

論文の内容の要旨

論文題目「冠動脈石灰化病変の評価 - 生体外での光干渉断層診断による検討」

学位申請者 伊地知 健

キーワード：冠動脈石灰化病変 病理組織学 冠動脈イメージング
血管内超音波 光干渉断層診断

研究の背景

冠動脈石灰化は動脈硬化性病変に認められ、石灰化の重症度によって冠動脈イベントリスクの高い患者において臨床転帰を予測することができる。7つの大規模メタ解析試験では、経皮的冠動脈形成術（Percutaneous Coronary Intervention; PCI）を受けた患者の20%が高度冠動脈石灰化を有し、そのような病変に対するPCIは技術的にも難しく、臨床転帰の結果も悪くなると考えられている。

コンピューター断層冠動脈造影（computed tomographic coronary angiography ; CTCA）や血管内超音波検査（Intravascular Ultrasound ; IVUS）のような近年の画像診断法は冠動脈石灰化の存在を同定するのに有用であるが、その重症度、分布、特性の評価には限界がある。光干渉断層診断（Optical coherence tomography ; OCT）はこのような冠動脈における動脈硬化性病変をより詳細に観察することを可能にしたデバイスである。OCTの第二世代のデバイスであるOFDI（Terumo Corporation, Tokyo, Japan）は、剖検で得られた知見をもとに冠動脈プラークの組成を識別できるとする報告がされてきた。しかしOFDIが冠動脈石灰化に対してどの程度正確に評価できるかについては今までに報告がなく不明である。本研究は剖検例を用いて、冠動脈石灰化の定量的および定性的評価におけるOFDIの有用性を検討した。

研究方法

研究プロトコルは東海大学病院の倫理委員会により承諾されている（11R-115）。剖検例は16症例で、そのうち25本の冠動脈について検討を行った。病理組織サンプルはホルマリン固定を行い、作製された冠動脈標本はそれぞれOFDIとIVUS（frequency 40 MHz, VISIWAVE; Terumo Corporation, Tokyo, Japan）で画像的な評価を行った。3～4mmごとに標本作製し、切片は薄切後にヘマトキシリンエオジン（hematoxylin-eosin ; H&E）染色とモバットペンタクローム染色を行った。

石灰化プラークはH&E染色により紫色で識別され、その組織所見から1）線維性石灰化（fibro-dense calcification）、2）脂質プール（lipid pool）を伴う石灰化、3）壊死性コア（necrotic core）を伴う石灰化に分類した。加えて本研究では石灰化結節（calcified nodule）についても分類、検討を行った。

本研究ではさらに、OFDIで観察される石灰化外縁の境界線を視認性の点から“明瞭に見える；clear”、“不明瞭が見える；vaguely visible”、“見えない；invisible”の3つに分類した。

235病理組織切片のうち、149切片に石灰化プラークが存在し、OFDI画像と整合させた。さらにこの中の132切片をIVUS画像と整合させた。残りの17切片についてはIVUS画像のアーチファクトにより整合させることができなかった。石灰化の計測は石灰化プラークの最も厚い部位で行い、“血管内腔表層から石灰化内縁の境界までの距離”、“石灰化内縁から外縁までの距離（石灰化病変厚）”、“血管内腔表層から石灰化外縁の境界までの距離”をそれぞれ記録した。OFDI上、石灰化外縁の境界が見えない（invisible）場合はOFDIの石灰化病変厚の計測は行わなかった。

結果

235病理組織切片のうち、149切片に石灰化プラークがみられた。その内訳は31切片（21％）にnecrotic core、42切片（28％）にlipid poolを有しており、残りの76切片（51％）にfibro-dense calcificationがみられた。

