

冠動脈疾患責任病変部における石灰化の意義

Calcification in Culprit Lesions of Coronary Artery Disease

和田 篤
山中 修
山上伸一郎
林 克尚
中山理一郎
加納 達二*

Atsushi WADA, MD
Osamu YAMANAKA, MD
Shinichiro YAMAGAMI, MD
Yoshitaka HAYASHI, MD
Riichiro NAKAYAMA, MD
Tatsuji KANO, MD, FJCC*

Abstract

Coronary calcification, a type of coronary atherosclerosis, has recently been closely examined in clinical cardiology because its presence may influence the selection of interventional therapy. In addition, plaque instability is one of the most important factors in the mechanism of acute coronary syndrome, and calcium deposit is frequently detected in advanced lesions. However, little is known about the clinical significance of coronary calcification. The incidence of calcium deposits was investigated in the culprit lesions (culprit coronary calcification) of patients with serious coronary artery disease to discover any cardioprotective effect.

Initial coronary angiography was performed in 179 consecutive patients with acute myocardial infarction with Q wave on electrocardiography (AMI group; male 139, female 40, mean age 60.2 ± 10 yr) and in 119 consecutive patients with stable effort angina pectoris (SAP group; male 78, female 41, mean age 63.8 ± 8 yr) for which balloon plasty or bypass surgery was necessary from 1990 to 1997. Culprit coronary calcification was defined positive if the calcification deposit was present cinefluoroscopically within 5 mm from the culprit point. The culprit point was defined as the narrowest point after successful intracoronary thrombolytic therapy or the latest point to be dilated during a balloon inflation in direct or rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty in the AMI group, and the narrowest point of the culprit lesion in the SAP group.

There was no statistical difference in clinical background between the 2 groups other than male dominance in the AMI group and high incidence of family history of ischemic heart disease in the SAP group ($p < 0.05$). Culprit coronary calcification in patients over 50 years old was less frequently positive in the AMI group than the SAP group (26% vs 66%, $p < 0.005$, respectively). In younger patients under 50 years old, the incidence of culprit coronary calcification was low (14-15%) in both groups. Culprit coronary calcification was frequently positive in the right or the left anterior descending coronary artery in the SAP group ($p < 0.005$). There was no incidental sex difference of culprit coronary calcification.

This comparison suggests that if a plaque contains cinefluoroscopically visible calcification, it may be regarded as less vulnerable or having a history of chronic process of atherosclerosis which results in protecting plaque rupture.

J Cardiol 2000; 35(1): 27-32

Key Words

■ Coronary artery disease (coronary calcification) ■ Myocardial infarction, pathophysiology
■ Angina pectoris ■ Ischemia ■ Angiography

国際親善総合病院 循環器内科: 〒245-0006 横浜市泉区西が岡1-28-1; *順天堂大学医学部附属浦安病院 内科, 千葉
Department of Cardiology, International Goodwill Hospital, Yokohama; * Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Urayasu Hospital, Chiba

Address for reprints: YAMANAKA O, MD, Department of Cardiology, International Goodwill Hospital, Nishigaoka 1-28-1, Izumi-ku Yokohama 245-0006

Manuscript received May 10, 1999; revised August 20, 1999; accepted September 13, 1999

はじめに

虚血性心疾患と冠動脈の石灰化との相関関係は密であることはすでに周知の事実で^{1,2)}、石灰化を有する患者では冠血管事故のリスクが高くなるとされている³⁾。しかしながら、この関係を病理学的にみると、石灰化を伴う病変はいわゆるハードプラークであり、プラーク破綻として発症するような急性冠症候群には陥る可能性が少ないともいわれている⁴⁻⁶⁾。つまり石灰化は虚血性心疾患においては、むしろプラーク保護や安定化の兆候である可能性も示唆される。

今回、重症虚血性心疾患における石灰化が、責任病変の安定化と保護的な役割を果たしているのかどうかを検証する目的で、急性心筋梗塞と労作性安定狭心症の2群間での責任病変当該部における site by site の石灰化一致率を比較検討した。

