



Impact of morphofunctional assessment with quantitative flow ratio and optical coherence tomography in patients with acute coronary syndromes

大隅, 祐人

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9005号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492514>

※ 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

Impact of morphofunctional assessment with quantitative flow ratio
and optical coherence tomography in patients with
acute coronary syndromes

急性冠症候群患者における QFR と OCT を用いた
形態的機能的評価と予後の関連性

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：児玉裕三教授)

大隅 祐人

【背景と目的】

光干渉断層撮影法 (optical coherence tomography: OCT) は、高解像度の冠動脈内画像診断モダリティであり、冠動脈プラークやステントを形態学的に評価することで、経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) の成績を向上させることが報告されている。また、OCT を用いることで検出される薄い線維性被膜を有するプラーク (thin-cap fibroatheroma: TCFA) の存在は、将来の心血管イベント発生に関連する重要な因子であることが報告されているが、陽性的中率が低いことが課題である。

これまで PCI 後の心筋虚血の残存は、将来の心血管イベントの予測因子であることが、慢性冠症候群患者を中心に報告されてきた。冠血流予備量比 (fractional flow reserve: FFR) は、心筋虚血を評価する標準的機能的評価法であるが、PCI 中はその手技の煩雑さやコスト面の問題から、FFR による機能的評価が行われることは少ない。また、急性冠症候群 (acute coronary syndrome: ACS) 患者においては毛細血管の腫脹や閉塞、血栓塞栓、血管収縮による微小循環障害のため、FFR は虚血を過小評価し得ることも指摘されている。一方、近年開発された冠動脈造影画像のみから算出される冠血流予備量比 (quantitative flow ratio: QFR) は、FFR と強い相関があり ACS 患者においても有用であることが報告されている。以上のことから、今回我々は、ACS 患者において PCI 後の OCT と QFR を組み合わせた形態的機能的評価と予後の関連について検討した。

【方法】

研究デザインと患者群

本研究は、2010 年 1 月から 2020 年 10 月までに当院を含む 5 施設で、OCT を用いて PCI が施行された ACS 患者を対象とした。(1) 左冠動脈主幹部病変を含む症例、(2) PCI 後十分な再灌流が得られなかった症例、(3) ショック状態の症例、(4) 冠動脈造影画像が不良で QFR の解析に適さない症例は除外した。主要評価項目は、心臓死、標的血管関連心筋梗塞、標的血管再血行再建の複合である標的血管不全 (target vessel failure: TVF) とした。

OCT 画像解析

PCI が施行された責任血管を 1) ステント留置部、2) ステント前後 5mm の対照血管部位、3) 残存する非責任病変 (non-culprit segment: NCS) に分割し解析を行った。解析は一般的な定量的評価に加え、ステント内の不規則な突出、ステント内の血栓、ステントの不完全圧着、ステント端の解離、TCFA について定性的評価を行った。

QFR 解析

25°以上離れた、異なる角度の 2 つの冠動脈造影画像から 3D 血管モデルを構築した後、造影剤が末梢に到達するまでの時間から冠血流速度を求めた。これらを元にベルヌーイの定理を用いて狭窄部の圧損失を算出することで QFR を求めた。標的血管の末梢地点での QFR 値

を Post-PCI QFR、NCS 部分の圧格差を ΔQFR_{NCS} と定義した。

【結果】

患者背景

対象期間に 456 例の ACS 患者が登録された。除外基準を満たす症例を除き、最終的に 298 例が解析対象となった。中央観察期間 990 日において、42 例（14%）で TVF を認めた。

TVF 群と非 TVF 群の比較

TVF 群は非 TVF 群と比較して、維持透析と家族歴、多枝病変を有する患者の割合が有意に高く、左室駆出率は低値であった。

QFR 所見に関しては、TVF 群は非 TVF 群に比べて有意に post-PCI QFR が低く（0.86 [0.73-0.94] vs. 0.96 [0.91-0.98], $P<0.001$ ）、 ΔQFR_{NCS} は高値であった（0.06 [0.02-0.08] vs. 0.004 [0-0.018], $P<0.001$ ）。

