



Predictors of target lesion revascularization after drug-eluting stent implantation for calcified nodules: An optical coherence tomography study

濱名, 智世

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8603号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482351>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Predictors of target lesion revascularization after
drug-eluting stent implantation for calcified nodules:

An optical coherence tomography study

石灰化結節に対して薬剤溶出性ステントを留置した患者の予後に関わる因子の検討：
光干渉断層法を用いた研究

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

循環器内科学

(指導教員：平田 健一教授)

濱名 智世

【背景と目的】

高齢化が進む現在において、高度石灰化病変を有する冠動脈疾患患者に対する経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: PCI）の頻度は増加の一途を辿っている。第2世代薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent: DES）の出現により冠動脈疾患患者の予後は改善したが、高度石灰化病変は未だに解決すべき課題の一つである。

石灰化結節（calcified nodule: CN）は、内腔に突出する石灰化プラークと定義されるが、高度石灰化病変の中でも主要心血管イベント（major adverse cardiac event: MACE）のリスクが高いことが報告されている。しかしながら、CN に対して PCI を施行した患者の予後に関連する因子についての報告は極めて少ない。

光干渉断層法（optical coherence tomography: OCT）は現在使用可能な最も高解像度の冠動脈内画像診断法であり、血管内超音波と比較しより正確で詳細な血管内所見の評価が可能である。今回我々は、OCT を用いて、CN に対して PCI を施行した患者の予後に関わる因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】

研究デザインと患者群

本研究は、2013 年 8 月から 2020 年 10 月までに参加施設（神戸大学医学部附属病院、大阪府済生会中津病院、兵庫県立淡路医療センター、兵庫県立はりま姫路総合医療センター）にて OCT を使用下に、CN を伴う冠動脈病変に対して PCI を施行した患者を対象とした多施設後向き観察研究である。DES を留置しなかった患者、責任病変がステント内再狭窄やグラフト病変の患者、OCT の画質が不良で解析に適さない患者、必要なデータが収集困難であった患者、PCI 施行後 1 年以内に死亡した患者は除外した。主要評価項目は標的病変再血行再建（target lesion revascularization: TLR）とした。

OCT 画像解析

一般的な定量的評価項目については 1mm 毎に解析を施行した。PCI 前の定性的評価として、CN を表面が不整な eruptive CN（ECN）と整な calcified protrusion（CP）の 2 つに分類した。PCI 後においてはステント端の解離、圧着不良、ステント内突出物等を評価した。フォローアップカテーテルを施行している患者においてはフォローアップ時の OCT 画像も解析し、ステント内に新たに突出する石灰化結節（in-stent CN: IS-CN）の有無や、その位置について検討した。

CN の質的評価

今回新たに、CN 背後の OCT シグナル減衰度を解析し、CN の質的評価を行った。病変内で視覚的に最も大きな CN を中心として長軸方向に前後 2 断面（合計 5 断面）を選択し、それぞれの断面において CN の中心から円周方向に 1 度ずつ 5 度までの範囲を対象とし、OCT

カテーテルの中心から CN の方向にシグナル強度を測定した。CN 背後の OCT シグナルは徐々に減衰するため、ある指数関数 ($y = Ae^{-0.693x}/Dh$ 、A はピークのシグナル強度、Dh はシグナルピークから 1/2 に減少するまでの距離: 1/2 width) に近似することが出来る。そこで、前後方向、円周方向の全てのシグナル減衰曲線における 1/2 width の中央値をその症例の 1/2 width と定義し、CN の質的指標とした。

【結果】

患者背景

登録された 204 例の患者のうち、DES を留置しなかった 57 例、OCT の画質が不良で解析に適さなかった 5 例、必要なデータが収集困難であった 20 例、PCI 施行後 1 年以内に死亡した 14 例を除外し、最終的に 108 例が解析対象となった。中央追跡期間 523 日において、25 例 (23.1%) で TLR がみられ、5 年における累積 TLR 発症率は 32.6% であった。

