

東海大学大学院令和元年度博士論文

安定型冠動脈硬化症に対する経皮的冠動脈  
ステント留置術後に発生する no-reflow 現  
象を CT と血管内超音波で予測する

奥津 匡暁

- ・この学位申請論文は、Heart & Vessels に掲載された主要公刊論文を基に作成された。

- ・Heart & Vessels に掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いること加えて、学位申請論文を機関リポジトリ [電子書庫システム] で公開することの承諾を得ている。

## 総括

血管内超音波 (IVUS) における石灰化を伴わないプラークの減衰エコーと CT 冠動脈造影 (CTA) における低 CT 値プラークはいずれも急性冠症候群における no-reflow 現象の予測因子であると報告されている。しかし、安定型冠動脈硬化症における no-reflow 現象の予測についての十分な研究はなく、特に CTA と IVUS の併用による予測はなされていない。本研究では CTA と IVUS の併用による安定型冠動脈硬化症に対する冠動脈ステント留置術における no-reflow 現象の発生予測に関して検討を行った。

対象は 64 列 CT スキャン装置で CTA 撮影を行った後に IVUS ガイドで冠動脈ステント留置を行った安定型冠動脈硬化症患者連続 707 例 988 病変を対象とした。CT ではプラーク内の最低 CT 値および 0HU 未満の CT 値を示す組織を含む very low attenuated plaque (v-LAP) の有無、IVUS では減衰エコーの有無を調査した。

No-reflow 現象は 22 病変 (2.2%) で確認された。CTA での v-LAP (86.4% vs. 12.9%,  $p<0.001$ ) と IVUS での減衰エコー (90.9% vs. 11.1%,  $p<0.001$ ) はいずれも no-reflow 現象病変において高率に認められた。No-reflow 現象の陽性適中率、陰性適中率、信頼度は CTA での v-LAP (13.2%, 99.6%, and 87.0%) と IVUS での減衰エコー (15.7%, 99.8%, and 89.0%) で同等であった。この 2 つを併用した場

合、陽性適中率の著明な向上（31.7%）を認め、陰性適中率の悪化はなく（99.7%）、信頼度も向上した（95.5%）。

本研究では CTA と IVUS を併用することで安定型冠動脈硬化症に対するステント留置後に発生する no-reflow 現象の予測能が向上することが確認された。この予測は臨床での PCI において極めて有用である。

## 研究の背景

経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: PCI）における病変拡張手技の際にプラークの成分の末梢塞栓により発生する no-reflow 現象は一過性の心筋虚血を引き起こす。no-reflow 現象は多くの場合で可逆性だが、時に血流低下が遷延することにより心筋梗塞を引き起こし、患者予後を悪化させるとされる。病変拡張手技の際に発生する no-reflow 現象は高度な脂質性病変に発生するとされ、血管内超音波（intravascular ultrasound: IVUS）で観察される減衰プラーク（attenuated plaque: AP）がそのよい予測因子であると報告されている。しかし、実臨床においてその陽性適中率は高くなく、十分な予測ができるとは言い難い。Computed tomography angiography (CTA) は 64 列以上の装置では良好な画像を得ることが可能であり、近年冠動脈疾患のスクリーニング検査手段として広く用いられている。CTA は血管内腔情報である冠動脈狭窄のみならずプラークも描出することが可能であり、プラークの CT 値からその組織性状が診断可能である。CTA で描出される脂質性プラークは 50HU 以下であると報告されており、なかでも 30HU 以下の低減衰プラーク（low attenuation plaque: LAP）は薄い線維性被膜を有するプラーク（thin cap fibrous atheroma: TCFA）である場合が多く、

PCI 中の末梢塞栓の発生や急性冠症候群（acute coronary syndrome: ACS）に関与すると報告されている。しかし、PCI 中の末梢塞栓の発生に対する陽性および陰性予測度を評価した報告はない。さらに、過去の末梢塞栓に関する報告はいずれも IVUS もしくは CTA の単一検査機器を用いた検討であり、この 2 つの検査機器を併用した報告はない。本研究では臨床的安定型冠動脈硬化症における CTA と IVUS のそれぞれによる no-reflow 現象の発生予測に加えて、その 2 つの所見を併せることで発生予測能が向上するかを検討した。

### 考察と展望

本研究は安定型冠動脈硬化症患者のみを対象としてステント留置術を施行し、IVUS と CT それぞれの no-reflow 現象の予測能を評価し、またその 2 つを組み合わせた評価により no-reflow 現象の予測能を評価した初めての報告である。全体の 12.9%に IVUS AP と 14.6%に CTA v-LAP を認め、2.7%で no-reflow 現象が発生した。IVUS AP と CTA v-LAP はいずれも陰性予測能は極めて良好であるものの陽性予測能は十分ではなかった。ただし、これら 2 つの所見の両方を有する病変においては 31.7%で no-reflow 現象が出現し良好な陽性予測が可能となり、2 つの所見のいずれかを欠く場合の陰性予測は 99.7%で、それぞれ単一所見での陰性予測と比較して悪化せず、信頼度は 95.5%と格段に向上した。

