



Neoatherosclerosis and Mural Thrombus Detection After Sirolimus-Eluting Stent Implantation — Comparison of Angioscopy and Optical Coherence Tomography Assessment for Color-Based Tissue...

Inoue, Takumi

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2017-01-18

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙第3320号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003320>

※ 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。



(論文博士関係)

学位論文の内容要旨

Neoatherosclerosis and Mural Thrombus Detection After Sirolimus-Eluting Stent Implantation – Comparison of Angioscopy and Optical Coherence Tomography Assessment for Color-Based Tissue Characterization –

シロリムス溶出性ステント留置後の壁在血栓と新規動脈硬化病変に対する光干渉断層法による組織特性と血管内視鏡所見の比較

指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
内科学講座・循環器内科学分野 平田健一教授

井上 琢海

背景：

冠動脈狭窄に対するカテーテル治療において、薬剤溶出性ステントが使用されるようになり再狭窄率は減少したが、晚期ステント血栓症は未だに問題となっている。その原因は多様であるが、病理学的検討から新生内膜被覆不良、ステント内血栓、ステント内腔側の新生内膜に発生する新規動脈硬化病変 (neoatherosclerosis) の存在がステント血栓症を起こす要因として重要視されている。

血管内視鏡は、生体内で血管内構造物の表面色調をフルカラーで観察することができる唯一の血管内画像診断法である。赤色血栓と動脈硬化で見られる脂質性 (黄色) ブラーカーの存在診断能が高いとされるが、血管壁内の深さの位置情報 (断層像) を得ることはできないため、ステントの内腔側に新規に発生したものか、ステントの壁側 (外側) にもともと存在していたものかを区別することができない。また、ステント留置慢性期の新生内膜被覆の評価において血管内視鏡は定量性に欠ける。一方、光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT) は10-20 μ mの高解像度で血管のモノクロ断層画像を得る診断法であり、血管径、病変長、留置ステントの拡張、ステント留置慢性期の内膜被覆を定量評価できる。OCT断層画像上の特徴を捉えて血栓と動脈硬化病変との存在診断を行う研究が進んでいるが、両者の画像所見が類似しているため限界があるとされる。血管内視鏡とOCTはそれぞれ別個に冠動脈病変と対比させることでその診断能を改善してきた歴史があるが、これまでのところ薬剤溶出性ステント留置慢性期の血管内視鏡所見とOCT所見を直接比較した研究は皆無である。故に、晚期ステント血栓症の要因とされるステント内血栓およびステント内腔側に発生した新規動脈硬化病変の診断において、両画像診断法の特徴や優劣は十分検討されていない。

目的: 留置慢性期のシロリムス溶出性ステントの血管内視鏡画像とOCT画像を比較検討し、ステント内赤色血栓と新規動脈硬化性病変の診断における両画像診断法の特徴と限界を把握し、診断能を改善する方法を追及することを目的とした。

方法: 2006年2月から2010年9月の間に新規安定狭心症患者22人にシロリムス溶出性ステント (Cypher™) 26本を留置し、同部位に対し10か月後にOCTと血管内視鏡を同時に施行した。内膜被覆の状態、脂質性 (黄色) ブラーカーと赤色血栓は同一ステント内で不均一分布を呈するため、1本のステントを近位部 (proximal segment), 中間部 (mid segment), 遠位部 (distal segment) の3区域に分け、OCTと血管内視鏡共に明瞭な画像を得られた区域を解析対象とした。

ステント留置部位の血管内視鏡所見から、それぞれの区域における①赤色血栓、②新生

内膜の色調を評価した。赤色血栓は血管壁に付着している赤色の物質と定義し、ステントストラットに沿った微小なものをストラット周囲血栓、ステントストラットを超えて血管壁に付着しているものを壁在血栓と細分化した。色調によって黄色ブラークと白色ブラークに分類した。

