

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等実用化研究事業）
分担研究報告書

中性脂肪蓄積心筋血管症における形態学的異常の評価法の確立
-とくに冠動脈疾患の進展について-

研究分担者 小谷順一 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 特任講師

研究要旨：中性脂肪蓄積心筋血管症 (triglyceride deposit cardiomyovasculopathy: TGCV)の心機能低下には冠動脈の変性のみならず内腔狭小に伴う虚血の担う部分が大きい。一般的な心筋虚血の評価は心筋における局所の虚血の証明をもって行われるが、心筋変性の存在、また介入療法の早期導入を考慮して内腔狭小に至らない状態での直接的な冠動脈の早期のスクリーニング法・病期進展の評価法を確立する事が肝要である。本研究では疾患特異的な構造的特徴の把握のために直達的に光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT)を用いて冠動脈を観察し、汎発性に存在する肥厚した内膜+中膜という特異的所見を得た。これは診断基準を考えるうえできわめて重要な所見と考えられる。

A. 研究目的

TGCV は、中性脂肪の代謝異常により惹起される疾患である。冠状動脈においては、汎発性に変化が見られることが特徴である（びまん性変化）。一方、食事や薬品による介入による臓器および身体機能改善が期待されていることから（早期介入の重要性）、疾患が進行し、血管内腔の狭小化が顕著となる虚血状態に陥る以前に血管の構造変化を捉えることが臨床重要である。以上より直達的に光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT)を用いてその疾患特異的な構造的特徴を検討した。

B. 研究方法

イメージングシステム及び解析：臨床応用を念頭に、現在臨床で使用されてい

る OCT のカテーテルシステム (St. Jude Medical 社 製 ILUMIEN OPTIS™ imaging system) を使用した。取得画像はハードディスクにデジタル保存し、解析は off-line review work station (LightLab imaging/St. Jude Medical)にて行った。

撮像手技：冠状動脈にガイドワイヤーを先行させて冠状動脈の走行を確認した。血管壁の評価を十分に行うために、内腔の虚脱に対してはホルマリン液による加圧灌流を行った。この際に空気・血流停止後に形成された血栓を除去し、十分な視野を確保した。

疾患の表現形が全身にびまん性の変化をもたらすことからすべての冠動脈に汎発性の変化が見られる (homogeneous) との仮説から対象血管内における長軸の

観察と、その中の任意の 3 カ所の短軸像比較、さらに空間的に独立した 3 本の冠動脈の相同性を同様の方法で比較検討する。対照として同性の検体にて同じ観察を行った(Ctl.)。

(倫理面の配慮)

所属機関附属病院臨床研究倫理委員会において承認を得た。

C. 研究結果

主要冠動脈 3 枝にすべてに対し OCT を施行する事ができた。但し、剖検心の保存の状態(冠状断による保存)から大動脈分岐部から近位部の病変の観察が主体であった。回旋枝の 12mm の観察以外は中間部迄の観察が可能であった。右冠動脈は遠位側の後下降枝(#4PD)分岐部の確認が可能であった。

動脈硬化性変化：右冠動脈入口部にかけて右冠尖に石灰化の沈着を認めた。その他いずれの冠動脈内にも斑状の動脈硬化性変化は認められなかった。一方、Ctl. 症例では、いずれの部分も動脈硬化性変化を認めた。

対象血管内における heterogeneity: TGCV においては側枝を含む冠動脈の長軸像と、任意の 3 カ所におけるそれぞれの短軸像は、いずれも homogeneous に肥厚した内膜 + 中膜を認めた。これは側枝にも連続した変化であった。これは通常の動脈硬化性変化とは明らかに異なっている。

病変の空間的 heterogeneity: 3 本の冠動脈の構造的な相同性を比較したところ、TGCV においてはすべての血管の任意の短軸像が同様の変化を示した。すなわち、

非常に均一な変化が冠動脈全体に認められていた。

TGCV 症例における断層像の特徴：輝度の高い外膜・明瞭な弾性板(+中膜)と肥厚した内膜を認める。

D. 考察

代謝異常・蓄積疾患の特徴はその好発臓器はあるものの、全身臓器・組織に未分解物質の蓄積がみられる。今回我々は冠動脈のみを観察部位としたが、その仮説である空間的に homogeneous な変化を OCT 所見として捉える事が出来た。また全体的に肥厚した内膜を認めるものの巣状の動脈硬化性変化に乏しい冠動脈であり、対照症例との違いは著明であった。しかしこれはただ単に、年齢的な違いであった可能性は否定できない(検体は 30 歳代であり対照は 70 歳代)。一方、右冠動脈入口部に見られた石灰化はその場所から大動脈石灰化であるとの評価もできるが若年にしては早い変化であるとも考えられる。

OCT による断層像の評価では、輝度の高い外膜と全体的に肥厚した(内膜・中膜・弾性板)が特徴的であった。斑状の動脈硬化性変化を伴わない内膜 + 中膜肥厚を呈する冠動脈はこの疾患特異的であると言える。今後は、組織性状評価などの情報による変性平滑筋の輝度解析が今後望まれる。このような断層像の生体組織診断に加えて冠動脈全体に広がる同様の変化は、TGCV の診断基準を考えるうえできわめて重要である。また OCT を用いた診断法の確立は疾患スクリーニングのみならず、生体内において繰り返し施

行する事が可能であることから治療介入の効果判定を客観的に評価することが可能であり、今後の臨床応用が期待される。

E. 結論

OCT を用いた TGCV の特異的な形態学的所見を明らかにすることができた。その特徴は、斑状に形成される通常の動脈硬化性変化に拠らない内膜 + 中膜の肥厚で、これは空間的偏在を認めず汎発性に存在する。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし