

虚血性心疾患に対する
経皮的冠動脈形成術の治療成績に及ぼす要因についての検討

論文博士

渡邊 裕介

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科

2021年6月29日申請の学位論文

紹介教員 藤田 英雄 地域医療学系 専攻 内科系総合医学

目次

はじめに	2.
方法（研究1）	3.
結果（研究1）	7.
方法（研究2）	17.
結果（研究2）	21.
考察	32.
本研究の限界	35.
おわりに	37.
謝辞	37.
利益相反	37.
参考文献	39.

【はじめに】

虚血性心疾患の代表的な治療方法として経皮的冠動脈形成術があり、昨今の治療方法の進歩により臨床予後は改善してきているが課題が残されている。特に冠動脈に生じる calcified nodule は血管内に突出する石灰化結節であり、時に急性の心臓死の原因となる[1]。Calcified nodule の存在は現在の経皮的冠動脈形成術の際に広く認識されているが[2, 3]、血行再建術の方法に関しては確立されていない。

さらに、急性心筋梗塞は虚血性心疾患の代表的な急性期病態であるが、その治療の際に生じうる slow flow 現象は重篤な合併症の一つであり、臨床的予後不良因子である[4-7]。Slow flow 現象を防ぐために遠位保護デバイスや血栓吸引デバイスの使用が考案され[8-12]、多くのランダム比較研究でそれらの有用性を検討されているが有用性を示せていない[13-16]。

我々、循環器内科は calcified nodule を伴う冠動脈病変の治療としてローターブレードを、石灰化自体を削り修飾するため施行している。これ自体も明らかな有用性は示されていないが、日本では西欧諸国と比べ経皮的冠動脈形成術の際に血管内超音波検査を使用する頻度が高く、血管内超音波検査の詳細な結果を含めての検討が calcified nodule を伴う病変の治療方法や slow flow 現象を予防方法に新しい知見を加える可能性がある。

この研究の目的は calcified nodule を伴う冠動脈病変に対してローターブレードの有無による臨床予後を比較すること(研究 1)、また急性心筋梗塞の中でも特に緊急度の高い ST 上昇型心筋梗塞に対する治療の際に slow flow 現象を予防につながる治療因子を検討すること(研究 2)により、虚血性心疾患患者の臨床予後を改善するための方策を見出すことである。

研究 1

血管内超音波での石灰化結節治療に対するローターブレードの意義を検討したプロペンシティスコアマッチング分析使用臨床予後比較研究

【方法】

2016年1月から2018年12月までに当施設で経皮的冠動脈形成術を施行され血管内超音波検査で石灰化結節(以下 calcified nodule)を同定された患者を対象とした。血管内超音波検査での calcified nodule は下記の様に定義した。1) 血管内腔に突出する形状であること、2) 突出した部位表面に石灰化が存在すること、3) 表面性状が不規則であること、4) 表面性状が不規則な部位に石灰化が存在すること、の以上が定義である。

包含基準は、1) 冠動脈造影時に中等度以上の石灰化を認める病変、2) calcified nodule を含む狭窄病変に対してステント留置が行われている病変、3) 血管内超

