

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09521

研究課題名(和文) 冠動脈高度石灰化病変に対する治療戦略の検討

研究課題名(英文) Investigation regarding the strategy for severely calcified coronary lesions

研究代表者

坂倉 建一 (Sakakura, Kenichi)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20773310

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：回転性アテレクトミーにおける安全性を高め、合併症を予防するためにHalfway rotational atherectomyという方法を考案して、この方法で回転性アテレクトミーを施行した患者群と通常の方法で施行した患者群の合併症頻度を比較検討した。結果として、Halfway rotational atherectomy群では重大合併症はゼロであり、本方法の有用性を示した。回転性アテレクトミー中の過度の回転数低下の規定因子を検討し、右冠動脈入口部病変が有力な規定因子であると示した。回転性アテレクトミーで最初に用いるバーサイズについても検証し、1.5mmと1.25mmでは差がないことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢人口の増加に伴い、冠動脈高度石灰化病変はしばしばみられる。一方で、そのカテーテル治療は石灰化が少ない冠動脈病変に比べて難しいことが知られていて、回転性アテレクトミーという高度技術を要するデバイスを必要とすることが多い。回転性アテレクトミーデバイスは高度石灰化病変に対してもダイヤモンドコーティングされたバーで削ることによって良好な成績を上げる一方で、様々な合併症を引き起こすことが知られている。我々の研究成果は回転性アテレクトミーにおける合併症が生じやすい状況を知って、その対処法を明らかにすることであり、これら成果は冠動脈高度石灰化病変への治療をより安全で質の高いものにつなげる。

研究成果の概要(英文)：We invented a novel method regarding rotational atherectomy, which was named as halfway rotational atherectomy. We compared the incidence of complications between halfway rotational atherectomy and conventional rotational atherectomy, and found that there were no severe complications in halfway rotational atherectomy. We investigated the determinants of excessive speed down during rotational atherectomy, and found that ostial right coronary artery lesions were significantly associated with excessive speed down even after controlling confounding factors. We also investigated the incidence of complications between 1.25mm burr and 1.5mm burr when IVUS catheter could not cross the lesion. The incidence of complications was similar between the 2 groups.

研究分野：虚血性心疾患

キーワード：虚血性心疾患 経皮的冠動脈形成術 回転性アテレクトミー 冠動脈石灰化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢人口の増加に伴い、冠動脈高度石灰化を伴う虚血性心疾患増加している。虚血性心疾患の治療として経皮的冠動脈形成術は国内外で広く行われているが、高圧バルーン拡張およびステント留置が経皮的冠動脈形成術の基本となるため、バルーンで拡張できない高度石灰化病変への治療はしばしば困難である。回転性アテレクトミーデバイスは、先端がダイヤモンドでコーティングされたバーを高速回転させることで高度石灰化そのものを削ることができるため、高度石灰化を伴う冠動脈病変の治療において用いられ、本邦では全経皮的冠動脈形成術の約3%に使用されている。回転性アテレクトミーデバイスは使用に際して、冠動脈穿孔、抜去不能、Slow flow現象など様々な合併症が生じる。これらの合併症は時に致死的となるため、「どのような状況で合併症が起こりやすいのか?」「どうすれば合併症を予防できるのか?」「合併症が生じた時にはどう対処すれば良いのか?」という問いに答えることが、冠動脈高度石灰化病変を安全に治療することにつながる。

2. 研究の目的

経皮的冠動脈形成術は虚血性心疾患に対して広く行われ、95%以上の成功率を望める治療法である。しかし、冠動脈に高度石灰化があると経皮的冠動脈形成術は極めて困難になり、時に不成功となる。回転性アテレクトミーは高度石灰化を伴う冠動脈を直接的に治療することができるため、高度石灰化を伴う冠動脈への極めて重要な治療手段である。一方で、回転性アテレクトミーは冠動脈穿孔を始めとする重大かつ特殊な合併症が通常の経皮的冠動脈形成術よりも多く発生する。我々は回転性アテレクトミーの合併症の頻度や対処法をこれまで数多く報告してきたが、未だにこれらの合併症の発生のメカニズムや予防法は確立されていない。本研究では、冠動脈高度石灰化病変に対する回転性アテレクトミー用いたより安全な治療戦略を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

