



Morphological and pharmacological determinants of peri-procedural myocardial infarction following elective stent implantation: Optical coherence tomography sub-analysis of the...

Uzu, Kenzo

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2018-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7150号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007150>

※ 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

Morphological and pharmacological determinants of peri-procedural

myocardial infarction following elective stent implantation:

Optical coherence tomography sub-analysis of the PRASFIT-Selective study

ステント留置後の周術期心筋梗塞発症に関与する
形態学的、薬理学的因子についての検討

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：川合 宏哉 客員教授)

宇津 賢三

背景

近年、薬剤溶出性ステントの性能の向上もあり、経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous coronary intervention: PCI) の成績は著しく向上している。しかし手技に伴う合併症や早期のステント血栓症は未解決の術後合併症として残存している。周術期心筋梗塞 (Peri-procedural myocardial infarction: PMI) は、PCI の手技により引き起こされる心筋梗塞であり、心筋逸脱酵素の上昇を伴う。PCI 後 24 時間の心筋型クレアチニンキナーゼ (Creatine kinase-MB: CK-MB) の上昇に伴い、PCI 後 6 ヶ月後の死亡率は段階的に上昇し、CK-MB 値が正常上限の 5 倍以上上昇すると有意差を持って死亡率が高くなると報告されている。しかし、PMI が引き起こされるメカニズム、予測因子はこれまで明らかにされていない。

近年、高解像度の血管内イメージングモダリティとして光干渉断層法 (Optical Coherence Tomography: OCT) が PCI の際に使用されるようになり、より詳細な冠動脈プラーク性状の評価、PCI 直後の血管状態の評価が可能となった。

本研究は PRASFIT-Selective (Prasugrel for Japanese Patients with Coronary Artery Diseases Undergoing Elective PCI) のサブスタディとして行われた、OCT を用いた探索的研究である。OCT により、ステント留置前のプラーク性状、ステント留置直後の状態と PCI 後の心筋逸脱酵素上昇の関係を明らかにすることで、PMI のメカニズム、予測因子を明らかにすることを目的とした。同時に、抗血小板薬投与下の残存血小板凝集活性を測定し、PMI の発生に及ぼす影響を検討した。

方法

PRASFIT-Selective study (登録機関：2011 年 8 月から 2012 年 12 月)は、待機的 PCI を施行した日本人冠動脈疾患患者において、新規抗血小板薬であるプラスグレルの有効性と安全性を検討する目的で実施された多施設研究である。登録された 742 名の患者の内、OCT

サブスタディに登録され、ステント留置前後の OCT 評価を行った 94 名（116 病変）を本研究の対象とした。主要評価項目は PCI 後の CK-MB の上昇とし、副次評価項目を治療 30 日後の主要心血管イベント（心臓死、標的血管の再血行再建、ステント血栓症）の頻度とした。

血液データ

PCI 直前に Verify-Now[®]アッセイを用いて、P2Y12 reaction units (PRU) を計測し、残存血小板凝集活性の指標とした。PCI 後 12 - 20 時間に複数回 CK-MB の計測を行い、2 サンプルが正常上限の 3 倍以上、もしくは 1 サンプルが正常上限の 5 倍以上を PMI と定義した。

定量的冠動脈解析 (QCA)

PCI 前の対象血管径、最小血管径、及び径狭窄度、PCI 後のステント径、ステント狭窄度、及び初期獲得径 (acute gain) を測定した。

光干渉断層法検査 (OCT)

ステント留置前の OCT 解析として、1mm 間隔画像の定量解析と全フレーム画像の定性解析を行った。プラーク性状の評価として低信号領域を脂質プラーク、境界明瞭で低信号、もしくは信号の不均一な領域を石灰化プラークとした。1mm 間隔で脂質プラークの領域の角度を計測し、その平均と長軸像での脂質プラークの長さの積を Lipid index として計測した。石灰化プラークに対しても同様に Calcification index を計測した。また、脂質プラークについては線維性被膜の厚さ (FCT: fibrous cap thickness) を計測し、 $FCT < 65 \mu m$ の脂質プラークを thin cap fibroatheroma (TCFA) と定義した。

ステント留置後の OCT 解析として、1mm 間隔画像の定量解析と全フレーム画像の定性

解析を行った。全領域において、ステント断面積、血管内腔断面積を計測した。圧着不良ストラットを同定し、全ストラットに占める割合を算出した (%Malapposed strut)。ステント内に突出する組織については intra-stent tissue (IST) として最大面積を計測し、ステント内の IST の最大面積の合計を total IST area として算出した。

結果

患者背景及び病変背景

全体の 73.4%が男性であり、平均年齢は 67.1 歳であった。平均の CK-MB は 15.5IU/L であり、PMI は 11 名 (11.7%) に認めた。30 日の間に主要心血管イベントの発生を認めた患者は存在しなかった。

PCI 前の病変の性状評価

ほぼ全例(93.9%)が新規病変であり、77.6%が type B2/ C の複雑病変であった。QCA における最小血管内腔径 $0.86 \pm 0.37 \text{ mm}$ 、狭窄度 $67.1 \pm 12.3\%$ であり、OCT による病変のプラーク性状評価においては、全体の 81.5%に脂質プラーク、58.0%に石灰化プラークを認め、TCFA は 27.2%で認められた。プラーク破綻は 2 例(2.5%)、血管内の血栓は 4 例(4.9%)で認められた。