対象と方法

1. 対象

1990-1997年の7年間に初回の急性心筋梗塞にて緊急冠動脈造影が行われた40-79歳までの、心電図上Q波を伴った連続179例(心筋梗塞群; 男性139例, 女性40例, 平均年齢60.2±10歳)と、労作性安定狭心症のため初回の待機的血行再建術(経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術)が行われた119例(狭心症群; 男性78例, 女性41例, 平均年齢63.8±8歳)を今回の重症虚血性心疾患の対象とした。不安定狭心症と非Q波梗塞については対象外とした。心筋梗塞群と狭心症群とも心筋虚血の責任血管は、心電図, 心エコー図法, 血管造影所見から同定した。責任病変点については、心筋梗塞群においては緊急血栓溶解術後または緊急経皮的冠動脈形成術中のバルーン拡張開始時での最狭窄点とし、狭心症群においては血管造影上の最狭窄点とした。シネフィルム上責任病変点から実距離で±5mm以内に石灰化を認めるものを病変部と石灰化の一致と定義し、年齢別, 主要枝別, 男女別に比較検討した。

2. 方法

撮影機種にはSHIMAZDU製Cardiomax, image intensifier 8inch, ARRITECHNO製35mmカメラ, FUJI製シネフィルム25frames/secを使用し, X線条件は通常の

Table 1 Comparison of clinical backgrounds between patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris

	AMI group	SAP group	p value
Number of patients	179	119	
Male	139(78)	78(66)	<0.05
Age (yr, mean±SD)	60.2±10	63.8±8	NS
Coronary risk factors			
Hyperlipidemia	88(49)	71(60)	NS
Hypertension	87(49)	66(55)	NS
Diabetes mellitus	76(42)	47(40)	NS
Current smoker	101(56)	58(49)	NS
Obesity	54(30)	50(42)	NS
Family history	27(15)	30(25)	<0.05

(): %

AMI=acute myocardial infarction; SAP=stable angina pectoris.

シネアンギオグラフィーと同じく630mA, 65kV, 6.3msecと340mA, 100kV, 6.3msecの間で自動制御した。Source image-intensifier distanceは90cmとした。撮影は右前斜位30°, 左前斜位60°, 左前斜位頭方の3方向を基本とし, 記録されたフィルムはELK製CAP-35Bシネプロジェクターで投影し, 石灰化の有無を判定した。石灰化の判定が困難なときにはズームを使用した。

統計解析には χ^2 検定, *t*検定を使用し, $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

患者背景として両群間にて年齢, 高脂血症, 高血圧, 糖尿病, 喫煙, 肥満の比率に差はみられず, 心筋梗塞群に男性の比率が高く, 狭心症群には虚血性心疾患の家族歴が多かった(**Table 1**)。

責任病変部位と冠動脈石灰化の一致率は, 心筋梗塞群では26%に対し狭心症群では66%であり, 狭心症群では高率に責任病変部を含む周辺に石灰化を有していた($p < 0.005$; **Table 2**)。

この石灰化を各年齢層別に検討すると, 40歳代では同頻度で比較的低率(心筋梗塞群15%, 狭心症群14%, 有意差なし)であった。両群とも加齢に従って率は上昇するものの, 50歳以上では各年齢層とも狭心症群のほうが石灰化一致率が有意に高かった(50歳代23%:61%, 60歳代31%:69%, 70歳代29%:76%, いずれも $p < 0.005$; **Table 2**)。

Table 2 Incidence of coronary calcification at the culprit lesion

Age	AMI group	SAP group	p value
Forties (n=41)	15% (5/34)	14% (1/7)	NS
Fifties (n=68)	23% (9/40)	61% (17/28)	<0.005
Sixties (n=122)	31% (22/71)	69% (35/51)	<0.005
Seventies (n=67)	29% (10/34)	76% (25/33)	<0.005
Total (n=298)	26% (46/179)	66% (78/119)	<0.005

Abbreviations as in Table 1.

Table 3 Incidence of coronary calcification at the culprit lesion in each main coronary artery

	AMI group	SAP group	p value
RCA (n=67)	12% (6/50)	59% (10/17)	<0.005
LAD (n=170)	37% (35/94)	67% (51/76)	<0.005
LCX (n=29)	17% (3/18)	27% (3/11)	NS

RCA=right coronary artery; LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex artery. Other abbreviations as in Table 1.