ステント留置部位の OCT 所見から、①赤色血栓、②脂質性ブラーク、③新生内膜の輝度、④マクロファージ集積の有無、⑤ステント内新生内膜の Signal intensity index を評価した。OCT 上赤色血栓は、これまでの報告に従い、輝度の減衰を伴う血管内に突出した構造物と定義した。OCT 上脂質性ブラークは、表面のみ高輝度でブラーク内はシグナル減衰のため低輝度となっているブラークと定義した。また、新生内膜組織を OCT 輝度により高輝度と低輝度に分類した。マクロファージ集積はステント内新生内膜内の高輝度シグナルの線上集簇と定義したが、これは血管壁の強い炎症の存在を示唆する所見で、ブラークの脆弱性に関与するとされる。Signal intensity index は内膜の OCT 上の輝度を定量表示した指標であり、Signal intensity index はステント内新生内膜の Signal intensity を、同一血管の正常内膜の Signal intensity で除したものと定義した。Signal intensity index が 1.0 に近いほど高輝度、値が低いほど低輝度あるいはシグナル減衰が強いと診断される。

それぞれの区域において、上記血管内視鏡評価所見と OCT 評価所見を比較検討した。

結果：新規安定狭心症患者 22 人（平均年齢 70.5 ± 8.6 歳）、シロリムス溶出性ステント（Cypher™）26 本において計 78 区域を登録し、OCT と血管内視鏡のどちらかが解析困難であった 12 区域を除いた 66 区域について解析を行った。

(1) 赤色血栓

血管内視鏡では赤色血栓は 11 区域で認められた。ステント周囲血栓は 6 区域で認められたが、OCT 上赤色血栓の定義を満たさなかったため OCT では 1 例も同定できなかった。壁在血栓は 5 区域で認められ、うち 3 区域は OCT 上赤色血栓と一致したが、2 区域ではステントストラット周囲低輝度となる OCT 断層画像パターンとなっていたため OCT では壁在血栓と同定できなかった。

(2) 黄色ブラーク

66 区域中血管内視鏡上白色ブラークは 24 区域、黄色ブラークは 42 区域に認められた。

血管内視鏡上白色ブラークと定義された 24 区域は、OCT 断層画像上以下の 2 パターンに分類可能であった； A. 高輝度の組織がステントストラット上（内腔側）に存在するもの（9 区域（37%））、B. 高輝度の組織がステントストラット下（壁側）に存在するもの（15 区域（63%））。

血管内視鏡上黄色ブラークと診断された 42 区域は、OCT 断層画像上以下の 3 パターン

に分類可能であった； C. シグナル減衰の強い組織がステントストラット上（内腔側）に存在するもの（18 区域（43%））（これらがステント内腔側に発生する新規動脈硬化性病変と言える）、D. シグナル減衰の強い組織がステントストラット下（壁側）に存在するもの（16 区域（38%））、E. 低輝度の組織がステントストラット上（内腔側）に存在するもの（8 区域（19%））。血管内視鏡上黄色ブラークと定義された 42 区域のうち C と D の OCT 断層画像パターン（34 区域（81%））が OCT 上脂質性ブラークと診断された。マクロファージ集積の頻度は、C（すなわち新規動脈硬化性病変）の OCT 断層画像パターンを示した 18 区域中 10 区域（56%）で認められ、他の OCT 断層画像パターンと比較して優位に多かった（C: 56%、D: 6.3%、E: 0%、 $P < 0.001$ ）。

OCT 上、ストラット内腔側に存在する新生内膜に対して Signal intensity index を評価したところ、血管内視鏡上黄色ブラークでステント内腔側に発生した新規動脈硬化性病変（C の OCT 断層画像パターン）の Signal intensity index は、血管内視鏡上白色ブラークと診断された新生内膜（A の OCT 断層画像パターン）のそれより優位に低かった（0.929 vs. 0.997, $P = 0.004$ ）。ROC 曲線による新規動脈硬化性病変を予測する Signal intensity index のカットオフ値は 0.9461（感度：72.2%、特異度：100%、area under the curve [AUC]：0.90, 95% 信頼区間：0.703–0.985, $P < 0.0001$ ）であり、ステント内腔側に発生した新規動脈硬化病変の診断に有用な指標と考えられた。

