

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591064

研究課題名(和文)冠動脈慢性完全閉塞病変のカテーテル治療に関する臨床・病理学研究と治療器具の試作

研究課題名(英文)Clinical and pathological researches of catheter treatment of coronary chronic total occlusion lesions and test production of a treatment device

研究代表者

森野 禎浩 (MORINO, Yoshihiro)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：90408063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈慢性閉塞(CTO)は冠動脈インターベンションの最大のチャレンジであるが、臨床データが不足している上、成功率を上げるためのデバイス開発が十分でない。そこで、1) CTO-PCIの臨床成績および2) 成功率を向上するためのCTO血管の解剖の検討、3) 治療器具の試作を行った。

1) 525病変の治療データから、遠隔期成績、病変難易度が慢性期開存率に及ぼす影響を明らかにし、アンギオの定性・定量解析により治療部位の経時的変化を同定した。2) 光干渉断層法画像を用い、成功率に強く影響する石灰化の分布特性を調査中である。3) 治療デバイスのカテーテル先端に装着しうる、20MHzの超音波アレイの開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：Treatment of coronary chronic total occlusion (CTO) is the biggest challenge of percutaneous coronary intervention (PCI). However, both clinical data and development of devices that alter treatment success rates are very limited. Accordingly, we performed 1) analyses of clinical data of CTO-PCI, 2) investigation of anatomy of CTO vessels for improvement of success rates, and 3) development of a prototype of dedicated device.

1) Using treatment of 525 CTO lesions, long-term clinical outcomes and substantial effects of initial lesion on difficulty on the long-term patency rates were clarified. 2) Distribution of coronary calcification that strongly affects treatment success rates is under investigation by optical coherence tomography. 3) Development of 20 MHz alloy ultrasound transducer which can be mounted on the tip of catheter was completed.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科

キーワード：臨床血管学 臨床心臓学

1. 研究開始当初の背景

(1) 経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous coronary intervention: PCI) の進歩は、虚血性心疾患の血行再建術の治療戦略を大きく変化させた。高齢化が進んだ本邦の心臓死は増えるばかりであり、心血管イベント発生の予防医学と同時に、冠動脈の血行再建術の発展に対する社会のニーズは極めて高い。その中で、世界の PCI 専門医が共通に認識する最大の課題が、慢性完全閉塞病変 (Chronic total occlusion: CTO) の治療である。CTO は虚血性心疾患患者の 30% に認められるといわれるが、欧米においては多くはバイパス治療か薬物療法を選択することが一般的であった。

(2) CTO 治療にパラダイムシフト (PCI 治療に対する移行) が起きない理由は、この領域の科学的な検証が十分に行われておらず、臨床的意義が曖昧なままであったこと、並びに、治療難易度が高く、一定の頻度 (10-30%) の症例が治療不成功例に終わることである。従って、治療意義に関する十分な臨床研究を行うこと、並びに治療成功に貢献する治療器具を開発することは、この治療の発展のために不可欠なニーズであった。

(3) 特に、本邦は CTO に対する PCI 治療 (CTO-PCI) に関しては世界をリードしてきた。しかし、臨床データが極端に不足している弱点があった。反対に、治療器具を考える上で、日本の特徴として血管内イメージング技術と経験が進んでいることであり、治療器具を開発する上では理想的な環境であった。

2. 研究の目的

(1) 国内大規模臨床試験の有機的解析により、CTO 病変に対する PCI 治療の臨床意義に関する考察を加えること。特に不足している本邦の成績を明確にする必要がある。

(2) CTO 病変の解剖学的 (病理学的) 特徴に関する検討を行い、手技成功率を上昇させる、CTO の血管特性を検討すること。

(3) CTO 血管を効果的かつ安全に治療可能な器具の試作を行うこと。

3. 研究の方法

(1) 国内最大の大規模臨床試験として知られる、J-CTO レジストリーのアンギオデータを用いて、血管造影の定性並びに定量解析を行い、CTO に対する PCI の臨床意義を多角的検討した。アンギオの解析には、確立されたソフトウェア (CMS) を用い、定性解析には通常のアンギオ解析の手法に合わせ、CTO 血管特有の項目 (側副血行路の発達度、閉塞部の血管形態、石灰化の程度、レトログレードアプローチ使用血管の予後、慢性期ステント留置部の特殊形態の有無など) に関しても詳細

に検討することとした。特にこれらアンギオの因子と遠隔期成績 (ハードエンドポイント、再狭窄、再血行再建など) の実質的な関係を調査した。

(2) CTO-PCI の治療例の血管内イメージング解析 (特に OCT) による CTO 血管の組織学的特徴を検討する。OCT は石灰化の描出に優れた特性を有しており、CTO 治療の成功率に強く関与する因子である、血管内の石灰化の分布特性を調査する。OCT は石灰化の厚みまで計測できるため、分布の特徴からバルーン拡張後の伸展様式まで詳細な解析が可能である。具体的には、CTO-PCI を行い、OCT を試行し得た血管を対象とし、オフラインソフトウェアを用いて定量解析を行う。