当院で施行した回転性アテレクトミーのデータベースを詳細に検討することによって、新規治療戦略である Halfway rotational atherectomy が有効かどうかを検証することにした。具体的には Propensity score matching を用いて、後ろ向き研究であるが背景因子を調整することで真の有効性を検討することにした。また、回転性アテレクトミー中の回転数の大幅な低下を来す因子を同じくデータベースを後ろ向きで検証することによって明らかにした。回転性アテレクトミーの際には血管内超音波を併用することが多いが、血管内超音波が病変を通過しなかった場合に用いる回転性アテレクトミーのバーサイズの検証をデータベースを用いて行った。その他に回転性アテレクトミーの安全性を高めるための総説および症例報告を行った。

4. 研究成果

まず、回転性アテレクトミーを施行する際の大きな合併症の一つにアテレクトミーバーが抜けなくなるスタックという現象である。この現象が生じたときの対処方法は非常に重要であり、大きな合併症を防ぐことにつながる。我々はガイドエクステンションカテーテルという小径のカテーテルを用いて安全に対処する方法を報告した(1)。また、回転性アテレクトミーが終了した際に、回転性アテレクトミーのシステムを安全に対外に抜去することは時に難しい。一方でこの抜去に失敗すると重大な合併症につながる可能性がある。我々はこの抜去を安全に行うためにトラッピングバルーンという特殊なバルーンを用いる方法を報告した(2)。回転性アテレクトミーを安全に行うためには、血管内超音波検査を併用することが有用であると考えられている。我々は実際にどのように血管内超音波検査を用いれば、より安全な回転性アテレクトミーを施行できるのかを総説論文としてまとめた(3) (図1)。

本総説では実際の血管内超音波の図と我々独自のイラストを組み合わせることによって読者がより実践的なイメージを持てるように工夫をした。

ついで、回転性アテレクトミーのバーが通過困難な際、強引に押しすすめることが多くの合併症につながると報告されてきた。我々は通過困難な場合に複数のバーと複数のガイドワイヤーを組み合わせることによって、病変を通過させるという方法を報告した(4)。このような方法をうまく利用することによって、回転性アテレクトミーにおける合併症を減らし、冠動脈石灰化病変へのより安全な治療戦略確率に有用と考えた。

我々の回転性アテレクトミーデータベースからは3報の原著論文を発表している。まずは我々が独自で考案した Halfway Rotational atherectomy

