

カテーテルインターベンション・薬物療法に治療抵抗性の 石灰化結節に起因する急性冠症候群の病態解明研究

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 冠疾患科
片岡 有

(共同研究者)

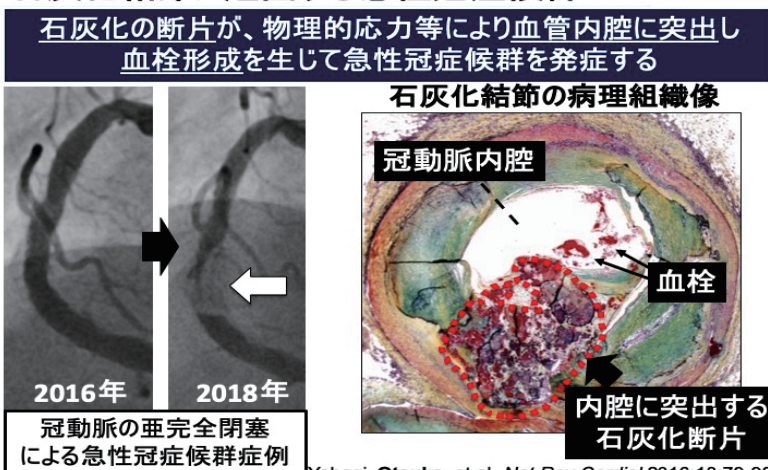
国立循環器病研究センター 心臓血管内科 冠疾患科	北原 慧
近森病院 循環器内科	菅根 裕紀
札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科	西川 諒

はじめに

本邦において患者数が増加傾向にある急性冠症候群は、冠動脈内粥腫破綻に伴う血栓形成が主要な病態として考えられてきた。一方、急性冠症候群の一部の症例では、粥腫破綻とは異なる病態が関与することが報告されてきた。具体的には、石灰化の断片（石灰化結節=Calcified Nodule）が、物理的応力等により血管内腔に突出し血栓形成を生じて急性冠症候群を発症する（図1）。ゆえにその病態や予後を解明し、適切な治療法確立が必要である。

図1

石灰化結節に起因する急性冠症候群



Yahagi, Otsuka, et al. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:79-98.

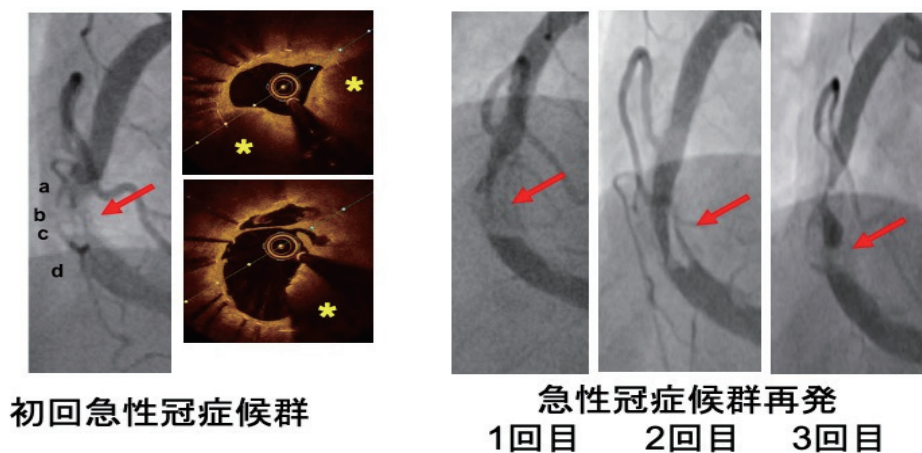
石灰化形成は骨形成因子の関与が報告されてきたが、中性脂肪代謝を制御するアポリポタンパク CIII値が骨形成促進作用を有することが報告されている（*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:1902-10）。具体的には、アポリポタンパク CIIIは、分泌型タンパク質のAngiopoietin-like Protein (ANGPTL3)とともに中性脂肪代謝を制御し、血管内皮の石灰化形成促進機序が推察されている。これらの知見から、本研究は、急性冠症候群発症のトリガーである石灰化結節形成におけるアポリポタンパク CIII・ANGPTL3の意義解明を目的とする。