(3) CTO 血管治療に特化した治療器具のアイデアを想起する。具体的には、前方視血管内超音波を基軸とし、先端に閉塞血管のアプレ-ション能力を搭載できるかどうかだと思っている。具体的には、カテーテルに装着するトランスデューサーの開発を開発基礎のある企業と相談し、試作品の可能性を探る。

4. 研究成果

(1) CTO-PCI の臨床研究に関する成果

研究対象: 498 人、528 病変のうち、治療成功した 437 人、457 病変を解析対象とした。このうち、1 年次のフォローアップが可能であったのは 418 人 437 病変であった。これらに関し、治療時の病変難易度別に、遠隔期の成績を調べ、初期治療時の治療失敗を考慮した、net-clinical benefit を検討した。さらに、フォローアップアンギオが可能であったのは、217 人、224 病変で、経時的血管変化に関する検討を加えた。

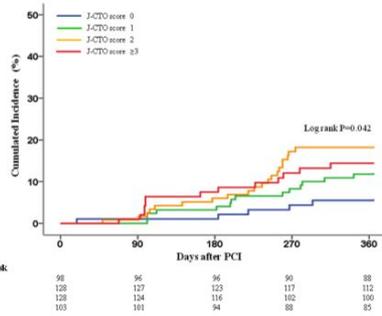
1 年次の臨床成績

全死亡 2.3%、心臓死 1.1%、Q 波梗塞 0.5%、標的血管再血行再建 11.4%、ステント血栓症 0.2% が全体の成績であった。本邦の CTO-PCI の成績は概ね良好と考えられた。

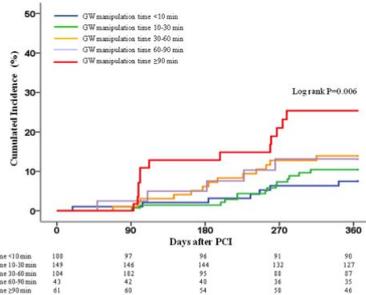
1 年次の再血行再建を独立した予測因子

様々な単変量解析で有意差のある因子は、糖尿病、近位部対照血管径 2.5mm 以下、GW 操作時間 90 分以上、心不全の既往、石灰化、ベアメタルステントの使用、逆行性アプローチかつもしくは順行性アプローチの平行ワイヤー手技であった。これらを多変量解析すると、独立した因子は、糖尿病 (HR 2.26 (1.21-4.19)) と近位部対照血管径 2.5mm 以下 (HR 1.92 (1.02-3.64)) のみであった。

治療時の難易度 (J-CTO スコア) と遠隔期成績の関係

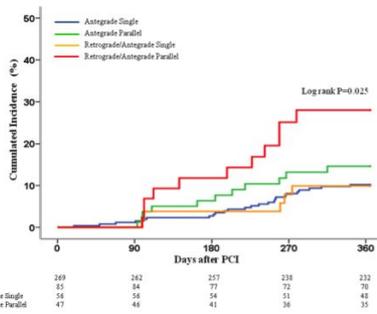


図の示すように、治療難易度の高い(JCTO スコアが高いものほど何度が高い)ものほど遠隔期の再血行再建術が高い傾向が認められ



た。

また、上述のごとく、ガイドワイヤーの操作時間と遠隔期の再血行再建率にも相関が認められ、治療困難症例は遠隔期の成績も不良



であることが明らかになった。

さらに、ガイドワイヤーのテクニックに分けると、複雑なワイヤー手技を要して治療する方が、遠隔期成績も悪い結果が明らかになった。

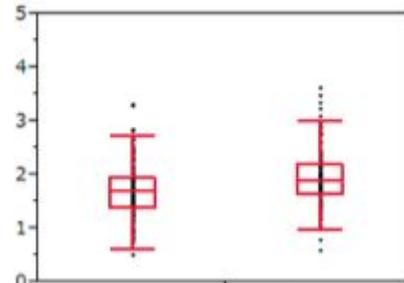
J-CTO score	Lesions	Lesion success rate	TLR-free survival rate	Net mid-term success rate
0	101	97.0%	94.7%	91.9%
1	139	92.1%	88.9%	81.9%
2	148	86.5%	83.3%	72.1%
≥3	140	73.6%	86.6%	63.7%

net-clinical patency
難易度別に、初期治療時の成功率、遠隔期時の血管開存率の積である、net success rateを計算すると、上記の表のごとく、難易度の最も低い群が91.9%の net patency を有する