OCT 所見に関しては、TVF 群は非 TVF 群に比べて有意に標的血管の最小内腔面積（minimum lumen area: MLA）、ステント内の MLA、NCS の MLA が低値であり、NCS の病変長が長かった。また、TVF 群においては非 TVF 群に比べ、ステント内の不規則な突出や血栓、ステント端の解離、NCS の TCFA がより高率に観察された。

TVF に関連する因子

Cox 回帰分析を用いて TVF に関わる因子を検討した。この際、Post-PCI QFR と ΔQFR_{NCS} に関連性があるため、モデルを 2 つに分けて解析を行った。モデル 1 では、左室駆出率（HR: 0.97, 95%CI: 0.94–0.99, $P=0.01$ ）、Post-PCI QFR（HR: 0.49, 95%CI: 0.39–0.62, $P<0.001$ ）、NCS の MLA（HR: 0.82, 95%CI: 0.71–0.96, $P=0.01$ ）、NCS の TCFA（HR: 4.15, 95%CI: 1.67–10.3, $P=0.002$ ）が TVF 発症に独立して関わる因子であった。モデル 2 では ΔQFR_{NCS} （HR: 1.15, 95%CI: 1.10–1.21, $P<0.001$ ）と NCS の TCFA（HR: 3.47, 95%CI: 1.46–8.24, $P=0.005$ ）が TVF 発症に関わる独立した因子であった。モデル 2 において、NCS の MLA は TVF 発症と関連していなかった。

また Receiver Operating Characteristic 解析を用いて TVF に関連するカットオフ値を求めたところ、Post-PCI QFR のカットオフ値は 0.88（感度 57.1%，特異度 88.3%，曲線下面積 0.78）、 ΔQFR_{NCS} のカットオフ値は 0.046（感度 61.9%，特異度 92.6%，曲線下面積 0.79）であった。

4 群間の累積 TVF 発症率の比較

Cox 回帰分析の結果をもとに、対象患者を Post-PCI QFR の低値（ <0.88 ）または高値（ ≥ 0.88 ）、NCS の TCFA の有無で 4 群に分類し、TVF 発症率を比較した。結果、Post-PCI QFR <0.88 かつ NCS に TCFA を有する患者は、他の患者群と比較し有意に累積 TVF 発症率

が高かった (75%, Log-rank $P<0.001$)。加えて患者を ΔQFR_{NCS} の高値 (>0.046) または低値 (≤ 0.046)、NCS の TCFA の有無で 4 群に分類し、TVF 発症率を比較したところ、 $\Delta QFR_{NCS}>0.046$ かつ NCS に TCFA を有する患者は、他の患者群と比較し有意に累積 TVF 発症率が高かった (86%, Log-rank $P<0.001$)。

TVF 患者同定における Post-PCI QFR と ΔQFR_{NCS} の識別診断能力

モデル 1 (一般的な冠危険因子：年齢、性別、body mass index、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、慢性腎臓病) に比べ、モデル 2 (モデル 1 に NCS の TCFA を加えたモデル) は、TVF 患者の同定に関して、有意に高い識別能力 (c-index: 0.61 vs. 0.67; $P=0.07$) と再分類能力 (NRI: 0.39, $P=0.005$, relative IDI: 0.059, $P=0.005$) を示した。モデル 2 に比べ、モデル 3 (モデル 2 に Post-PCI QFR を加えたモデル) は更に高い識別能力 (c-index: 0.67 vs. 0.79; $P=0.002$) と再分類能力 (NRI: 0.98, $P=0.001$, relative IDI: 0.217, $P<0.001$) を示した。加えて、モデル 2 に比べ、モデル 4 (モデル 2 に ΔQFR_{NCS} を加えたモデル) は有意に高い識別能力 (c-index: 0.67 vs. 0.82, $P<0.001$) と再分類能力 (NRI: 1.06, $P<0.001$, relative IDI: 0.262, $P<0.001$) を示した。