結 果

ガイドラインに準じたLDL-C低下療法下でも石灰化結節が形成され急性冠症候群再発を繰り返した症例の報告

国立循環器病研究センター 心臓血管内科において経験した石灰化結節に寄与する急性冠症候群の症例報告を行った。本症例は、右冠動脈に石灰化結節が形成され、カテーテルインターベンションならびにガイドラインに準じた脂質管理療法等を行ったが、急性冠症候群の再発を繰り返した症例であった。再発機序としては、ステント内に石灰化結節が突出し冠動脈内の血栓形成を引き起こす特徴が冠動脈内イメージング装置により観察された。従来のLDL-Cを標的とした治療では不十分となる可能性が示唆された症例である (図2) (Nakano, Kataoka, et al. JACC Case Rep. 2020;2:1872-1878)。

図2 **LDL-C低下療法下でも石灰化結節は再発しうる**
冠動脈内腔に突出する石灰化結節を認める (黄色星印)



Nakano, Kataoka, et al. JACC Case Reports 2020;2:1872-8

研究1: LDL-C低下療法下における石灰化結節に起因した急性冠症候群症例の特徴と予後

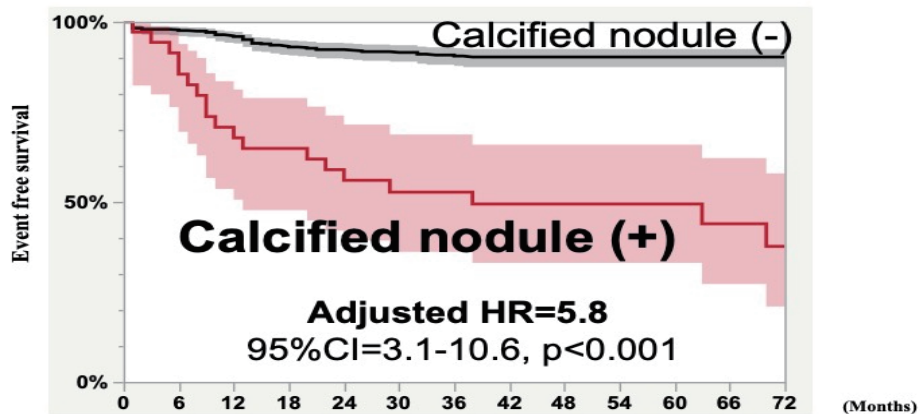
【方法】 国立循環器病研究センター心臓血管内科において、2011年から2018年の期間に入院された急性冠症候群を後ろ向きに解析を行った。石灰化結節は冠動脈内イメージングにより冠動脈内に突出する石灰化組織と定義した。石灰化結節症例と非石灰化結節症例の臨床背景ならびに心血管予後(心臓死・急性冠症候群再発・再血行再建術の施行)を比較した。

【結果】 657例中、35例(5.3%)において石灰化結節を認めた。石灰化結節を有する症例群は、高血圧・慢性腎臓病・維持透析既往を高率に有し、LDL-C値は低値であった。入院後、スタチンやβ遮断薬などのガイドラインにより推奨される薬物治療が行われた。観察期間において、心臓死・急性冠症候群再発・再血行再建術の施行に複合エンドポイントは、石灰化結節症例において高率に発生していた(図3)。更に、急性冠症候群再発ならびに再血行再建術の施行はいずれも石灰化結節症例において有意に高頻度であった(図4)。特に、これらの