OFDI上、石灰化外縁の境界が明瞭（clear）に確認されたのは全石灰化プラークのうち55％であった。残りの45％は境界が明瞭には確認できず（unclear）、そのうち不明瞭ながら境界が見える群が28％、まったく境界が見えない群が17％であった。OFDI、病理組織像双方で計測した石灰化病変の最大厚はそれぞれ $0.77 \pm 0.35\text{mm}$ 、 $0.84 \pm 0.62\text{mm}$ であった。OFDI、病理組織双方で計測された石灰化病変厚は全体的に良好な相関を示した（ $r_s=0.70$, $p<0.0001$ ）。しかし、上記の相関について脂質成分を有する群（lipid pool、necrotic core）と有さない群（fibro-dense calcification）で分けて解析を行った結果、脂質成分を有する群では相関が弱く、有さない群ではより相関が強くなる結果となった（ $r_s=0.63$ vs. 0.82 ）。またOFDIで石灰化外縁の境界が明瞭ではない群（unclear）では境界が明瞭に確認できる群（clear）に比べ、明らかに脂質成分を多く有していた（79％ vs. 24％, $p<0.0001$ ）。

本研究では病理組織の計測から得られた血管内腔から石灰化外縁の境界までの距離を用いて、OFDIで石灰化病変の外縁がどこまで明瞭に観察することができるのかROC曲線を作成して検討した。すべての石灰化病変におけるROC曲線の曲線下面積は0.77で、観察することができる深度の閾値は0.90mmであった（感度；67％、特異度；67％）。しかし、石灰化病変に含まれる脂質成分の有無で分類したところ、脂質成分を有さない石灰化病変の場合は閾値が1.0mmと上昇し（感度；89％、特異度64％）、一方で脂質成分を有する場合は0.63mmと閾値の低下がみられた。

149病変のうち132病変においてIVUSによる検討がなされた。89％の病変で石灰化に音響陰影を伴っており、それにより石灰化病変厚といった定量的評価は行えなかった。残りの11％では石灰化外縁の境界は確認できるものの不明瞭であった。

calcified noduleは病理組織所見で時折観察され、OFDIでは通常の石灰化像とは異なる所見を示す。OFDIにおける通常の石灰化所見は辺縁が比較的なめらかであるのに対し、calcified noduleは通常の石灰化と同様に音響陰影は伴うものの、辺縁が不整で血管内腔に近い部位で観察された。一方IVUSではcalcified noduleと通常の石灰化を判別するのは困難であった。

考察

本研究では冠動脈石灰化病変に注目し、冠動脈イメージング（IVUS、OFDI）と病理組織像との相関性について検討した。IVUSではその音響陰影により石灰化の評価が困難であるのに対し、OFDIでは大部分の病変で質的、量的評価が可能であった。

OFDIの特徴はその高解像度の画像により、石灰化の辺縁が明瞭に観察できることが挙げられる。またOFDIは石灰化病変厚の評価が可能ということも、石灰化の重症度を把握する上では有用である。しかしながら本研究でも報告しているがいくつかの石灰化においてはOFDIであっても強い減衰を伴っており、それにより石灰化辺縁の境界が不明瞭であった。その理由はOCTの近赤外光がこういった脂質成分を透過できないためである。本研究では脂質成分が石灰化病変に存在する場合、強い減衰をOFDIで観察した。つまりOFDIによるこのような減衰像は、脂質成分が石灰化領域に含まれていることを示唆している。

時々組織病理で観察されるcalcified noduleは冠動脈血栓の原因の一つとして報告されている。本研究でもcalcified noduleはOFDI上、通常の石灰化所見としては典型的ではない辺縁が不整で、不均一な信号、強い減衰を伴うことから同定され、その一部は血管内腔へ突出している。Sakakuraらは石灰化内出血がcalcified noduleの形成に寄与していると報告し、またOFDIの減衰は赤色血栓が原因の一つであるとされていることから、減衰の存在は病理学上のcalcified noduleの成因を理解する上で重要とされている。

石灰化プラークによるステントの拡張不良は治療後のステント内再狭窄やステント血栓症といった有害事象の原因となる。このことから石灰化プラークの質的、量的分析は最適なステント拡張を得るために重要とされている。しかし、PCI時の標準的な画像診断方法であるIVUSは石灰化厚の計測や脂質成分の評価は困難である。一方OFDIではより正確に石灰化プラークを評価することが可能なことから、この特性はPCIの治療戦略に有用であり、その結果最適な治療効果を得られると考える。

結論

OFDIはIVUSでは困難な冠動脈石灰化病変の質的、量的評価が可能である。OFDIによる石灰化病変の正確な評価はPCIにおいて最適なステントの拡張に有用であると考えられた。