【論考】

これまでの先行研究で、慢性冠症候群患者において PCI 後の FFR 低値が長期的な心血管イベントの予測因子であることが明らかにされている。しかし、ACS 患者においては微小循環障害のため、PCI 後の FFR が過小評価となることが報告されている。一方、QFR は冠動脈造影画像のみから算出される機能的指標であり、慢性冠症候群患者及び非 ST 上昇型 ACS 患者において、PCI 後の $QFR<0.89$ が心血管イベントの独立した予測因子であることが報告されている。本研究では、ST 上昇型 ACS を含む ACS 患者において PCI 後の QFR 低値が TVF の独立した関連因子であり、そのカットオフ値は 0.88 と過去の報告と類似していた。以上のことから我々は、ACS 患者に対する PCI 後において、QFR による機能的評価を行うことは臨床転帰を予測する上で有効な手法であると考えている。また、過去の研究で ACS 患者における非責任病変の MLA が 4mm^2 以下であることが、主要心血管イベントの独立した予測因子であることが報告されている。本研究では ΔQFR_{NCS} が TVF の独立した関連因子であった。しかし、 ΔQFR_{NCS} で調整した場合、NCS の MLA は TVF と関連しなかった。これらの知見から、病変部の局所的な機能的評価が、MLA のような定量的評価と比してプラークの進行にとってより重要な因子であることを示唆していると考えている。

更に我々は OCT と QFR を用いた形態的機能的評価の予後予測性能に関しても、今回焦点を当てた。いくつかの先行研究で、TCFA はその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。しかし、陽性的中率は 13~19%と限られており TCFA の存在が将来の有害事象を必ずしも精度高く予測するものではないことが課題であった。一方、本研究では登録患者を NCS の TCFA と Post-PCI QFR をもとに 4 群に分類したところ、NCS に TCFA を有し、

かつ Post-PCI QFR が低い症例では、75%の高率で TVF を発症することを明らかにした。加えて、NCS の TCFA と Post-PCI QFR を組み合わせることで、TVF 発生の識別及び再分類能力が有意に向上することを示した。更に本研究で特筆すべき点は、NCS の TCFA と ΔQFR_{NCS} をもとに 4 群に分類した場合、NCS に TCFA を有し ΔQFR_{NCS} が高い症例では 86% と非常に高率で TVF を発症することを明らかにしたことである。以上のことから我々は、ACS 患者に対する PCI 後に形態学的評価と機能的評価を組み合わせた今回の手法は ACS 患者における心血管イベントのリスク層別化に有用であり、さらには血管レベルに加え残存病変レベルの機能的評価は追加治療の判断指標となる可能性があることを示唆していると考えている。

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、選択バイアスが存在する。特に術者が PCI 時に残存病変を認識していた場合、標的血管の血行再建術の増加に寄与した可能性がある。第二に OCT と QFR を用いた形態的機能的評価がその後の臨床転機を改善するかどうかは、更なる前向き研究が必要である。

【結論】

ACS 患者において、PCI 後の QFR を用いた機能的評価はリスク層別化の重要な因子であった。OCT と QFR を用いて形態学的評価と機能的評価を組み合わせることで、PCI 後に TVF を起こす患者をより正確に層別化する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 3415 号	氏 名	大隅 祐人
論文題目 Title of Dissertation	Impact of morphofunctional assessment with quantitative flow ratio and optical coherence tomography in patients with acute coronary syndromes 急性冠症候群患者における QFR と OCT を用いた 形態的機能的評価と予後の関連性		
審査委員 Examiner	主 査 山口 雅人 Chief Examiner 副 査 岡田 建次 Vice-examiner 副 査 佐々木 隆司 Vice-examiner		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

【背景】

光干渉断層撮影法 (optical coherence tomography: OCT) で検出される薄い線維性被膜を有するプラーク (thin-cap fibroatheroma: TCFA) の存在は、将来の心血管イベント発生に関連する重要な因子であることが報告されているが、陽性的中率が低いことが課題である。

経皮的冠動脈形成術 (PCI) 後の心筋虚血の残存は、将来の心血管イベントの予測因子であることが、慢性冠症候群患者を中心に報告されてきた。冠血流予備量比 (fractional flow reserve: FFR) は、心筋虚血を評価する標準的機能的評価法であるが、急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) 患者において FFR は虚血を過小評価し得ることが指摘されている。一方、近年開発された冠動脈造影画像のみから算出される冠血流予備量比 (quantitative flow ratio: QFR) は、ACS 患者においても有用であることが報告された。以上のことから、ACS 患者において PCI 後の OCT と QFR を組み合わせた形態的機能的評価と予後の関連について検討した。