TLR 群と非 TLR 群の比較

TLR 群は非 TLR 群と比較して、有意に若年で、糖尿病と維持透析を有する患者が多く、右冠動脈または左冠動脈主幹部病変が多かった。左室収縮能、退院時処方内容、手技背景において 2 群間に有意差を認めなかった。PCI 前の OCT 画像解析では、TLR 群で有意に ECN の割合が多く (76.0% vs. 41.0%, $P=0.002$)、1/2 width が小さかった (248.4 [204.4-327.1] vs. 351.3 [269.6-431.6], $P=0.008$)。また ROC 解析を用いて TLR に関連する至適な 1/2 width のカットオフ値を算出したところ 332 (感度 80.0%, 特異度 57.8%, AUC 0.68, $P=0.007$) となったことから、1/2 width が 332 以下の CN を dark CN、332 より大きいものを bright CN と定義した。結果、TLR 群は非 TLR 群と比較して、dark CN の割合が有意に高いことが明らかになった (80.0% vs. 43.4%, $P=0.001$)。PCI 後の OCT 解析では、TLR 群は非 TLR 群と比較して、最小内腔面積や最小ステント面積が大きい傾向であった。また TLR 群ではステント内突出物の頻度が有意に高く (disrupt fibrous tissue protrusion, 60.0% vs. 37.3%, $P=0.046$; irregular protrusion, 80.0% vs. 38.6%, $P<0.001$)、ステント内突出物の頻度は ECN において CP より有意に多かった。

TLR に関わる因子の検討

TLR に関わる因子について Cox 比例ハザードモデルを用いて検討したところ、若年 (HR: 0.95, 95%CI: 0.91–0.99, $P=0.008$)、維持透析 (HR: 3.08, 95%CI: 1.38–6.87, $P=0.006$)、ECN (HR: 2.87, 95%CI: 1.13–7.28, $P=0.026$)、dark CN (HR: 3.50, 95%CI: 1.31–9.41, $P=0.013$)、disrupt fibrous tissue protrusion (HR: 2.59, 95%CI: 1.11–6.05, $P=0.028$)、irregular protrusion (HR: 3.44, 95%CI: 1.27–9.29, $P=0.015$) が TLR 発症に関わる独立した因子であった。一方、最小内腔面積や最小ステント面積、ステント端の解離、ステント圧着不良は TLR 発症と有意な関連は見られなかった。

4 群間の累積 TLR 発症率の比較

Cox 回帰分析の結果をもとに、患者を ECN または CP、dark CN または bright CN の 4 群に分類し、PCI 後の予後を比較した。結果、ECN と dark CN を有する患者は CP と bright CN を有する患者と比較し累積 TLR 発症率が 5.34 倍高かった (53.2% vs. 8.5%, HR: 5.34, 95%CI: 1.55–18.3, $P=0.008$)。

フォローアップ OCT の比較

フォローアップ時の OCT 所見を TLR 群と非 TLR 群で比較すると、IS-CN の頻度は TLR 群で有意に高く (57.9% vs. 21.9%, $P=0.010$)、全ての IS-CN は PCI 前の OCT 画像上 CN が見られた部位から 5mm 以内に出現していた。

【論考】

本研究では OCT を用いて、CN を有する高度石灰化病変に対して PCI を施行された患者の予後に関わる因子を検討した。いくつかの先行研究では、CN の形態的特徴 (ECN) が PCI 後の心血管イベントに関連することが明らかにされているが、本研究は CN の質的評価を行い、形態的特徴と合わせて PCI 後の予後との関連を明らかにした最初の報告である。

本研究では OCT のシグナル減衰度を用いた独自の手法で CN の質的評価を行い、より強いシグナル減衰を伴う dark CN が TLR に関連することを明らかにした。近年の剖検検体を用いた研究では、CN には小さな石灰化成分の間にフィブリンやマクロファージなどの炎症細胞、毛細血管や細小動脈のダメージによって生じたプラーク内出血などが含まれており、これらが冠動脈屈曲運動などによる機械的ストレスを受けて内腔に突出することで形成されると報告されている。またこれらの CN の構成成分は、通常 OCT ではいずれもシグナル減衰を伴う病変として観察される。よって、今回の検討における dark CN は、これらの CN の構成成分を多く含んでいることにより、DES を留置しても新たに同成分がステント内に突出し、TLR を生じたものと推測される。

