

200500545A

平成18(2006)年4月

厚生労働省科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、

治療法の開発に関する多施設共同研究

(H16-循環器(生習)-011)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山岸正和

## 目 次

I. 総括研究報告	
冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する 多施設共同研究に関する研究	----- 1
山岸正和    金沢大学大学院医学系研究科・循環器内科	
II. 分担研究報告	
1. プラーク破綻後の急性冠症候群進展と病変形態の関連 -血管内視鏡による解析-	----- 2
水野杏一    日本医科大学附属千葉北総病院・循環器内科	
2. 血管内超音波法を用いた冠動脈粥腫の組織学的硬度の評価による不安定粥腫 同定法の開発に関する研究	----- 3
椎名 毅    筑波大学大学院・システム情報工学研究科	
3. Tissue characterization による冠動脈不安定粥腫の同定とその予後の検討	----- 4
細川博昭    独立行政法人国立病院機構豊橋医療センター・循環器科	
4. 頸動脈プラークのMRI 所見と心血管事象の関係	----- 5
山田直明    国立循環器病センター・放射線診療部	
5. ピオグリタゾンによる冠動脈粥腫退縮効果の検討	----- 6
小宮山伸之    埼玉医科大学・循環器内科	
6. 急性心筋梗塞症例への早期スタチン投与が与える影響の検討	----- 7
浦澤一史    北海道大学大学院医学研究科・循環病態内科学	
7. 血管内エコー法によるプラーク組織性状同定法ならびにプラーク内ストレス分布 のカラーマッピング法の開発	----- 8
廣 高史    山口大学医学部附属病院・第二内科	
8. 積極的脂質低下療法のヒト冠動脈硬化病変に及ぼす血管内超音波法による研究	----- 9
高山忠輝    日本大学医学部内科学講座・循環器内科部門	
9. 冠動脈非有意粥腫の形成に関する患者背景の比較検討	----- 10
森井 功    国立循環器病センター・内科心臓血管部門	
10. 心臓 CT 検査を用いた冠動脈不安定粥腫の同定	----- 11
角辻 暁    りんくう総合医療センター市立泉佐野病院・循環器科	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 12
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 15

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究  
主任研究者 山岸正和 金沢大学大学院医学系研究科・循環器内科

研究要旨 不安定狭心症、心筋梗塞などの急性冠症候群の発症基盤となる破綻する可能性の高い粥腫を未然に診断可能となれば臨床的にも大変意義深い。本多施設共同研究では、各個研究と共に、各施設において血管内超音波法により観察され、所定の基準に合致する冠動脈局所を暫定的な不安定粥腫として882例の登録を完了し、“前向き”追跡を開始した。また、各個研究においては、診断精度の向上、治療効果の評価および非侵襲的診断法開発などにおいての所定の成果を得た。

分担研究者

水野 杏一 日本医科大学北総病院循環器科教授  
椎名 毅 筑波大学大システム情報工学科教授  
細川 博昭 国立病院機構豊橋医療センター臨床部長  
山田 直明 国立循環器病センター放射線科医長  
小宮山 伸之 埼玉医科大学循環器内科教授  
浦澤 一史 北海道大学循環病態内科学講師  
廣 高史 山口大学医学部第二内科助手  
高山 忠輝 日本大学医学部循環器内科助手  
森井 功 国立循環器病センター内科医師  
角辻 暁 りんくう総合医療センター医長

A. 研究目的

不安定狭心症、心筋梗塞などの急性冠症候群は、冠動脈に内在する動脈硬化粥腫の破綻とそれに続発する局所での血栓形成を基本病態として発症する。この際、破綻する可能性の高い粥腫を未然に診断可能となれば臨床的にも大変意義深い。血管内超音波法は侵襲的手技ではあるが、粥腫の比較的深部まで観察可能であり、また粥腫安定性の指標となる、粥腫線維性被膜厚、粥腫内部性状、粥腫弾性特性などが評価可能であることから、不安定粥腫診断法として注目されて来た。本共同研究では一定の基準に基づいて診断された不安定粥腫を“前向き”に経過観察することにより、粥腫不安定化の要因を探索し、不安定粥腫診断の効果的予防、治療法の立案に寄与しようとするものである。

B. 研究方法

各施設における診断的冠動脈造影、冠動脈形成術施行に際して、冠動脈硬化病変部位を血管内超音波法で観察し、以下の基準に合致する冠動脈局所を暫定的に登録した。

- (1)血管造影法での狭窄率が50%未満の病変。
- (2)血管内超音波像の指標に加えて、形態的特徴として、既存の粥腫破綻、血栓の局在、石灰化の局在などを明記した。

(倫理面への配慮)

血管内超音波法による冠動脈評価は既に確立されたものである。本研究の遂行については、各施設での倫理委員会で審査された。

C. 研究成果

前年度に引き続き、平成17年度は882例、女性56例、平均年齢66.2才)が各施設から登録された。登録病変の血管内超音波指標の平均値は、全血管面積16.0 mm<sup>2</sup>、粥腫面積9.3 mm<sup>2</sup>、粥腫面積58.7%病変長9.0 mm、病変容積65.1 mm<sup>3</sup>、平均粥腫面積8.3 mm、拡大リモデリング37%、偏心性病変69%、石灰化29%であった。現在かかる病変の予後を追跡調査中である。また、各個研究においては、診断精度の向上、治療効果の評価および非侵襲的診断法開発などにおいての所定の成果を得た。

D. 考察

本年度は、各施設において血管内超音波法により観察され、所定の基準に合致する冠動脈局所を暫定的な不安定粥腫として882例の登録を完了し、“前向き”追跡を開始し、一部の症例の予後についての情報を収集しつつある。次年度も登録を継続する一方、登録症例の経時的観察を行い、最終的には登録症例数1500(3ヵ年)を目標として解析に供する。

E. 結論

共同研究参加施設から一定の基準に基づいて冠動脈病変が登録され、予後調査を開始した。

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究  
個別研究題目『プラーク破綻後の急性冠症候群進展と病変形態の関連—血管内視鏡による解析—』  
分担研究者 水野杏一 日本医科大学附属千葉北総病院

研究要旨

プラーク破綻は急性冠症候群の発症原因としてもっとも重要であると考えられているが、すべてのプラーク破綻が急性冠症候群に進展するわけではない。どのようなプラーク破綻が急性冠症候群に進展するのかを、血管内視鏡を用いて責任病変部と非責任病変部のプラーク破綻像を比較することにより検討を行った。統計学的に有意な両者の違いは、プラークの黄色調と血栓の量であった。

A. 研究目的

プラーク破綻は急性冠症候群の発症原因としてもっとも重要であると考えられているが、責任病変部以外にも破綻したプラーク(multiple plaque ruptures)が存在することが報告されている。急性冠症候群に進展したプラーク破綻と、無症候性（非責任病変部）のプラーク破綻との間にはどのような違いがあるのか詳しいことは未だ解っていない。そこで我々は、両者の性状の違いについて血管内視鏡を用いて検討を行った。

B. 研究方法

血管内視鏡にて責任病変部と非責任病変部の両者にプラーク破綻像を認めた急性冠症候群の患者 16 例を対象とした。破綻したプラーク病変を、その黄色調で 4 段階に分類しスコア一化した(0=white, 1=light yellow, 2=yellow, 3=intensive yellow)。さらに内膜の不整度(0=a smooth surface, 1=a mild irregularity, 2=a severe irregularity)と冠動脈血栓(0=non, 1=a small amount, 2=a large amount)についても、その程度によってスコア一化し、責任病変部と非責任病変部の破綻したプラークの性状を比較した。

倫理面での配慮

すべての患者は倫理委員会で承認された内容の説明を受け、文書での同意にサインを行った。

C. 研究結果

責任病変部 16 箇所と非責任病変部 18 箇所を比較した。冠動脈造影所見では、責任病変部は最小内腔径が小さく、狭窄度が大きかった。内視鏡所見では、責任病変部は、黄色度が強く、血栓の量が多かった。一方、内膜の不整度については有意差を認めなかった。単変量解析の結果、黄色度と血栓の量の 2 項目が、責任病変部

と関連する因子であった(黄色度スコア: odds ratio 10.58, 95% CI 2.46 to 45.55, P=0.0015; 血栓量スコア: odds ratio 43.44, 95% CI 4.38 to 430.90, P=0.0013)。多変量解析ではこの 2 項目は有意とならなかったが、これは黄色度と血栓の量に有意な相関( $r=0.75$ ;  $P<0.0001$ )が認められたためであった。

D. 結論

プラークの破綻後、急性冠症候群へ進展するかどうかを分ける要因は、プラークの黄色度と血栓量であり、黄色度がプラーク破綻後の血栓形成と強く関連していることが示唆された。

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究  
個別研究題目『血管内超音波法を用いた冠動脈粥腫の組織学的硬度の評価による  
不安定粥腫同定法の開発』