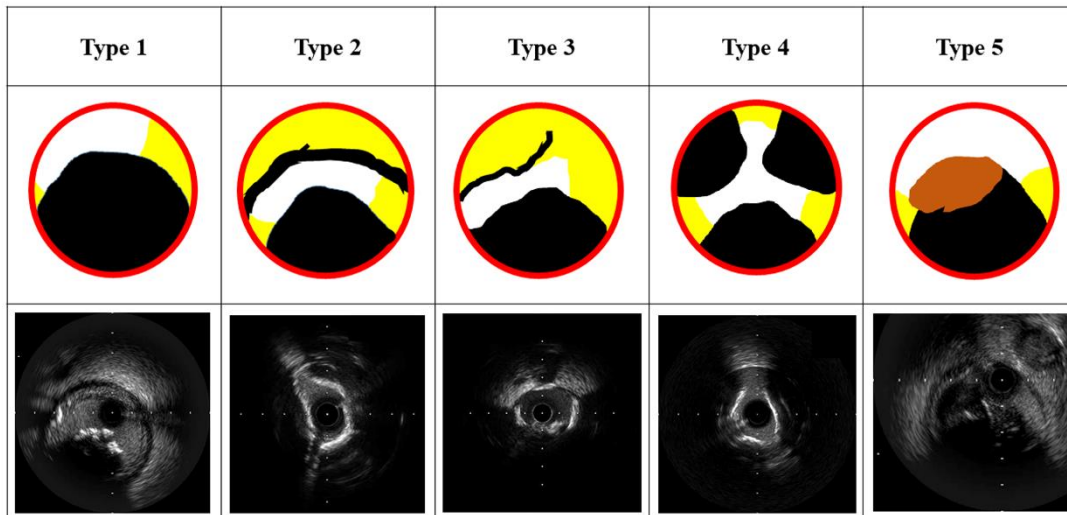
音波検査が治療の前後で行われている病変、とした。除外基準は、1) 冠動脈造影時に全く石灰化がないか軽度のみの病変、2) ステント内病変、3) 冠動脈バイパスグラフト病変、4) 血管内超音波検査が得られていない評価が困難な場合、5) アテローム切除アブレーション式血管形成術用カテーテル(Diamond Back)使用病変、とした。その上で、対象病変をローターブレード使用群(131例)とローターブレード非使用群(73例)へ分けた。次に、1対1プロペンシティブコアマッチング分析を行い、上記の2群を統計学的有意基準P値0.2未満を使用し背景因子を調整し、調整後ローターブレード使用群(42例)と調整後ローターブレード非使用群(42例)へ分け解析を行った。主要評価項目は術後1年以内の虚血による責任血管血行再建術の有無とした。中期臨床予後は院内カルテから得られたものである。この研究は院内倫理委員会で承認され、後ろ向き研究であるためインフォームドコンセントはウェブで掲載とした。

【定義】

この研究ではcalcified noduleは血管内超音波検査での結果に応じて、Type 1、2、3、4、5に分類した(図1)。Type 1は偏心性のcalcified noduleでその対側に表在性石灰化と伴わないもの、Type 2は偏心性のcalcified noduleでその対側に広い表在性石灰化($\geq 180^\circ$)と伴うもの、Type 3は偏心性のcalcified noduleで対側に狭い表在性石灰化($< 180^\circ$)と伴うもの、Type 4は複数のcalcified nodule

を認めるもの、Type 5は視認できる血栓伴う calcified nodule、と定義した。

図1. 血管内超音波検査における calcified nodule 分類



高血圧は高血圧の指摘、もしくは高血圧に対する薬物療法がなされているものとした。糖尿病はHbA1cが6.5%以上もしくは糖尿病に対する薬物療法がなされているものとした。脂質異常症は総コレステロールが220 mg/dl以上、LDLコレステロールが140 mmHg以上、もしくは脂質異常症の薬物療法がなされているものとした。慢性腎臓病は推算糸球体濾過量(eGFR)が60 ml/min/1.73m²未満とした。クレアチニンクリアランスで測定しており、 $eGFR = 194 \times Cr - 1.094 \times age - 0.287$ (男性)、 $eGFR = 194 \times Cr - 1.094 \times age - 0.287 \times 0.739$ (女性)。心臓弁膜症は重症の心臓弁膜症、もしくは弁膜症の手術歴があるものとした。急性心筋梗塞はfourth universal definition of myocardial

