

冠動脈硬化性病變の性差：冠動脈造影と血管内エコー法による検討

Sex Differences in Coronary Atherosclerosis: Coronary Angiography and Intravascular Ultrasonography

原 均之*
矢嶋 純二
桐ヶ谷 肇
永島 和幸
及川 裕二
佐原 真
中津 裕介
相澤 忠範

Hitoshi HARA, MD*
Junji YAJIMA, MD
Hajime KIRIGAYA, MD
Kazuyuki NAGASHIMA, MD
Yuji OIKAWA, MD
Makoto SAHARA, MD
Yusuke NAKATSU, MD
Tadanori AIZAWA, MD,

Abstract

Objectives. Women have higher mortality and frequency of complications compared with men after coronary intervention. Possible differences in coronary atherosclerosis between men and women were investigated.

Methods. The left anterior descending arteries of 214 patients (164 men, mean age 62.3 ± 9.10 years; 50 women, mean age 67.8 ± 7.76 years) were examined. Lesion length, reference diameter, percentage diameter stenosis and minimal lumen diameter were measured by quantitative coronary angiography. Vessel area, lumen area, percentage area stenosis, and remodeling index were measured by intravascular ultrasonography, and presence of calcification in the lesion was classified. These parameters were compared between men and women.

Results. There were no significant differences in quantitative coronary angiography, but intravascular ultrasonography showed calcification was more severe in women, vessel area was significantly smaller in women (13.25 ± 4.21 vs 15.91 ± 4.35 mm², $p = 0.004$), and remodeling index was significantly lower in women (0.95 ± 0.13 vs 1.04 ± 0.18 , $p = 0.015$).

Conclusions. Vessel area measured by intravascular ultrasonography was significantly smaller in women, and calcification was more severe in women. Such factors may be involved in the higher mortality in women.

J Cardiol 2004 May; 43(5): 215 - 221

Key Words

- Atherosclerosis ■Angiography ■Intravascular ultrasound
- Prognosis (sex differences)

はじめに

経皮的冠動脈形成術の治療成績に性差の関連が提起されたのは1984年のNHLBI PTCA Registryの報告が最

初であり、女性、冠動脈バイパス術後と高齢(60歳以上)であることが多変量解析での早期死亡の独立した因子であった¹⁾。その後、1996年に多施設共同研究として12,232例の経皮的冠動脈インターベンション

心臓血管研究所附属病院 循環器科: 〒106-0032 東京都港区六本木7-3-10; *(現)大田原赤十字病院 内科: 〒324-0057 栃木県大田原市住吉町2-7-3

Department of Cardiology, Cardiovascular Institute Hospital, Tokyo; *(present) Department of Internal Medicine, Ohtawara Red Cross Hospital, Tochigi

Address for correspondence: HARA H, MD, Department of Internal Medicine, Ohtawara Red Cross Hospital, Sumiyoshi-cho 2-7-3, Ohtawara, Tochigi 324-0057

Manuscript received September 18, 2003; revised March 24, 2004; accepted March 25, 2004

(percutaneous coronary intervention: PCI)症例が検討され、女性は有意に周術期合併症が多いと報告された。その原因として、冠動脈造影上、冠動脈径が男性に比べて小さく、石灰化病変が多いためではないかと推測されている^{2,3)}。男女間における冠動脈形態の差異は、これまでコンピューター断層撮影⁴⁾や冠動脈造影での評価は散見されるが、血管内エコー法による評価は少ない。

本研究では、冠動脈造影および血管内エコー法を用い、周術期予後および慢性期経過に関連する冠動脈の形態の差異が男女間で存在するか否かを検討した。

対象と方法

1. 対象

当院で1998年1月 - 2000年6月に待機的に左前下行枝の分節6もしくは7(American Heart Association分類)に対してPCIを行った虚血性心疾患例のうち、PCI前に血管内エコー法が施行可能であった連続214例(男性164例、女性50例)、214病変を対象とし、後ろ向きに検討をした。