また今回、ECN が CP と比べて有意に TLR と関連することが証明された。ECN と CP の区別については過去の病理学的検討で明らかにされており、ECN は CN の表面に存在する線維性被膜が破綻し血栓が付着したもの、CP は線維性被膜が保たれたものと定義されている。今回 PCI 後のステント内突出物の頻度が ECN で有意に多く見られた結果から考えても、ECN ではステント留置後の血栓形成が惹起され、その後のステント内の CN 増殖の原因となった可能性があると考えられる。

今回我々は、CN を有する患者をその形態的特徴と質的特徴をもとに 4 群に分類し、ECN と dark CN を有する患者は 5 年間で 53.2% の高率で TLR を発症し、その確率は CP と bright CN を有する患者と比し 5 倍以上に上ることを明らかにした。これまでの多くの研究で CN の存在は PCI 後の心血管イベントを高率に引き起こすことが示されている。しかし、実際には

少なくとも 60%以上の病変で TLR を回避できていることを鑑みると、全ての CN が同様に予後不良である訳ではなく、患者や病変背景、また手技に関わる条件が揃えばある程度 TLR を回避できることが推測される。以上のことから我々は、OCT を用いた形態的評価と質的評価を組み合わせた今回の手法は、CN 病変の予後を層別化できる新たな可能性を示唆しているものと考えている。

今回 ECN や dark CN が PCI 後の TLR に関わる独立した因子であることが明らかになった一方で、従来から言われてきた、ステント拡張不良やステント端の解離、ステント圧着不良といった因子はいずれも TLR と有意な関連が見られなかった。中でも、ステント最小面積はこれまで TLR に関わる最も重要なリスク因子であるとみなされてきたが、本研究ではむしろ TLR 群で大きい傾向を認めた。現在われわれは、これらの結果は、CN 病変における TLR 発生の主要な病態が IS-CN に起因するためではないかと考えている。従来、ステント再狭窄はステント内の過度な内膜増殖が原因であるため、よりステントを大きく拡張することでその後の再狭窄を防ぐことが出来ると考えられてきた。しかしながら、CN 病変においては、いくらステントを大きく拡張したとしても、ステント内に突出してくる新たな CN を防ぐことが困難であるため、今回ステント最小面積が TLR と有意な関連が見られなかったものと考えられる。

本研究にはいくつかの **limitation** がある。第一に本研究は後ろ向き観察研究であるため、選択バイアスが生じた可能性がある。第二に今回の研究における急性冠症候群の頻度は既報と比較し少ないことである。第三に、フォローアップの OCT の適応が各医師に委ねられていること、また 1 年以内に死亡した例を除外していることから、フォローアップ OCT 所見の解釈には注意が必要だという点である。第四に、本研究結果を証明するためには本来は病理学的検討が必要と考えられるが、実際には病理学的検討を行っていないことである。最後に、今回 CN 病変の予後に関わる因子を検討したが、PCI 時に介入できる手技上の因子が見つからなかったことである。今後 CN 病変の臨床成績を向上させるため、ステントを用いない治療や薬物治療といった新たなアプローチが必要と考えられるが、その具体的方策については今後の課題である。

【結論】

若年、維持透析、ECN、dark CN、PCI 後のステント内突出物は TLR に関わる独立した因子であった。OCT を用いた CN の形態的評価と質的評価を組み合わせることで、CN 病変に対する PCI 後のリスク層別化を行うことができる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3268 号	氏 名	濱名 智世
論 文 題 目 Title of Dissertation	Predictors of target lesion revascularization after drug-eluting stent implantation for calcified nodules: An optical coherence tomography study 石灰化結節に対して薬剤溶出性ステントを留置した患者の 予後に関わる因子の検討：光干渉断層法を用いた研究		
審 査 委 員 Examiner	主 査 山口 雅人 Chief Examiner 副 査 篠山 隆 司 Vice-examiner 副 査 坂口 一彦 Vice-examiner		

