

学位番号乙第 2661 号

学位申請者 : い 井      うち 内      あ 亜      み 美

主 論 文 : Association of variance in anatomical elements of myocardial bridge with coronary atherosclerosis

(左冠状動脈前下行枝の粥状硬化病変に与える心筋架橋被覆部の解剖学的環境の影響)

著 者 : Ami Iuchi, Yukio Ishikawa, Yuri Akishima-Fukasawa, Yoshikiyo Akasaka, Toshiharu Ishii

公 表 誌 : Atherosclerosis 227 : 153-158, 2013

論文内容の要旨 :

#### 背景・目的

冠状動脈の走行中にその一部が心筋組織に被覆される解剖学的構造を、心筋架橋(MB)と呼ぶが、心収縮時にはMB自体も収縮し、冠状動脈内腔血流に血行力学的影響を与える。MBはその近位部のLAD内膜に高度な隆起性病変を形成することが知られているが、その解剖学的特性に関しては未だ不明な点が多い。近年、MB下LAD周囲の脂肪組織が心収縮時のMB圧迫を吸収するクッションの役割を果たしているとする説や、血管周囲の脂肪組織より分泌される炎症促進性cytokineやadipokineが局所の動脈硬化の進展に関与しているという仮説が提示されているが、血管周囲脂肪組織とMB下LAD、動脈硬化抑制との関連はいまだ検討されていない。本研究では、形態計測の手法を用いて、MBに関わる解剖学的特性がLADの粥状動脈硬化に与える影響を検討した。

#### 方法

- 1) 検体 : LADにMBを有する180例の剖検心を対象とした。
- 2) 組織標本 : LADを全長にわたり周囲の脂肪組織や心筋組織とともに病理解剖時に切除した。LADを固定後、5mm間隔にて横断し、パラフィン包埋した後に標本とした。加えて、脂肪細胞と線維芽細胞を同定するため抗S-100蛋白抗体と各種collagenに対する抗体を用いた酵素抗体法を施行した。

3) 動脈硬化度および動脈硬化抑制度：MBを有するLADにEVG染色を施行し、全長に渡り動脈硬化度（内膜面積/中膜面積 x100%）を画像解析により計測した。MBの近位1.5cm以内の動脈硬化度の平均とMB下動脈硬化度の平均の比を用い動脈硬化抑制度を算出した。

4) MB下LAD周囲脂肪占有率：各症例において最も厚いMBを有する切片を用い、画像解析装置によりLAD周囲脂肪組織の面積を計測し、MB下LAD周囲組織全体の面積に対する、LAD周囲脂肪組織の面積比率を脂肪占有率と定義した。small(<30%), common(30-60%), large(>60%)の3群に分類した。

5) MB線維化率：Azan-Mallory染色にて青く染色される線維化領域の面積を画像解析装置により測定しMBの線維化の割合を線維化率として定義した。small(<1.0%), common(1.0-10.0%), large(>10.0%)の3群に分類した。

## 結果

1) MBと血管周囲腔の病理組織学的構造：MB心筋の線維化は136例(75.6%)において認められた。これらの線維化部では免疫組織染色においてI型collagenに強陽性を示した。MB下血管周囲腔の脂肪組織は全例において認められ、S-100蛋白はMB下LAD周囲脂肪組織、心外膜脂肪組織の双方において陽性を示した。

2) MB部における動脈硬化度：MB近位部における動脈硬化度は $1.72 \pm 1.04$ であり、MB下では $0.83 \pm 0.47$ 、MB遠位部では $0.93 \pm 0.51$ であった。MB下の動脈硬化度はMB近位部と比較して優位に低かった( $p = 0.00001$ )。MBの開始位置と動脈硬化度の間には明らかな関係はみられなかった。

3) 動脈硬化抑制度：動脈硬化抑制度はMBの開始位置との関連は見られなかったが、MBの長さに応じて有意に増加を示した( $p = 0.0016$ )。さらに、動脈硬化抑制度はMBの厚さに応じて増加を示した( $p = 0.0013$ )。

4) LAD周囲脂肪占有率、MB線維化率と動脈硬化抑制度との関係：脂肪占有率の平均値は $43.5 \pm 13.2\%$  (range 3.2-83.1%)であり、small群、common群、large群の3群の間において、動脈硬化抑制度に有意な違いは認められなかった。同様に、MB線維化率と動脈硬化抑制度との間にも有意な違いは認められなかった。