2. 冠動脈造影

硝酸イソソルビド2.5mgを冠動脈内投与後に冠動脈造影を施行した。解析システムはCardiovascular Measurement System(MEDIS製)を使用し、定量的冠動脈造影を行った。計測部位は左前下行枝、計測項目は術前の最小血管径、対照血管径、血管狭窄率および病変部位の病変長とした。また、全例に6ヵ月後に再造影を行い、定量的冠動脈造影上で50%以上の狭窄率を示す場合を再狭窄とした。

3. 血管内エコー検査

血管内エコーカテーテルはBoston Scientific製の30MHz Ultracrossまたは40MHz Atlantisを使用した。術前に病変の十分遠位側に血管内エコーカテーテルを留置したあと、自動牽引システムを用いて0.5mm/secで病変の近位部まで観察した。観察画像はオンラインによりs-VHSビデオテープで記録した。記録画像をKontron Elektronik製のCardio 500に取り込み、病変の術前の血管面積、血管内腔面積をオンラインにより計測し、面積狭窄率 $[(血管面積 - 血管内腔面積) / 血管面積] \times 100$ を算出した。さらに、石灰化の程度を

0 - 90°, : 90 - 180°, : 180 - 360°に分類して評価した。また、病変部より近位対照部および遠位対照部の血管面積を計測し、リモデリングインデックス $\{病変部血管面積 / (近位部血管面積 + 遠位部血管面積) \}^2$ を算出し、男女間で比較検討した。なお、血管内エコー上の対照部は病変前後において、内腔面積が平衡となった、最も病変に近い部位に設定した。

4. 検討項目

術前の冠動脈造影からの最小血管径、対照血管径、血管狭窄率、病変部位の病変長および石灰化の有無と血管内エコー解析における血管面積、血管内腔面積、面積狭窄率、リモデリングインデックス、石灰化の程度を男女間で比較した。また、周術期合併症、慢性期再狭窄率、再血行再建術率なども比較検討した。

5. 統計学的手法

計測値は実測し、比率(%)および平均 \pm 標準偏差で表記した。2群間の比較は対応のないt検定を、頻度の比較は²検定あるいはFisherの直接法を用いた。独立した2群の連続変数の比較はStudent検定を用いた。統計結果の評価は $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

患者背景をTable 1に示す。平均年齢は女性で有意に高く($p = 0.002$)、また高脂血症の罹患率も女性で有意に高かった($p < 0.001$)。喫煙は男性に有意に多く、体表面積も大であった($p < 0.001$)。左心機能やその他のリスクファクターに差は認められなかった。

2. 冠動脈造影所見

冠動脈造影所見をTable 2に示す。本検討での対象血管は男女ともにAmerican College of Cardiology/American Heart Association分類でのB2/C病変が約半数を占めていた。とくに女性では男性に比べて造影上の石灰化の割合が高い傾向にあった($p = 0.051$)。術前の対照血管径は男性が 3.08 ± 0.62 mm、女性が 2.92 ± 0.55 mm、病変長も男性が 12.7 ± 4.5 mm、女性が 11.8 ± 5.0 mmと、男女間で有意な差は認められなかった。また、狭窄率も男女間の差は認められなかった(男性 $65.2 \pm 12.0\%$ vs 女性 $65.9 \pm 14.3\%$)。

Table 1 Patient characteristics

	Men (n = 164)	Women (n = 50)	p value
Mean age(yr)	62.3 ± 9.10	67.8 ± 7.76	0.002
Multivessel disease	92(56.1)	26(52.0)	NS
CCS class /	54(32.9)	18(36.0)	NS
Prior myocardial infarction	38(23.2)	13(26.0)	NS
Prior CABG	25(15.2)	8(16.0)	NS
LVEF(%)	50.4 ± 16.8	52.1 ± 17.8	NS
Smoking	117(71.3)	8(16.0)	< 0.001
Hypertension	72(43.9)	30(60.0)	NS
Diabetes	42(25.6)	18(36.0)	NS
Hyperlipidemia	54(32.9)	30(60.0)	< 0.001
BSA(m ²)	1.78 ± 0.65	1.54 ± 0.12	< 0.001

Continuous values are mean ± SD. () %.

CCS = Canadian Cardiovascular Society; CABG = coronary artery bypass grafting; LVEF = left ventricular ejection fraction; BSA = body surface area.

