

「不安定プラークの診断は可能だったか」

高橋 潤 福本 義弘*

Jun TAKAHASHI, MD, PhD, Yoshihiro FUKUMOTO, MD, PhD, FJCC*

東北大学病院循環器内科

症 例：55歳，男性。

主 訴：特になし，ステント留置後慢性期追跡造影目的。

既往歴：2004年糖尿病と高血圧の診断で近医にて内服加療開始。

家族歴：父親 心筋梗塞で死亡。

現病歴：2006年11月急性後壁心筋梗塞を発症。緊急冠動脈造影を施行し左前下行枝#7 90%狭窄，左回旋枝#13に完全閉塞を認めた。右冠動脈には有意狭窄を認めなかった。心電図変化と心エコーの所見より心筋梗塞の原因病変は#13と診断し，同部に対してベアメタルステント (DRIVER® 3.5 × 24 mm) を留置し回旋枝の再灌流に成功した。最大CK値3,698 mg/dlと上昇を認めたが心不全等の合併症もなく良好に経過した。緊急PCIから10日後に左前下行枝#7 90%狭窄に対して薬剤溶出ステント2本 (CYPHER® 3.5 × 18 mm, 3.0 × 18 mm) を留置し良好な拡張を得た。入院時にHbA1c 9.0%と糖尿病コントロールが不良であったためインスリン皮下注射を導入し退院した。外来では胸痛や息切れを訴えることなく経過し趣味の山歩きを再開した。今回，冠動脈ステント留置後慢性期 (留置後6カ月) 追跡造影目的にて入院となった。

現 症：身長170 cm，体重74 kg，血圧105/57 mmHg (左右差なし)，脈拍58/分，整。心音I音，II音正常，心雑音聴取せず。腹部異常所見なし。浮腫なし。

冠危険因子：高血圧，高脂血症，糖尿病，家族歴，喫煙歴 (20本20年，10年前に禁煙)。

内服薬 (1日量)：アスピリン100 mg，チクロピジン200 mg，エナラプリル5 mg，カルベジロール10 mg，アムロジピン5 mg，ニコランジル15 mg，ピタバスタチン2 mg，ランソプラゾール15 mg，ノボリン30R注 (10-0-12-0単位)。

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 258 – 262

検査所見

胸部X線 (図1)：CTR 45%と正常。肺野にはうっ血等異常所見は認めない。

心電図 (図2)：正常洞調律，心拍数51/分，II，III，aVF，V5，V6誘導でT波の軽度陰転化を認める。明らかなST偏位は認めない。

血液検査所見：WBC 5500/ μ l，RBC 395万/ μ l，Hb 11.5 g/dl，Ht 33.6%，Plt 23.5万/ μ l，T-Bil 0.5 mg/dl，AST 17 IU/l，ALT 10 IU/l，LDH 228 IU/l，BUN 25 mg/dl，Cr 1.5 mg/dl，UA 8.3 mg/dl，TP 5.6 g/dl，Alb 3.0 g/dl，Na 144 mEq/l，K 4.1 mEq/l，Cl 107 mEq/l，TG 130 mg/dl，T-cho 166 mg/dl