分担研究者 椎名 毅 筑波大学大学院システム情報工学研究科

**研究要旨** IVUSで得られるエコー信号の解析により、冠動脈粥腫の弾性（組織硬度）を画像化することで、その不安定性を診断可能とするシステム（冠動脈壁弾性映像法）の開発を目指す。本年度は、前年度に開発したストレインパワー像による不安定プラークの評価法に対して、さらに測定精度向上の観点から、プローブ偏心の影響を補正する手法について検討した。また、不安定プラークを含む血管の有限要素モデルを構築してシミュレーション解析による線維性被膜や脂質コアの力学的特性と実際の不安定性との関連について検討した。これらにより、破綻の危険性をストレインパワー像をもとに評価可能なことが確認された。

**A. 研究目的**

血管内超音波法（IVUS）を用いて組織学的硬度の分布を画像化することで、脂質成分や線維化などの組織性状の違いによるプラークの安定性を診断可能なシステム（冠動脈壁弾性映像法）の開発と、その臨床応用を目指している。本年度は、これまでに開発したストレインパワー像（拍動によるプラークの局所歪みのパワーを画像化）による不安定プラークの評価法に対して、さらに測定精度向上の観点から、プローブ偏心の影響補正法について検討した。

**B. 研究方法**

本年度において血管内腔の境界と重心を検出し、重心とプローブ中心との位置関係から、偏心の影響を補正し、半径方向の歪みを精度良く求める手法を開発した。これにより、極端に偏心した場合でも精度を確保できることになり、データの有効に利用が可能になった。

また、イベント発生の予防の観点からは、実際に破綻しやすい部位を事前に把握できることが重要と言える。このため、不安定プラークを含む血管の有限要素モデルを構築してシミュレーション解析による線維性被膜や脂質コアの力学的特性と実際の不安定性との関連の把握を進めた。

**C. 研究結果**

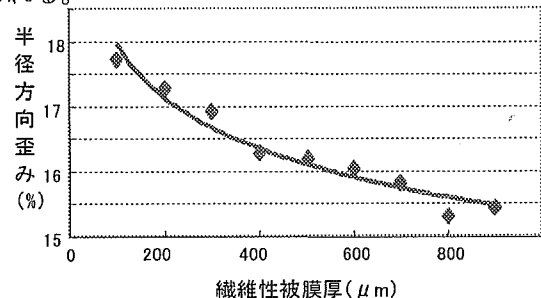
図1はプラーク血管モデルに対するシミュレーション解析の結果を示す。(a)は、線維性被膜厚とプラーク中央の歪みの関係を求めたもので、これより線維性被膜厚が小さくなると歪みが大きくなり、不安定化する様子が示されている。また、(b)は歪み像で、線維性被膜厚が100 $\mu\text{m}$ と薄くなると全体の歪みが増大すると同時にプラークの角の部分が特に歪みが大きくなっており、易破綻部位となることが示唆される。また、不安定プラークを含む幾つかの症例に対し、ストレインパワー像による臨床評価を行ったところ、軟らかく可動性が大きいことから、脂質性の不安定な部分と思われる。

**D. 考察と次年度への展望**

シミュレーション解析の結果、線維性被膜の厚みと歪みの関係が明確になり、また、プラークの隅の部位が力学的に脆弱で破綻しやすい部位であることが

示された。これにより、破綻の危険性をストレインパワー像をもとに評価可能なことが確認された。

今後は、易破綻性と組織弾性および病理組織学的な対応づけが重要といえるが、摘出血管では確保しにくい症例における検討などに対しては、それを補う手段として、シミュレーション解析が有効と考えられる。



(a) 線維性被膜厚とプラーク歪みとの相

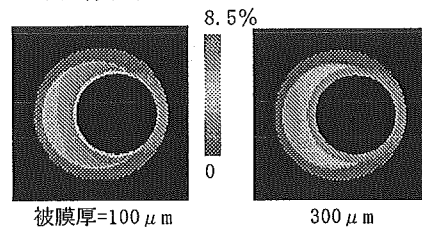


図1 シミュレーション解析結果

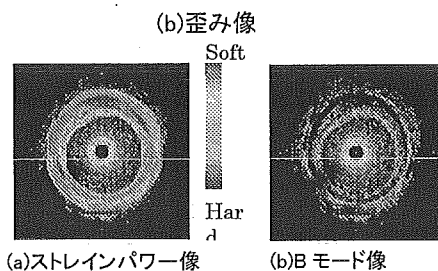


図2 臨床評価結果（不安定プラーク）

**E. 研究発表**

- 1) 椎名 毅、新田尚隆、山岸正和，“画像診断の進歩：血管超音波 elastography,” 第14回コンピュータ外科学会講演論文集, 2005.

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究  
個別研究題目『Tissue characterizationによる冠動脈不安定粥腫の同定とその予後の検討』  
分担研究者 細川博昭 国立病院機構豊橋医療センター・循環器科

研究要旨：現在、血管内超音波診断装置では血管や内腔の計測とプラーク性状の大まかな質的診断が可能であるが、プラーク性状の定量的診断は難しい。そこで超音波の反射強度だけでなく、反射波のRF信号の周波数解析を行い、プラークの質的診断を行うための様々な技術が開発されている。本研究では、冠動脈形成術実施例を対象にIB-IVUS(YD,LTD.)、VH-IVUS(Volcano Corp)を用いて、経時的に冠動脈非有意粥腫の質的評価を行い、急性冠症候群発症の予測の可否や各種薬剤投与の有無、患者背景の違いによるプラーク性状変化の有無、その差異を検討することを目的とした

A. 研究目的

本研究では、冠動脈形成術実施例を対象に冠動脈非有意粥腫の質的評価をIB-IVUS(YD,LTD.)、VH-IVUS(Volcano Corp)を用い経時的に行い、急性冠症候群発症の予測の可否や各種薬剤投与の有無、患者背景の違いによるプラーク性状変化の有無、その差異を検討することを目的とした。

B. 研究方法

冠動脈形成術施行時に血管内超音波検査を施行し、冠動脈非有意粥腫についてIB-IVUSあるいはVH-IVUSあるいはその両方を施行した。6ヶ月または12ヶ月後の確認造影検査の際に、対象とした冠動脈非有意粥腫につきIB-IVUSあるいはVH-IVUSあるいはその両方を再度施行し、そのプラーク性状の変化の有無につき投与薬剤、患者背景等を含む違いについて検討する。

C. 研究結果

現在、2005年12月21日より2006年3月17日までの間に冠動脈形成術施行に際し血管内超音波検査を施行した症例の15例にIB-IVUSあるいはVH-IVUSあるいはその両方を施行した。IB-IVUSを施行した症例は8例、VH-IVUSを施行した症例は11例、両方を施行した症例は5例であった。VH-IVUSを施行した1例は画像収集が不完全であったため解析不可能例であった。

D. 考察と次年度への展望

現時点では、1症例目の6ヶ月目のフォローアップ造影検査がまだ施行されていないのが現状である。追加症例においては可能な限りIB-IVUS、VH-IVUS両方を用い組織性状評価を

行っていくとともに、フォローアップ造影時に組織性状評価を随時施行していく予定である。

図1

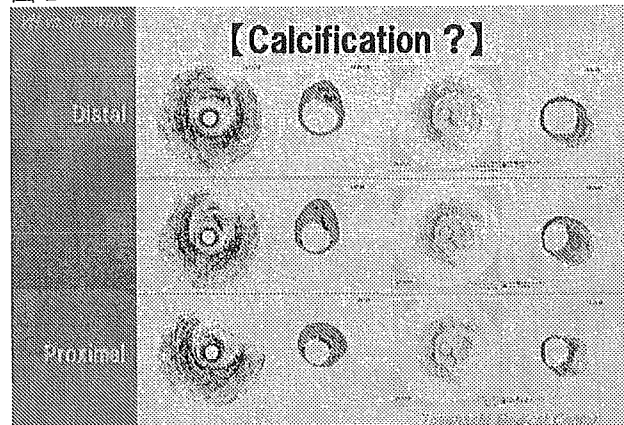
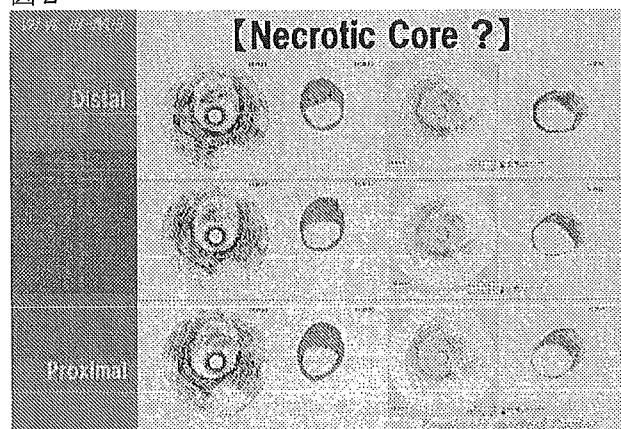


図2



冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究  
個別研究題目『頸動脈プラークの MRI 所見と心血管事象の関係』  
（分担）研究者 山田 直明 国立循環器病センター・放射線診療部

研究要旨：虚血性脳血管障害が疑われて頸動脈の MRI が行われた 223 症を対象として心血管事象および各種検査データを調査した。その結果、T1 強調像において高信号を示す頸動脈プラークを有する症例は心血管事象を高頻度に合併し、かつその独立危険因子と見なしうることを示された。