infarctionに従い定義した[17]。心臓マーカーの上昇（トロポニンTやIの上昇、もしくはクレアチニンキナーゼの上昇(最低でも正常うち上限の2倍以上の上昇)）に加え、心臓虚血症状、心筋梗塞に矛盾しないST-T変化を診断の際に必要とした。冠動脈造影時血栓はTIMI thrombus grade 2以上のものとした。定量的冠動脈造影法（quantitative coronary angiography 以下 QCA）はオフラインのQ Angio XA 7.3(MEDIS Imagins Systems, Leiden, Netherlands)を使用して計測された。血管内超音波検査の定量的ないしは定性的評価はCriteria of the American College of Cardiology’s Clinical Expert Consensus Document on IVUSに従って行った[18]。一過性のslow flow現象や周術期心筋梗塞、冠動脈穿孔などの合併症も評価した。周術期心筋梗塞はクレアチニンキナーゼの正常値上限の2倍以上の上昇と定義した。

【統計】連続変数は平均±標準偏差もしくは%で示した。カテゴリー変数は数(%)で示され Fisher 直接検定で比較した。連続変数は正規分布していれば Student t 検定で比較し、非正規分布であれば、Mann-Whitney U 検定で比較した。1 対 1 プロペンシティブスコアマッチング分析は 2 群の背景因子を調整するため、統計学的有意基準 P 値 0.2 未満を満たす以下の、女性、高血圧、脂質異常症、維持透析、心筋梗塞罹患歴、左室駆出率、経皮的冠動脈形成術を必要とした原因疾患、

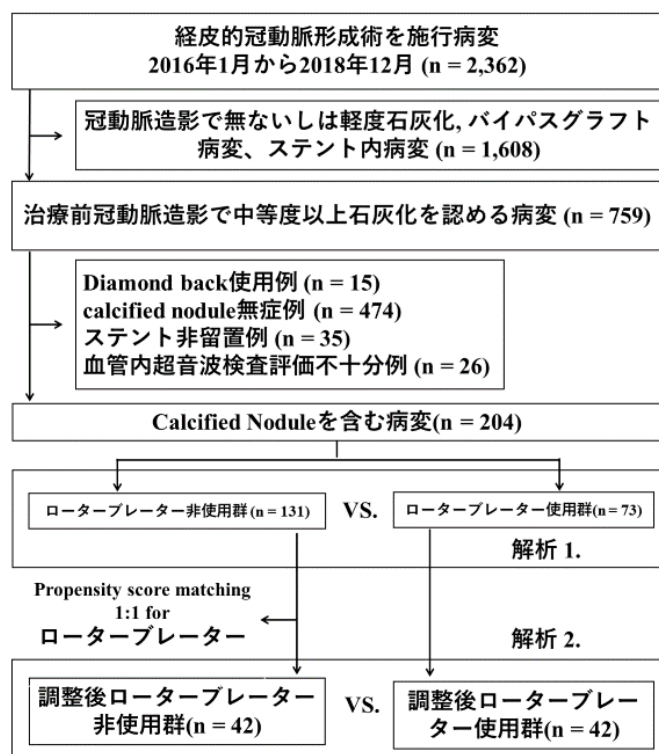
一時的ペースメーカー使用、大動脈バルーンパンピング使用、左冠動脈に位置する calcified nodule、冠動脈入口部病変、初期 TIMI flow grade 3、QCA における最小血管径、QCA における病変長を調整するための変数とした。マッチングの際には、マッチングの許容範囲を 0.25 の幅に傾向スコア分布の標準偏差を乗じたものとした。中長期臨床予後のイベントフリー曲線は Kaplan-Meier 法で示し、log-rank 試験で分析した。さらに術後 1 年以内の虚血による責任血管血行再建術に関して 3 つの Cox ハザードモデルを用いて解析した。モデル 1 では、ローターブレード使用、ST 上昇型心筋梗塞の責任病変、病変長(10mm 毎)を、モデル 2 ではローターブレード使用、Type 5 の calcified nodule、病変長(10mm 毎)を、モデル 3 ではローターブレード使用、血管内超音波検査での血管面積(1mm² 毎)、病変長(10mm 毎)をそれぞれ独立変数とした。P 値が 0.05 未満を統計的有意値とした。統計分析は SPSS 23.0/windows(Chicago, Illinois, USA)で行った。