PCI 後の所見

全ての症例においてステント留置後は良好な血流を認めている。QCA における最小ステント内腔径は $2.65 \pm 0.42 \text{ mm}$ 、狭窄度 $10.9 \pm 6.48\%$ であり、acute gain は 1.76 ± 0.42 であった。OCT によるステント留置後の評価では、平均ステント内腔面積は $6.99 \pm 1.91 \text{ mm}^2$ であり、IST は小さなものを含めると多くの病変で認められており、平均の total IST area は $0.79 \pm 0.58 \text{ mm}^2$ であった。

PCI 後の CK-MB 上昇への関与因子について

PCI 後の CK-MB 上昇に影響する因子の多変量線形回帰分析を行ったところ、total IST area が大きい事 (standardized coefficients: 0.370, $p<0.001$)、最小ステント内腔径が小さい事 (standardized coefficients: -0.242, $p=0.014$) が独立した因子として残った。ROC 曲線により PMI を引き起こす total IST area の cut-off 値を求めると、total IST area $> 1.02 \text{ mm}^2$ であった (area under the curve, 0.70; sensitivity, 66.7%; specificity, 79.0%)。PRU 値と CK-MB leakage の間に有意な相関関係は認めなかったが ($p=0.988$)、PMI を起こした患者群で平均 267.0 ± 85.2 、起こさなかった群で 211.0 ± 115.7 と有意差は無いものの ($p=0.414$) PMI 群において抗血小板作用は低値であった。

PCI 前の OCT 所見と total IST area の関係

PCI 後の CK-MB の上昇の影響因子として total IST area と最小ステント内腔径が確認されたが、その内の total IST area に着目しどのような病変において total IST area が大きくなるのかについての評価を行った。PCI 後の total IST area に影響する因子の多変量線形回帰分析を行ったところ、Lipid index (standardized coefficients: 0.583, $p<0.001$) が独立した因子として確認された。また、PCI 後の CK-MB の値と Lipid index の相関関係について評価を行ったところ、有意な相関関係を示した ($r=0.386$, $p<0.001$)。

考察

本研究により (1) 大きな total IST area の存在や小さい最小ステント径が PCI 後の CK-MB の上昇の予測因子となる、(2) プラークの脂質成分の増加と IST area の増加は相関するという事が明らかとなった。

PMI に関する因子について

過去の報告において、特定の性状の IST の存在と小さな最小ステント内腔径がステント留置後の有害心血管イベントに影響すると言われている。本研究でも IST area と最小ステント内腔径は CK-MB 上昇の独立した因子として残存している。本研究における最小ステント内腔径は QCA 上の検査結果である為、大きな IST の存在がよりステント内腔径に影響している可能性も考えられる。IST area については、PCI 前の Lipid index との有意な相関関係を示しており、脂質成分に富んだプラークの破綻とそれに伴う微小循環障害が PCI 後の心筋障害の原因になっていると考えられる。1.02 mm² 以上の total IST area が PMI を引き起こす cut-off 値となることが明らかとなっており (sensitivity, 66.7%; specificity, 79.0%)、IST は PMI のサロゲートマーカーとして有用であると考えられる。

本研究において術前のプラーク性状が IST area を規定しており、IST が PMI の有用なサロゲートマーカーとして有用であることが明らかとなった。

PMI に対する薬理的な介入の可能性について

今まで PMI を防ぐための介入についてはいくつかの報告があり、高用量のスタチンやエーコサペンタエン酸の投与により脂質成分が減少し、術後の心筋障害の減少が認められたという報告や、新規抗血小板薬であるプラスグレルの使用により PMI が減少したという報告等がある。プラスグレルは従来使用されていた抗血小板薬であるクロピドグレルと比較し、早期に強力な抗血小板作用を発現することが報告されており、その優れた抗血小板作用により PMI が予防されたと考えられる。急性冠症候群におけるプラスグレルとクロピドグレルの効果、安全性の比較検討を行った PRASIT-ACS study においても、プラスグレル使用群で PCI 後の心筋障害の抑制が確認されており、周術期の血小板凝集能の低下が大きな心筋障害を抑制する可能性がある。本研究では PMI を認めた群と認めなかった群では血小板凝集能に有意差は認めなかったものの、PMI を認めた群で抗血小板作用が低かった

という結果が出ている。今後より多くの症例において血小板凝集能と PMI の関係を評価する事で、優れた抗血小板作用による PMI 抑制の可能性が明らかになると期待される。