のに対し、最も難易度が高いグループでは、63.7%にまで低下することが明らかとなった。従って、確立された難易度(J-CTO スコア)の高値群は、net patency がかなり低く、CTO-PCI では長期的に治療しきれない症例が相当数存在することが明らかになった。

治療成功者の経時的アンギオ評価
DES で治療し得た病変に限って、in-segment、in-stent、proximal margin、distal margin の各部分に分け、定量的血管造影を行うと、治療直後と1年フォローアップで比較した場合、おのこの最少血管径(MLD)は、in-segment、proximal margin では両者に有意差はなく、in-stent では、有意に遠隔期に内腔が狭小化し(2.2±0.4mm vs 1.9±0.5mm, p<0.0001)、反対に distal margin では有意に MLD が増大する(下の図:1.7±0.5mm vs 1.9±0.5mm, p<0.0001)ことが判明した。

distal margin における MLD の変化



CTO 治療部の遠位側の血管径は遠隔期に増大することが明らかになった。

遠隔期に CTO 末梢側の血管径が増大する独立因子

多変量解析で独立した因子として求められたものは以下の通りである。

- Baseline proximal MLD
- Post-PCI segment length
- Post-PCI in-stent MLD
- Post PCI MLD (DES distal)/Post PCI RLD (DES proximal)

アンギオの定性解析の経時的変化

以下の新たな知見が得られた。

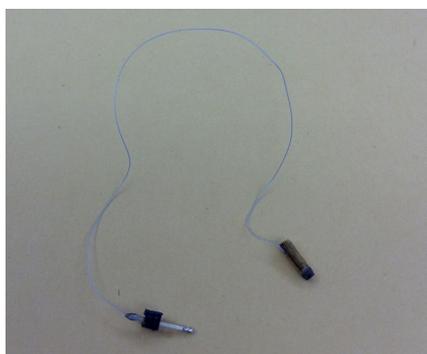
- 逆行性アプローチのチャンネル部に治療時に見られた血管損傷は遠隔期ほとんど消失していた。
- CTO-PCI に危惧される合併症である、PSS(per i-stent contrast stain)の発生率は1.1%で、通常の病変の PCI と同等であった。
- 初期治療の冠動脈穿孔部は遠隔期にも修復する。穿孔部に新たな瘤形成などの異常を認めなかった。
- スtentフラクチャー発生頻度は、4.6%と通常の PCI 治療と大差なかった。

(2) OCT を用いた CTO 血管の病理解析
当初は剖検例の冠動脈から病理的アプロー

チを検討していたが、研究者の施設異動に伴い剖検・病理研究の継続が困難となった。(1)が十分な研究結果を得られたいことから一旦は(2)の研究を断念することも考えていたが、平成25年になり、OCT解析の手法が進歩し、CTO-PCI治療例からある程度研究可能であることに気づき、解析装置を装備し、症例の収集を開始した。残念ながら、25年の研究終了時までには有効な症例数に到達せず、研究期間内に結果を得ることは困難であると判断したが、十分に石灰化の分布に関する有益な情報が得られる目処が立っている。引き続き、研究を継続をしていく予定である。

(3)CTOに特化した治療器具の試作

カテーテル先端に閉塞部血管の観察可能なイメージングモダリティが必要で、超音波を装着することが最も実現可能性が高かった。既にこの領域の開発実績のある、矢上氏と相談し、上田無線株式会社(超音波デバイス工場、超音波デバイス研究課)に依頼し、カテーテル先端に装着可能な、20MHzアレイの素子を試作した。



- 素子数： 64素子
- 素子長さ：1.7mm(有効部0.7mm)
- エレメントピッチ： 0.098mm
- 外形： 直径2mm
- 中心周波数： 15-20MHz
- 感度偏差： ±2dB以内

この超音波を装着したカテーテルは十分に実現可能であると考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

2編の論文を現在投稿中である。

[学会発表](計4件)

Morino Y., Tanaka H, Abe M, et al Impact of J-CTO Score on Procedural Outcome and Target Lesion Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion: Insights from the J-CTO Registry 発表学会 Interventional

Cardiology 2014 発表場所 米国 コロラド州 日時 2014/3/10-12(ポスター)
Morino, Y. The J-CTO Registry: 1 year clinical and angiographic outcomes 発表学会 CTO club in Taiwan 発表場所 台湾 台北 発表日時 2013年2月3日 (口頭)

Morino, Y. Novel approach to walking retrograde 発表学会 Annual Scientific Session of American Heart Association 発表場所 米国 ロスアンゼルス 発表日時 2012/11/5 (口頭)

Morino, Y. Selecting an appropriate case for CTO PCI: J-CTO criteria 発表学会 Complex Cardiovascular Catheter Therapeutics (C3) 発表場所 米国 オーランド 発表日時 2012/6/19 (口頭)

[図書](計0件)

[産業財産権]
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

森野 禎浩 (MORINO, Yoshihiro)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：90408063

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：