【結果】

2016 年 1 月から 2018 年 12 月までの間に当施設で経皮的冠動脈形成術を施行された 2,362 病変の中から、合計 204 病変(73 例のローターブレード使用群、131 例のローターブレード非使用群)が本研究に含まれた。プロペンシティス

コアマッチング分析の後、調整後ローターブレーター使用群 42 例と調整後ローターブレーター非使用群 42 例ずつに分けられた。本研究のフローチャートを図 2 に示す。

図 2. 研究 1 のフローチャート



プロペンシティスコアマッチング分析前後の 2 群間の臨床背景 2 群の臨床背景を表 1 に示す。高血圧と脂質異常症はそれぞれローターブレーター非使用群において有意に使用群よりも少なかった (87.8 % vs. 97.3 %, P 値=0.036; 80.9 % vs. 91.8 %, P 値=0.043)。ローターブレーター非使用群は使用群よりも有意に多く STEMI の責任病変となっていたが(21.4 % vs. 1.4 %, P 値<0.001)、調整後は

両群間で差はみられなかった(9.5 % vs. 2.4 %, P = 0.49)。左室駆出率はローターブレーター非使用群で不良であった(50.0 ± 14.7 % vs. 56.5 ± 14.7 %, P 値=0.001)。一時的ペースメーカーはローターブレーター非使用群で有意に使用されていなかった(3.1 % vs. 34.2 %, P 値<0.001)。

表 1. プロペンシティスコアマッチング分析前後の 2 群間の臨床背景

	総病変群		P 値	プロペンシティスコアマッチング後		
	Non-RA 群 (n = 131)	RA 群 (n = 73)		Non-RA 群 (n = 42)	RA 群 (n = 42)	P 値
年齢, 歳	73.1 ± 10.0	73.4 ± 9.2	0.72	71.2 ± 10.0	73.6 ± 9.0	0.15
女性 - no.(%)	28 (21.4)	24 (32.9)	0.093	11 (26.2)	12 (28.6)	1.00
Body mass index, kg/m2	23.7 ± 4.6 (n= 130)	23.2 ± 3.8	0.35	24.4 ± 6.0	23.2 ± 3.4	0.22
高血圧- no.(%)	115 (87.8)	71 (97.3)	0.036	40 (95.2)	41 (97.6)	1.00
脂質異常症- no.(%)	106 (80.9)	67 (91.8)	0.043	36 (85.7)	37 (88.1)	1.00
糖尿病- no.(%)	67 (51.1)	39 (53.4)	0.76	21 (50.0)	23 (54.8)	0.83
eGFR < 60mL/min/1.73m ²	46 (63.0)	84 (64.1)	0.88	39.2 ± 30.8	43.9 ± 29.0	0.40
透析- no.(%)	27 (20.6)	22 (30.1)	0.17	14 (33.3)	13 (31.0)	1.00
末梢血管疾患- no.(%)	37/120 (30.8)	26/70 (37.1)	0.43	17/40 (42.5)	17/40 (42.5)	1.00
心筋梗塞既往- no.(%)	41 (31.3)	14 (19.2)	0.071	12 (28.6)	11 (26.2)	1.00
心臓手術既往- no.(%)	13 (9.9)	7 (9.6)	1.00	6 (14.3)	5 (11.9)	1.00
脳血管疾患既往- no.(%)	29 (22.1)	18 (24.7)	0.73	11 (26.2)	10 (23.8)	1.00
左室駆出率, %	50.0 ± 14.8 (n = 128)	56.5 ± 14.7 (n = 72)	0.001	54.3 ± 13.9	54.8 ± 13.6	0.83
心臓弁膜症- no.(%)	7/129 (5.4)	7/72 (9.7)	0.26	3 (7.1)	3 (7.1)	1.00
経皮的冠動脈形成術 の理由			<0.001			0.49
ST 上昇型心筋梗塞	28 (21.4)	1 (1.4)		4 (9.5)	1 (2.4)	