結論

本研究において、小さな最小ステント内腔径や、主に脂質に富んだ脆弱なプラークを原因とする大きな IST area の存在が PCI 後の CK-MB の上昇に関与していることが明らかにされた。また、周術期の優れた抗血小板作用には、PCI 後の CK-MB 上昇を抑制する作用をもつことが示唆される。

| 論文審査の結果の要旨 | | | |
|----------------------------------|---|-----|-------|
| 受付番号 | 甲 第 2773 号 | 氏 名 | 宇津 賢三 |
| 論文題目 Title of Dissertation | Morphological and pharmacological determinants of peri-procedural myocardial infarction following elective stent implantation: Optical coherence tomography sub-analysis of the PRASFIT-Selective study ステント留置後の周術期心筋梗塞発症に関与する形態学的、薬理学的因子についての検討 | | |
| 審査委員 Examiner | 主 査 杉本 幸司 Chief Examiner 副 査 伊藤 智雄 Vice-examiner 副 査 大田 裕 Vice-examiner | | |

(要旨は1,000字～2,000字程度)

周術期心筋梗塞は、経皮的冠動脈形成術の手技により引き起こされる心筋梗塞であり、経カテーテル的冠動脈インターベンション (PCI) 後6ヶ月後の死亡率を上昇させる危険因子であると報告されている。しかし、周術期心筋梗塞が引き起こされるメカニズム、予測因子はこれまで明らかにされていない。近年、実臨床の場において高解像度の血管内イメージングモダリティとして光干渉断層法が使用されるようになり、より詳細な冠動脈プラーク性状の評価、PCI直後の血管状態の評価が可能となっている。本研究はPRASFIT-Selective試験の光干渉断層法を用いた副次研究において、ステント留置前のプラーク性状、ステント留置直後の性状と周術期の心筋逸脱酵素上昇の関係を明らかにすることで、周術期心筋梗塞のメカニズムと予測因子を明らかにすることを目的としている。また同時に抗血小板薬投与下の残存血小板凝集活性を測定し、それが周術期心筋梗塞の発生に及ぼす影響を検討している。

PRASFIT-Selective試験の光干渉断層法を用いた副次研究に登録され、良好な光干渉断層法による画像が得られた94名(116病変)を対象としており、主要評価項目は経皮的冠動脈形成術後の心筋逸脱酵素の上昇、副次評価項目を治療30日後の主要心血管イベント(心臓死、標的血管の再血行再建、ステント血栓症)の頻度としている。検査項目として、血液データでは経皮的冠動脈形成術直前にP2Y12 reaction units (PRU)を計測し残存血小板凝集活性の指標とし、経皮的冠動脈形成術後に心筋逸脱酵素の計測を行っている。光干渉断層法の解析はステント留置前後に分けて行われており、ステント留置前では病変のプラーク性状の評価を行い、ステント留置後ではステント形状の評価に加えステント内に突出する組織、Intra-stent tissue面積の評価も行っている。

30日の間に主要心血管イベントの発生を認めた患者は存在しなかった。経皮的冠動脈形成術後の心筋逸脱酵素の上昇に影響する因子の検討においては、多変量線形回帰分析でIntra-stent tissue面積が大きい事 (standardized coefficients: 0.370, $p<0.001$)、血管造影上のステント留置部の内腔径が小さい事 (standardized coefficients: -0.242, $p=0.014$) が独立した因子であることが明らかとなっている。ROC曲線により周術期心筋梗塞を引き起こすIntra-stent tissueの面積のcut-off値(cutt-off値 1.02 mm^2 , area under the curve, 0.70; 感度, 66.7%; 特異度, 79.0%)を求めている。PRU値と心筋逸脱酵素の間に有意な相関関係は認めなかったが($p=0.988$)、周術期心筋梗塞を起こした患者群で平均 267.0 ± 85.2 、起こさなかった群で 211.0 ± 115.7 と有意差は無いものの周術期心筋梗塞を起こした群において抗血小板作用は低値であった。また、経皮的冠動脈形成術後の心筋逸脱酵素上昇の影響因子であるIntra-stent tissue面積に着目し、どのような病変においてIntra-stent tissue面積が大きくなるのかについての評価を行っている。多変量線形回帰分析を行い評価したところ、病変プラークの脂質成分量 (standardized coefficients: 0.583, $p<0.001$) が独立した因子として明らかとなった。

これらの結果を受けて筆者は脂質成分に富んだプラークの破綻とそれに伴う微小循環障害が経皮的冠動脈形成術後の心筋障害の原因になっていると考察している。1.02 mm²以上の Intra-stent tissue の存在が周術期心筋梗塞を引き起こす cut-off 値となることが明らかとなっており、Intra-stent tissue は周術期心筋梗塞発症の予測因子として有用であると考えられる。また、周術期心筋梗塞を予防する薬剤的な介入についても考察しており、周術期の抗血小板薬による血小板凝集能の低下が周術期心筋梗塞を抑制する可能性について言及している。

以上、本研究は虚血性心疾患に対する PCI 後の周術期心筋梗塞について、その発症要因を研究したものであるが、従来ほとんど解明されていなかった脂質に富んだ脆弱なプラークに起因する大きな Intra-stent tissue が経皮的冠動脈形成術後の心筋逸脱酵素の上昇に関与していることが明らかにされた。また、周術期の優れた抗血小板作用には、周術期の心筋逸脱酵素の上昇を抑制する作用をもつことが示唆され、周術期心筋梗塞予防に関する重要な知見を得たものとして、価値ある集積と認める。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。