【方法】

本研究は、2010 年 1 月から 2020 年 10 月までに当院を含む 5 施設で、OCT を用いて PCI が施行された ACS 患者を対象とした。(1) 左冠動脈主幹部病変を含む症例、(2) PCI 後十分な再灌流が得られなかった症例、(3) ショック状態の症例、(4) 冠動脈造影画像が不良で QFR の解析に適さない症例は除外した。主要評価項目は、心臓死、標的血管関連心筋梗塞、標的血管再血行再建の複合である標的血管不全 (target vessel failure: TVF) とした。

OCT 画像解析

PCI が施行された責任血管を 1) スtent留置部、2) スtent前後 5mm の対照血管部位、3) 残存する非責任病変 (non-culprit segment: NCS) に分割し解析を行った。解析は一般的な定量的評価に加え、stent内の不規則な突出、stent内の血栓、stentの不完全圧着、stent端の解離、TCFA について定性的評価を行った。

QFR 解析

標的血管の末梢地点での QFR 値を Post-PCI QFR、NCS 部分の圧較差を ΔQFR_{NCS} と定義し評価した。

【結果】

対象期間に 456 例の ACS 患者が登録された。除外基準を満たす症例を除き、最終的に 298 例が解析対象となった。中央観察期間 990 日において、42 例 (14%) で TVF を認めた。

Cox 回帰分析を用いて TVF に関わる因子を検討した。この際、Post-PCI QFR と ΔQFR_{NCS} に関連性があるため、モデルを 2 つに分けて解析を行った。モデル 1 では、左室駆出率、Post-PCI QFR、NCS の MLA、NCS の TCFA が TVF 発症に独立して関わる因子であった。モデル 2 では ΔQFR_{NCS} と NCS の TCFA が TVF 発症に関わる独立した因子であった。

Cox 回帰分析の結果をもとに、対象患者を Post-PCI QFR の低値 (<0.88) または高値 (≥ 0.88)、NCS の TCFA の有無で 4 群に分類し、TVF 発症率を比較した。結果、Post-PCI QFR <0.88 かつ NCS に TCFA を有する患者は、他の患者群と比較し有意に累積 TVF 発症率が高かった (75%)。加えて患者を ΔQFR_{NCS} の高値 (>0.046) または低値 (≤ 0.046)、NCS の TCFA の有無で 4 群に分類し、TVF 発症率を比較したところ、 $\Delta QFR_{NCS}>0.046$ かつ NCS に TCFA を有する患者は、他の患者群と比較し有意に累積 TVF 発症率が高かった (86%)。

モデル 1 (一般的な冠危険因子：年齢、性別、body mass index、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、慢性腎臓病) に比べ、モデル 2 (モデル 1 に NCS の TCFA を加えたモデル) は、TVF 患者の同定に関して、有意に高い識別能力と再分類能力を示した。モデル 2 に比べ、モデル 3 (モデル 2 に Post-PCI QFR を加えたモデル) は更に高い識別能力と再分類能力を示した。加えて、モデル 2 に比べ、モデル 4 (モデル 2 に ΔQFR_{NCS} を加えたモデル) は有意に高い識別能力と再分類能力を示した。

【考察】

ACS 患者に対する PCI 後において、QFR による機能的評価を行うことは臨床転帰を予測する上で有効な手法であった。また、いくつかの先行研究で TCFA はその後の心血管イベントに関連することが報告されているが、将来の有害事象を必ずしも精度高く予測するものではないことが課題であった。一方、本研究では NCS に TCFA を有し Post-PCI QFR が低い症例では、75% の高率で TVF を発症することを明らかにし、更に NCS に TCFA を有し ΔQFR_{NCS} が高い症例では、86% と非常に高率で TVF を発症することを明らかにした。このことから OCT と QFR を用いて形態的評価と機能的評価を組み合わせることは、ACS 患者における心血管イベントのリスク層別化に有用であり、さらには血管レベルに加え残存病変レベルの機能的評価は追加治療の判断指標となる可能性があることを示唆していると考えている。

【結論】

本研究から、ACS 患者において OCT と QFR を用いて形態学的評価と機能的評価を組み合わせることで、PCI 後に TVF を起こす患者をより正確に層別化することができる可能性が示唆された。

以上、本研究では、ACS 患者において OCT と QFR を用いて形態学的評価と機能的評価を組み合わせることで、PCI 後に TVF を起こす患者をより正確に層別化することができる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。