図3

Calcified Nodule症例の予後

MACE = 心臓死 + ACS再発 + 再血行再建



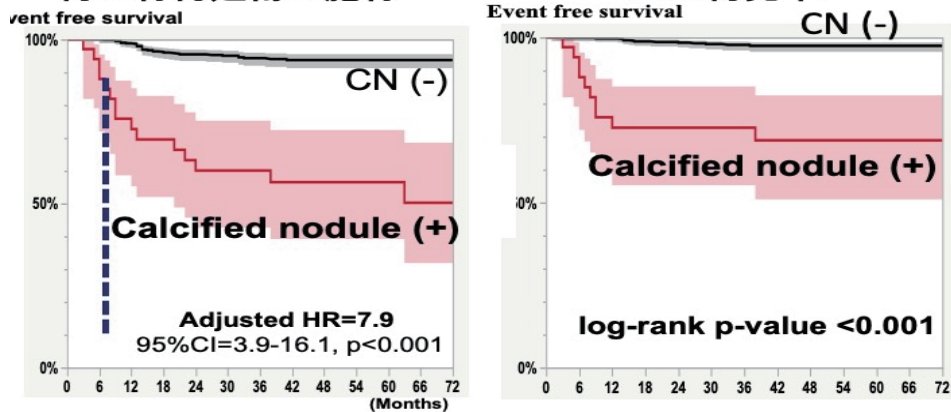
Sugane, Kataoka, et al. *Atherosclerosis* 2021;318:70-5.

図4

Calcified Nodule症例の予後

再狭窄による
再血行再建術の施行

ステント再狭窄による
ACS再発率



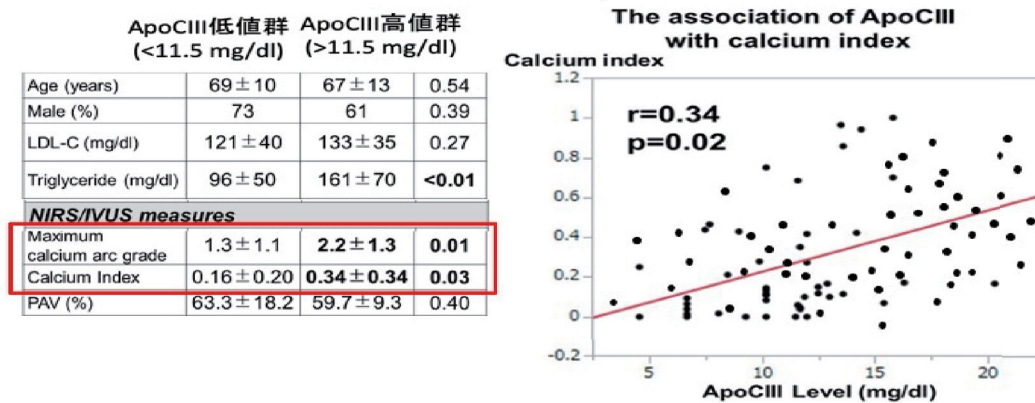
Sugane, Kataoka, et al. *Atherosclerosis* 2021;318:70-5.

イベント発生は急性冠症候群発症から約6ヶ月以内の早期に発生していた。本研究では、石灰化結節症例における再発症例について、冠動脈内イメージングを施行した。再発機序としては、石灰化結節症例最初の約82%は、石灰化結節が冠動脈内腔に再突出し閉塞を引き起こす所見を認めた (Sugane, Kataoka, et al. *Atherosclerosis* 2021;318:70-75)。

研究2: 石灰化結節形成とアポリポタンパクCIII・ANGPTL3の関係解明

[方法] 国立循環器病研究センター心臓血管内科において、2015年から2020年の期間に入院された冠動脈疾患において、石灰化結節評価ならびにアポリポタンパクCIII・ANGPTL3測定を行った128例を解析した。石灰化結節における石灰化角度を基に石灰化スコアを算出した。更に、冠動脈イメージングの際に、アポリポタンパクCIII (RayBiotech, GA, USA)、ANGPTL3 (株式会社免疫生物研究所) を測定した。

図5 **Apolipoprotein CIIIと石灰化形成の関連**



Kitahara, Kataoka, et al. 2020年日本循環器学会総会

【結果】 対象症例のアポリポタンパクCIII値、ANGPTL3値は、それぞれ12.8mg/dl、320.1ng/mlであった。アポリポタンパクCIII値中央値(11.5mg/dl)を基に2群比較を行った。アポリポタンパクCIII値高値群は、年齢・性別・LDL-C値には差を認めなかったが、中性脂肪値が有意に高値であった。更に、血管内超音波装置により測定される石灰化スコアは、アポリポタンパクCIII値高値群において有意に高値であった。アポリポタンパクCIIIと石灰化スコアの間には有意な正の相関を認めた(図5)。一方、ANGPTL3と石灰化の間には有意な相関を認めなかった($r=0.09$, $p=0.87$)。

