

論 文 内 容 要 旨

題目 Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a surrogate marker for vulnerable plaques in atherosclerotic patients: a pilot study

(動脈硬化患者における不安定プラークの予測因子としての血清 ICTP)

著者 Shuji Kato, Itsuro Endo, Mitsunori Fujimura, Rika Kuriwaka-Kido, Yuichi Fujinaka, Ken-ichi Aihara, Takashi Iwase, Daisuke Inoue, Masashi Akaike, Masahiro Abe, Toshio Matsumoto  
平成 25 年発行 Atherosclerosis に掲載予定

内容要旨

冠動脈不安定プラークの存在は心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群の原因となるが、その正確な質的診断に用いられる冠動脈内エコー (IVUS) や血管内視鏡などは極めて侵襲的である。一方、冠動脈プラークには I 型コラーゲン及び matrix metalloproteinases (MMP) がともに存在することが知られており、とくに破綻冠動脈プラークを有する患者においては血清 MMP 濃度が上昇していること、活性化された MMP が動脈硬化プラークの不安定化や心血管合併症の原因となることが示唆されている。したがって I 型コラーゲンが MMP により分解されて生じる carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) は、不安定プラークを有する個体ではその血中濃度は増加している可能性がある。そこで本研究で血清 ICTP 濃度が冠動脈不安定プラークのマーカータりえるかを検討した。

対象患者は 2005 年 9 月から 2007 年 9 月まで、高松市民病院にて冠動脈疾患精査目的で待機的に IVUS を施行した成人 63 名 (男 46、女 17、平均年齢 67.6 歳)。ICTP 測定に影響を及ぼす可能性がある腎障害、骨疾患、甲状腺疾患患者は解析から除外した。いずれの症例も 50-75% 狭窄の冠動脈プラークを少なくとも 1 つ以上認め、最も狭窄の強い部位に対して IVUS の解析を行った。同時に高血圧、糖尿病および脂質異常症の有無および HbA1c、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、Lp (a)、高感度 CRP といった心血管リスク因子の評価、そして血清 ICTP 濃度測定を行った。

本検討患者における血清 ICTP 濃度は、age-matched で頸動脈エコー上、動脈

## 様式(8)

硬化病変を認めなかったコントロール群と比して有意に高値であった ( $7.22 \pm 10.10$  vs  $3.17 \pm 1.20$ ,  $p < 0.005$ )。冠動脈プラークにおいて不安定プラークの指標となる Necrotic core (NC) 面積 (%) は最も狭窄の強い部分で 0-38% (平均  $16.1 \pm 8.9$ ) であった。NC 面積率が 10%以上の患者は 40 例で、残りの 23 人が 10%未満であった。この 2 グループ間において、年齢、性別、喫煙歴、高血圧、糖尿病、脂質異常症、HbA1c、TG、LDL-C、HDL-C、Lp(a)、高感度 CRP では有意差を認めなかったが、血清 ICTP は NC 10%以上の群で有意に高値であった ( $8.96 \pm 4.81$  vs  $4.29 \pm 1.12$ ,  $p < 0.04$ )。また、血清 ICTP 濃度と NC 面積 (%) は、ICTP の対数変換前後で有意な正の相関が認められた (それぞれ  $p < 0.03$ ,  $p < 0.02$ )。一方、高感度 CRP と血清 ICTP 濃度には有意な相関は認められなかった。さらに多変量解析において、ICTP のみが独立した NC 面積%の予測因子であった ( $p < 0.05$ )。

以上より心血管リスクを有する患者における血清 ICTP 測定は、非侵襲的な冠動脈不安定プラークのマーカーとして活用できる可能性があると結論づけた。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1175号	氏名	加藤 修司
審査委員	主査 佐田政隆 副査 松久宗英 副査 島袋充生		

題目 Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a surrogate marker for vulnerable plaques in atherosclerotic patients: a pilot study  
(動脈硬化患者における不安定プラークの予測因子としての血清 ICTP)

著者 Shuji Kato, Itsuro Endo, Mitsunori Fujimura, Rika Kuriwaka-Kido, Yuichi Fujinaka, Ken-ichi Aihara, Takashi Iwase, Daisuke Inoue, Masashi Akaike, Masahiro Abe, Toshio Matsumoto  
平成 25 年発行 Atherosclerosis 掲載予定  
(主任教授 松本俊夫)

要旨 冠動脈不安定プラークの存在は心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群の原因となるが、その正確な質的診断に用いられる冠血管内エコー (intravascular ultrasound-virtual histology : IVUS-VH) や血管内視鏡などは侵襲的である。一方、冠動脈プラークには I 型コラーゲン及び matrix metalloproteinase (MMP) がともに存在することが知られており、とくに破綻冠動脈プラークを有する患者においては血清 MMP 濃度が上昇していること、活性化された MMP が動脈硬化プラークの不安定化や心血管合併症の原因となることが示唆されている。したがって不安定プラークを有する患者では I 型コラーゲンが MMP により分解されて生じる carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) の血中濃度が

増加している可能性がある。そこで本研究では、血清 ICTP 濃度が冠動脈不安定プラークのマーカーとなり得るかを検討した。

対象患者は 2005 年 9 月から 2007 年 9 月まで、高松市民病院と徳島大学医学部歯学部附属病院にて冠動脈疾患精査目的で待機的に IVUS を施行した成人 63 例(男 46、女 17、平均年齢 67.6 歳)。ICTP 測定に影響を及ぼす可能性がある腎障害、骨疾患、甲状腺疾患患者は解析から除外した。いずれの症例も 50-75%狭窄の冠動脈プラークを少なくとも 1 つ以上認め、最も狭窄の強い部位に対して IVUS の解析を行った。同時に高血圧、糖尿病および脂質異常症の有無および HbA1c、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、Lp(a)、高感度 CRP といった心血管リスク因子の評価、そして血清 ICTP 濃度測定を行った。

冠動脈プラークにおいて不安定プラークの指標となる necrotic core (NC) 面積 (%) は最も狭窄の強い部分で 0-38% (平均  $16.1 \pm 8.9\%$ ) であった。NC 面積率が 10%以上の患者は 40 例で、残りの 23 人が 10%未満であった。この 2 グループ間において、年齢、性別、喫煙歴、高血圧、糖尿病、脂質異常症、HbA1c、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、Lp(a)、高感度 CRP では有意差を認めなかったが、血清 ICTP は NC 10%以上の群で有意に高値であった ( $8.96 \pm 4.81$  vs  $4.29 \pm 1.12$  ng/ml,  $p < 0.05$ )。また、血清 ICTP 濃度と NC 面積 (%) には、有意な正の相関が認められた。一方、高感度 CRP と血清 ICTP 濃度には有意な相関は認められなかった。さらに多変量解析において、ICTP のみが独立した NC 面積% の予測因子であった ( $p < 0.05$ )。

本検討は、心血管リスクを有する患者における血清 ICTP 値が、非侵襲的な冠動脈不安定プラークのマーカーとして活用できる可能性を示したものであり、学位授与に値するものと判定した。