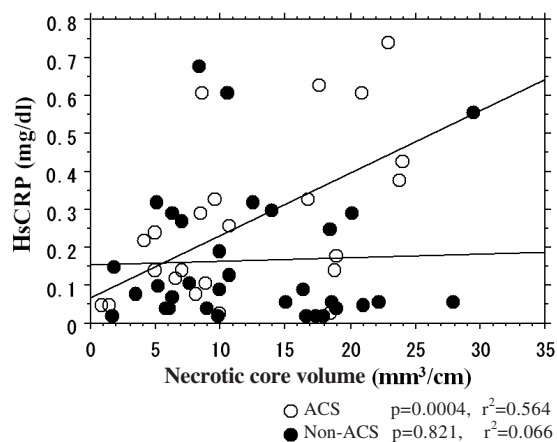


Fig. 1 Relationship between necrotic core volume and plasma high sensitive C-reactive protein level in culprit lesions

Plasma high sensitive C-reactive protein level had good correlation with necrotic core volume in patients with acute coronary syndrome ($p = 0.0004$, $r^2 = 0.564$). Abbreviations as in Tables 1, 2.

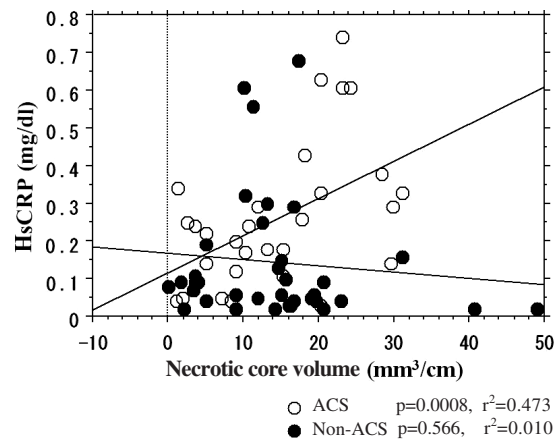


Fig. 2 Relationship between necrotic core volume and plasma high sensitive C-reactive protein level in non-culprit lesions

Plasma high sensitive C-reactive protein level had good correlation with necrotic core volume in patients with acute coronary syndrome ($p = 0.0008$, $r^2 = 0.473$). Abbreviations as in Tables 1, 2.

Table 8 Multiple regression analysis for necrotic core volume in acute coronary syndrome patients

	Culprit lesion		Non-culprit lesion	
		<i>p</i> value		<i>p</i> value
Age	- 1.344	0.999	- 0.630	0.538
Sex	0.641	0.536	1.885	0.079
Body mass index	0.490	0.634	- 0.059	0.954
Hypertension	0.656	0.527	0.358	0.725
Hyperlipidemia	- 2.180	0.164	0.430	0.673
Diabetes mellitus	0.198	0.847	- 0.196	0.847
Smoking	- 0.804	0.440	- 1.209	0.245
HDL-cholesterol	- 0.174	0.865	- 0.202	0.842
LDL-cholesterol	0.971	0.355	0.991	0.337
HbA _{1c}	1.010	0.336	0.786	0.444
HsCRP	2.821	0.018	2.944	0.010

Abbreviations as in Table 2.

とされる。

動脈硬化は内皮細胞が活性化し接着因子やサイトカインを発現し、流血中の単球が内膜に接着するところから始まる。単球は内皮下へ浸潤し、サイトカインや増殖因子を産生し、それにより中膜内の平滑筋細胞が内膜へ遊走する。単球はマクロファージへ成熟分化して低比重リポ蛋白などを取り込み泡沫化し、病変中心部は脂質コアとなり細胞外基質に脂質が沈着する。脂質コアは次第に増大し、線維性被膜は非薄化し破裂しやすい粥腫となる^{7,14}。Vulnerable plaqueの形成には炎症性サイトカインが重要な役割を果たしており、動脈硬化巣における持続的な炎症がvulnerable plaqueの破綻に重要な役割を担っていると考えられる⁶⁻⁸。

炎症マーカーであるCRPは炎症急性期の反応蛋白として主に肝臓で産生されている¹⁵。しかし、血管壁などの局所においてもCRPの産生が行われていることを示す報告が散見される。Jabsら¹⁶はマクロファージの多い部分でCRPの発現が高く、粥腫内の脂質コアで局在していたと報告している。Calabroら⁹は炎症性サイトカインに反応した平滑筋細胞が粥腫内のCRPの産生源となっていることを報告している。Inoueら¹⁷は冠動脈内から採血を行い、粥腫の遠位部から近位部でhsCRPのステップアップを認め、ACS患者では有意に上昇が大きいことを報告した。以上の報告は、病理学上のvulnerable plaqueがCRPを発現しており、実際にACS患者の粥腫からCRPが産生されていることを示している。