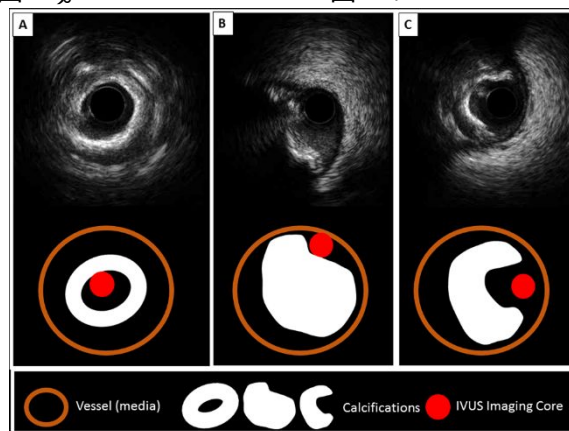


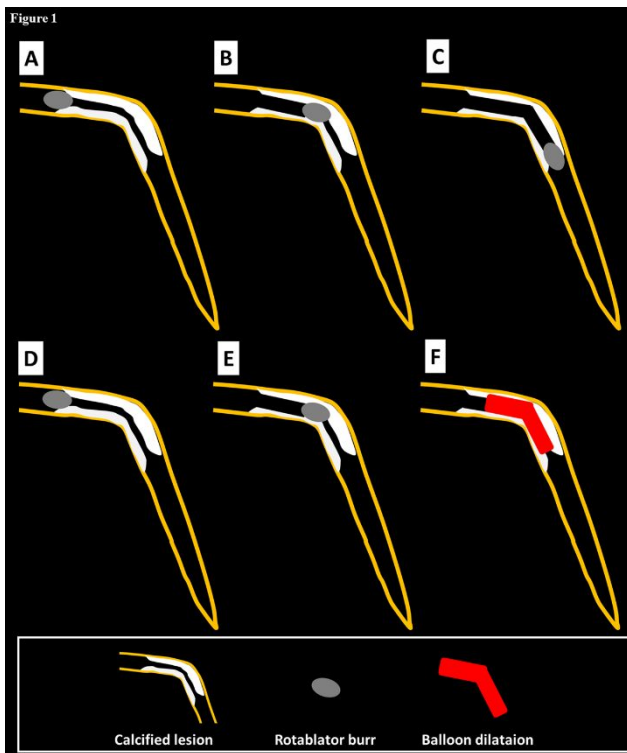
図2

tomy (図2)(5)について Propensity score matching で背景因子を調整して意図的な Halfway Rotational atherectomy 群 56 例とマッチングさせた 55 例での合併症頻度等を比較した。結果はスローフロー減少、周術期の心筋梗塞などの合併症は両群間で差がなく、またバーが抜けなくなるスタック減少、血管穿孔などの重大合併症は Halfway Rotational atherectomy 群で 0 例であった。この結果から Halfway Rotational atherectomy は回転性アテレクトミーにおける重大合併症を予防するための有用な方法であることを報告した(5)。

同じく回転性アテレクトミーデータベースからの報告であるが、回転性アテレクトミーを施行した 300 例をその施行中の回転数の低下の程度によって、mild speed reduction 群 (5000 回転以下) の 182 例、moderate speed reduction 群 (5000~10000 回転の低下) の 97 例、severe speed reduction 群 (10000 回転以上) の 21 例に分けて、多変量ロジスティック回帰分析を用いて、高度回転数低下の規定因子を調査した。結果としては

5000 回転以上の低下に関わる因子は右冠動脈入口部病変 (オッズ比 6.13、95%CI 1.82 - 20.70、 $P=0.004$) が有意な因子と考えられた。また、10000 回転以上の低下に関わる因子も同じく右冠動脈入口部病変 (オッズ比 14.17、95%CI 3.85-52.23、 $P<0.001$) が有意な因子であった。これらの結果から、右冠動脈入口部病変は大きな回転数低下を伴いやすい、すなわち合併症を来しやすい病変であり、一層の注意が必要であるということ報告した(6)。

最後にこちらにも回転性アテレクトミーデータベースからの報告であるが、血管内超音波が通過しないような高度石灰化病変におけるアテレクトミーバー 1.25mm とアテレクトミーバー 1.5mm での合併症頻度を比較した(7)。回転性アテレクトミー前に血管内超音波検査を行って、血管内超音波カテーテルが通過しなかった 109 名を、1.25 mm のアテレクトミーバーを用いた 52 名と 1.5 mm のアテレクトミーバーを用いた 57 名に分けた。両群の背景因子に大きな差はなかったが、合併症であるスローフローや周術期の心筋梗塞の頻度は両群で変わらなかった。交絡因子を考慮した多変量ロジスティック回帰分析においても両群に差がなかったことから、より大きなアテレクトミーバー 1.5mm をまずは選択するという治療戦略が妥当であると結論付けた。