Table 2 Angiographic characteristics and quantitative coronary angiography results

	Men	Women	p value
Number of lesions	164(76.6)	50(23.4)	NS
Segments 6/7	107/57	32/18	NS
ACC/AHA classification B2/C	79(48.2)	30(60.0)	NS
Calcification	59(36.0)	30(60.0)	0.051
Ostium	9(5.4)	2(4.0)	NS
Bent(> 45 °)	58(35.4)	16(32.0)	NS
Bifurcation	22(13.4)	6(12.0)	NS
Lesion length(mm)	12.7 ± 4.5	11.8 ± 5.0	NS
Minimal lumen diameter(mm)	0.98 ± 0.37	0.92 ± 0.39	NS
Reference diameter(mm)	3.08 ± 0.62	2.92 ± 0.55	NS
Percentage diameter stenosis(%)	65.2 ± 12.0	65.9 ± 14.3	NS

Continuous values are mean ± SD. () %.

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association.

3. 血管内エコー所見

Table 3 に示すとおり，病変部血管面積は女性のほうが有意に小さく(13.25 ± 4.21 vs 15.91 ± 4.35 mm², $p = 0.004$), 対照部の血管面積も女性のほうが有意に小さかった(13.83 ± 3.41 vs 15.33 ± 3.40 mm², $p = 0.007$). さらに，リモデリングインデックスも女性が有意に小さかった(0.95 ± 0.13 vs 1.04 ± 0.18, $p = 0.015$).

リモデリングインデックスが 1.05 以上を陽性リモデリング例とし，0.95 以下を陰性リモデリング例として検討したところ，陽性リモデリングは男性が有意に

多く，陰性リモデリングは女性が有意に多かった。

Table 4 に石灰化についての評価を示す．中等度の表在および深在性石灰化の割合は女性のほうが有意に高かった($p < 0.001$).

4. 典型例

Fig. 1 に典型例を示す．2例ともに左前下行枝の中間部の病変である．冠動脈造影では，ほぼ同等の冠動脈病変である．血管内エコー法においても対照部の血管面積に差はないが，病変部血管面積は男性例で大きく(陽性リモデリング)，女性例では小さいこと(陰性

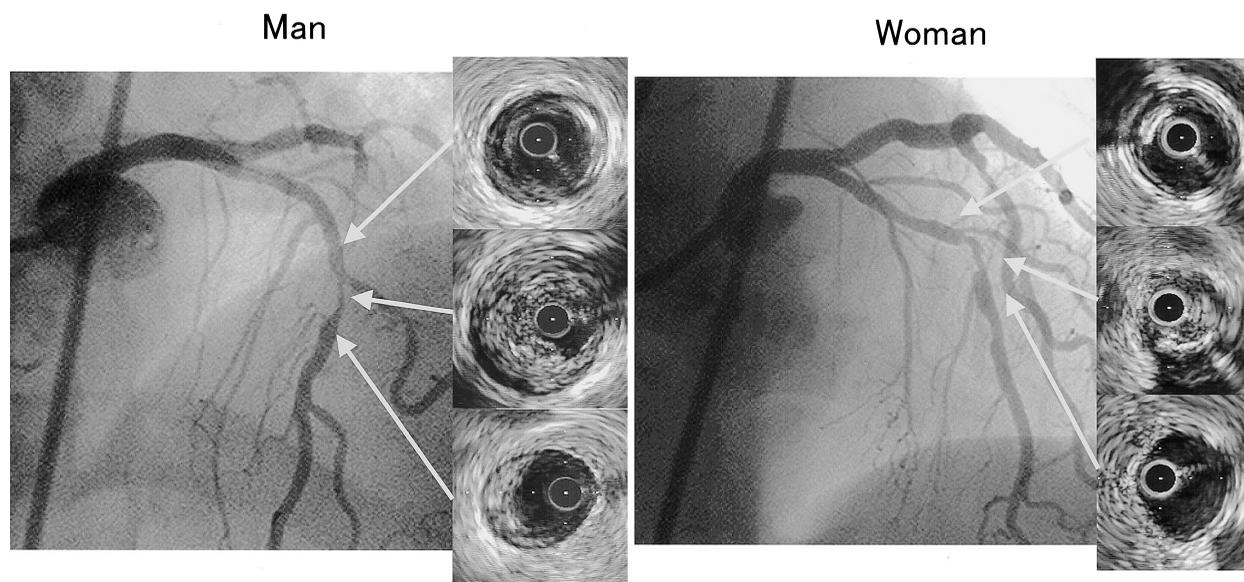
Table 3 Intravascular ultrasonography findings