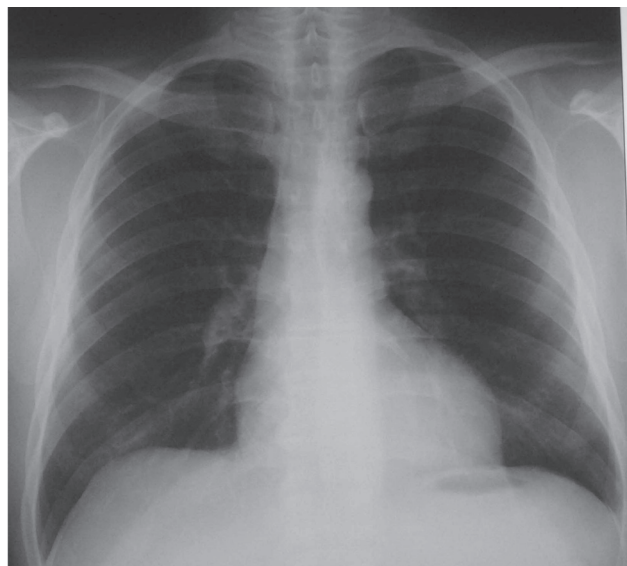


図1 入院時胸部X線。

*東北大学病院循環器内科

980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

E-mail: fukumoto@cardio.med.tohoku.ac.jp

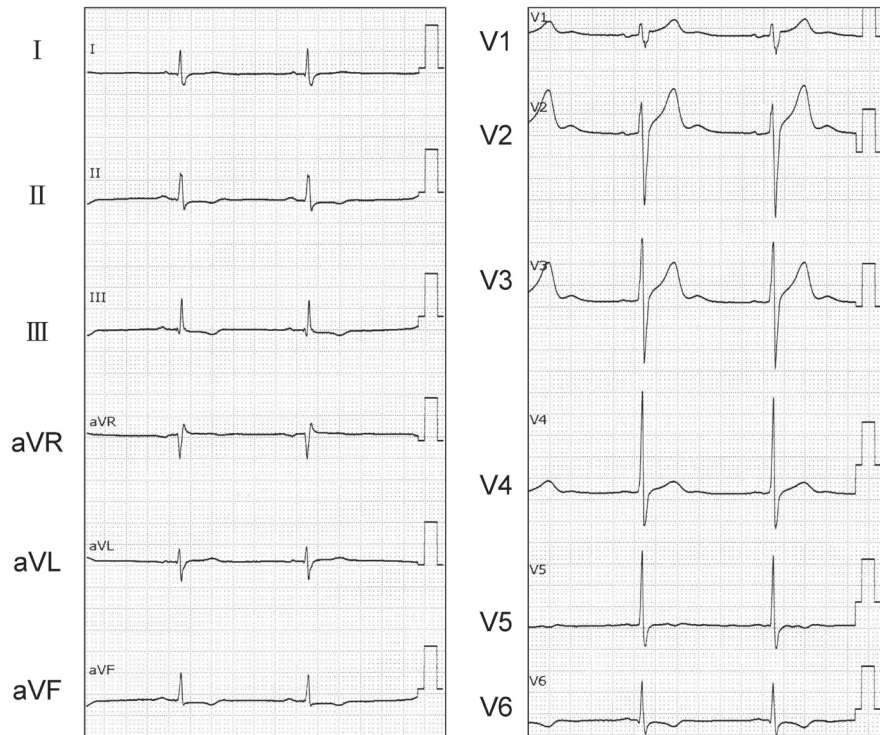


図2 入院時心電図.

dl, HDL-C 39 mg/dl, LDL-C 107 mg/dl, CK 195 mg/dl, Glu 165 mg/dl, HbA1c 7.6%.

入院時心エコー検査：左室拡張末期径55 mm, 左室収縮末期径38 mm, 左室下壁基部から中部にかけて軽度壁運動の低下を認めたが, 前回心筋梗塞発症急性期に比べると壁運動は回復していた. LVEF = 63%であり全体的な左室収縮能は保たれていた.

入院後経過：入院翌日に冠動脈造影検査を施行した. 左冠動脈造影上, 前回前下行枝#7に留置した薬剤溶出ステント2本 (CYPHER[®] 3.5×18 mm, 3.0×18 mm) に再狭窄は認めず良好な開存が維持されていた (図3A→B). しかしながら回旋枝#13に留置したベアメタルステント (DRIVER[®] 3.5×24 mm) 内にびまん性再狭窄を認め, 標的病変再血行再建の適応であると考えた (図3C→D). 続いて右冠動脈造影を施行したところ, 6カ月前の心筋梗塞急性期の造影ではAHA分類50%程度の狭窄度であり, 内腔は平滑に保たれていた#3に壁不整な陰影欠損を伴う99%有意狭窄が出現していた (図4A→B) ため, 引き続き右冠動脈#3に対して冠動脈インターベンションを施行した. 血栓吸引カテーテ

ルで狭窄部を吸引したところ暗赤色のやわらかい血栓が吸引され, ごく最近無症候性に発生したプラーク破綻を偶然捉えたものと考えられた. 血栓吸引後血管内超音波を施行. 血管壁に血栓と多量のプラークを認めたため, 遠位部塞栓予防デバイスを用いて最終的に薬剤溶出ステント (CYPHER[®] 3.5×18 mm, 3.0×28 mm) を留置し良好な拡張と血流を得て手技を終了した.