#### A. 研究目的

分担研究者は前年度の研究において、出血を伴う頸動脈プラークは MRI の T1 強調法で高信号を示すことを報告した。本年度の研究はこの MRI 所見と心血管事象が相関を評価することである。

#### B. 研究方法

対象は虚血性脳血管障害が疑われて頸動脈の MRI が行われた 223 症例である。

MRI は 1.5T の臨床装置を用いた。T1 強調法として反転回復型高速グラジエントエコー (MPRAGE) を用いた。

頸動脈プラークの信号強度を近接する筋肉と比較して、筋肉の 2 倍を超える部分があれば高信号、無ければ低信号とした (図)。2 本の頸動脈のうち一側でも高信号があれば、その症例は高信号のプラークを有するとした。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床記録の回顧的研究である。臨床記録から必要な情報のみ個人情報をも無名化して収集した。

#### C. 研究結果

左右いずれかに高信号のプラークを認めた症例は 67 例あり、いずれにも認めなかった症例は 156 例であった。

MRI を施行された日から前後 6 ヶ月以内の心血管事象 (心臓死、心筋梗塞、緊急再灌流術) の頻度は、高信号症例の方が低信号症例よりも高かった (表)。

基本的な動脈硬化に関係する因子 (年齢、性、糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙歴) および各種検査データ (LDL-Chol, HDL-Chol, Hs-CRP, ICAM-1, Intima-media thickness of common carotid artery) に MRI 高信号の有無を加えて多重ロジスティック解析を行った結果、hs-CRP (相対危険度 1.45) と MRI 高信号 (相対危険度 2.01) のみが独立危険因子と見なされた (いずれも  $P=0.01$ )。

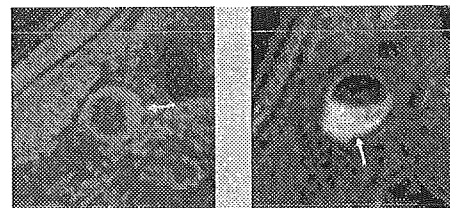
#### D. 考察

本研究に於ける MRI の評価法は単純であり、超音波のような死角がなく、全例において評価可能であった。本法に於ける MRI 評価法は虚血性脳血管障害とも関係することが、別の我々の研究において明らかになりつつある。

#### E. 結論

頸動脈 MRI は心血管事象の危険因子を表現する可能性がある。

図。頸動脈プラーク (→) の MRI。



左：低信号  
右：高信号

表。心血管事象の頻度

	高信号群	低信号群	P
心臓死	2/67	1/156	<0.01
心筋梗塞	6/67	3/156	<0.01
再灌流術	10/67	8/156	<0.001
合計	18/67	12/156	<0.0001

#### F. 学会発表

Noguchi T, Yamada N, et al. AHA 2005.

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究

個別研究題目『ピオグリタゾンによる冠動脈粥腫退縮効果の検討』

分担研究者 小宮山伸之 埼玉医科大学 循環器内科

研究要旨：2 型糖尿病または耐糖能異常を合併した安定狭心症患者を対象として、ピオグリタゾン 30mg /日の 6 カ月間投与による冠動脈粥腫退縮効果について血管内超音波法を用いて検討した。その結果、ピオグリタゾンが血清 LDL を減少させずに冠動脈粥腫を退縮させることが示された。

A. 研究目的

ピオグリタゾンは PPAR $\gamma$  アゴニストでありインスリン感受性を増強して血糖をコントロールする薬剤である。本薬剤にはこの他に抗動脈硬化作用も認められており、最近の研究では心血管イベント抑制効果や頸動脈プラークの退縮効果も報告されている。本研究ではピオグリタゾンの冠動脈粥腫退縮効果を臨床例で検討することを目的とした。

B. 研究方法

2 型糖尿病または耐糖能障害を合併し安定狭心症を有する連続 26 例を対象とした。それらをピオグリタゾン 30mg /日投与群（P 群：13 例）と対照群（C 群：13 例）に無作為に分けた。各症例において、経皮的冠動脈形成術（PCI）直後に PCI の影響のない非有意狭窄病変部を血管内超音波法（IVUS）にて観察し、いわゆるソフトプラークを標的病変と定め、IVUS 画像のビデオ記録を行った。6 カ月後に標的病変を IVUS で観察し画像をビデオ記録した。各標的病変では 10mm 長にわたる粥腫容積をシン普森法にて求めた。また、各症例の血清脂質プロファイル、高感度 CRP などの炎症マーカーも測定した。これらパラメータの 6 カ月間の変化を検討した。

C. 研究結果

試験開始時の両群のプロファイルは、年齢、性別、冠危険因子、併用薬剤、冠動脈病変重症度において差がなかった。

血清脂質プロファイルでは、総コレステロール値、LDL コレステロール値は両群ともに 6 カ月間で有意な変化がなかった（総コレステロール：P 群 194→202 mg/dl、C 群 176→177mg/dl；LDL コレステロール：P 群 126→129 mg/dl、C 群 113→105mg/dl）。しかし、P 群において HDL は有意に増加し（49→59mg/dl）、中性脂肪は有意に減少した（141→121mg/dl）が、C 群では変化なかった。高感度 CRP は P 群において減少傾向であった（1957→223 ng/ml）。

粥腫容積は P 群において有意に減少した（-6.7%；101.3→94.6 mm<sup>3</sup>）が、C 群では増加傾向（+2.3%）であった（図）。

D. 考察と次年度への展望

本研究はパイロット・スタディではあるが、ピオグリタゾンによる冠動脈粥腫の退縮効果を示すことができた。さらに注目すべきは、従来の研究におけるスタチンによる冠動脈粥腫退縮では血清 LDL コレステロールの十分な低下が必要条件と考えられていたが、本研究では LDL の減少なしに冠動脈粥腫の退縮が認められた。これは新たな発見であり、冠動脈硬化進展予防におけるピオグリタゾンの新たな可能性を示すものとして注目される。今後は症例数を増やし、対象患者も糖尿病に限らず、メタボリック症候群や急性冠症候群を対象とした臨床研究を開始する予定である。

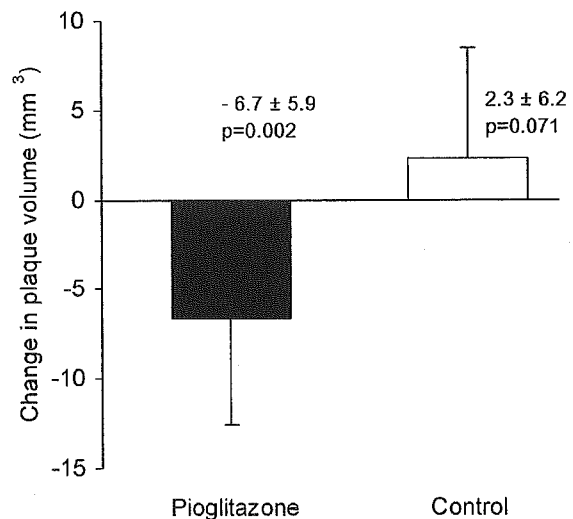


図1 6 カ月間における冠動脈の標的粥腫容積の変化  
学会発表：

Nakayama T, Komiyama N, Yokoyama M, et al. Regression of coronary atherosclerotic plaques induced by pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance: Results from a randomized prospective study using intravascular ultrasound. The 55th Annual Scientific Session of American College of Cardiology. (J Am Coll Cardiol 2006; 47: 298A) (Atlanta, GA, USA, Mar. 12, 2006)



冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究  
個別研究題目『急性心筋梗塞症例への早期スタチン投与が与える影響の検討』

分担研究者 浦澤一史 北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学

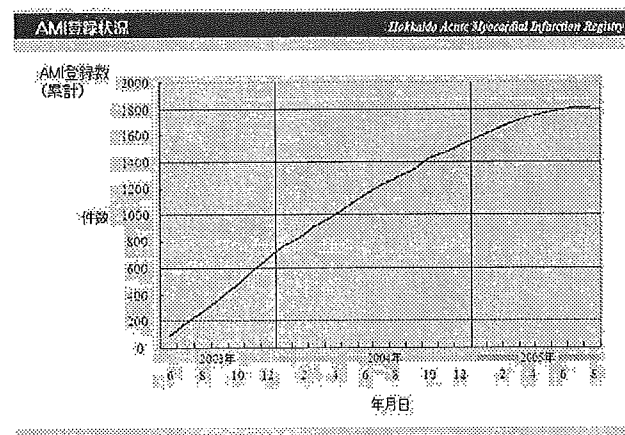
研究要旨：当科研修関連病院（26施設）の参加を得て研究を開始した。病院搬入時 LDL コレステロール 70mg/dl 以上の症例を、無作為に 2 群に割り振り、Atorvastatin 10mg または Pravastatin 10mg の投与を開始し、1 年間経過を追うことで、MACE 発生率の違いを比較検討する。

### 北海道 AMI 症例登録制度

道内の北海道大学大学院循環病態内科学教室の教育・研修関連施設（26施設）に搬入される急性心筋梗塞症例を全例登録し、冠危険因子、血液生化学データ、治療内容等について分析を行い、北海道における AMI 症例の地域特性を明らかにする。登録は平成 15 年 6 月より開始された。