- no.(%)						
非 ST 上昇型心筋梗塞- no.(%)	38 (29.0)	16 (19.3)		11 (26.2)	11 (26.2)	
非急性冠症候群- no.(%)	65 (49.6)	56 (76.7)		27 (64.3)	30 (71.4)	
一時的ペースメーカー使用- no.(%)	4 (3.1)	25 (34.2)	<0.001	4 (9.5)	4 (9.5)	1.00
大動脈バルーンパンピング使用- no.(%)	10 (7.6)	11 (15.1)	0.15	3 (7.1)	3 (7.1)	1.00
体外循環補助装置使用- no.(%)	3 (2.3)	1 (1.4)	1.00	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A

表 2 ではプロペンシティスコアマッチング分析前後の 2 群間の治療前血管像検査と血管内超音波検査の結果を示す。初期 TIMI flow grade はローターブレード非使用群で有意に不良であった(P 値=0.004)。血管内超音波検査での calcified nodule 分類はプロペンシティスコアマッチング分析前では 2 群間で差がみられたが、調整後で差はみられない。

表 2. プロペンシティスコアマッチング分析前後の 2 群間の治療前血管像検査と血管内超音波検査の結果

	総病変			プロペンシティスコアマッチング後		
	Non-RA 群 (n = 131)	RA 群 (n = 73)	P 値	Non-RA 群 (n = 42)	RA 群 (n = 42)	P 値
血管造影検査結果						
calcified nodule 病変位置			0.15			0.12
右冠動脈 - no.(%)	37 (28.2)	23 (31.5)		15 (35.7)	6 (14.3)	
左主幹動脈- no.(%)	6 (4.6)	5 (6.8)		2 (4.8)	4 (9.5)	

左前下行枝- no.(%)	70 (53.4)	42 (57.5)		24 (57.1)	30 (71.4)	
左回旋枝- no.(%)	18 (13.7)	3 (4.1)		1 (2.4)	2 (4.8)	
入口部病変- no.(%)	7 (5.3)	9 (12.3)	0.10	2 (4.8)	4 (9.5)	0.68
血栓- no.(%)	14 (10.7)	2 (2.7)	0.056	1 (2.4)	2 (4.8)	1.00
初期 TIMI grade			0.004			0.31
grade 0 - no. (%)	15 (11.5)	0 (0.0)		3 (7.1)	0 (0.0)	
grade 1 - no. (%)	8 (6.1)	2 (3.6)		3 (7.1)	1 (2.4)	
grade 2 - no. (%)	35 (26.7)	19 (26.0)		9 (21.4)	11 (26.2)	
grade 3 - no. (%)	73 (55.7)	52 (71.2)		27 (64.3)	30 (71.4)	
ステント留置前 QCA 結果						
参照血管径, mm	2.5 ± 0.7	2.6 ± 0.6	0.27	2.6 ± 0.6	2.6 ± 0.6	0.89
最小血管径, mm	0.7 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.005	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.59
病変長, mm	19.4 ± 14.4	23.0 ± 14.6	0.052	26.3 ± 19.6	22.5 ± 15.3	0.53
ステント留置前の血管内超音波検査結果						
病変外弾性板面積, mm ²	14.1 ± 4.2	14.7 ± 4.8	0.42	14.3 ± 3.9	14.5 ± 4.8	0.85
病変血管内腔面積, mm ²	2.6 ± 0.9	3.0 ± 1.1	0.008	2.9 ± 1.2	3.1 ± 1.0	0.52
病変プラーク面積, mm ²	11.5 ± 3.9	11.7 ± 4.3	0.71	11.4 ± 3.5	11.4 ± 4.4	0.98
血管内超音波検査での Calcified Nodule 分類			<0.001			0.18
Type 1 - no. (%)	49 (37.4)	32 (43.8)		20 (47.6)	18 (42.9)	
Type 2 - no. (%)	14 (10.7)	14 (19.2)		2 (4.8)	8 (19.0)	
Type 3 - no. (%)	21 (16.0)	14 (19.2)		8 (19.0)	8 (19.0)	
Type 4 - no. (%)	13 (9.9)	11 (15.1)		7 (16.7)	7 (16.7)	
Type 5 - no. (%)	34 (26.0)	2 (2.7)		5 (11.9)	1 (2.4)	