研究3: アポリポタンパクCIII・ANGPTL3介入による石灰化形成進展抑制効果の検証

【方法】 国立循環器病研究センター心臓血管内科において、2016年より高中性脂肪血症を有する冠動脈疾患における冠動脈石灰化を観察する研究を実施中です(SERIAL研究: 国立循環器病研究センター倫理委員会承認番号M30-077)。登録した症例の中でアポリポタンパクCIII・ANGPTL3を修飾する中性脂肪代謝介入薬剤治療が開始された症例を89例抽出した。現時点で、中性脂肪代謝介入薬剤治療を施行されていない128例と比較を行った。主要評価目的は石灰化結節に起因した冠動脈イベント発症である。

【結果】 平均観察期間11ヶ月において、石灰化結節に起因する冠動脈イベント発症を、それぞれ2例、1例認めた(log-rank $p=0.56$)。今後、更なる症例登録、長期の観察期間での比較を行う予定である。

考 察

本研究では、急性冠症候群の発症原因となる石灰化結節の臨床像が明らかとなった。具体的には、石灰化結節の突出による再発リスクが高率であり、早期に再発を引き起こす特徴を有する。中性脂肪代謝に寄与するアポリポタンパクCIIIが冠動脈石灰化スコアと相関するこ

とから、石灰化結節の形成・進展においてアポリポタンパク CIIIが関与する可能性が示唆された。

アポリポタンパク CIIIの介入による石灰化結節への有効性は不明であり、上記の研究3において検証を進めていく予定である。現在使用可能なPPAR α を修飾する中性脂肪代謝介入薬剤は、アポリポタンパク CIII濃度を約30%以上低下させる強力な作用を有することから、急性冠症候群の発症原因となる石灰化結節の形成・進展予防において有効な可能性も期待される。研究3は、2021年10月1日の時点において、217例を登録しており、今後症例数を増加させてアポリポタンパク CIII介入の効果を明らかにする予定である。

要 約

本研究から以下の成果を得た。

- ・ 石灰化結節は急性冠症候群発症の原因となるだけでなく、カテーテルインターベンションにより石灰化結節を治療しても、早期に石灰化結節が冠動脈内腔に突出して急性冠症候群再発の原因になる。
- ・ 石灰化結節による急性冠症候群再発などのリスクは、非石灰化結節症例に比して有意に高率であり、特に6ヶ月以内の早期に発生する。
- ・ 従来 LDL-C 低下療法下では、石灰化結節に起因する急性冠症候群再発などの予防効果は乏しい。
- ・ 石灰化結節形成において LDL-C 値ではなくアポリポタンパク CIIIが寄与する。

今後、研究3を進め、アポリポタンパク CIII介入による石灰化結節形成・進展予防効果を明らかにする予定である。

文 献

1. **Sugane H, Kataoka Y**, Otsuka F, Nakaoku Y, Nishimura K, Nakano H, Murai K, Honda S, Hosoda H, Matama H, Doi T, Nakashima T, Fujino M, Nakao K, Yoneda S, Tahara Y, Asami Y, Noguchi T, Yasuda S. Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome Attributable to Calcified Nodule. *Atherosclerosis* 318;70-75, 2021.
2. Nakano H, **Kataoka Y**, Otsuka F, Nakashima T, Asami Y, Noguchi T, Yasuda S. Refractory In-stent Restenosis Attributable to Eruptive Calcified Nodule. *JACC Case Rep.* 2;1872-1878, 2020.
3. **Kitahara S, Kataoka Y**, Sugane H, Otsuka F, Asami Y, Noguchi T, Yasuda S. In vivo imaging of vulnerable plaques with intravascular modalities: its advantages and limitations. *Cardiovasc Diagn Ther.* 10;1461-1479, 2020.