### AMI 症例登録制度経過報告

AMI 登録制度が発足してから 3 年が経過し、月平均で 90~100 症例、年間では約 1,100 症例の登録が行われている（下図参照）。現在、登録制度開始後の 1 年間で登録された症例 1,077 例についてデータ解析を行い、学会誌への投稿を準備中である。

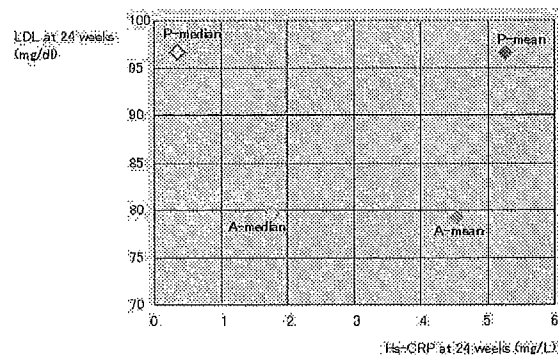


動脈血行再建術とする。また、2 次エンドポイントとして高感度 CRP の変化、リンパ球表面抗原の評価を加えた。

### PROVE-J 試験経過報告

PROVE-J 試験が開始されてから約 1 年が経過したが、この間の登録数は 100 例程度と予想を大きく下回っている。目標症例数 500 症例を達成すべく、登録期間を 1 年間延長し、各施設へさらなる協力をお願いしているところである。現在までに 6 ヶ月目のフォローアップが終了した症例に関する中間解析において、LDL コレステロールと高感度 CRP 値の間には明らかな相関が無い可能性が示唆されており、症例数を増やして再検討が期待される結果となっている（下図参照）。

Hs-CRPとLDL (6カ月目)



P: pravastatin, A: atorvastatin

### Pravastatin or Atorvastatin Evaluation in Japan (PROVE-J) 試験プロトコール

#### PROVE-J 試験経過報告

急性心筋梗塞で搬入された症例の中から同意を得られた症例について入院時 LDL コレステロールが 70mg/dl 以上を A 群、70mg/dl 未満を B 群とし、A 群は Atorvastatin 10mg と Pravastatin 10mg の 2 群に無作為に割り付けし、B 群は Pravastatin 10mg 投与と食事指導のみの 2 群に無作為に割り付けを行う。観察期間は 6 ヶ月間。1 次エンドポイントは冠動脈疾患死、突然死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、冠

学会発表：

第69回日本循環器病学会（平成17年3月19日 横浜）

第70回日本循環器病学会（平成18年3月24日名古屋）

論文発表：投稿準備中

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究  
『血管内エコー法によるプラーク組織性状同定法ならびにプラーク内ストレス分布のカラーマッピング法の開発』  
分担研究者 廣 高史 山口大学医学部附属病院第2内科

研究要旨：血管内エコー法を用いて、ウェーブレット解析の手法によりプラーク内のストレス分布をカラー、表示してプラークの易波綻点を同定する方法を開発した。

#### A. 研究目的

プラークの破裂は心血管イベントにおける重要な病態であることが知られている。プラークの破綻は、血管短軸断面においては非石灰化偏心性の、脂質コアに富み、線維性被膜の菲薄化したプラークの肩領域に集中しやすいことが報告されている。そのため、生体で脂質コアを同定する画像診断法、ならびにプラーク内でのストレス集中点を表示する画像診断法の開発は、臨床的意義が極めて高いと考えられる。

#### B. 研究方法

1) 血管内エコー法のウェーブレット解析による脂質コアの同定法の開発。

血管内エコー法から得られる組織から帰ってきた超音波時系列信号を対象として、複雑な波の中から特別な波パターンを抽出することのできるウェーブレット解析を行い、その結果と、剖検血管では病理組織標本と、生体ではアテレクトミーで得られた標本の組織を比較して、その脂質コア同定の有用性を検討する。

2) 血管長軸方向におけるプラークの不安定性の規定因子に関する研究(血管内エコー法ならびに血管モデルを用いて)

有限要素法を用いた構造力学シミュレーションプログラムにより、仮想血管モデルについてプラークの形状や組織成分を様々変化させて、プラーク内のストレス集中への影響について検討した。次に、プラークが破綻した像を呈した患者について、その3次元血管内エコー画像を得たのち、プラーク破綻前のプラークの形状ならびに組織成分を推定して、プラーク内ストレスの分布ならびに、線維組織が断裂するストレス値に達する臨界線維性被膜厚を計算した。

#### C. 研究結果

1) 血管内エコー法のウェーブレット解析による脂質コアの同定法の開発。

血管内エコー法により得られた超音波信号を Daubechies 2 と呼ばれる wavelet を用いて wavelet 解析することにより、脂質性プラークの同定が感度、特異度ともに80~90%で可能であることを示した(図1)。

2) 血管長軸方向におけるプラークの不安定性の規定因子に関する研究:

仮想血管モデルについては、プラークの形状がひずんでいる箇所や、狭窄率の低いプラーク、また陽性リモデリングを呈している所や線維性被膜が菲薄化しているところ、ならびに脂質コアが存在しているところのプラークの表面にストレスが集中しやすいことが判明した(図2)。一方、石灰化領域が存在すると周囲のストレスが減弱することも判明した。血管内エコー法を用いて検討した結果、症例によって臨界線維性被膜厚は異なり、同じ線維性被膜の厚さであっても易破綻性は異なることが判明した。

#### D. 考察と次年度への展望

従来の血管内エコー法は、単なる白黒画像であり、それより様々なプラークの組織性状や、ストレス分布を診断することは困難であった。プラークの組織性状の中で重要な要素である脂質コアを同定する方法が可能となること、あるいはストレス分布が推定できるようになることは、プラークの不安定性を評価

するにあたって、極めて意義の高いものであると思われる。プラークの不安定性の評価には様々な方法があるが、ひいてはプラークの破綻を予想し、さらに急性冠症候群を予防するためにはどのような評価が必要であり、また破綻のトリガーになるものは何かについてはさらに検討を要する。次年度では、不安定プラークが最終的にプラークの破綻に結びつく機序やトリガーといったものを明らかにする研究を行う予定である。

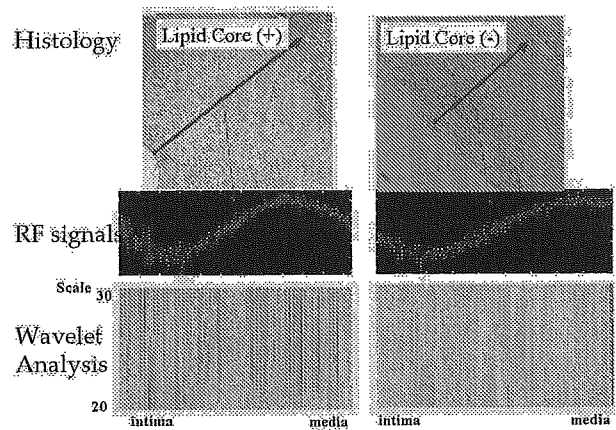


図1血管内エコー法のウェーブレット解析による脂質コアの同定法:脂質コアのあるプラークからのエコー信号のウェーブレット解析では、特徴的な縞状のパターンが見られた。

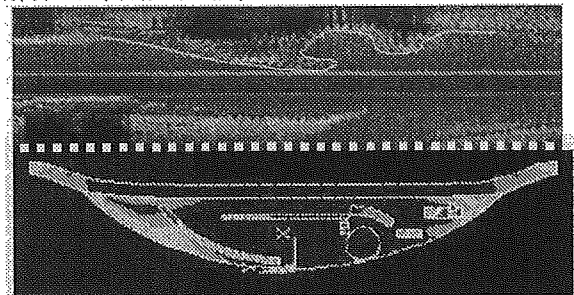


図2 血管内エコー画像から求めたプラーク内ストレス分布カラーマッピングの一例

#### 論文発表:

1) Akihiro Murashige, Takafumi Hiro, Takashi Fujii et al. Detection of Lipid-laden Atherosclerotic Plaque by Wavelet Analysis of Radio-frequency Intravascular Ultrasound Signals: In Vitro Validation and Preliminary In Vivo Application. J Am Coll Cardiol 45: 1954-1960, 2005

2) Kouji Imoto, Takafumi Hiro, Takashi Fujii et al. Longitudinal structural determinants of atherosclerotic plaque vulnerability: a computational analysis of stress distribution using vessel models and three-dimensional intravascular ultrasound imaging. J Am Coll Cardiol 46: 1507-1515, 2005

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究  
個別研究題目『積極的脂質低下療法のヒト冠動脈硬化病変に及ぼす血管内超音波法による研究』  
分担研究者 高山忠輝 日本大学医学部 循環器内科

研究要旨：脂質低下療法のヒト冠動脈硬化病変に及ぼす影響について、血管内超音波法を用いてプラーク容積および輝度の変化について検討した。慢性期のプラーク輝度に有意な変化みられた。また、周波数解析症例は、症例が十分ではなく、引き続き検討を要する。

