

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461076

研究課題名(和文) 光干渉断層法による冠動脈びらんとプラーク破綻による急性心筋梗塞の機序と予後の検討

研究課題名(英文) Influence of plaque rupture and erosion on ACS; insight of optical coherence tomography-verified and integrated backscatter intravascular ultrasound-verified thin-cap fibroatheroma

研究代表者

尾崎 行男(OZAKI, YUKIO)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：50298569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：急性冠症候群(ACS)の3分の2はプラークの破綻(RFC-ACS)とそれに引き続く血栓形成により引き起こされ、残る約3分の1はびらん(IFC-ACS)によると報告されている。一方RFC-ACSにおいては85 μ m以下のthin cap fibro-atheroma (TCFA)が、プラーク破綻に関与するとされてきたが、このTCFAをOCT以外でのデバイスで観察することは困難であった。今回私たちは解像度が69 \pm 6 μ mにまでになるIB-IVUSシステムを用い、OCTで観察されたTCFAを、IB-IVUSシステムで適切に診断できるかを検討した。

研究成果の概要(英文)：Atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndromes (ACS) on histopathological characterisation demonstrate either ruptured fibrous caps (RFC) or intact fibrous caps (IFC). The former lesions often involved thin cap fibrous atheroma (TCFA) and are responsible for up to two-third of culprit lesions in ACS patients. Although intracoronary optical coherence tomography (OCT) has a higher resolution (10 μ m) as compared with IVUS, and is therefore readily able to visualize thin fibrous cap and thereby identify TCFA. However, its low tissue penetration limits its ability to quantitatively assess plaque morphology. Comprehensive plaque assessment therefore currently appears to require both techniques, limiting their application in clinical practice. We evaluated the ability of a newly developed IB-IVUS system to detect OCT-verified TCFA and assessed whether this correlated with peri-procedural myocardial infarction (PMI) after PCI.

研究分野：循環器内科学

キーワード：Acute coronary syndrome OCT IVUS IB-IVUS TCFA PCI

1. 研究開始当初の背景

病理学的には急性心筋梗塞(AMI)などの急性冠症候群(ACS)の3分の2はプラークの破綻とそれに引き続く血栓形成により引き起こされ、残る約3分の1はびらんによるものと報告されている。私たちは、光干渉断層法(OCT)や冠動脈内視鏡を用いればプラークの破綻とびらんの鑑別診断も可能であることを報告し、世界で初めてプラークびらんはintact fibrous cap (IFC-ACS)と呼ぶことを提唱した(Ozaki Y. Eur Heart J 2011;32:2814-2823)。一方、プラーク破綻は、ruptured fibrous cap (RFC-ACS)と呼んだが、このRFC-ACSにおいてはthin cap fibro-atheroma (TCFA)が、プラーク破綻に関与するとされてきた。

このTCFAの厚みに関してはJangらにより従来65 μ m以下と報告されてきたが(Jang IK, J Am Coll Cardiol 2002; 39: 604-609)、近年より詳細なNarulaらの報告によりTCFAは54-84 μ mと報告された(Narula J et al. J Am Coll Cardiol 2013;61:1041-51)。

今回私たちはintegrated backscatter IVUS (IB-IVUS)システムの解像度を詳細に検討し、69 \pm 6 μ mにまでなることを発見し、この閾値がNarulaらの提唱する最大閾値より小さいことを用いOCTで観察されたTCFAを、臨床的より広く用いられているIB-IVUSシステムで診断可能かをまず検討した。さらにこのIB-IVUSで確認されたTCFA (IB-IVUS verified TCFA)の臨床的有用性を検討するため、冠動脈インターベンション(PCI)の大きな合併症であるPCI後のAMI (PMI)をこのIB-IVUS verified TCFAの存在がOCTで確認されたTCFAの存在同様、予見できるかを検討した。

2. 研究の目的

急性冠症候群(ACS)の3分の2はプラークの破綻(RFC-ACS)とそれに引き続く血栓形成により引き起こされ、残る約3分の1はびらん(IFC-ACS)によるものと報告されている。ACSの3分の2を占めるRFC-ACSにおいてはthin cap fibro-atheroma (TCFA)が、プラーク破綻に深く関与するとされてきた。近年NarulaらによりTCFAは54-84 μ mであることが報告されていることから、今回私たちはIB-IVUSシステムの解像度が69 \pm 6 μ mであることを用い、OCTで観察されたTCFAを、臨床的より広く用いられているIB-IVUSシステムで診断可能かをまず検討した(OCT verified TCFA と IB-IVUS verified TCFA の診断能の比較)。