QCA = quantitative coronary angiographic analysis, TIMI = Thrombolysis in Myocardial infarction

表 3 ではプロペンシティスコアマッチング分析前後の 2 群間の治療中・後の血管造影検査と血管内超音波検査の結果を示す。バルーン拡張ないしはローターブレード使用後の冠動脈解離や亀裂は主に calcified nodule 脇に生じていたが、

calcified nodule 自体に亀裂は生じていなかった。QCA でのステント留置後最小血管径はローターブレード非使用群で有意に小さかったが、調整後は有意な差はみられなかった。急性期獲得血管径面積は調整後の 2 群間で同様であり、表 4 にあるように血管内超音波検査 calcified nodule の 5 群間でも違いは見られなかった。

表 3. プロペンシティスコアマッチング分析前後の 2 群間の治療中・後の血管造影検査と血管内超音波検査の結果

	総病変			プロペンシティスコアマッチング後		
	Non-RA 群 (n = 131)	RA 群 (n = 73)	P 値	Non-RA 群 (n = 42)	RA 群 (n = 42)	P 値
前拡張バルーンの種類			<0.001			0.048
セミコンプライアンスバルーン - no. (%)	46 (35.1)	31 (42.5)		14 (33.3)	19 (45.2)	
ノンコンプライアンスバルーン - no. (%)	28 (21.4)	1 (1.4)		8 (19.0)	1 (2.4)	
スコアリングバルーン - no. (%)	25 (19.1)	27 (37.0)		12 (28.6)	17 (40.5)	
カッティングバルーン - no. (%)	0 (0.0)	1 (1.4)		0 (0.0)	0 (0.0)	
2 種類以上のバルーン使用 - no. (%)	32 (24.4)	13 (17.8)		8 (19.0)	5 (11.9)	
前拡張バルーン径, mm	2.42 ± 0.31	2.66 ± 0.28	<0.001	2.52 ± 0.30	2.67 ± 0.28	0.037
前拡張バルーン最高圧力, atm	16.4 ± 4.1	17.2 ± 3.8	0.21	16.5 ± 4.2	17.3 ± 4.0	0.36
後拡張バルーン使用 - no. (%)	87 (66.4)	46 (63.0)	0.65	21 (50.0)	16 (38.1)	0.27
後拡張バルーン径, mm	3.46 ± 0.64	3.64 ± 0.70	0.17	3.43 ± 0.51	3.23 ± 0.57	0.25
後拡張バルーン最高圧力, atm	17.5 ± 3.6	17.4 ± 3.3	0.88	18.5 ± 2.8	19.2 ± 3.2	0.50
使用ローターバーの詳細	-	1.2 ± 0.5	-	-	1.2 ± 0.5	-