各主要枝別に検討すると、右冠動脈、左前下行枝において石灰化一致率は狭心症群のほうが心筋梗塞群より有意に高率であった(右冠動脈12%:59%, 左前下行枝37%:67%, $p < 0.005$; **Table 3**)。

男女別の両群では病変と石灰化の一致率に性差は認められなかった(**Table 4**)。

考 案

冠動脈石灰化については心臓透視法、コンピュータ断層撮影(computed tomography: CT)法、ヘリカルCT法、電子ビームCT法、さらに究極的には血管内エコー法とその診断方法の精度の向上につれて、また一方では急性冠動脈症候群の概念、ロータブレーターなどのインターベンションの新しいデバイスの出現に伴い、この数年で劇的なほどに注目されつつある。石灰化について概略的に理解するためにこれまでの報告を統括すると、1)冠動脈の石灰化の原因は、通常は加齢やハイリスクによってもたらされる粥状硬化性²⁾で、特殊な原因としては川崎病⁷⁾などの炎症性変化として発生するものである。いずれにしても正常冠動脈には生じえない現象である。2)透視法における石灰化は冠動脈造影上の有意狭窄と感度56⁸⁾-79%⁹⁾、特異度

Table 4 Sex comparison of coronary calcification at the culprit lesion

	AMI group	SAP group	p value
Male (n=217)	21% (29/139)	60% (47/78)	<0.005
Female (n=81)	38% (15/40)	76% (31/41)	<0.005
p value	NS	NS	

Abbreviations as in Table 1.

52¹⁰⁾-95%⁸⁾の相関性を有する¹¹⁾。3)石灰化の有無は無症候性高リスク患者において冠動脈イベント(狭心症、心筋梗塞、冠血行再建術、冠動脈死を含んで)の独立した予測因子である^{3,12)}。4)しかし、我が国男性についてみると、無症候性患者において冠動脈死と冠動脈石灰化との関連性を証明されていない¹³⁾。

すなわち、通常石灰化は冠動脈硬化の一表現型として出現するために、有意狭窄病変のスクリーニング法として使用することは可能ではあるが、もう一步進んで致死冠血管事故の予測因子となりうるか否かについては、いまだ結論が得られていないのが現状である。さらに急性冠症候群に注目してみた場合、石灰化の意義はさらに曖昧なものとなる。石灰化はこれまで粥状冠動脈硬化病巣における受動的なCaの吸着または沈着と考えられてきた¹⁴⁾が、近年の基礎的研究ではむしろそれは骨形成に類似したメカニズムを持ち、局所における系統的かつ能動的な動脈硬化形成の一機序として発生するものとみなされつつある¹⁵⁻¹⁷⁾。有意の限局性冠動脈狭窄のある領域には、常に石灰化が認められるが²⁾、その石灰化プラークそのものが破綻するか否かについてはまだ結論が得られていない。石灰化が存在するゆえにハードプラークであり、破綻の可能性が少ないという説⁹⁾、一方では石灰化は軽度から中等度狭窄に伴うプラークに検出されることがあり、このようなプラークのほうが破裂を誘発されやすいという考え¹⁸⁾、またDemerら¹⁹⁾は石灰化を有するハードプラークは隣接するソフトプラークとの異なる物理的特性を持つゆえに、その境界部においての易破綻の可能性を想定している。

今回の検討では、安定狭心症群においては急性心筋梗塞群に比べ、責任病変部において石灰沈着が高い傾向にあった(66% vs 26%)。さらには安定狭心症においては年齢とともに責任病変での石灰化率が高くなっ

ていた。またこれらの傾向には性差を伴うことはなかった。以上の結果より、安定狭心症においては責任病巣部においてプラークの安定化など何らかの保護的機序が慢性反復性に働いているために石灰化が次第に蓄積し¹⁵⁻¹⁷⁾、一方、前駆症状の乏しい、いわゆる突然発症の急性心筋梗塞群、とくに粥腫破綻に端を発するタイプでは、そのような慢性的動脈硬化メカニズムは働いていないことが想定される。