	Men (n = 164)	Women (n = 50)	p value
Lesion lumen area(mm ²)	1.75 ± 0.59	1.58 ± 0.49	NS
Lesion vessel area(mm ²)	15.91 ± 4.35	13.25 ± 4.21	0.004
Percentage plaque area(%)	88.32 ± 4.27	86.99 ± 5.15	NS
Reference vessel area(mm ²)	15.33 ± 3.40	13.83 ± 3.41	0.007
Remodeling index	1.04 ± 0.18	0.95 ± 0.13	0.015
Positive remodeling	8(48.8)	12(24.0)	0.003
Negative remodeling	5(33.5)	27(54.0)	0.015

Continuous values are mean ± SD.() %.

Table 4 Calcification on intravascular ultrasonography

	Angle	Men	Women	p value
Superficial calcification	: 0 - 90 °	9.7%	20.0%	0.052
	: 90 - 180 °	9.8%	28.0%	0.001
	: 180 - 360 °	7.3%	4.0%	NS
Deep calcification	: 0 - 90 °	20.7%	24.9%	NS
	: 90 - 180 °	2.4%	20.0%	< 0.001
	: 180 - 360 °	2.4%	0%	NS

**Fig. 1 Coronary angiography and intravascular ultrasonography findings in representative cases**

There is no significant difference on coronary angiography. However, intravascular ultrasonography reveals smaller vessel area and more severe calcification in the woman.

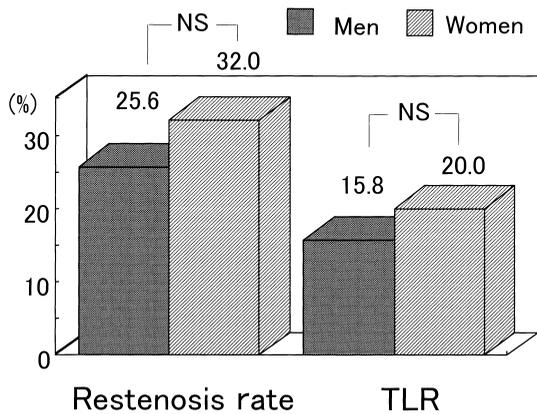


Fig. 2 Chronic results

TLR = target lesion revascularization.

リモデリング)が確認できる。さらに、女性では病変部に石灰化が認められる。

5. 合併症

周術期の合併症について、死亡例や緊急冠動脈バイパス術を必要とした症例は認められなかったが、Q波梗塞が男性では2例、女性では1例に出現した。

6. 慢性期結果

慢性期(平均期間 142.1 ± 66.7 日)の再狭窄率は男性で25.6%、女性で32.0%であり、有意差は認められなかった。再血行再建術についても男性が15.8%、女性が20.0%と有意差は認められなかった(Fig. 2)。死亡・再梗塞例はなかった。

考 察

今回の検討で冠動脈造影上、女性で石灰化が多い傾向があり、血管内エコー法では、女性で中等度の石灰化が有意に多いことが明らかになった。コンピューター断層撮影を用いたShemeshら⁵⁾の報告では、エストロゲン補充療法を施行した閉経後の女性における冠動脈石灰化の発現頻度が14.6%、未治療群では43.2%と高頻度であり、冠動脈石灰化に対してエストロゲンが関与していることが推測されている。ただし、直接的にエストロゲンが冠動脈石灰化を抑制しているのであれば、男性で石灰化が多くなるはずであるが、本研究の対象群を含め女性に石灰化が多いとの報告が一致した見解であり⁶⁾、エストロゲンの急激な離脱が冠動