5) 多変量解析：緒変数のうち、MBの長さ、MBの厚さの2つの変数のみが動脈硬化抑制度に影響を及ぼす因子であった。

## 考察

MBの解剖学的特性およびMB下LAD周囲の解剖学的環境と冠動脈粥状硬化との関連性につき検討した。統計解析の結果、MBの線維化率およびMB下LAD周囲の脂肪占有率は動脈硬化抑制率に影響を与えておらず、MBの長さ、MBの厚さのみが動脈硬化抑制率に関与する独立した因子であることが分かった。過去の報告と同様に、MB下LADの動脈硬化度はMB近位よりも有意に低かった。MB近位部では低ずり応力により動脈内膜への脂質の輸送が促進され、動脈硬化度の増加をきたし、その反対に、MB下LADでは高ずり応力負荷により動脈硬化は抑制されると考えられる。MBの線維化は収縮期のLAD圧迫の強さに影響を与えるとの報告もあるが、本研究ではMBの線維化率と動脈硬化抑制率との間に優位な関連は認められなかった。また近年、冠動脈周囲の脂肪組織に由来するadipokineが局所の動脈硬化の進展に影響を与えるとする説や、収縮期のLAD圧迫に対するクッションの役割をはたし動脈硬化を抑制するとする説が提唱されているが、MB下LAD周囲脂肪占有率と動脈硬化抑制率との間に有意な関連は認められなかった。今回の形態学的解析より、MBの長さ、MBの厚さのみがLAD内膜病変進展へ関与していることが示された。

## 1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2661 号	氏 名	井 内 亜 美
論文審査担当者	主 査	高 橋 啓
	副 査	盛 田 俊 介
	副 査	東 丸 貴 信
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	杉 薫
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>冠状動脈の走行中にその一部が心筋組織に被覆される解剖学的構造を心筋架橋 (MB) と呼ぶ。心収縮時には MB 自体も収縮し冠状動脈の血行動態に影響を与え、MB 部では動脈硬化が抑制される一方、MB 近位部では粥状動脈硬化症が進展することが知られている。近年、MB 下冠状動脈周囲脂肪組織が心収縮時の MB 圧迫を吸収するクッションの役割を果たすとする説や血管周囲の脂肪組織から分泌される炎症性 cytokine や adipokine が局所の動脈硬化の進展に関与するなど、MB 下を走行する冠状動脈周囲の解剖学的環境要因と動脈硬化症との関連についての報告がなされるようになってきた。しかし、いまだ明らかにされていない点も多く残されており、本論文はこの課題を解明することを目的となされた、初めての病理組織学的解析報告である。</p> <p>冠状動脈疾患や虚血性心疾患を有さず、MB を認めた 180 剖検心の左冠状動脈前下行枝 (LAD) を検索対象として LAD 全長にわたる標本作製し、①MB の長さ、②MB の厚さ、③MB の開始部位、④MB 下冠状動脈周囲脂肪、⑤MB 部の心筋線維化について検索し、MB 前後各部位における動脈硬化度、動脈硬化抑制度を比較検討した。その結果、動脈硬化度は、MB 近位部と比較して MB 部で有意に低下していた。MB の開始位置と動脈硬化度の間に明らかな関連は認められなかった。次に、動脈硬化抑制度は、MB の長さ、厚さと有意に相関した。一方、MB の開始位置について明らかな関連はなかった。MB 下動脈周囲脂肪組織は全例で、MB 心筋線維化は 76% の症例で観察されたが、脂肪占有程度ならびに MB 線維化程度と動脈硬化抑制度との間に有意差は見いだせなかった。多変量解析の結果、MB の長さ、MB の厚さの 2 つの変数が動脈硬化抑制度に影響を与える因子であった。本研究により、MB 下冠状動脈における動脈硬化抑制効果は MB の線維化や MB 下冠状動脈周囲脂肪の量には影響されず、MB の長さ、厚さのみが動脈硬化を抑制する因子となることが明らかにされた。</p> <p>公開審査は、平成 25 年 12 月 24 日 (火) 午後 2 時から、第 2 セミナー室 (医学部 3 号館 2 階) において主査及び副査計 4 名 (1 名は書類審査) の出席のもと開催された。申請者の井内氏によるスライドを用いた論文内容説明が行われた後、質疑応答が行われ、申請者はすべての質問に的確に回答していた。概要は以下の通りである。</p> <p>本研究意義についての質問に対し、心血管疾患を有することなく他疾患にて死亡した、いわば加齢という生理</p>		

的範囲内の変化を呈する冠状動脈について、MB 部に焦点をあて、「MB 下の動脈硬化抑制にはいかなる因子が関与するか」を検討したものである。本研究により得られた知見は、冠状動脈に有意病変を有する患者の MB 部変化を考える際に貴重な基礎的データとなるとの説明があった。次に、これまでの報告結果と反して MB 下冠状動脈周囲脂肪の存在や MB 部線維化が動脈硬化抑制と関連しなかった点に関し、解析方法の差(既報告は画像診断的解析に対し本研究は初めての病理形態的解析)や検索対象の差(冠状動脈有意病変や虚血性心疾患の有無)に起因する可能性を示した。一方、審査員から説明を求められた MB 近位部における病理変化についても、粥状動脈硬化が促進される機序を含め明快に回答した。

本論文は、MB 下の冠状動脈硬化抑制因子について動脈周囲の解剖学的環境を含め解析した、初めての病理組織学的研究報告であり、今後、虚血性心疾患や冠状動脈有意狭窄病変を有する症例の MB 部変化との比較検討を進め MB の存在意義をより深く理解することにより、冠疾患治療・予防法確立へと発展しうる研究であるとの点で審査員全員意見の一致をみ、学位に値する論文であると結論した。

