

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発（診断機器：冠動脈）の研究

研究分担者 小谷順一 大阪大学大学院医学系研究科 特任講師（常勤）

研究要旨

光干渉断層法 (Optical Coherence Tomography: OCT) を用いて中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) に対する冠動脈診断の応用について剖検心を用いて検討した。対照症例との画像を比較・検討を行い、十分に解析可能な画像が取得された。OCT 診断 による TGCV 所見は、特異的な内膜肥厚を認め、生体における診断並びに医薬品介入による病勢の評価の際には、今後重要な診断機器と期待される。

A. 研究目的

本研究の目的は、血管造影で検出が困難な代謝性疾患の早～中期病変を生体における侵襲的画像診断法による組織性状診断を用いて診断する、あるいは診断の補助となる手法を模索する事である。

Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV)などの代謝性疾患の問題点として代謝されない物質の細胞内蓄積がある。血管のような管腔臓器においては、血管壁の肥厚による内腔狭小化がびまん性に生じる。主たる血管の評価は冠動脈造影法による狭窄の検出であるが、求心性に内腔狭小が生じた場合は診断が困難である。このような背景から、同様の進行性の冠動脈内腔狭小を呈する移植後冠動脈症においては、血管を断層像として評価できる血管内超音波法 (IVUS) による研究が1990年代後期から米国を中心に多く進められてきた。近年、本邦においてもより微細な血管の構造を観察できる光干渉断層法 (OCT)が臨床応用可能となった。今回、我々はこの OCT を用いて血管性状の組織評価が妥当であるかを検証した。

B. 研究方法

TGCV が疑われる症例と通常の動脈硬化を呈した剖検心に対して OCT を施行する。剖検心は、国立循環器病研究センターに保存されている検体を用いた。すでに診断的病理診断が施行されており、冠状動脈が区域ごとに切断

されているために、各血管のもっとも長い区域を観察対象とした。これらの血管1枝における組織性状のばらつきの検証を行い（長区域に、任意の3部位を選択して短軸を表示する）短軸像において、内膜 (intima)、中膜 (media)、外膜 (adventitia)の3層構造の同定可能と、media+plaque complex における組織性状診断を行った。

(倫理面への配慮)

剖検例に対する研究では、その匿名性はもちろんのこと、生体と変わらない手技による観察を行った。

C. 研究結果

剖検心3例のうち、2例は肉眼においても高度動脈硬化を呈した。いずれの検体も冠状断による幾つかの切片であり冠動脈は幾つかの区域で欠損していた。このため、冠状動脈の評価においては遠位部・中部・近位部においてそれぞれ区域的な評価を行った。しかしながら、内腔を生理食塩水で灌流・充満させる事ですべての標本で約10mm長の観察区域は最低確保する事が可能であった。動脈硬化症例においては血管内の器質化血栓を確認した。通常の動脈硬化性疾患の中では、長軸像及びいずれの短軸像においても内腔は保たれているが血管壁の構造パターンは非動脈硬化部位と全く異なり、3層構造は消失していた。

一方、TGCV が疑われる症例においては、長軸像ではより明らかであるが、中膜弾性板に含まれる黒色帯は遠位部から近位部にかけて辺縁不明瞭ではあるが連続的に確認可能であり、これは側枝の存在部分でもその構築は均一であった。内膜は均一で厚いがこれに関しても血管内の空間的構築にばらつきがなく、通常動脈硬化とはその様相は大きく異なる。また、通常の動脈硬化に見られる粥腫形成は見られなかった。

D. 考察

通常動脈硬化性疾患は、局所的な斑状の動脈硬化の進行により粥腫（プラーク）が形成されるとされる。これは、病理学の大系や従来の冠動脈造影を基盤とした診断法で明らかになった知見であるが、今回の OCT 所見においても、一致する結果が見られた。特に、今回検討した任意の3部位は長軸像にて狭窄を示さない部分であるだけに、sub-clinical な動脈硬化の検出といって過言は無い。一方これらの事を利用したのが、今回の TGCV が疑われる症例に対する OCT である。このように比較する事によって、より明らかに肥厚した内膜の存在と、それが斑状・区域性を持たずにほぼ均一に存在することが OCT 画像で提示された。内腔の凹凸がほとんど無く内腔が保たれていることから、冠動脈造影法では異常所見を検出する事は困難であると思われる。しかしながら、このような OCT 所見は特異的で有り、今後の代謝・蓄積性疾患の診断や病勢診断にこのような手法が有用であることが示唆された。

E. 結論

剖検症例に対し、臨床ツールを用いてこれまで診断法が確立していない難病診断へのアプローチを模索した。内腔と血管壁及びその構造を検討することで、これまでの内腔診断に拠る解剖学的検査法の限界が明らかになった。今回のいわゆる AI (autopsy imaging) の知見を元に、OCT を用いた組織診断などの補完診断が今後臨床に導入されることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
主論文としての報告は無し。

2. 学会発表
無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
予定無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
特記すべき事項なし。