脈石灰化の誘因の一つとなることが考えられた。

陰性リモデリングに関連する因子は、Mintzら⁷⁾やWeissmanら⁸⁾の検討によると、冠動脈石灰化と喫煙習慣であると報告されている。今回の検討においても冠動脈石灰化が高度である女性に陰性リモデリングが多く存在しているが、石灰化が陰性リモデリングの発牛原因なのか、陰性リモデリングの終末像として石灰化があるのかは不明である。一方、エストロゲンは、摘出ウサギ冠動脈において血管内皮の有無にかかわらず、同程度の弛緩を引き起こすこと⁹⁾や内皮細胞を除去したブタ冠動脈標本で、高濃度K脱分極による収縮、および受容体刺激薬であるエンドセリン1、トロンボキサン_{A2}などによる血管収縮が17 エストラジオールの投与で抑制されることが示されており、エストロゲンが直接、冠動脈平滑筋に作用して、冠血管を拡張させることが確認されている^{10,11)}。また、エストロゲンはCa拮抗作用を呈することも報告されており¹²⁾、さらに、内皮依存性血管拡張反応を起こす一酸化窒素の合成を促進する可能性も指摘されている¹³⁾。このように基礎研究レベルでは、エストロゲンが冠動脈拡張作用を有することが証明されてきており、本研究における女性の陰性リモデリングが多い結果と関連がある可能性がある。つまり、冠動脈の石灰化と同様にエストロゲンの離脱が陰性リモデリングを引き起こす可能性があると推測される。しかし、これを証明するためには、石灰化の研究と同様にエストロゲン補充療法の有無で冠動脈のリモデリング様式が変化することを証明しなければならず、臨床的には困難な研究と考えられる。

今回の検討で最も重要なことは、冠動脈造影所見では男女間で有意な血管形態の差がないにもかかわらず、血管内エコー法において女性で血管面積が小さく、リモデリングインデックスも低く、石灰化も多く存在するという冠動脈造影所見と血管内エコー所見の差異である。冠動脈造影は血管内腔を描出する方法であり、動脈硬化巣を含めた血管形態は血管内エコー法を用いなければ評価できない。PCIを冠動脈造影ガイドで行い同様のデバイスを用いた場合、実際の血管形態の違いから女性で周術期合併症の頻度が高くなる可能性があると考えられる。また、石灰化の存在は、PCI施行時に極めて重要であり、実際の臨床においても、この石灰化の有無により治療戦略の変更を余儀なくされる

例も少なくない。PCI施行時の冠動脈解離が石灰化病変で多く発生し、しかも石灰化の近傍で生じること¹⁴⁾や、正確な石灰化の評価が周術期合併症を減少させ、術後成績を改善させること¹⁵⁾などはPCIを行う医師にとってはよく知られた事実である。NHLBI PTCA Registryにおけるバルーンのみの治療が中心であった時代では、冠動脈解離に伴う急性冠閉塞などを回避することが困難であり、大きな合併症となったことが考えられる。石灰化の頻度が女性で有意に多ければ、冠動脈解離などの合併症も女性で多く発生することが容易に予想される。本検討においては、男女間で周術期合併症や慢性期成績に有意な差は認められなかったが、この要因としては、ステントなどのデバイスの発達は当然のことであるが、血管内エコー法を用いて実

際の血管サイズや石灰化の程度や局在を確認し、至適デバイスやデバイスサイズの決定、さらにエンドポイントの決定をしていたことが大きく影響したものと考えられた。

結 語

女性は冠動脈造影において男性と比べて差異が認められないが、血管内エコー法では血管サイズが小さく、石灰化が多い傾向が認められた。この性差による特徴から、以前の研究では女性で周術期合併症が多く発生していた可能性があると考えられた。また、これらの合併症を回避するには、性別による動脈硬化形態の相違点を考慮し、適切なデバイスの使用およびエンドポイント決定の必要があると考えられる。

要 約

目的: 女性では冠動脈形成術の周術期合併症が多いとの報告がある。原因として冠動脈病変の性状・形態に性差があることの可能性があり、これを定量的冠動脈造影と血管内エコー法により検討する。