(要旨は1， 0 0 0 字～2， 0 0 0 字程度)

【背景と目的】

高度石灰化病変を有する冠動脈疾患患者に対する経皮的冠動脈形成術（PCI）の頻度は増加している。第2世代薬剤溶出性ステントにより冠動脈疾患患者の予後は改善したが、高度石灰化病変は未だに解決すべき課題の一つである。石灰化結節（calcified nodule: CN）は、高度石灰化病変の中でも主要心血管イベントのリスクが高いことが報告されている。しかし、CNに対してPCIを施行した患者の予後に関連する因子についての報告は極めて少ない。光干渉断層法（OCT）は現在使用可能な最も高解像度の冠動脈内画像診断法であり、今回、OCTを用いて、CNに対してPCIを施行した患者の予後に関わる因子を明らかにすることを研究の目的とした。

【方法】

本研究は2013年8月から2020年10月までに参加施設にてOCTを使用下に、CNを伴う冠動脈病変に対してPCIを施行した患者を対象とした多施設後ろ向き観察研究である。主要評価項目は標的病変再血行再建（TLR）。PCI前の定性的評価として、CNを表面が不整なeruptive CN（ECN）と整なcalcified protrusion（CP）の2つに分類し、PCI後のステント端解離、圧着不良、ステント内突出物等を評価した。フォローアップ時のOCT画像も解析し、ステント内に新たに突出する石灰化結節（in-stent CN: IS-CN）の有無や、その位置について検討した。またCN背後のOCTシグナル減衰度を解析し、CNの質的評価を行った。

【結果】

登録された204例の患者のうち最終的に108例が解析対象となった。中央追跡期間523日において、25例（23.1%）でTLRがみられ、5年における累積TLR発症率は32.6%であった。TLR群は非TLR群と比較して、有意に若年で、糖尿病と維持透析を有する患者が多く、右冠動脈または左冠動脈主幹部病変が多かった。PCI前のOCT画像解析では、TLR群で有意にECNの割合が多く、1/2 widthが小さかった。またROC解析を用いてTLRに関連する至適な1/2 widthのカットオフ値を算出したところ332となったことから、1/2 widthが332以下のCNをdark CN、332より大きいものをbright CNと定義した。TLR群は非TLR群と比較して、dark CNの割合が有意に高いことが明らかになった。PCI後のOCT解析では、TLR群は非TLR群と比較して、最小内腔面積や最小ステント面積が大きい傾向であった。またTLR群ではステント内突出物の頻度が有意に高く、ステント内突出物の頻度はECNにおいてCPより有意に多かった。TLRに関わる因子についてCox比例ハザードモデルを用いて検討したところ、若年、維持透析、ECN、dark CN、disrupt fibrous tissue protrusion、irregular protrusionがTLR発症に関わる独立した因子であった。Cox回帰分析をもとに、ECNまたはCP、dark CNまたはbright CNの4群に分類し、PCI後の予後を比較した結果、ECNとdark CNを有する患者はCPとbright CNを有する患者と比較し累積TLR発症率が5.34

倍高かった。フォローアップ時の OCT 所見を TLR 群と非 TLR 群で比較すると、IS-CN の頻度は TLR 群で有意に高く、全ての IS-CN は PCI 前の OCT 画像上 CN が見られた部位から 5mm 以内に出現していた。

【結論】

本研究は CN の質的評価を行い、形態的特徴と合わせて PCI 後の予後との関連を明らかにした最初の報告であり、OCT を用いた形態的評価と質的評価を組み合わせた今回の手法は、CN を有する高度石灰化病変の予後を層別化できる新たな可能性を示唆しているものと考えている。

以上、本研究では、CN を有する高度石灰化病変に対して PCI を施行した患者の予後に関わる因子を従来行われていなかった OCT を用いた形態的評価と質的評価を組み合わせた手法で予後を層別化できる新たな可能性を示唆する重要な知見を得たものとして価値ある研究成果であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。