しかし、生体内での冠動脈内粥腫組成と血中hsCRPの関連を示した報告は少なく、関連性は明らかでない。今回の我々の検討では、ACS患者は非ACS患者に比べて血中hsCRPが高値であり、hsCRPとVHでみた虚血責任病変の脂質壊死容量とに有意な正の相関を認めた。また、ACS患者では非責任病変においてもhsCRPと脂質壊死容量に正の相関を認めた。ACS患者では冠動脈全体に炎症が惹起されており¹⁸、冠動脈全体での炎症の結果、脂質コアが形成されていることが考えられる。

近年のIVUSの報告では、多発破綻粥腫はACS患者の79%に認められ、梗塞関連血管のみにおいては19%に認められるといわれている¹⁹。ACS患者においては、冠動脈内でのIVUS上の破綻粥腫はhsCRPの値と有意に相関するという報告²⁰や多発性に認められる症例は有意にhsCRPが高く、予後が悪いという報告²¹がなされている。また、剖検症例においてはhsCRPと冠動脈内のthin cap plaque数とに有意な相関を認めたと報告されている²²。これらは冠動脈の炎症が粥腫の進展のみならず、不安定化や破綻のトリガーとして重要な役割を演じていることを示している。今回、我々も破綻粥腫に関して検討したが、破綻粥腫はACS群と非ACS群間で有意差はないものの、ACS群の虚血責任病変で29.2%、非責任病変で3.3%、非ACS群の虚血責任病変で14.7%、非責任病変で2.7%に認められた。これは以前の報告に比べて少ない頻度であるが、今回は3枝すべてにIVUSを行っている症例は

なく、またIVUSの解像度では検出できなかった可能性も考えられる。

一方、非ACS患者の検討では血中hsCRPはACS患者に比べて有意に低値であり、またhsCRPは粥腫組成に相関関係を示さなかった。このことは冠動脈の安定粥腫の病態を示唆するものと思われる。一般に動脈硬化性粥腫は増殖と修復を繰り返し、破綻をきたさず、ACSを発症しないまま臨床的に安定狭心症となる場合が多いといわれている²³⁾。Jabsら¹⁶⁾は粥腫内のマクロファージなどの細胞数の多い脂質壊死の部分にCRPやCRPのmRNAが発現しているが、石灰化の強い部分や細胞数の少ない部分などにはCRPの発現は認められないと報告しており、すべての脂質壊死がCRPを発現しているのではないと考えられる。また、今回のVH-IVUSによる粥腫組成の検討ではACS群と非ACS群で%脂質壊死、脂質壊死容量に明らかな差を認めることはできなかった。Rodriguez-Granilloら²⁴⁾のVH-IVUSの検討でもthin cap fibroathromaの頻度はACS群で非ACS群よりも多く認められたが、ACS群と非ACS群での%脂質壊死に差は認められていない。VH-IVUSにより検討される脂質壊死は炎症活動の高いものから低いものまでさまざまな病態を包括している可能性や、また石灰化の強い病変ではアーチファクトの入る可能性があり、VH自体の組織性状には限界があると思われる。

今回のACS患者では脂質壊死の多い症例ほどhsCRPが高値であったが、脂質壊死容量の多い症例での予後については今後検討しなければならない。これ

らの症例ではスタチンやアンジオテンシン受容体遮断薬などの粥腫の安定化を期待できる薬剤により集学的な治療を行う必要があると思われる。また、非ACS患者でも脂質コアの多い症例では、炎症が活性化してくるとACSを発症する可能性もあり、治療介入とその評価が必要と考えられる。

最後に研究の限界として、CRPは冠動脈以外の粥腫でも発現していると考えられるが、今回、大動脈、頸動脈、下肢血管などの全身血管の動脈硬化については検討していない。動脈硬化は全身病であり、CRP高値の患者群の全身動脈硬化について、今後さらなる検討が必要である。

結 語

ACSは全身血管病として考えられるようになり、その血管炎症のマーカーとして血中CRPがある。

今回の我々の検討では、ACS患者において虚血責任病変、非責任病変ともにhsCRPとVH上の脂質壊死容量に正の相関を認め、線維脂質性容量と弱い負の相関を認めた。これは炎症マーカーと生体内の冠動脈粥腫組成とに相関があることを示唆する。ACS患者ではhsCRPが高い患者ほど脂質壊死容量が多く、粥腫破綻を起こしやすいハイリスクな患者である可能性が高いと考えられる。