#### A. 研究目的

狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患における危険因子制御への試みとして、スタチン系抗脂血症剤による血中コレステロール値の低下が計られ、その結果、虚血性心疾患発症の一次、二次予防効果としての本薬剤群の役割が示されてきた。脂質低下療法による抗動脈硬化作用を臨床的に検討するには、血管壁断層像が実時間で観察可能な血管内エコー法が大変有効である。本研究者は従来から血管内エコー法を用いた臨床研究に従事し、血管造影法や他のスクリーニング検査で認識される以前から、動脈硬化病変が進展し、その後の臨床病態発症に重要な影響を与える可能性を指摘してきた。本研究ではスタチン系薬剤投与による血管内エコー法での観察により、本薬剤群の動脈硬化粥腫性状に及ぼす効果を”前向き”に検討しようとするものである。今回は、前年度に引き続き、スタチン系薬剤の投与前後における冠動脈粥腫の輝度について検討した。

#### B. 研究方法

平成 17 年度においては、平成 16 年度に登録の症例の経過フォローを行い、血管内エコーを用いて観察する。血管内超音波のビデオ信号の解析による、輝度解析をおこない、restudy などで、観察の機会があるごとに同部位の形態・計測・輝度について比較検討する。更に、今年度は血管内超音波法の周波数解析を追加検討し、プラークの性状をカラーマッピングが可能であるバーチャルヒストロジーを導入し、更に経過観察可能な症例を増やし比較検討のうえ学会等に発表・報告を予定している。

#### C. 研究結果

期間中、24 症例（男性 20、女性 4、平均年齢 66 ± 8 歳）が再検査を受けた。再検査までの経過期間は 6 ヶ月から 8 ヶ月であった。血中 LDL 値はスタチン開始前 138 ± 18 mg/dl から再検査時には 108 ± 12 mg/dl (p < 0.01) と有意に低下した。また、ビデオデンストメトリー法では、輝度は 64 ± 17 から 6 ヶ月後 77 ± 12、12 ヶ月後 84 ± 16 であり、有意な上昇があり安定化が認められた。

#### D. 考察と次年度への展望

冠動脈非狭窄病変に認められる高輝度エコー粥腫はスタチン系薬剤による、LDL コレステロール低下

療法によっても短期間では著明な退縮をみないが、少なくとも粥腫増大が抑制された可能性はある。また、輝度に関しては、12 ヶ月で有意な上昇を認めた。周波数解析は症例が少なく、解析はおこなえなかった。そのため、今後症例を積み重ね、動脈硬化の進展を推測可能であるかを検討したい。

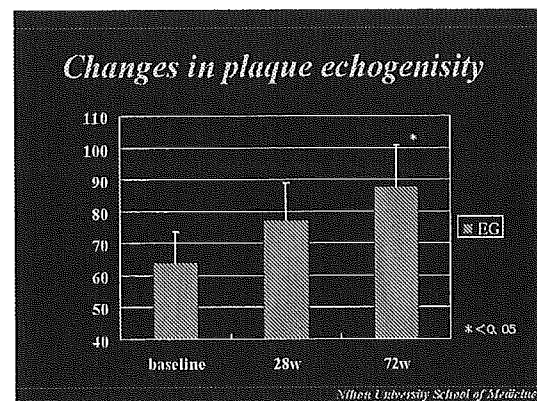


図1 プラーク輝度の変化

#### 論文発表：

A potential complication of directional coronary atherectomy for in-stent restenosis.

Li Y, Honye J, Takayama T, Yokoyama S, Saito S. Tex Heart Inst J. 2005;32(1):108-9.

Whole-heart coronary magnetic resonance angiography in a patient with unstable angina.

Sato Y, Matsumoto N, Yoda S, Kunimoto S, Kasamaki Y, Takayama T, Furuhashi S, Takahashi M, Uchiyama T, Saito S Int J Cardiol. 2005 Aug 17.

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究  
個別研究題目『冠動脈非有意粥腫の形成に関する患者背景の比較検討』  
分担研究者 森井 功 国立循環器病センター内科心臓血管部門

研究要旨：急性冠症候群は比較的軽度の狭窄を呈する冠動脈粥腫の破綻に基づいて生じるとされている。そのため、このような粥腫の存在自体が急性冠症候群の発症確率を増加させる可能性がある。本研究は冠動脈形成術実施例を対象に、冠動脈非有意粥腫を有する症例にどのような患者背景の特徴があるかを明らかにすることを目的とした。その結果、本対象において冠動脈非有意粥腫を認める例では、心筋梗塞既往例、非喫煙例が多く、急性冠症候群の発症に寄与すると考えられている CRP はむしろ低値を示す例が多かった。

A. 研究目的

急性冠症候群の原因となる冠動脈粥腫は必ずしも高度狭窄病変ではなく、比較的軽度の狭窄を形成するものが多いとされている。したがって軽度な狭窄を形成する非有意粥腫であっても、その存在自体が急性冠症候群の発症確率を増加させる可能性がある。本研究ではこのような冠動脈非有意粥腫を有する症例にどのような患者背景の特徴があるかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

冠動脈形成術施行時に血管内超音波検査を行い同検査画像が解析可能であった症例を、冠動脈非有意粥腫あり群、同なし群の2群に分け、各種患者背景の比較検討を行う。

C. 研究結果

2004/4/1 から 2005/10/30 までの冠動脈形成術実施例 1136 例において、756 例に血管内超音波検査を行った。そのうち解析可能症例は 566 例であり、冠動脈非有意粥腫あり群 310 例、同なし群 256 例であった。結果は表. に示す通りで、冠動脈非有意粥腫を認める例では、心筋梗塞既往例、非喫煙例が多く、急性冠症候群の発症に寄与すると考えられている CRP はむしろ低値を示す例が多かった。

D. 考察と次年度への展望

本研究の対象とした冠動脈形成術実施例で、心筋梗塞既往例に冠動脈非有意粥腫が多かったことは、過去に急性心筋梗塞に罹患した例が、その後の経過において別の部位に新たな冠動脈有意粥腫を生じたため、今回冠動脈形成術適応となり、そのような症例において粥腫の発生頻度が高いことを意味していると考えられる。

また非喫煙者が多かったことは、一見粥腫の進展に関して相反するとも考えられるが、初回冠動脈イベントに際して禁煙した可能性がある、今後さらに調査が必要と思われる。また CRP が中央値(0.15mg/dl)より低値を示した症例が多かったが、これについても、アスピリン、スタチン等の既治療例である可能性もあり、これについても今後調査を加えたいと考えている。

	粥腫あり群 (310例)		粥腫なし群 (256例)		P値
年齢(歳)以上	146	43	116	44	0.472
男性	261	81	219	84	0.411
生活期					
完全冠動脈性	334	40	338	41	0.181
急性心筋梗塞	71	23	61	24	0.138
不安定狭心症	84	12	69	22	0.076
既往症					
急性冠症候群	76	23	41	16	0.013
高血圧					
糖尿病	143	46	115	37	0.001
高山病	249	30	199	74	0.003
糖尿病	159	31	132	32	0.003
肥満	88	22	66	25	0.003
高脂血症	226	73	198	58	0.002
検査値					
HDLコレステロール	120	39	108	42	0.007
LDLコレステロール	44	14	40	15	0.000
総コレステロール	134	43	116	41	0.000
CRP (mg/L)以上	136	44	118	37	0.040
薬物療法					
スタチン	126	34	144	32	0.074
β2受容体拮抗薬	129	42	108	42	0.074
硝酸薬	176	37	127	32	0.150

表. 冠動脈非有意粥腫有無別の患者背景の比較

冠動脈不安定粥腫の同定とその効果的破綻予防、治療法の開発に関する多施設共同研究

個別研究題目『心臓 CT 検査を用いた冠動脈不安定粥腫の同定』

分担研究者 角辻 暁 りんくう総合医療センター市立泉佐野病院

研究要旨

冠動脈不安定粥腫の同定は急性心筋梗塞など致命的・重篤な心血管イベントを予防するために重要なポイントである。最近の心臓 CT 検査の進歩により冠動脈粥腫を心臓 CT にて評価することが可能となりつつある。本研究では、非侵襲的な冠動脈粥腫診断の可能性を探るため、血管内超音波法で確認し得た冠動脈粥腫の心臓 CT 検査による描出を試みた。その結果、少なくとも血管造影法で狭窄病変として認識される部位については CT 法でも病変として認識可能であった。血管内超音波法による粥腫形態との対比などが今後の課題である。

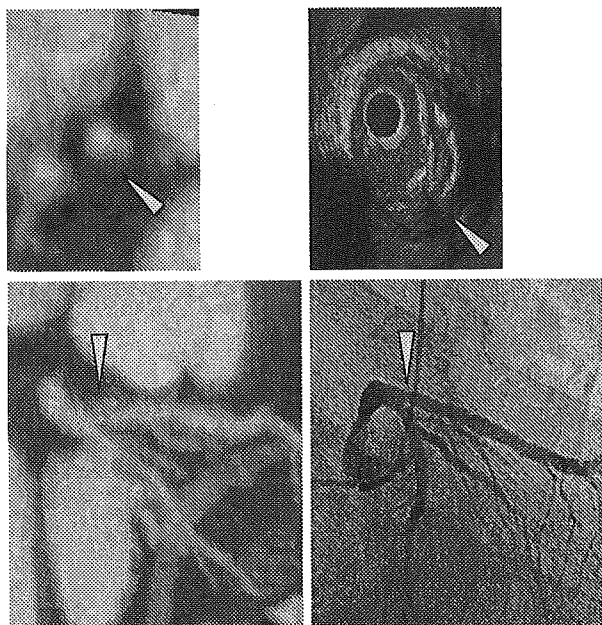
A. 研究目的

冠動脈不安定粥腫の同定は急性心筋梗塞など致命的・重篤な心血管イベントを予防するために重要なポイントである。最近の心臓 CT 検査の進歩により冠動脈粥腫を心臓 CT にて評価することが可能となりつつある。本研究では、非侵襲的な冠動脈粥腫診断の可能性を探るため、血管内超音波法で確認し得た冠動脈粥腫の心臓 CT 検査による描出を試みた。

