

背景：

動脈硬化症の発症・進展、血管の石灰化は、骨・軟部組織における生理的な石灰化過程と多くの共通点を有し、能動的なプロセスと考えられています。血管石灰化の調節因子は多く、複雑ですが、近年2種類のサイトカインである RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) と OPG (osteoprotegerin) が注目されています。RANKL は骨芽細胞 (骨形成に関与) で産生され、破骨細胞 (骨吸収) の分化を誘導し、動脈硬化症の発症と進展、血管の石灰化を促進します。一方、OPG は RANKL と RANKL の受容体である RANK の結合を阻害し、血管の石灰化を抑制します。冠動脈疾患 (CAD: coronary artery disease) 患者において、血清 OPG 値は冠動脈 CT を用いた検討で、冠動脈病変の石灰化と有意に相関し、予後規定因子になることが報告されています。また、血清 OPG は早期頸動脈硬化症と関連しているとの報告がありますが、その機序は不明です。頸動脈エコーにおける carotid intima-media thickness (CIMT) 所見は、健常者や CAD 患者において、頸動脈硬化症や冠動脈硬化症の程度と相関し、心血管系イベントの予後規定因子となることが報告されています。また、asymmetric dimethylarginine (ADMA) は、L-arginine に拮抗することにより、NO の産生を阻害し、内因性の血管内皮機能障害の指標と考えられ、CAD 患者や慢性心不全患者の予後予測因子となることが報告されています。本研究の目的は、CAD 患者において、血清 OPG 値が早期頸動脈硬化症と関連しているかどうかを検討し、その機序を明らかにすることです。

対象と方法：

対象は、日本医科大学多摩永山病院内科外来に通院中の CAD 患者 114 例 (男性 89 例、女性 25 例、平均年齢 68.7 ± 10.3 歳) です。CAD 患者とは、全例に冠動脈造影が施行され、主要冠動脈の少なくとも 1 枝以上に高度狭窄病変を有する安定した症例です。全例脂質異常症を有し、2 型糖尿病 (耐糖能異常を含む) または高血圧症を合併しています。一方、急性炎症、膠原病、悪性腫瘍、腎機能障害 (血清 Cr が 2.0 mg/dl 以上) を有する症例や、急性冠症候群、心不全の急性増悪患者は対象より除外しました。臨床背景、血清 OPG、ADMA 値、炎症反応の指標として高感度 CRP、腎機能の指標として、推算糸球体濾過値 (eGFR) 等の血液生化学検査、薬物療法、心機能の指標として、LVEF (left ventricular ejection fraction) 等を検討し、また頸動脈硬化症の指標として mean CIMT (mCIMT) を測定し、早期頸動脈硬化症を $mCIMT > 1.0 \text{ mm}$ と定義しました。同時に冠動脈造影所見より病変枝数、Gensini score (冠動脈硬化症の程度と範囲を評価する方法) を算定し、冠動脈硬化症の指標としました。臨床背景、血液生化学検査所見等と、mCIMT との関連を重回帰分析にて検討、また早期頸動脈硬化症 ($mCIMT > 1.0 \text{ mm}$) に寄与する因子については、多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討しました。

結果：

1) CAD 患者において、早期頸動脈硬化症は、予想に反し、わずか 33 例 (28.9%) のみに認めました。2) 早期頸動脈硬化症を有する症例の血清 OPG, ADMA, 高感度 CRP 値は、早期頸動脈硬化症の無い群に比べて、有意に高値で、一方、eGFR は有意に低値でした (それぞれ、 $p < 0.05$)。3) 血清 OPG 値は血中 ADMA 値および mCIMT (OPG: $r = 0.191$, $p = 0.046$, ADMA: $r = 0.319$, $p = 0.001$) と有意な正の相関関係を認めました。4) 血清 OPG 値と冠動脈硬化症の程度と範囲の指標である病変枝数と Gensini スコアには有意な相関関係は認めませんでした。5) 重回帰分析を用いると、血清 OPG、ADMA 値は、mCIMT (OPG: $\beta = 0.254$, $p = 0.022$, ADMA: $\beta = 0.250$, $p = 0.028$) と有意な相関関係を認めました。6) ROC(receiver operating characteristic) 曲線より求めた、早期頸動脈硬化症の予測因子としての血清 OPG の至適カットオフ値は 100 pmol/L でした。多変量ロジスティック回帰分析を用いると、血清 OPG 値が 100 pmol/L 以上は独立した早期頸動脈硬化症の予測因子でした (Odd ratio 2.98、95% confidence interval 1.22-7.27, $p = 0.017$)。

考察：

本研究は、CAD 患者において、骨代謝に関与する OPG が早期頸動脈硬化症の予測因子として有用であること、その機序に ADMA (血管内皮障害) が関与している可能性を初めて報告しました。また、CAD 患者において、早期頸動脈硬化症の頻度は低率で、血清 OPG 値と冠動脈病変の程度・範囲とは相関関係を認めませんでした。これは、監察医務院の剖検報告 (冠動脈と頸動脈の動脈硬化症の程度は必ずしも一致しない症例が多い) と一致し、両者の動脈硬化症の発症と進展には異なる機序が示唆されました。

以上より、本研究において、我々は、CAD 患者において、血清 OPG が早期頸動脈硬化症の予測因子として有用であること、その機序として血管内皮障害が関与している可能性を初めて報告した点において本研究は重要であると考えます。

結論：

冠動脈疾患患者において、早期頸動脈硬化症の頻度は低率でした。OPG は、骨代謝、動脈硬化症、血管の石灰化に深く関与しているサイトカインですが、OPG は動脈硬化発症の早期より関与し、むしろ早期頸動脈硬化症の予測因子として有用であることが示され、その機序として血管内皮障害が関与している可能性が示唆されました。