参考文献

1. Sakakura K, Taniguchi Y, Tsukui T, Yamamoto K, Momomura SI, Fujita H. Successful Removal of an Entrapped Rotational Atherectomy Burr Using a Soft Guide Extension Catheter. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10:e227-e9.
2. Yamamoto K, Sakakura K, Taniguchi Y, Tsurumaki Y, Wada H, Momomura S-i, et al. Trapping Balloon Technique for Removal of the Burr in Rotational Atherectomy. *International heart journal*. 2018;59:399-402.
3. Sakakura K, Yamamoto K, Taniguchi Y, Tsurumaki Y, Momomura S-i, Fujita H. Intravascular ultrasound enhances the safety of rotational atherectomy. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018;19:286-91.
4. Taniguchi Y, Sakakura K, Mukai Y, Yamamoto K, Momomura S-i, Fujita H. Intentional switch between 1.5-mm and 1.25-mm burrs along with switch between rotawire floppy and extra-support for an uncrossable calcified coronary lesion. *Journal of Cardiology Cases*. 2019;10.1016/j.jccase.2019.02.005.
5. Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Halfway

rotational atherectomy for calcified lesions: Comparison with conventional rotational atherectomy in a propensity-score matched analysis. *PloS one*. 2019;14(7):e0219289.

6. Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Association of excessive speed reduction with clinical factors during rotational atherectomy. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2019;10.1016/j.carrev.2019.05.014.

7. Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Tsukui T, Seguchi M, Wada H, et al. Comparison of complications with a 1.25-mm versus a 1.5-mm burr for severely calcified lesions that could not be crossed by an intravascular ultrasound catheter. *Cardiovascular intervention and therapeutics*. 2019;10.1007/s12928-019-00606-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Taniguchi Y, Sakakura K, Mukai Y, Yamamoto K, Momomura S, Fujita H. | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Intentional switch between 1.5-mm and 1.25-mm burrs along with switch between rotawire floppy and extra-support for an uncrossable calcified coronary lesion. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases | 6. 最初と最後の頁 200-203 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1016/j.jccase.2019.02.005 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Yamamoto K, Sakakura K, Taniguchi Y, Tsurumaki Y, Wada H, Momomura SI, Fujita H. | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 Trapping Balloon Technique for Removal of the Burr in Rotational Atherectomy. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International Heart Journal | 6. 最初と最後の頁 399-402 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1536/ihj.17-359. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Sakakura K, Taniguchi Y, Tsukui T, Yamamoto K, Momomura SI, Fujita H. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Successful Removal of an Entrapped Rotational Atherectomy Burr Using a Soft Guide Extension Catheter. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 JACC Cardiovascular Interventions | 6. 最初と最後の頁 e227-e229 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.jcin.2017.09.036. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Sakakura K, Yamamoto K, Taniguchi Y, Tsurumaki Y, Momomura SI, Fujita H. | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Intravascular ultrasound enhances the safety of rotational atherectomy | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Cardiovascular Revascularization Medicine | 6. 最初と最後の頁 286-291 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.carrev.2017.09.012 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Tsukui T, Seguchi M, Wada H, Momomura SI, Fujita H. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Comparison of Complications With a 1.25-mm Versus a 1.5-mm Burr for Severely Calcified Lesions That Could Not Be Crossed by an Intravascular Ultrasound Catheter | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cardiovasc Interv Ther | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12928-019-00606-9 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|------------------------|
| 1. 著者名 Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Momomura SI, Fujita H. | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Halfway rotational atherectomy for calcified lesions: Comparison with conventional rotational atherectomy in a propensity-score matched analysis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e0219289 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0219289 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Momomura SI, Fujita H. | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Association of Excessive Speed Reduction with Clinical Factors During Rotational Atherectomy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cardiovascular Revascularization Medicine | 6. 最初と最後の頁 314 ~ 319 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carrev.2019.05.014 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kenichi Sakakura |
| 2. 発表標題 Halfway Rotational Atherectomy in Severely Calcified Coronary Lesions |
| 3. 学会等名 Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2019 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-----------|---|----------------------------------|----|
| 研究 分担者 | 百村 伸一 (Momomura Shin-ichi) (10190985) | 自治医科大学・医学部・教授 (32202) | |
| 研究 分担者 | 藤田 英雄 (Fujita Hideo) (70327336) | 自治医科大学・医学部・教授 (32202) | |