本研究の問題点としては、方法としてシネフィルムすなわち透視法を使用したことが挙げられよう。本来、石灰化を論じるのであれば、侵襲的ではあるが血管内エコー法がはるかに優れた感度を有し^{2,20)}、粥腫の性状などの情報量も多いことはいままでもない。また、非侵襲的な方法ならば電子ビームCTのほうが冠石灰化については高解像力があり^{21,22)}、使用可能な施設であれば今後検討されてしかるべきである。心臓透視法は石灰化の検出にオペレーターあるいは判定者の技術と経験、撮影方向の数、患者の体格などの影響を受け、また、脊椎や弁輪などの解剖学的構造物との重なりなどによりばらつきが生じる可能性は否定できない。今回の検討では可能な限り同一の条件で撮影し、病変部位と石灰化の位置関係が最も明らかとなる方向で計測を行った。また石灰化が淡くて判定困難な際には、プロジェクターのズームを用いて拡大下に動的に観察し、可能な限り微小なものでも拾い上げるように努めた。

今回の研究では不安定狭心症と非Q波梗塞は対象外とした。急性冠症候群の発生機序は単一ではなく、そ

の最も劇的な表現型は突然死で、つぎに突然発症のQ波梗塞であろう。今回の研究目的は虚血性心疾患の中でも慢性安定狭心症と急性発症との石灰化に注目した対比であり、不安定狭心症と非Q波梗塞を除外することにより、その結果は両極のものとして表されていると考えられる。

最後の問題点は、責任病変部位から±5mm以内に石灰化があるものを病変と石灰化の一致とした点である。動脈硬化巣は本来、病変の程度差こそあれ、連続性を有して出現し、石灰化はその中に点状散在性に出現しうるものである。今回の検討では責任病変点から±5mm以内の石灰化を関連ありと仮定したが、その妥当性については現時点では明確に示すことは困難である。今後、今回の検討と同じ目的で石灰化を論じるならば、血管内エコー法を併用して、ソフト、ハードプラークの割合、石灰化の深さと広がりなど、動脈硬化責任病巣においてのさらに詳細な検討を加える必要がある。

結 論

冠動脈石灰化が責任病変の安定保護的な役割を果たしているかどうかを検証する目的で、急性心筋梗塞と労作性安定狭心症の2群間で責任病変部と石灰化の一致率を検討した。狭心症群のほうが心筋梗塞群に比べ有意に石灰化一致率が高く、石灰化がプラークに対し安定保護的な作用をしている可能性が示唆された。以上において性差は認めなかった。

要 約

冠動脈の石灰化を伴う患者では冠血管における事故のリスクが高くなることが知られているが、重症虚血性心疾患に注目した責任病変と石灰化とのsite by siteの関係についての報告は少なく、石灰化が責任病変の安定化と保護的な役割をしているか否かなど不明な点が多い。今回、急性心筋梗塞と労作性安定狭心症において責任病変と石灰化の関係を比較検討した。

1990-1997年の7年間に初回急性心筋梗塞にて緊急冠動脈造影を行った40-79歳までの連続179例(心筋梗塞群; 男性139例, 女性40例, 平均年齢60.2±10歳)と、労作安定狭心症のため初回の待機的血行再建術(経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術)が行われた119例(狭心症群; 男性78例, 女性41例, 平均年齢63.8±8歳)を対象とした。心電図, 心エコー図法, 血管造影所見から責任血管を同定, 心筋梗塞群においては緊急血栓溶解術後または経皮的冠動脈形成術中バルーン拡張開始時での最狭窄部位を, 狭心症群においては血管造影上の最狭窄部位から責任病変部位を決定し, 今回の検討ではその±5mm以内に石灰化をシネフィルム上で認めるものを病変部と石灰化

の一致と定義し、年齢別、主要枝別、男女別に比較検討した。

責任病変部位での石灰化の検出率は、心筋梗塞群に比べ狭心症群のほうが一致率が高かった(心筋梗塞群: 狭心症群 = 26%: 66%, $p < 0.005$)。各年齢層別に検討すると40歳代では同頻度(15%: 14%)であったが、50歳以上では狭心症群のほうが石灰化一致率が高かった(50歳代23%: 61%, 60歳代31%: 69%, 70歳代29%: 76%, いずれも $p < 0.005$)。各主要枝別に検討すると、右冠動脈, 左前下行枝において石灰化一致率は、狭心症群のほうが心筋梗塞群より有意に高率であった(右冠動脈12%: 59%, 左前下行枝37%: 67%, $p < 0.005$)。以上において性差は認められなかった。