方法: 待機的冠動脈形成術を行った虚血性心疾患214例(男性164例, 平均年齢 62.3 ± 9.10 歳; 女性50例, 平均年齢 67.8 ± 7.76 歳)の左前下行枝214病変を対象とした。定量的冠動脈造影により病変部位の病変長, 最小血管内腔径, 対照血管径, 狭窄率を計測した。血管内エコー法により病変および対照部の血管面積, 内腔面積, 面積狭窄率を計測し, さらに石灰化, リモデリングの程度を男女間で比較検討した。

結果: 定量的冠動脈造影では両群間で計測値に有意差は認められなかったが, 血管内エコー法では女性に中等度の石灰化が有意に多く, 病変部および対照部の血管面積やリモデリングインデックスは女性で有意に小さかった(病変部血管面積: 13.25 ± 4.21 vs 15.91 ± 4.35 mm², $p = 0.004$; リモデリングインデックス: 0.95 ± 0.13 vs 1.04 ± 0.18 , $p = 0.015$)。

結論: 定量的冠動脈造影における男女差は認められなかったが, 血管内エコー法から女性は血管サイズが小さく, 中等度の石灰化が多いことが明らかとなった。これらの特徴が, 周術期合併症の発生頻度に影響を及ぼしたと推測された。

J Cardiol 2004 May; 43(5): 215 - 221

文 献

- 1) Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey SF, Kent KM, Gruentzig AR, Detre KM, Passamani ER: Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. *Circulation* 1985; **71**: 90 - 97
- 2) Dodge JT Jr, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT: Lumen diameter of normal human coronary arteries: Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992; **86**: 232 - 246
- 3) Malenka DJ, O Connor GT, Quinton H, Wennberg D, Robb JF, Shubrooks S, Kellett MA Jr, Hearne MJ, Bradley

- 4) 福島和人, 高宮 誠, 栗林幸夫: Electron-beam CTおよびConventional CTを用いた冠動脈石灰化の臨床的評価. *Clin Calcium* 1999; **19**: 256 - 262
- 5) Shemesh J, Frenkel Y, Leibovitch L, Grossman E, Pines A, Motro M: Dose hormone replacement therapy inhibit coronary artery calcification? *Am Coll Obstet Gynecol* 1997; WA, VerLee P, for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group: Differences in outcomes between women and men associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty: A regional prospective study of 13,061 procedures. *Circulation* 1996; **94**(Suppl): 99 - 104

- 89: 989 - 992
- 6) 原 和弘, 大友由樹: 虚血性心疾患における男女性差 . 性差医学 1998; **4**: 128 - 135
- 7) Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB: Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenosis: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; **95**: 1791 - 1798
- 8) Weissman NJ, Sheris SJ, Chari R, Mendelsohn FO, Anderson WD, Breall JA, Tanguay JF, Diver DJ: Intravascular ultrasonic analysis of plaque characteristics associated with coronary artery remodeling. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 37 - 40
- 9) Jiang CW, Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P: Endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery 17 β -oestradiol in vitro. *Br J Pharmacol* 1991; **104**: 1033 - 1037
- 10) 韓 樹中, 折茂 肇: 冠動脈硬化とエストロジェン . 現代医療 1995; **27**: 571 - 575
- 11) Han SZ, Karaki H, Ouchi Y, Akishita M, Orimo H: 17 β -estradiol inhibits Ca²⁺ influx and Ca²⁺ release induced by thromboxane A₂ in porcine coronary artery. *Circulation* 1995; **91**: 2619 - 2625
- 12) Jiang C, Poole-Wilson PA, Sarrel PM, Mochizuki S, Collins P, MacLeod KT: Effect of 17 β -oestradiol on contraction, Ca²⁺ current and intracellular free Ca²⁺ in guinea-pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1992; **106**: 739 - 745
- 13) Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS: Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; **81**: 1680 - 1687
- 14) Fitzgerald PJ, Ports TA, Yock PG: Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty: An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992; **86**: 64 - 70
- 15) Moussa I, Di Mario C, Moses J, Reimers B, Di Francesco L, Martini G, Tobis J, Colombo A: Coronary stenting after rotational atherectomy in calcified and complex lesions: Angiographic and clinical follow-up results. *Circulation* 1997; **96**: 128 - 136