過去の報告において IVUS または CT のいずれかを用いて no-reflow 現象を予測したものがあり、その対象としては ACS 病変もしくは ACS 病変と非 ACS 病変が混在する母集団とした研究が散見される。しかし、ACS 病変には血栓が存在する可能性が高く、血栓による末梢塞栓も含まれる可能性があり、IVUS や CT でのプラーク

評価からの予測精度が低下することが予測される。そのため本研究では血栓の要素を除きプラーク組織による末梢塞栓の予測を評価することを目的として母集団を安定型冠動脈硬化症に限定して検討した。

過去の報告では IVUS AP は PCI 中の no-reflow 現象または PCI 後の心筋障害と有意な関連があると報告されているもののその予測能について報告されたものは極めて少ない。Lee らは ACS 症例において IVUS AP を有する病変では 26.7%で PCI 後の flow が TIMI2 以下であり、IVUS AP を有さない病変では 95.4%で TIMI3 であったと報告している。本研究は安定型冠動脈硬化症患者を対象とした研究であり no-reflow 発生率が低いため IVUS での予測では陽性適中率は 15.7%と低値であるが、陰性適中率が高いために信頼度は 89.0%と良好であった。臨床での利用に際して有害事象を予測するうえでは統計学的に有意な相関を有するのみならず、高い陰性予測能が要求されるため IVUS での no-reflow 現象発生予測は有用である。しかしその反面、陽性予測能は低く、この点に関しては臨床的な利用価値が十分ではない。

一方、CT に関する過去の報告では no-reflow 現象が発生した群では有意にプラークの最小 CT 値が低いとされる。Kinohira らは最小 CT 値が 50HU 未満のソフトプラークで PCI 中の一過性 slow flow が多い、Uetani らはプラーク内の 50HU 未満の領域の体積が PCI 後の心筋障害に関連すると報告している。一方で、Harigaya らは 30HU 未満 の LAP の長さは no-flow 現象と有意な相関を認めると報告しているが、いずれの研究もその予測能を検討したものではない。本研究においては過去に no-reflow 現象の予測因子として報告

されている LAP (<30HU) は全体の 21.3%に認められ、陰性適中率は 99.9%と良好だが、陽性適中率は 10.0%と低値であり信頼度は 80.8%であった。一方、本研究で我々が定義した v-LAP (最小 CT 値が 0HU 未満)は陽性適中率、陰性適中率、信頼度はそれぞれ 13.2%、99.6%、87.0%と LAP を上回る予測能力を有していた。ただし、これは IVUS AP による予測同様、陽性予測能は十分ではなかった。

IVUS AP による no-reflow 現象の陽性予測能が低い理由としては減衰プラークの中に高度脂質性プラークのほかにも病理学的内膜肥厚、不安定性の低い早期 necrotic core を伴うプラーク、微小石灰化を含むプラークが少なからず含まれていることが挙げられる。CT での v-LAP による no-reflow の陽性予測能が低い理由としては線質硬化をはじめとするアーチファクトの存在が挙げられる。これにより本来の組織が有するべき CT 値とは異なる CT 値が示されるため予測精度不良の原因となる。

IVUS AP と CTA v-LAP の 2 つの所見を有するプラークの陽性適中率は 31.7%と大きく向上し、これら 2 つの所見のいずれかを有さない場合の陰性適中率は低下することなく 99.7%と極めて良好であった。この陽性および陰性予測能は臨床的に有用なレベルであると思われる。IVUS では石灰化以外の描出精度は高く、CT でのアーチファクトによる不正確性を補填することが可能であり、CT では IVUS で区別が難しいプラークの脂質性をより正確に評価できる。このようにお互いがその短所を補填し合うことで no-reflow 現象の予測精度を上げることが可能となったものと推測する。冠動脈病変検出の一般的な検査である心臓 CT と PCI における一般的な補助画像診断機器である IVUS の 2 つの診断機器を用いることで精度の高

い no-reflow 現象の予測が可能となることは臨床的に意義が高い。

本研究の限界として、以下があげられる。1.単施設での後ろ向き観察研究である。2. 安定型冠動脈硬化症患者の待機的 PCI のみを対象としたため、no-reflow 現象のイベント発生数が比較的少なかった。3. CT 検査において、患者の体格や血管内造影剤濃度の違い、石灰化の存在によりプラークの CT 値にばらつきが出るがその補正は行っていない。4. CTA におけるプラークの性状評価は 1 断面での CT 値で評価されており、長軸方向を含めた低 CT 値プラークの体積評価は行っていない。また IVUS においても減衰プラークの体積評価は行っていない。5.これまで報告されている CTA での他の no-reflow 現象の予測因子と言われる、陽性リモデリングやナプキンリングサインの有無は評価していない。

## 結論

安定型冠動脈硬化症患者において CTA と IVUS を併用した冠動脈ステント留置後の no-reflow 現象の予測はそれぞれ単一の診断機器での予測能よりも優れていた。本手法は CTA v-LAP および IVUS AP の有無のみで評価するものであり、極めて簡便にかつ、良好な no-reflow 現象の予測が可能である。この予測能力は単に CTA および IVUS 所見と no-reflow 現象の統計学的相関を示すのみにとどまらず、実臨床の PCI における発生予測に極めて有用である。