心筋梗塞群と狭心症群の2群間での責任病変部における site by site の石灰化一致率を比較検討した。突然発症の急性心筋梗塞群では、慢性的動脈硬化の表現ともいえる石灰化は責任病変部で少なく、これに対し安定狭心症においては高率に石灰化が存在し、責任病変部プラークがハードな場合慢性に安定しており、破綻から保護されている可能性が示唆された。

J Cardiol 2000; 35(1): 27-32

文 献

- 1) Oliver MF, Morley P, Samuel E, Young GB, Kapur PL: Detection of coronary artery calcification during life. *Lancet* 1964; **1**: 891-895
- 2) Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberg JA: Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: A quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 1118-1126
- 3) Detrano RC, Wong ND, Tang W, French WJ, Georgiou D, Young E, Brezden OS, Doherty TM, Narahara KA, Brundage BH: Prognostic significance of cardiac cinefluoroscopy for coronary calcific deposits in asymptomatic high risk subjects. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: 354-358
- 4) Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, Schoen FJ: Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1991; **83**: 1764-1770
- 5) Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT: Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993; **87**: 1179-1187
- 6) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, Ditrano CJ, Leon MB: Patterns of calcification in coronary artery disease: A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 1995; **91**: 1959-1965
- 7) 池田和男, 佐藤範宏, 佐藤泰彦, 津田哲哉: 胸部X線冠動脈石灰化像を呈したMCLSの3例. *臨小児医* 1986; **34**: 63-69
- 8) Bartel AG, Chen JT, Peter RH, Behar VS, Kong Y, Lester RG: The significance of coronary calcification detected by fluoroscopy: A report of 360 patients. *Circulation* 1974; **49**: 1247-1253
- 9) Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P, Bourassa MG: Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: A multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography, and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984; **4**: 8-16
- 10) Aldrich RF, Brensike JF, Battaglini JW, Richardson JM, Loh IK, Stone NJ, Passamani ER, Ackerstein H, Seninger R, Borer JS, Levy RI, Epstein SE: Coronary calcifications in the detection of coronary artery disease and comparison with electrocardiographic exercise testing: Results from the National Heart, Lung, and Blood Institute's type II coronary intervention study. *Circulation* 1979; **59**: 1113-1124
- 11) Detrano R, Froelicher V: A logical approach to screening for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 846-852
- 12) Puentes G, Detrano R, Tang W, Wong N, French W, Narahara K, Brundage B, Baksheshi H: Estimation of coronary calcium mass using electron beam computed tomography: A promising approach for predicting coronary events? *Circulation* 1995; **92**(Suppl I): I-313 (abstr)
- 13) Naito S, Takasu J, Aoyagi Y, Morooka N, Watanabe S, Masuda Y, Inagaki Y: Progression to ischemic heart disease in subjects with coronary calcification as evaluated by computed tomography. *J Cardiol* 1990; **20**: 249-258 (in Jpn with Eng abstr)
- 14) Stary HC: The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first fourth years of life. *Eur Heart J* 1990; **11**(Suppl E): 3-19
- 15) Doherty TM, Detrano RC: Coronary arterial calcification as an active process: A new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int* 1994; **54**: 224-230
- 16) Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL: Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; **91**: 1800-1809
- 17) Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT: Diffuse calcification in human coronary arteries: Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 1994; **94**: 1597-1604
- 18) Fuster V: Lewis A. Connor Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; **90**: 2126-2146; Erratum. *Circulation* 1995; **91**: 256
- 19) Demer LL, Watson KE, Bostrom K: Mechanism of calcification in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 1994; **4**:

45-49

- 20) Friedrich GJ, Moes NY, Muhlberger VA, Gabl C, Mikuz G, Hausmann D, Fitzgerald PJ, Yock PG: Detection of intraluminal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am Heart J* 1994; **128**: 435-441
- 21) Tanenbaum SR, Kondos GT, Veselik KE, Prendergast MR, Brundage BH, Chomka EV: Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 870-872
- 22) Breen JB, Sheedy PF II, Schwartz RS, Stanson AW, Kaufmann RB, Moll PP, Rumberger JA: Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease. *Radiology* 1992; **185**: 435-439