さらにこのIB-IVUSで確認されたTCFA (IB-IVUS verified TCFA)の臨床的有用性を検討するため、冠動脈インターベンション(PCI)の大きな合併症であるPCI後のAMI (PMI)を、このIB-IVUS verified TCFAの存在がOCTで確認されたTCFAの存在同様、

予見できるかを検討した。

3. 研究の方法

冠動脈インターベンション治療(PCI)施行前にIVUSおよびOCTの両者を施行した連続100例を対象とした。全例に薬剤溶出性ステント(DES)をIVUS/OCTガイドで植え込み、治療前および24時間後の心筋トロポニンIを測定した。なおIB-IVUS、OCT画像は手技後解析し、OCTにより定義されたTCFAと比較した。

また近年のヨーロッパ心臓病学会(ESC)の基準にならいPCI後、心筋トロポニンIの正常上限の5倍、つまりcardiac troponin I >0.35ng/ml以上の上昇があったものをPMIと定義した。

今回の検討ではIVUS imaging system (VISIWAVE, Terumo, Tokyo, Japan)、IB-IVUS system (IB-IVUS, YD Co, Ltd, Nara, Japan)さらにOCT imagingはFourier-domain OCT system using a Dragonfly catheter (C7XR, LightLab Imaging, Westford, MA, USA)を用いて行った。

4. 研究成果

100例中60例が安定狭心症、残る40例がACSであった(男性72名、平均年齢66歳)。100例中48例にOCT-verified TCFAを認め、残る52例には認めなかった。従来のOCT-verified TCFAと比較して1)IB-IVUS脂質成分を覆う被膜が69 \pm 6 μ m以下で、IB-IVUS上、脂質成分が冠動脈内腔に接している状態、つまりlipid core abutting lumen (LCAL)が観察できること、2)IB-IVUS上脂質成分が53.6%以上、おおび3)陽性リモデリング(remodeling index > 1.03)の3つがOCT-verified TCFAに最も良く当てはまっていた。

まずROC curve上でOCT-verified TCFAを用いGreyscale IVUSおよびIB-IVUSの従来からの予測因子であるRemodeling Index、Plaque volume (mm³)、Lesion length (mm)、%Lipid area、Lipid angle、Cap thickness (LCAL)のカットオフ値を求めた。なおCap thickness (LCAL)に関しては、in-vitro実験の結果をふまえIB-IVUSシステムの解像度が69 \pm 6 μ mであることからこの上限75 μ mをカットオフ値とした。それぞれのカットオフ値はRemodeling Index = cut off >1.03、Plaque volume (mm³) = cut off >130.8、Lesion length (mm) = cut off >17.5、%Lipid area = cut off > 53.6%、Lipid angle = cut off >180 $^{\circ}$ 、Cap thickness = cut off <75 μ m (LCAL)となった。

これらのカットオフ値を用いた場合のOCT-verified TCFAの診断能力をparameterごとに検討し、sensitivity、specificity、positive predictive value (PPV)、negative predictive value (NPV)、accuracyをそれぞれ求めたところ、Remodeling Index (cut off

>1.03)では各々70.8%、69.2%、70.8%、72.0%、70.0%となった。Plaque volume (mm³) (cut off>130.8)では各々61.7%、60.5%、63.0%、59.1%、61.1%であった。Lesion length (mm) (cut off>17.5)では各々66.0%、60.5%、64.6%、61.9%、63.3%で、%Lipid area (cut off > 53.6%)では各々75.0%、75.0%、75.0%、76.9%、76.0%となり、Lipid angle (cut off >180°)では各々85.1%、60.5%、69.6%、76.5%、72.2%であり、Cap thickness (cut off<75 μm; LCAL)では各々93.6%、81.4%、84.6%、92.1%、87.8%となった。

さらにOCT-verified TCFAを予測するbest matching modelを求め付貯めc-staticsを用いて検討した。陽性リモデリング> 1.03とIB-IVUS上脂質成分が53.6%以上に、LCALの存在を加えた場合、有意にOCT-verified TCFAを診断する能力が向上することも示された。Predictors for OCT-derived TCFAは%Lipid Area & Remodeling indexをbaselineとした場合0.840 (0.755-0.926)であるのに対し、このBaseline (%Lipid Area & Remodeling index)にLCAL (Lipid Core Abutting Lumen)の存在を加えた場合、0.972 (0.946-0.999)と有意に上昇した(p=0.002)。また%Lipid Area & Remodeling index & LCALの3つを持つ場合をIB-IVUS verified TCFAと定義した場合、そのsensitivity, specificity, positive and negative predictive values, accuracyはそれぞれ72.9%, 90.4%, 87.5%, 78.3%, and 82.0%になり、臨床的有用性が示唆された。