B. 研究方法

冠動脈に有意狭窄病変を認め、血管形成術を施行した症例を対象とした。狭窄病変を予め血管内超音波法で同定後、心臓 CT 検査を施行した。また、同定された冠動脈粥腫の予後を検討した。

C. 研究結果



血管造影法において認められる狭窄病変部は心臓 CT 法でも高頻度で動脈硬化粥腫を確認し得た。粥腫の形態においても血管内超音波法との対比において、比較的一致するとの所見を得つつある。

D. 考察と次年度への展望

今回は、急性心筋梗塞など致命的・重篤な心血管イベントを予防するために重要なポイントである冠動脈不安定粥腫の非侵襲的な同定を、心臓 CT 検査法を用いて行おうとしたものである。最近の CT 検査法の技術的進歩により、短時間で精度の高い冠動脈病変の検出が可能となりつつある。今回の検討により、血管造影法で指摘しえる狭窄病変については、かなりの感度で CT 法でも検出し得るとの成績を得た。今後は、冠動脈粥腫の性状について、血管内超音波法との対比などから検討することが肝要と思われる。

E. 研究発表

Sumitsuji S, Ihara M, Nakaoka H, Yamazaki K, Okatsu M, Nojima Y, Kishida K, Nagai Y. Detectability and applicability of multi-slice computed tomography for percutaneous coronary intervention for chronic total occluded lesions. The 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, March 25, 2006, Nagoya

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H	On behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators.	Circ J	Oct;150(4)	pp.814-20	2005年
Maruo T, Nakatani S, Kanzaki H, Kakuchi H, Yamagishi M, Kitakaze M, Ohe T, Miyatake K.	Circadian variation of endothelial function in idiopathic dilated cardiomyopathy.	Am J Cardiol	Mar 1;97(5)	pp.699-702	2006年
Lazarevic AM, Nakatani S, Okita Y, Marinkovic J, Takeda Y, Hirooka K, Matsuo H, Kitamura S, Yamagishi M, Miyatake K.	Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome.	Int J Cardiol	Jan 13 : 106 (2)	pp.177-82	2006年
Higashikata T, Yamagishi M, Higashi T, Nagata I, Iihara K, Miyamoto S, Ishibashi-Ueda H, Nagaya N, Iwase T, Tomoike H, Sakamoto A.	Altered expression balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid plaque disruption: results of quantitative tissue analysis using real-time RT-PCR method	Atherosclerosis	Mar;185(1)	pp.165-72	2006年
Yamagishi M, Higashikata T, Ishibashi-Ueda H, Sasaki H, Ogino H, Iihara K, Miyamoto S, Nagaya N, Tomoike H, Sakamoto A.	Sustained upregulation of inflammatory chemokine and its receptor in aneurysmal and occlusive atherosclerotic disease: results from tissue analysis with cDNA microarray and real-time reverse transcriptional polymerase chain reaction methods.	Circ J.	Dec;69(12)	pp.1490-5	2005年
Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H	Japanese Acute Coronary Syndrome Study Investigators . Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era.	Am Heart J	Oct;150(4)	pp.814-20	2005年

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito S, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Yamagishi M, Yagihara T, Kitamura S.	Successful excision of a cystic tumor of the atrioventricular nodal region	Circ J	Oct:69(10)	pp.1293-4	2005年
Higo S, Uematsu M, Yamagishi M, Ishibashi-Ueda H, Awata M, Morozumi T, Ohara T, Nanto S, Nagata S.	Elevation of plasma matrix metalloproteinase-9 in the culprit coronary artery in patients with acute myocardial infarction: clinical evidence from distal protection.	Circ J	Oct:69(10)	pp.1180-5	2005年
Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Fujii T, Uematsu M, Ohgushi H, Yamagishi M, Tokedome T, Mori H, Miyatake K, Kitamura S.	Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a Rat model of dilated cardiomyopathy.	Circulation	Aug 23 112(8)	pp.1128-35	2005年
Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Shimoyama N, Honda T, Ogata Y, Matsui K, Ogawa H	Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACS) Investigators. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study).	Am J Cardiol	Aug 15 96(4)	pp.489-95	2005年
Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H	Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACS) Investigators. Beneficial effect of preinfarction angina on in-hospital outcome is preserved in elderly patients undergoing coronary intervention for anterior acute myocardial infarction.	Circ J	Jun:69(6)	pp.630-5	2005年
Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Matsui K, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H;	Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACS) Investigators. Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction.	Circ J	Apr:69(4)	pp.375-9	2005年
Ogata T, Yasaka M, Yamagishi M, Seguchi O, Nagatsuka K, Minematsu K	Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography.	J Ultrasound Med	Apr:24(4)	pp.469-74	2005年

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nitta N, Homma K, Shiina T	Intravascular Shear Stress Imaging Based on Ultrasonic Velocity Vector Measurement	Proc. of 2005 IEEE Ultrasonics Symposium		pp.520-523	2005年
Osaka T, Matsumura T, Mitake T, Nakatani T, Shiina T	Preliminary Results of Elasticity Imaging to Aortic Plaque	Proc. of the Fourth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity,	Vol.4	p.84	2005年
椎名 毅, 山岸正和	血管内超音波エラストグラフィ	循環器科	Vol.57, No.5	pp.435-439	2005年
椎名 毅	最先端の超音波－ストレイン法でみる血管評価－	心エコー	Vol.6, No.10	pp.966-973	2005年
椎名毅, 新田尚隆, 中谷敏, 山岸正和	ストレインパワーイメージングによる冠動脈・大動脈プラーク性状の評価	第16回日本心臓血管画像動態学会抄録			2005年
椎名 毅, 山岸正和	冠動脈イメージングの新技术: IVUS Elastography	Heart View	Vol.10, No.3		2006年
椎名 毅, 新田尚隆, 山岸正和	画像診断の進歩: 血管超音波 elastography	第14回コンピュータ外科学会講演論文集			2005年
Akihiro Murashige, Takafumi Hiro, Takashi Fujii et al	Detection of Lipid-laden Atherosclerotic Plaque by Wavelet Analysis of Radio-frequency Intravascular Ultrasound Signals: In Vitro Validation and Preliminary In Vivo Application.	J Am Coll Cardiol	45	pp 1954-60	2005年
Kouji Imoto, Takafumi Hiro, Takashi Fujii et al.	Longitudinal structural determinantsof atherosclerotic plaque vulnerability:a computational analysis of stress distribution using vessel models and three-dimensional intravascular ultrasound imaging.	J Am Coll Cardiol	46	pp 1507-15	2005年
Li Y, Honye J, Takayama T, Yokoyama S, Saito S.	A potential complication of directional coronary atherectomy for in-stent restenosis	Tex Heart Inst J	32(1).	pp 108-109	2005年
Sato Y, Matsumoto N, Yoda S, Kunimoto S, Kasamaki Y, Takayama T, Furuhashi S, Takahashi M, Uchiyama T, Saito S	Whole-heart coronary magnetic resonance angiography in a patient with unstable angina.	Int J Cardiol	June		2005年



## Sex Differences in Early Mortality of Patients Undergoing Primary Stenting for Acute Myocardial Infarction

Masami Kosuge, MD; Kazuo Kimura, MD; Sunao Kojima, MD\*; Tomohiro Sakamoto, MD\*; Masaharu Ishihara, MD\*\*; Yujiro Asada, MD†; Chuwa Tei, MD††; Shunichi Miyazaki, MD‡; Masahiro Sonoda, MD‡‡; Kazufumi Tsuchihashi, MD§; Masakazu Yamagishi, MD‡; Yoshihiko Ikeda, MD§§; Mutsunori Shirai, MD\*\*\*; Hisatoyo Hiraoka, MD†††; Takeshi Inoue, MD†††; Fumio Saito, MD§§§; Hisao Ogawa, MD\*;  
on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators

**Background** Limited information exists regarding the impact of gender on in-hospital outcome after primary stenting for acute myocardial infarction (AMI).

**Methods and Results** A total of 2,981 patients (790 women and 2,191 men) participated in the study who were admitted within 24 h after symptom onset and underwent emergency primary stenting for AMI. Compared with men, women were significantly older; had higher incidences of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, Killip class  $\geq 2$ , and cardiogenic shock; had a higher blood glucose level and a lower serum creatinine level on admission. Other baseline characteristics, including the incidences of ST-segment elevation AMI, anterior infarction, 3-vessel disease, initial or final Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade did not significantly differ between the sexes. The in-hospital mortality rate was significantly higher in women than in men (9.4% vs 5.2%,  $p < 0.001$ ). On multivariate analysis, age, Killip class, blood glucose level, serum creatinine level, and final TIMI grade were independent predictors of in-hospital death, but female gender was not (odds ratio 1.01,  $p = 0.69$ ).