本症例の問題点

本症例は急性心筋梗塞急性期に原因病変である回旋枝閉塞部にはベアメタルステントを留置し, チェノピリジン系抗血小板薬開始後の亜急性期に前下行枝有意狭窄に対し薬剤溶出ステントを留置した. 今回の入院目的は両ステントの慢性期再狭窄評価のための冠動脈造影検査であったが, 非治療血管である右冠動脈にプラーク破綻と血栓の形成によって新規狭窄病変が出現していることが明らかとなった. 検査前には全くの無症候であり, 想定外の結果であった. 6カ月前の急性心筋梗塞発症時の右冠動脈造影を再度見直しても同部に明らかな有意狭窄を認めず, 内腔も平滑であった. 日

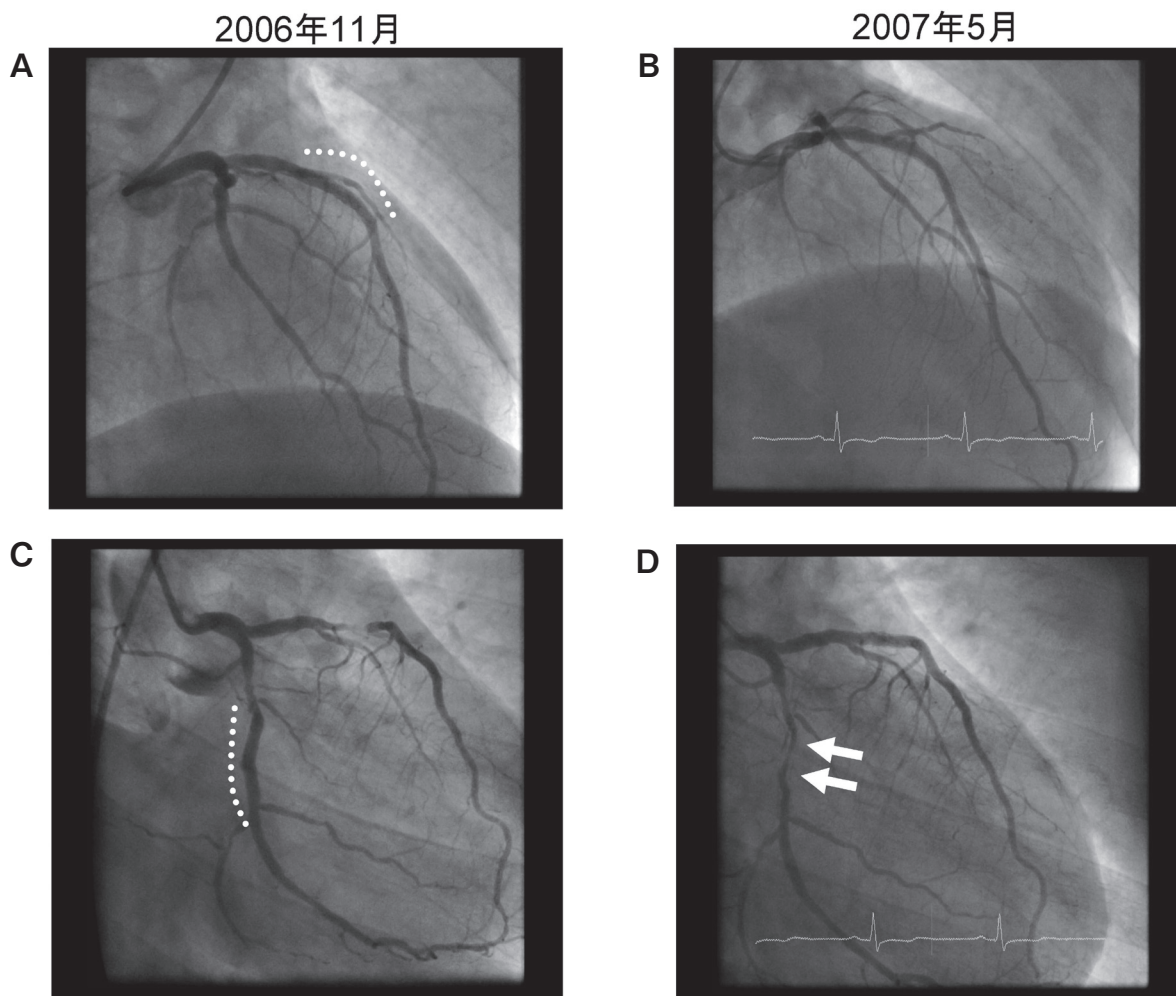


図3 左冠動脈造影所見.