さらにこのIB-IVUS verified TCFAはOCT-verified TCFA同様、有力なPCI後のPMIの予測因子であった。実際IB-IVUS parameterの単変量解析におけるOR、95%CI、p valueはPre-MLD (QCA, mm)でOR=0.34、95%CI=0.13-0.89、p=0.027となり、Plaque burden (%)で、各々OR=1.05、95%CI=1.01-1.09、p=0.020となり、IB-IVUS identified TCFAではOR=10.7、95%CI=3.85-29.5、p<0.001となりIB-IVUS identified TCFAだけが有意であった。多変量解析においてもOR、95%CI、p valueはPre-MLD (QCA, mm)ではOR=1.04、95%CI=1.00-1.08、p=0.087、Plaque burden (%)でOR=1.04、95%CI=1.00-1.08、p=0.087であるのに対し、IB-IVUS identified TCFAではOR=9.79、95%CI=3.41-28.1、p<0.001と、IB-IVUS identified TCFAだけがPMIの優位な予測因子であった。

一方、OCT parameterの単変量解析におけるOR、95%CI、p valueはPre-MLD (QCA, mm)でOR=0.36、95%CI=0.13-0.89、p=0.027、Plaque burden (%)ではOR=1.05、95%CI=1.01-1.09、p=0.020、OCT-verified TCFAはOR=10.7、95%CI=3.85-29.5、p<0.001であり、また多変量解析においてもOR、95%CI、p valueはPre-MLD (QCA, mm)でOR=0.31、95%CI=0.08-1.13、p=0.087、Plaque burden (%)ではOR=1.04、95%CI=0.99-1.09、p=0.132、

OCT-verified TCFAではOR=29.8、95%CI=7.41-119.8、p<0.001であった。

結論

IB-IVUS-identified TCFAをpercentage lipid area ≥53.6%、remodeling index ≥1.03およびLCALの存在と定義したところ、OCT-verified TCFAのbest predictorであり、このsensitivity、specificity、positive predictive value、negative predictive value、accuracyはそれぞれ72.9%、90.4%、87.5%、78.3%、82.0%となり、IB-IVUS-identified TCFAの臨床的有用性が示唆された。さらにIB-IVUS verified TCFAはOCT-verified TCFA同様、有力なPCI後のPMIの予測因子であった。以上よりIB-IVUSはhigh risk plaqueの診断に有効であり、PMIの予測因子の鑑別に有用であることが示唆された。

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1件)

Ozaki Y, Ohta M, Ismail TF, Okumura M, Ishikawa M, Muramatsu T. Thin cap fibroatheroma defined as lipid core abutting lumen (LCAL) on integrated backscatter intravascular ultrasound - comparison with optical coherence tomography and correlation with peri-procedural myocardial infarction. Circ J. 2015;79(4):808-17.
(査読あり)

〔学会発表〕(計2件)

Ohta M, Ozaki Y, Hashimoto Y, Ishikawa M, Okumura M, Muramatsu T, Naruse H, Ishii J. Predictors of Three-dimensional Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound (IB-IVUS) of Peri-Procedural Myocardial Infarction (PMI) after Elective PCI
第79回日本循環器学会, 大阪, 2015年4月25日
(査読あり)

大田将也, 尾崎行男, 奥村雅徳, 石川正人, 村松 崇. OCTで診断されたThin-cap fibroatheroma (TCFA)に対するIB-IVUS上の定義および待機的PCI後の周術期心筋梗塞との関連について
第63回日本心臓病学会, 横浜, 2015
(査読あり)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 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 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：尾崎 行男；
藤田保健衛生大学医学部教授
（OZAKI YUKIO）
研究者番号：50298569

(2)研究分担者：渡邊 英一
藤田保健衛生大学医学部教授
（WATANABE EIICHI）
研究者番号：80343656

研究分担者：井澤 英夫
藤田保健衛生大学医学部教授
（IZAWA HIDEO）
研究者番号：80402569

(3)連携研究者
（ ）

研究者番号：