**Conclusions** Our findings suggest that in patients undergoing primary stenting for AMI, women have higher in-hospital mortality than men, but female gender itself is not independently associated with increased in-hospital mortality after adjustment for baseline differences. (Circ J 2006; 70: 217–221)

**Key Words:** Myocardial infarction; Stents; Survival; Women

A number of studies have addressed sex-related differences in outcomes in patients with acute myocardial infarction (AMI). A few studies have reported similar or lower mortality rates after AMI in women than in men,<sup>1–4</sup> but most have concluded that mortality is higher in women irrespective of reperfusion modality.<sup>5–12</sup> The reasons for poorer outcomes in women remain unclear. Increased mortality in women might be

partially explained by their higher age at presentation and higher risk profiles. Some,<sup>5–8</sup> but not all<sup>9–12</sup> studies have shown that female gender itself is independently associated with increased mortality after adjustment for baseline differences. One potential explanation for the persistence of increased mortality after risk adjustment is that women frequently receive less aggressive treatment for AMI than men.<sup>7,13,14</sup> Primary balloon angioplasty, compared with thrombolytic therapy, has been shown to improve outcomes for women, but mortality remains high.<sup>2,10</sup> Limited information exists regarding the impact of sex on outcomes after contemporary interventional techniques, such as stent implantation, for AMI. We therefore analyzed a database from a large, retrospective, multicenter observational study of patients with AMI who underwent emergency primary stenting to assess the outcomes of women compared with those of men.

### Methods

#### Patients

The patients included in the current study were selected from those enrolled into the Japan Acute Coronary Syndrome Study,<sup>15</sup> a retrospective, observational multicenter trial. Between January 2001 and December 2003, patients who were admitted to 35 participating hospitals in Japan within 48 h after the onset of AMI were studied. A diagnosis of AMI required at least 2 of the following characteristics: typical chest pain persisting for 30 min or longer,

(Received September 15, 2005; revised manuscript received December 8, 2005; accepted December 21, 2005)

Division of Cardiology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, \*Department of Cardiovascular Medicine, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, \*\*Department of Cardiology, Hiroshima City Hospital, Hiroshima, †First Department of Pathology, Miyazaki University Medical School, Miyazaki, ††The First Department of Internal Medicine, Kagoshima University Faculty of Medicine, Kagoshima, ‡Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, ‡‡The Second Department of Cardiology, National Hospital Kyusyu Cardiovascular Center, Kagoshima, §Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, §§Department of Pathology, National Cardiovascular Center, Suita, \*\*\*Department of Microbiology, School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, †††Department of Internal Medicine and Molecular Science, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, ††††Division of Cardiology, Oita National Hospital, Oita and †††††Department of Cardiology, Nihon University Surugadai Hospital, Tokyo, Japan  
Mailing address: Kazuo Kimura, MD, The Division of Cardiology, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232-0024, Japan. E-mail: c-kimura@uraph.yokohama-cu.ac.jp

**Table 1 Baseline Characteristics**

	Women (n=790)	Men (n=2,191)	p value
Age (years)	73±10	65±11	<0.001
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.47±0.14	1.71±0.16	<0.001
Time from symptom onset to admission (h)	4.9±5.0	4.5±5.0	0.09
Killip ≥2 on admission	173 (22%)	331 (15%)	<0.001
Cardiogenic shock on admission	68 (9%)	142 (7%)	0.045
Previous infarction	78 (10%)	245 (11%)	0.31
Previous angina	308 (39%)	799 (37%)	0.21
Diabetes mellitus	273 (35%)	672 (31%)	0.044
Hyperlipidemia	293 (37%)	716 (33%)	0.025
Hypertension	506 (64%)	1,136 (52%)	<0.001
Smoking	131 (17%)	1,248 (57%)	<0.001
Blood glucose level on admission (mmol/L)	10.7±5.1	9.8±4.2	<0.001
Serum creatinine on admission (mg/dl)	0.8±0.7	1.0±0.9	<0.001
ST-segment elevation	688 (87%)	1,930 (88%)	0.46
Peak creatine kinase (IU/L)	2,829±2,676	3,418±3,387	<0.001

Data are presented as mean values ±SD or percentages of patients.

**Table 2 Angiographic Findings**

	Women (n=790)	Men (n=2,191)	p value
Number of diseased vessels			0.97
1	445 (57%)	1,246 (57%)	
2	240 (30%)	657 (30%)	
3	105 (13%)	288 (13%)	
Infarct-related artery			0.29
LAD	384 (49%)	1,024 (47%)	
RCA	283 (36%)	840 (38%)	
LCX	107 (13%)	287 (13%)	
LMT	16 (2%)	33 (2%)	
Bypass graft	0	7 (0.3%)	
TIMI flow grade 0 at initial CAG	512 (65%)	1,456 (67%)	0.40
Final TIMI flow grade ≥2	758 (96%)	2,090 (95%)	0.51
Final TIMI flow grade 3	714 (90%)	1,967 (87%)	0.63

Data are presented percentages of patients.

LAD, left anterior descending artery; RCA, right coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; LMT, left main trunk; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

ischemic electrocardiographic changes, and a peak creatine kinase level equivalent to more than twice the upper limit of normal. A total of 4,432 patients fulfilled the following criteria: 1 admission within 24h after the onset of AMI; 2 coronary angiography performed immediately after admission; and 3 availability of a detailed clinical history. Reperfusion therapy was performed in 3,635 patients (82%). Of these 3,635 patients, we studied 2,981 (82%) who underwent stenting of the infarct-related artery. The study protocol was reviewed and approved by the ethical committee of each participating hospital.

#### Definitions

Diabetes mellitus was defined as a fasting glucose concentration of ≥7.0 mmol/L, a blood glucose concentration of ≥11.0 mmol/L on a 75-g, 2-h oral glucose tolerance test, or the use of anti-diabetic treatment. Hypertension was defined as a history of a systolic blood pressure of ≥140 mmHg, a diastolic pressure of ≥90 mmHg, or the use of anti-hypertensive treatment. Hyperlipidemia was defined as a fasting total cholesterol concentration of ≥220 mg/dl, a fasting triglyceride concentration of ≥150 mg/dl, or the use of anti-hyperlipidemic treatment. Preinfarction angina was defined as the presence of typical chest pain occurring at rest or during exercise and persisting for less than 30 min, within 24 h before the onset of AMI.

#### Coronary Angiography and Coronary Intervention

Coronary angiography was performed immediately after admission. The perfusion status of the infarct-related artery was assessed according to the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) study classification.<sup>16</sup> The recanalization method was left to the physicians' discretion. Stenting was done in all patients in whom the procedure was feasible. Final TIMI flow grade was assessed on the basis of the final angiograms obtained at admission.

#### Statistical Analysis

Data are expressed as means ±SD. Patients with and those without preinfarction angina were compared by using unpaired t-tests. Differences in prevalence were assessed by chi-square tests. A probability value of <0.05 was considered to indicate a statistically significant difference. Multiple logistic regression analysis was used to examine determinants of in-hospital mortality. Analyzed variables included age, sex, hypertension, diabetes mellitus, prior infarction, preinfarction angina, body surface area, time to admission, Killip class, infarct location, blood glucose level and serum creatinine level on admission, occlusion status at the culprit lesion, number of diseased vessels, and final TIMI flow grade. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated. Data were analyzed with the use of SPSS software (Release 10, SPSS, Chicago, IL, USA).

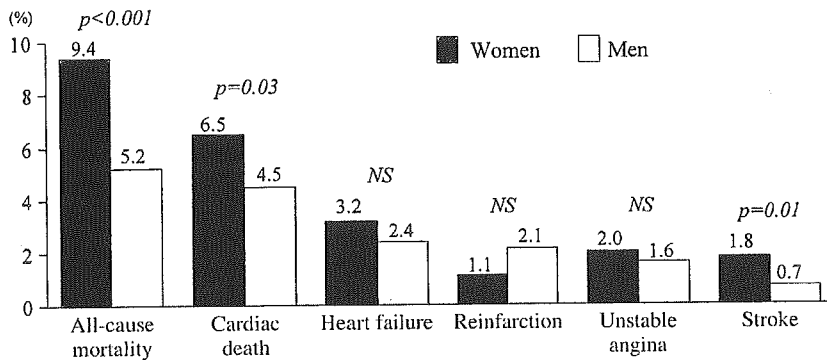


Fig 1. Overall, in-hospital mortality was significantly higher in women (black bars) than in men (white bars). The rates of cardiac death and stroke were also significantly higher in women than in men.

## Results

### Baseline Characteristics

Of the 2,981 subjects, 2,191 (73%) were men and 790 (27%) were women. The baseline characteristics of the subjects are presented according to sex in Table 1. Women were more likely to be elderly and had a lower body surface area; higher incidences of hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypertension, Killip class  $\geq 2$ , and cardiogenic shock; and a lower frequency of smoking. There was a trend toward a longer time from symptom onset to admission in women, but the difference with men did not reach statistical significance. The frequency of previous infarction, preinfarction angina, and ST-segment elevation did not differ between the sexes. On admission the blood glucose level was significantly higher and the peak creatine kinase level and serum creatinine level were significantly lower in women than in men.

