

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	中野 貴之
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Relationship Between Attenuated Plaque Identified by Intravascular Ultrasound and Thrombus Formation After Excimer Laser Coronary Angioplasty (エキシマレーザー冠動脈形成術後の血栓形成と血管内超音波で検出される Attenuated plaque との関連性)			
論文審査担当者			
主査	教授	堀江 信貴	印
審査委員	教授	東 幸仁	
審査委員	講師	高崎 泰一	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>エキシマレーザー冠動脈形成術（ELCA）は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）における安全で効果的なアテレクトミーデバイスであることが報告されている。しかしながら、ELCA 後血栓性の合併症が時折観察される。本研究の目的は、ELCA 後の血栓形成と一過性 no-reflow 現象に対する attenuated plaque の影響を評価することである。</p> <p>2014年1月から2020年12月までに広島大学病院でELCAによるPCIを施行した連続115症例120病変を後ろ向きに検討した。ELCA前後にIVUSを施行しなかった病変およびELCA前に既に血栓を認めた病変は除外し、56症例58病変を血栓の有無で血栓群と血栓なし群に分けIVUS画像を解析した。すべてのELCA手技はCVX-300エキシマレーザーシステム（Spectranetics社、コロラド州、USA）を使用し、25～80Hzのパルスで30～80mJ/mm²のエネルギー密度を使用できる。術者は冠動脈内画像所見に基づいて0.9mm、1.4mm、1.7mmのいずれかのエキシマレーザーカテーテルを選択した。エキシマレーザーのエネルギー密度と周波数は術者が決定した。ELCA後、まず血管造影とIVUSが行われ、その後、標準的な技術を用いたPCIが行われた。Attenuationを伴うプラークでは、1mmあたりのattenuation angleと長軸方向でattenuation lengthが測定された。ELCA後の血栓はIVUSによって検出され、造影所見よりELCA後の一過性no-reflow現象が記録された。血栓は14病変（30%）で検出され、一過性no-reflow現象は3病変（5%）で発生した。血栓群ではmean attenuation angle（中央値〔四分位範囲〕142°〔112°-152°〕 vs 64°〔0°-115°〕；p=0.001）、maximum attenuation angle（209°〔174°-262°〕 vs 86°〔0°-173°〕；p<0.001）有意に大きく、attenuation length（12mm〔8mm-17mm〕 vs 2mm〔0mm-5mm〕；p<0.001）が有意に長かった。一過性no-reflow現象に至った血栓を有する患者では、トロポニンI値の変化量が有意に高かった（血栓を有しno-reflow現象を生じた患者では10.84pg/ml〔1.11pg/ml-16.84pg/ml〕であったのに対し、血栓なし群と血栓があったとしてもno-reflow現象が出現しなかった患者では0.38pg/ml〔0.11pg/ml-1.27pg/ml〕、p=0.02）。</p> <p>以前の研究では、ELCAを用いたPCI中の血栓形成の発生率は血管造影によって4.8%で検出されたと報告されている。本研究では、ELCA直後の血栓形成がIVUSにより30%の患者で検出された。この結果から、ELCAを用いたPCI中の血栓形成頻度は比較的高い可能性が示唆された。ELCA施行直後の血栓形成やno-reflow現象を予測するために、IVUSなどの血管内イメージングを用いてリスクの高い病変を検出することは非常に有用である。IVUSで検出されるattenuated plaqueは急性冠症候群によくみられ、脆弱なアテローム性動脈硬化病変であると認識されている。VH-IVUSを用いた研究では、IVUSで検出されたattenuated plaqueが大量の壊死性コアと関連していることが確認された。またCT検査を用いた研究において</p>			

も、IVUS で検出された attenuated plaque は典型的な脂質に富んだプラーク像として検出される。脂質に富んだプラークは壊れやすく、PCI 中に容易に破壊され、冠動脈内血栓を生じやすい。本研究において、ELCA による血栓形成のメカニズムは以下のようなものであると考察している。ELCA カテーテルの物理的刺激またはエキシマレーザーが線維性被膜を破壊し、脂質の露出とそれに続く血栓形成につながる。線維性被膜の損傷に加えて、レーザー発生時に生じる音波によって血管壁の中膜や外膜に損傷を与える事も血栓形成の原因となる可能性がある。ELCA は血栓とプラークを蒸発させ、末梢塞栓のリスクを減少させ、また血小板凝集を抑制すると報告されている。ELCA は血栓量やプラーク量が多い病変に対して効果が期待されている。しかし、attenuated plaque、特に attenuation length が長い病変で ELCA を使用する場合には注意が必要である。本研究では、一過性 no-reflow 現象に至る血栓を生じた患者は、血栓および一過性 no-reflow 現象を有さない患者に比べ、PCI 後のトロポニン I 値が有意に高かった。全 58 病変のうち、一過性 no-reflow 現象を伴う血栓は 3 病変 (5%) に発生した。多施設コホート研究によると、PCI 中の no-reflow 現象は一過性であるか持続性であるかにかかわらず、有害な臨床転帰と強く関連していた。ELCA 後の血栓形成と一過性 no-reflow 現象を有する病変の一部では、ELCA 前の IVUS 画像では同定できなかったプラーク破綻が発見されている。PCI 中に血管壁が傷害され線維性被膜が破綻すると、プラーク内の脂質が冠動脈内に流入する。脂質と血栓の混合物による末梢塞栓は ELCA による no-reflow 現象の主な原因と考えられる。本研究では、一過性 no-reflow 現象に至った血栓を有する病変は attenuation length が長かった。ELCA 前の IVUS 画像によるプラーク性状の評価は、no-reflow 現象のリスクが高い病変を検出するために重要な役割を果たすと思われる。

本研究により、IVUS によって同定された attenuated plaque が ELCA 後の血栓形成に強く関連する事が示された。さらに、Attenuation length は ELCA 後 no-reflow 現象の予測因子として有用である可能性も示唆された。以上の結果から、本論文は ELCA に伴う血栓性合併症のリスク評価に有用な所見を提供し、ELCA を用いたカテーテル治療をより安全に実施する事が可能となる。よって審査委員会委員全員は、本論文が中野貴之に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。