

【要約】

Utility of near-infrared spectroscopy to detect the extent of lipid core plaque leading to periprocedural myocardial infarction

(近赤外線分光法による脂質性プラークの検出と周術期心筋梗塞の予測の検討)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：小林欣夫教授)

松岡孝明

【背景】

経皮的冠動脈インターベンション（PCI）は冠動脈疾患（CAD）に対して広く一般的な治療方法となり、血行再建を可能としている。一方、脂質性プラークの末梢塞栓による周術期心筋梗塞（PMI）の発症は予後への悪影響が報告されており、血管内超音波（IVUS）などの血管内イメージングでの多量の脂質性プラークの存在が発症の予測因子とされている。近赤外線分光法（NIRS：Near-infrared spectroscopy）は IVUS カテーテル（NIRS-IVUS）より近赤外線を放出し、その吸光度の違いと反射を利用してコレステロール成分を検出することで脂質コアプラーク（LCP）の同定を可能としている。LCP は半定量的に Lipid core burden index（LCBI）として自動で測定され、設定された関心領域内の LCP の割合の千分率として 0-1000 であらわされ、大きくなるにつれ LCP 量が多いとされる。また、関心領域内での 4mm 毎に計算された LCBI の最大値を maxLCBI_{4mm} として計測される。病変内の 4mm 間の LCP 量を表した maxLCBI_{4mm} が PMI の発症予測因子として報告されているが、病変内全体の LCP の総量は PMI とより強い関連があると考えられる。

本研究の目的は、NIRS-IVUS により検出された病変内全体の LCP の総量と PMI との関連を検討することである。

【方法】

千葉大学医学部附属病院で 2017 年 4 月から 2019 年 12 月に CAD に対して PCI を行った患者を対象とする。急性心筋梗塞に対する PCI を行った患者、側枝閉塞を発症した患者、術前から心筋逸脱酵素の上昇のある患者、心筋逸脱酵素の測定がない患者、NIRS-IVUS の所見が不明瞭な患者は除外した。本研究は千葉大学の倫理委員会の承認を得て、すべての患者はインフォームドコンセントの後に検査を行った。

心筋逸脱酵素を術前と PCI の 12-24 時間後に測定し、術後の CK-MB が正常上限の 3 倍以上に上昇した場合を PMI と定義した。PMI を発症した群と、PMI を発症しなかった群での患者背景や NIRS-IVUS 所見を比較検討した。

病変部は、治療を行う前に NIRS-IVUS で観察するがカテーテルが病変部を通過しない場合はバルーンでの拡張後に観察を行った。

NIRS-IVUS の計測は、ステント留置部のステント留置前の画像を解析した。NIRS に関してはこれまでの研究と同様、病変部の LCBI と maxLCBI_{4mm} を計測した。また、病変部全体の LCP 量を表す新規の指標として、LCP expansion index（LEI）を計測した。LCBI は病

変部の LCP 量の平均値であることから、LCBI と病変長を掛け合わせることで病変部全体の LCP 量と相関する指標の LEI が計算されると考えた。また、IVUS の所見は maxLCBI_{4mm} 部内での最小血管内腔面積 (MLA) 部の断面図で MLA、血管面積、プラーク面積を計測した。また、病変内の脂質性プラーク (AP) の最大角度を 90° 毎に 0° =0 点、1-90° =1 点、91-180° =2 点、181-270° =3 点、271-360° =4 点と 0-4 点でスコアリングした (AP スコア)。

統計学的解析は、JMP Pro 13 を用いて行った。P 値<0.05 を有意水準とし、カテゴリ変数はカイ二乗検定またはフィッシャーの正確性の検定で解析し、連続変数は t 検定またはマンホイットニの U 検定を行った。それぞれのカットオフ値の決定のため、Receiver-Operating Characteristic curve (ROC 曲線) の解析を行った。PMI のリスク因子の検索のために単変量解析を行い、p 値<0.01 で LEI との関連の強い病変長や LCBI を除いた変数で多変量解析を行った。

【結果】

計 209 人の患者の内、急性心筋梗塞に対する PCI を行った患者が 41 人、側枝閉塞を発症した患者が 1 人、術前から心筋逸脱酵素の上昇のある患者が 1 人、心筋逸脱酵素の測定がない患者が 10 人、NIRS-IVUS の所見が不明瞭な患者が 15 人除外され、141 の患者が解析の対象となり、20 人 (14.2%) が PMI を発症した。

PMI を発症した群としなかった群で患者背景を比較した。PMI を発症した群ではカルシウムチャンネル拮抗薬を内服している割合が有意に高値であったが、その他には年齢、性別や BMI、基礎疾患や CAD に対する治療歴や、スタチン、糖尿病治療薬、抗血栓薬などにおいて有意な差を認めなかった。血液検査所見についても、LDL コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c、eGFR などの項目において両群で有意な差を認めなかった。