常我々が冠動脈疾患診断においてゴールドスタンダードとして活用している冠動脈造影検査では、プラークの性状診断とプラーク破綻の予測が極めて困難であることが端的に示された。

その後の経過

本症例は冠危険因子を多数有しており、冠危険因子の是正を徹底することにした。本症例における急性心筋梗塞発症時からの脂質と血糖のコントロールの経過について図5に示す。急性心筋梗塞発症後より高コレステロール血症に対してはHMGCoA還元酵素阻害薬（ピタバスタチン2mg分1）を開始し、糖尿病に対してはインスリン皮下注を導入した。その後6カ月間で血清コレステロール値、HbA1c値はともに経

時的に低下しており一定の効果を認めていた。しかしながら今回入院時のHbA1c 7.5%と糖尿病のコントロールにさらなる改善の余地があると考えた。そこで近年血管保護作用が示されているインスリン感受性改善薬であるピオグリタゾンを開始した。ピオグリタゾン投与により血糖コントロールは改善し、プラークの破綻との関与が指摘されている炎症反応指標である高感度CRP値も低下した。右冠動脈に薬剤溶出ステントを留置後8ヵ月目に再度慢性期追跡造影検査を施行したがステント内に再狭窄はなく、新規病変の出現も認められなかった。

考 察

冠動脈造影はその高い空間分解能で冠動脈内腔径と狭窄

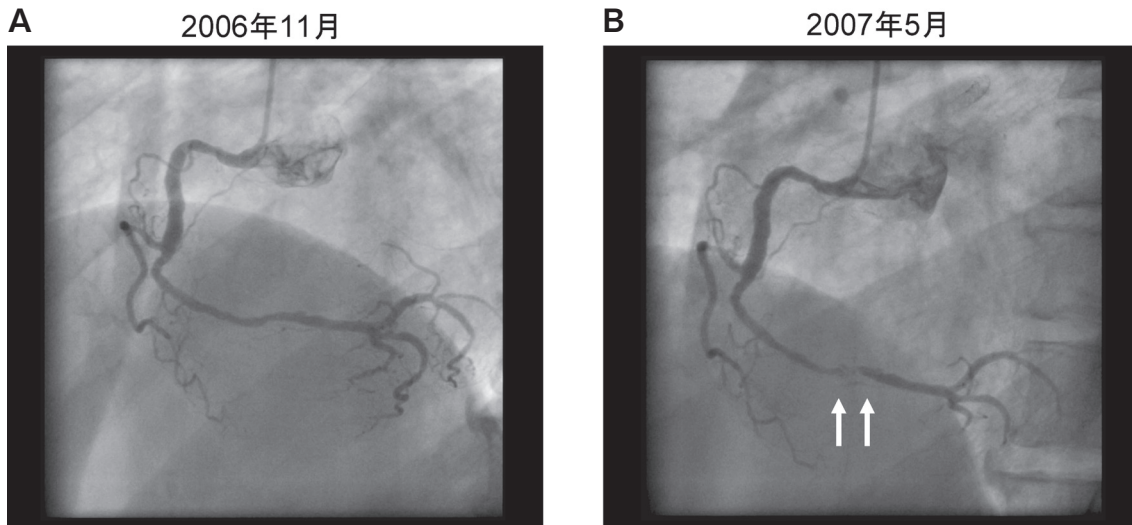


図4 右冠動脈造影所見.