総括：血管内視鏡で診断された赤色血栓を OCT では認識できない赤色血栓が存在するため、現在の OCT 上赤色血栓の定義のみでは OCT による赤色血栓の存在診断を行うことには限界があった。血管内視鏡では表面からの観察しかできないため、ステント内新規動脈硬化病変の診断においては限界があった。一方 OCT ではモノクロであるが、断層画像によって血管壁内での深さの位置情報を得ることができる利点があり、特徴的な断層画像パターンによって脂質性ブラークの存在だけではなく、脂質性ブラークがステント内腔側に発生した新規動脈硬化性病変であるか、ステント外に元来存在していた病変かを区別することができる。OCT は定性的評価に加えて Signal intensity index 計測することでステント内新規動脈硬化性病変の診断能が改善することが示された。

結論：本研究から、ステント内赤色血栓の診断において血管内視鏡の有用性が示された。新規動脈硬化性病変の診断において血管内視鏡には限界があり、OCT の定性的評価に定量的計測を追加することで診断能が改善する可能性が示された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2156 号	氏名	井上 琢海
論文題目 Title of Dissertation	<p>Neoatherosclerosis and Mural Thrombus Detection After Sirolimus-Eluting Stent Implantation - Comparison of Angioscopy and Optical Coherence Tomography Assessment for Color-Based Tissue Characterization -</p> <p>シロリムス溶出性ステント留置後の壁在血栓と新規動脈硬化病変に対する光干渉断層法による組織特性と血管内視鏡所見の比較</p>		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 杉本 幸司 副査 Vice-examiner 寺崎 浩人 副査 Vice-examiner 伊藤 一貴 伊藤 一貴		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

1. 本研究の意義

冠動脈狭窄に対する薬剤溶出性ステント留置後に問題となる晚期ステント血栓症は、新生内膜被覆不良、ステント内血栓、ステント内腔側の新生内膜に発生する新規動脈硬化病変(neoatherosclerosis)などが複合的に作用して引き起こされる。これらを臨床的に診断する方法として、血管内視鏡と光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT)が挙げられる。血管内視鏡は、生体内で血管内構造物の表面色調をフルカラーで観察することができる唯一の血管内画像診断法で、赤色血栓と動脈硬化で見られる脂質性(黄色)プラークの存在診断能が高い。一方、OCTは10-20 μ mの高解像度で血管のモノクロ断層画像を得る診断法であり、血管径、病変長、留置ステントの拡張、ステント留置慢性期の内膜被覆を定量評価できる。従来、血管内視鏡とOCTはそれぞれ別個に冠動脈病理と対比させることでその診断能を改善してきたが、同一病変における両者の所見を詳細に検討した研究はない。本研究は、留置慢性期のシロリムス溶出性ステントの血管内視鏡画像とOCT画像を比較検討し、ステント内赤色血栓と新規動脈硬化性病変の診断における両画像診断法の特徴と限界を把握し、特にOCTによる診断能を改善することを目的としている。

2. 本研究によって得られた新たな知見

①ステント内赤色血栓に関する診断能について

血管内視鏡で診断された赤色血栓のうち、OCTでは認識できない赤色血栓が存在した。また、OCTで赤色血栓と診断したにも関わらず、血管内視鏡では血栓を同定できない症例も存在した。従って、現在のOCT上赤色血栓の定義のみではOCTによる赤色血栓の正確な存在診断を行うことは困難であり、OCTにおける新たな定義を考案していく必要がある

②新規動脈硬化性病変に関する診断能について

血管内視鏡では表面からの観察しかできないため、ステント内新規動脈硬化病変の診断においては限界があった。一方 OCT ではモノクロであるが、断層画像によって血管壁内での深さの位置情報を得ることができる利点があり、特徴的な断層画像パターンによって脂質性plaquesの存在だけではなく、脂質性plaquesがステント内腔側に発生した新規動脈硬化性病変であるか、ステント外に元来存在していた病変かを区別することが可能であった。さらに、本研究で考案した定量的診断法 Signal intensity index により、ステント内新規動脈硬化性病変の診断能が改善することが示された。

3. 論文審査の結果

本研究は、薬剤溶出性ステント留置後の晚期再狭窄をきたす重要因子であるステント内赤色血栓と新規動脈硬化性病変の血管内視鏡と OCT 所見について研究したものであるが、新たな定量的診断法である Signal intensity index により、OCT による新規動脈硬化性病変の診断能を著しく向上させる可能性を示したことにより、価値ある研究と認める。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。