NIRS-IVUS で観察された病変性状の比較では、PMI を発症した群では病変長が有意に長かった (52.7mm [28.3-68.15] vs 30.6mm [21.1-39.6] p 値=0.0078)。NIRS で同定された LCP を表す LCBI、maxLCBI_{4mm} と LEI は PMI を発症した群で有意に高値であった (210.0 [157.0-264.5] vs 137.5 [55.8-220.0] p 値=0.0076, 508.0 [434.5-831.5] vs 405.0 [228.0-571.0] p 値=0.0056, 10456.6 [5690.0-13771.6] vs 4328.9 [1637.9-8354.9] p 値=0.0002)。また、IVUS での AP スコアとプラーク面積は PMI を発症した群で有意に高値であった (2 [2-3] vs 2 [1-

2] p 値=0.0012, 11.41 mm² [8.28-14.21] vs 9.22 mm² [6.225-12.21] p 値=0.0317)。その他には両群で有意な差を認めなかった。

ROC 曲線の解析では、本研究の結果から PMI との関連が強いと考えられた LCBI、maxLCBI_{4mm}、LEI と AP スコアを解析の対象とした。LEI の AUC が 0.77 (p 値<0.0001) と最も正確性の高い変数であり、PMI を発症すると予測されるカットオフ値は 8236.5 であった。

単変量解析では患者背景、NIRS や IVUS の所見などの様々なパラメーターで有意な差を認めたが、多変量解析では LEI のみが PMI の独立した危険因子であった。

【考察】

本研究では PMI は CAD に対する PCI の 14.2%に発症した。ROC 曲線の解析からは LEI は PMI の強い予測因子であることが示され、さらに多変量解析からも高い LEI と PMI の関連が示された。過去に病変内の 4mm 間のみの LCP を示す maxLCBI_{4mm} と PMI の関連が報告されたが、病変内の解析対象外の LCP、特にびまん性病変や多発病変などで考慮されておらず、そのため病変内全体の多量の LCP と PMI はより強い関連があると仮定された。LEI は病変内全体の LCP を反映する新たな指標であり、本研究は NIRS-IVUS で同定された病変内の LCP の総量と PMI の関係を示した最初の報告であり、その仮定を支持する結果となった。

これまで、AP スコアやプラーク量など、PMI を予測する IVUS でのパラメーターが報告されてきたがどれも解析に時間や技術を要するが、一方で NIRS は自動で即座に解析が行われ、また LEI も容易に算出することが可能である。特に、脂質性プラークは PMI との関連が強く報告されているが動脈硬化の過程で石灰化病変と混在して存在する場合があります、IVUS のみでは判別が困難となる場合がある。しかし、NIRS を用いることで石灰化と混在する LCP を識別することができ、その利点が今回の研究の結果の理由の一つと考えられた。PMI の発症は短期的または長期的な予後への悪影響が報告されており、解すべきものと考えられる。仮に多量の LCP が病変内に同定された場合、ルーチンでの使用は推奨されないものの、末梢保護デバイスの使用が考慮される。また、ステントの過拡張により LCP の血管内への漏出が惹起されると考えられるため、適切なステントサイズの選択が望ましいと考えられる。高容量のスタチンやエゼチミブ、PCSK9 阻害薬などの厳格な脂質低下療法はプラーク量や LCBI を低下させるという報告があり、待機的な治療が可能な場合は厳格な

薬物療法を行った後に二次的な治療も検討される。また、病変長を短く設定することで LEI を低下させることが可能であるが、LCBI の高い冠動脈のセグメントは未来の有害の心血管イベントの発生との関連が報告されている。そのため、病変長を短くすることで PMI のリスクが減るメリットと LCBI の高い冠動脈のセグメントを残すことで未来の心血管イベントの発生の可能性を残すデメリットは十分に検討する必要がある。最後に、ニコランジル等の薬物の使用は心筋保護作用があると報告されており、PMI の予防のための使用も考慮される。

本研究の限界としては、単施設の後ろ向き観察研究でサンプル数が少ないことが挙げられる。そのほかに、NIRS-IVUS カテーテルは通過性が悪く、冠動脈の解剖学的に石灰化や屈曲が強い場合、血管の遠位に病変があるような患者には使用が控えられているため選択バイアスが存在する可能性がある。また、カテーテルが不通過の場合、観察前にバルーンでの拡張を行ったことで NIRS-IVUS で得られた所見に影響を与えている可能性がある。最後に、LEI は LCP の存在角度を表したもので血管径を考慮しておらず、厳密には LCP の容量を反映したものではない。しかし、本研究の結果からはそれでも PMI の発症と良好に相関しており計算も容易なことから有用な指標と考えられる。

【結語】

NIRS-IVUS により検出された病変内全体の多量の LCP は、CAD に対して PCI を行う患者において PMI の発症との関連が示唆された。