### Angiographic Findings

Angiographic findings of the patients are shown in Table 2. There were no significant differences between women and men in the number or distribution of diseased coronary vessels, including 3-vessel disease and left main coronary disease. The initial and final TIMI flow grades did not differ between the sexes.

### In-Hospital Outcomes

Clinical outcomes in hospital are shown in Fig 1. In-hospital mortality was significantly higher in women than

Table 3 Multivariate Analysis of Factors Associated With In-Hospital Mortality in All Patients

Variable	Odds ratio (95%CI)	p value
Age	1.08 (1.04–1.12)	<0.001
Female	1.01 (0.47–2.04)	0.69
Hypertension	1.09 (0.42–1.29)	0.29
Diabetes mellitus	1.04 (0.54–2.02)	0.40
Prior infarction	1.81 (0.92–3.56)	0.09
Absence of preinfarction angina	1.55 (0.87–2.76)	0.14
Body surface area	0.68 (0.43–1.06)	0.09
Time to admission	1.03 (0.98–1.09)	0.23
Killip class $\geq 2$	6.43 (3.67–11.3)	<0.001
Anterior infarction	1.56 (0.89–2.71)	0.11
Blood glucose level on admission	1.01 (1.01–1.30)	0.049
Serum creatinine level on admission	1.45 (1.24–1.69)	<0.001
TIMI flow grade 0 at initial CAG	1.21 (0.68–2.16)	0.51
Multivessel disease	1.31 (0.74–2.33)	0.30
Final TIMI flow grade	0.60 (0.41–0.85)	0.005

CI, confidence interval; CAG, coronary angiography; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

men. Of the patients who died in the hospital (74 women and 115 men), 51 women and 98 men died of cardiac causes. Women had a higher rate of stroke. Multivariate analysis showed that age, Killip class, blood glucose level or serum creatinine level on admission, and final TIMI grade were independent predictors of in-hospital death, whereas female gender was not (Table 3). Multivariate analysis according to sex showed that age, Killip class, blood glucose level or serum creatinine level on admission,

Table 4 Multivariate Analysis of Factors Associated With In-Hospital Mortality According to Sex

Variable	Women		Men	
	Odds ratio (95%CI)	P	Odds ratio (95%CI)	P
Age	1.11 (1.03–1.19)	0.004	1.07 (1.03–1.11)	0.001
Hypertension	1.09 (0.39–3.03)	0.86	0.62 (0.31–1.26)	0.19
Diabetes mellitus	1.03 (0.30–2.91)	0.91	1.10 (0.47–2.58)	0.82
Prior infarction	0.95 (0.22–4.19)	0.95	2.33 (1.06–5.16)	0.036
Absence of preinfarction angina	1.51 (0.24–1.83)	0.42	1.52 (0.74–3.17)	0.26
Body surface area	0.80 (0.06–13.3)	0.59	0.19 (0.01–2.50)	0.21
Time to admission	1.08 (1.01–1.17)	0.037	0.99 (0.91–1.07)	0.76
Killip class $\geq 2$	5.90 (2.24–15.6)	<0.001	6.60 (3.24–13.4)	<0.001
Anterior infarction	1.74 (0.64–4.76)	0.28	1.68 (0.83–3.38)	0.15
Blood glucose level on admission	1.17 (1.01–20.6)	0.038	1.20 (1.05–23.7)	0.046
Serum creatinine level on admission	1.59 (1.15–11.3)	0.005	1.42 (1.17–1.71)	<0.001
TIMI flow grade 0 at initial CAG	0.95 (0.36–2.53)	0.91	1.36 (0.64–2.86)	0.42
Multivessel disease	1.05 (0.41–2.65)	0.94	1.51 (0.72–3.20)	0.28
Final TIMI flow grade	0.46 (0.23–0.90)	0.024	0.62 (0.40–0.97)	0.037

CI, confidence interval; CAG, coronary angiography; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

and final TIMI grade were independent predictors of in-hospital death in both women and men (Table 4).

## Discussion

The present study showed that in patients undergoing primary stenting for AMI, women had a higher rate of in-hospital mortality than men did. However, multivariate analysis showed that female gender itself was not an independent predictor of in-hospital mortality.

Similar to previous studies,<sup>1-11</sup> women were older than men by 8 years on average and had a lower body surface area, a higher Killip class, and higher incidences of hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia. On coronary angiography, the extent of underlying coronary atherosclerosis, evaluated on the basis of the number of diseased vessels, did not differ between women and men, consistent with the findings of previous investigations.<sup>2,5,10,12</sup> The current study also found that baseline and post-procedural TIMI flow grades were similar in women and men. Several studies have similarly shown that the TIMI flow grade before and after primary angioplasty for AMI did not differ between women and men.<sup>2,10,17</sup> In contrast, Lansky et al found that baseline and post-procedural TIMI grade 3 flows were better in women than in men.<sup>11</sup>

Mortality was higher in women than in men, consistent with the results of most previous studies.<sup>5-12</sup> This poorer outcome in women was most likely related to the facts that women were older than men, had higher incidences of coronary risk factors such as hyperlipidemia, diabetes mellitus, and hypertension, as well as higher incidences of Killip class  $\geq 2$ , and cardiogenic shock. These and other factors such as a higher blood glucose level on admission might have negatively affected outcome. Several studies have shown that women have poorer outcomes than men,<sup>9-11,14</sup> however, after adjustment for other baseline characteristics, female sex itself was not an independent risk factor for increased mortality. Those studies therefore concluded that a higher age or more adverse risk profiles in women contributed to the poorer outcomes. However, several studies reported that female gender itself was an independent predictor of increased mortality, even after adjusting for other baseline characteristics.<sup>5-8</sup> These inconsistent results suggest that methodological, as well as biologic factors, must be considered when interpreting the impact of gender on survival after AMI.

Women have been reported to be significantly less likely to receive thrombolytic therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), and coronary artery bypass grafting.<sup>6,7,13</sup> The less frequent use of reperfusion therapy in women might be related to their higher mortality. Furthermore, randomized studies have shown that percutaneous coronary interventions are more effective reperfusion strategies than intravenous thrombolysis.<sup>18</sup> In the GUSTO II-B PTCA substudy, Tamis-Holland et al suggested that women derived a larger absolute benefit from primary PTCA than from thrombolytic therapy as compared with men.<sup>10</sup> Stone et al reported that primary PTCA reduced the risk of intracranial bleeding and improved survival in women enrolled in the PAMI trial.<sup>2</sup> In the present study, all patients underwent primary stenting, thereby eliminating possible differences in mortality caused by treatment bias.

Recent studies have investigated the influence of sex on outcome in patients receiving primary coronary intervention for AMI, but whether female gender itself is an inde-

pendent predictor of increased mortality after AMI remains controversial. Vakili et al reported that after correcting for age and baseline risk differences, women undergoing primary coronary intervention for a first AMI have a higher in-hospital mortality rate than men.<sup>5</sup> Lansky et al have shown that female gender is not an independent determinant of death at 1 year and attributed the higher mortality rate in women after interventional treatment for AMI to differences in body size and clinical risk factors.<sup>11</sup> Mehilli et al showed that women with AMI who received percutaneous coronary intervention have outcomes similar to those of men, despite more adverse risk profiles.<sup>3</sup> Differences in study design, entry criteria, and length of follow-up make it difficult to compare results in different studies. The present study included high-risk patients who are usually excluded from clinical trials, such as those who are elderly and have shock, as well as a high proportion of patients with diabetes mellitus (31%). In addition, we included the blood glucose level and serum creatinine level on admission in our risk analysis. These factors have been shown to be associated with an increased risk of death after AMI,<sup>19-22</sup> but were not always included in risk analysis in previous studies assessing the impact of sex on outcomes after AMI.

## Study Limitations

Several important limitations need to be considered when interpreting our results. First, this was a retrospective, observational, non-randomized study. However, our database was relatively large and included patients treated at hospitals of various sizes and settings, making it more representative of current practice patterns than previous single-site databases or randomized trials. Second, our data did not include information on treatment with aspirin, statin,  $\beta$ -blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists or on the door-to-balloon time, all factors shown to influence mortality from AMI. Furthermore, angiographic data such as the number of stenosed lesions, lesion length, and reference diameter were not obtained. However, in the current study, body surface area, a surrogate for coronary vessel size, was lower in women than in men. Another limitation was that cardiac and non-cardiac causes of death were not fully examined. Further investigations are necessary to determine why women with AMI are more likely to have poorer outcomes compared with men. In addition, prospective studies are needed to verify the effects of gender on clinical outcomes after primary stenting for AMI.

## Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge that this study was supported by a Research Grant for Cardiovascular Disease (14C-4) from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

## References

1. Johansson S, Bergstrand R, Ulvenstam G, Vedin A, Wilhelmsson C, Wedel H, et al. Sex differences in preinfarction characteristics and long-term survival among patients with myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1984; **119**: 610-623.
2. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 987-992.
3. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, et al. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; **287**: 210-215.