Vulnerable plaqueを検出する新しい装置として期待されるVH-IVUSは、hsCRP測定と組み合わせることで、冠動脈疾患患者の管理に、より有用性を発揮できると考えられる。

要 約

目的: 急性冠症候群(ACS)ではvulnerable plaqueの炎症を反映して循環血液中のC反応性蛋白(CRP)が上昇することが知られている。しかし、CRP値と冠動脈内粥腫の組織学的組成との関連を示した報告はいまだ少ない。我々はVirtual Histology™血管内エコー法を用い、循環血液中の高感度CRP(hsCRP)値と冠動脈内粥腫組成との関連を検討した。

方法: 28例の急性冠症候群患者(ACS群)と37例の非急性冠症候群患者(非ACS群)で検討を行った。hsCRPはカテーテル検査を行う前に測定した。総数125の冠動脈狭窄部位(ACS群: 24の虚血責任病変, 30の非責任病変, 非ACS群: 34の虚血責任病変, 37の非責任病変)で血管内エコーを施行した。粥腫の組成はVirtual Histology™ソフトウェアを用いて解析し、線維性、線維脂質性、石灰化、脂質壊死に分類した。

結果: ACS群でのhsCRP値は非ACS群に比べて高値であったが(0.26 ± 0.2 vs 0.15 ± 0.17 mg/dl, $p < 0.05$), 脂質壊死容量は両群に差は認められなかった(11.7 ± 7.3 vs 12.3 ± 7.2 mm³/cm, $p = 0.71$)。

ACS群では虚血責任病変だけでなく非責任病変においてもhsCRP値と脂質壊死容量に正の相関が認められたが($p = 0.0004$, $r^2 = 0.564$; $p = 0.0008$, $r^2 = 0.473$), 非ACS群ではいずれの相関も認められなかった。

結論: VH-IVUSの検討により, ACSでは虚血責任病変のみでなく非責任病変においても循環血液中のhsCRP値上昇と冠動脈粥腫内の脂質壊死容量とに関連があり, 血管の炎症を反映していることが判明した。

J Cardiol 2006 Sep; 48(3): 141 - 150

文 献

- 1) Falk E: Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 114E - 120E
- 2) Miyamoto A, Prieto AR, Friedl SE, Lin FC, Muller JE, Nesto RW, Abela GS: Atheromatous plaque cap thickness can be determined by quantitative color analysis during angiography: Implications for identifying the vulnerable plaque. *Clin Cardiol* 2004; **27**: 9 - 15
- 3) Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, Morita T, Oshima T, Sasaki T, Morizuki S, Hirose J: Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am Heart J* 1995; **130**: 195 - 203
- 4) Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Shimada K, Shimada Y, Fukuda D, Nakamura Y, Yamashita H, Yamagishi H, Takeuchi K, Naruko T, Haze K, Becker AE, Yoshikawa J, Ueda M: Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004; **110**: 3424 - 3429
- 5) Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, Bearman G, Willerson JT: Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: Possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; **347**: 1447 - 1451
- 6) Du Clos TW: Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; **32**: 274 - 278
- 7) Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 115 - 126
- 8) Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; **105**: 1135 - 1143
- 9) Calabro P, Willerson JT, Yeh ET: Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; **108**: 1930 - 1932
- 10) Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 1386 - 1392
- 11) Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL: Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; **158**: 1039 - 1051
- 12) Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 115 - 126
- 13) Nair A, Kuban BS, Tuzcu M, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; **106**: 2200 - 2206
- 14) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; **92**: 1355 - 1374
- 15) Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC: Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; **107**: 1179 - 1186
- 16) Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel M, Duchrow M, Mohamed S, Jahrbeck B, Sievers H, Steinhoff J, Bartels C: Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003; **108**: 1428 - 1431
- 17) Inoue T, Kato T, Uchida T, Sakuma M, Nakajima A, Shibasaki M, Imoto Y, Saito M, Hashimoto S, Hikichi Y, Node K: Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 239 - 245
- 18) Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, Kodama K: Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: An angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1284 - 1288
- 19) Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, Grines CL, Griffin J, Clemson BS, Vince DG, Ziada K, Crowe T, Apperson-Hanson C, Kapadia SR, Tuzcu EM: Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 1895 - 1900
- 20) Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Kim YH, Lee SW, Song JM, Han KH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ: Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: A three vessel intravascular ultrasound in 235 patients. *Circulation* 2004; **110**: 928 - 933
- 21) Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, Yoshikawa J: Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1594 - 1599

- 22) Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, Pestaner J, Smialek J, Virmani R: Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: Association with different pathologies. *Circulation* 2002; **105**: 2019 - 2023
- 23) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM: Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 1262 - 1275
- 24) Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, Serruys PW: In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 2038 - 2042