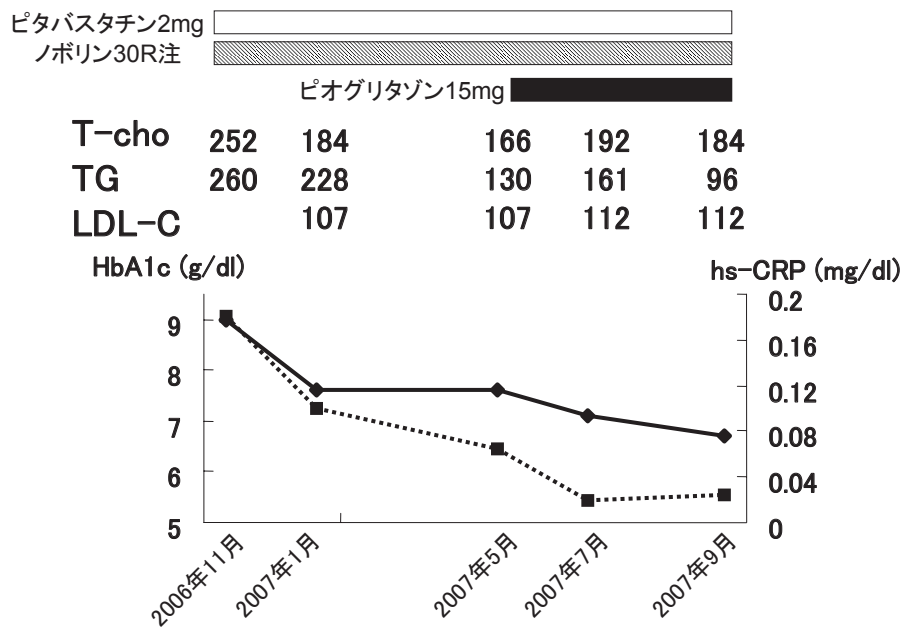


図5 脂質，血糖および高感度CRPの推移.

度の評価に優れ、陰影欠損や壁不整を描出することでプラークの存在を示唆する。様々な診断装置が開発され利用可能な今日においても、冠動脈造影検査は狭心症・急性心筋梗塞をはじめとする冠動脈疾患診断におけるゴールドスタンダードな検査法である。しかしながら冠動脈造影で示されるものはあくまでも冠動脈内腔を2次元に投影した像であ

り、プラークが実際に存在する冠動脈壁自体の情報は反映されない。不安定プラークは、破綻して冠動脈イベントを発生する前には冠動脈造影上ほとんど有意狭窄の形態を示さず¹⁾、本症例のような心筋梗塞既往患者においては安定狭心症患者に比べて責任病変 (Culprit lesion) 以外のプラーク破綻 (Non-culprit lesion) を高率に認めることも知られて

いる²⁾。本症例においても右冠動脈の破綻した部分は、イベント前の造影ではAHA分類50%狭窄で、血管内腔は平滑で十分な内径が保たれており、プラークの存在を示唆しなかった。

Cutlipらはステントが留置された標的病変が心血管イベントを引き起こす確率は年平均1.7%であるのに対して標的病変以外のプラークが心血管イベントを引き起こす確率は年平均6.9%と有意に高いことを報告している³⁾。近年冠動脈インターベンション(PCI)の際に治療対象血管の血管径とプラーク性状・分布の評価のため血管内超音波(IVUS)が汎用されており、不安定プラークの診断にも一定の効果を挙げている⁴⁾。しかしながら本症例における右冠動脈のような非治療血管に対してIVUSを施行することは日常臨床では極めてまれである。以上のことから現在の日常診療で行っている検査法・診断法では不安定プラークを完全に捉え、それらの破綻により引き起こされる心イベントを予想することは非常に困難といえる。このため新たな心イベント発生の抑制にはPCIのような局所的治療ではなく、冠動脈全体に散在する未知の不安定プラークを一律に安定化する薬物治療を積極的に行うことが重要であると思われる。本症例は冠危険因子の多い症例であり、糖尿病のコントロールが不十分であったことからPERISCOPE研究でプラーク退縮効果と抗炎症効果が示され⁵⁾、不安定プラーク安定化への寄与が期待されるインスリン感受性改善薬ピオグリタゾンを開始した。個々の不安定プラークの診断とそれらの破綻による心イベント発生を予測することは非常に困難であるが、生活習慣の改善と

十分な薬物療法を地道に行うことによっていわゆる不安定患者(vulnerable patient)を全身的な安定化へ導くことは可能であると思われる。

文 献

- 1) Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-1166.
- 2) Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Morphologic complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 915-922.
- 3) Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulka S, Massaro J, Bakhai A, Cohen DJ, Kuntz RE, Ho KKL. Beyond restenosis. Five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110: 1226-1230.
- 4) Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Palmieri G, Bonanno E, Anemona L, Schwartz RS, Spagnoli LG. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1585-1593.
- 5) Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, Larcochelliere RD, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff M, Tuzcu M; for the PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008; 299: 1561-1573.