初期バーサイズ	-					
1.25-mm – no. (%)	-	36 (49.3)	-	-	22 (52.4)	-
1.5-mm – no. (%)	-	37 (50.7)	-	-	20 (47.6)	-
最終バーサイズ	-					
1.25-mm – no. (%)	-	31 (42.5)	-	-	20 (47.6)	-
1.5-mm – no. (%)	-	31 (42.5)	-	-	16 (38.1)	-
1.75-mm – no. (%)	-	3 (4.1)	-	-	0 (0.0)	-
2.0-mm – no. (%)	-	8 (11.0)	-	-	6 (14.3)	-
初期バーサイズ/標的血管径	-	0.56 ± 0.14	-	-	0.56 ± 0.14	-
最終バーサイズ/標的血管径	-	0.59 ± 0.15	-	-	0.59 ± 0.14	-
calcified nodule への留置ステント詳細			0.085			0.58
カバー付きステント – no. (%)	0 (0.0)	1 (1.4)		0 (0.0)	0 (0.0)	
ベアメタルステント – no. (%)	3 (2.3)	3 (4.1)		2 (4.8)	1 (2.4)	
生体耐久性ポリマー				0 (0.0)	1 (2.4)	
Everolimus 溶出ステント	0 (0.0)	1 (1.4)				
(Promus) – no. (%)						
生体耐久性ポリマー				9 (21.4)	5 (11.9)	
Everolimus 溶出ステント	30 (22.9)	12 (16.4)				
(Xience) – no. (%)						
生体耐久性ポリマー				11 (26.2)	8 (19.0)	
Zotarolimus 溶出ステント	40 (30.5)	13 (17.8)				
(Resolute) – no. (%)						
生体分解性ポリマー				15 (35.7)	21 (50.0)	
Everolimus 溶出ステント	48 (36.6)	36 (49.3)				
(Synergy) – no. (%)						
生体分解性ポリマー Sirolimus				5 (11.9)	6 (14.3)	
溶出ステント (Ultimaster) – no.	10 (7.6)	7 (9.6)				
(%)						
ステント径, mm	2.74 ± 0.37	2.91 ± 0.42	0.008	2.85 ± 0.37	2.84 ± 0.41	0.77
ステント長, mm	26.5 ± 8.0	28.5 ± 9.0	0.071	26.4 ± 8.0	27.7 ± 9.3	0.45
最終 TIMI flow grade			N/A			N/A
grade 3 – no. (%)	131 (100)	73 (100)		42 (100)	42 (100)	
ステント留置後 QCA 解析結果						
参照血管径, mm	3.0 ± 0.5	3.2 ± 0.5	<0.001	3.1 ± 0.6	3.1 ± 0.5	0.46
最小病変血管径, mm	2.6 ± 0.4	2.9 ± 0.5	<0.001	2.8 ± 0.5	2.8 ± 0.4	0.66
急性期獲得血管径	2.0 ± 0.5	2.0 ± 0.5	0.34	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.4	0.82

(最終最小病変血管径 - 初期

最小病変血管径)

バルーン拡張 ± ローターブレード後の血管超音波検査結果						
ステント留置前の冠動脈解離 - no. (%)	36 (27.6)	26 (35.6)	0.27	15 (35.7)	14 (33.3)	1.00
ステント留置前の冠動脈解離や亀裂部位の詳細			0.69			1.00
無 - no. (%)	95 (72.5)	47 (64.4)		27 (64.3)	28 (66.7)	
calcified nodule 脇 - no. (%)	24 (18.3)	18 (24.7)		9 (21.4)	9 (21.4)	
calcified nodule の対側表在石灰化- no. (%)	8 (6.1)	6 (8.2)		4 (9.5)	4 (9.5)	
calcified nodule 脇と calcified nodule の対側表在石灰化- no. (%)	3 (2.3)	2 (2.7)		1 (2.4)	1 (2.4)	
calcified nodule 以外のプラーク部 - no. (%)	1 (0.8)	0 (0.0)		1 (1.4)	0 (0.0)	
ステント留置後の血管内超音波検査結果						
標的血管内腔面積, mm ²	6.0 ± 1.7	6.9 ± 2.1	0.005	6.8 ± 2.0	6.5 ± 1.8	0.43
急性期獲得血管面積(最終 - 治療前血管内腔面積), mm ²	3.4 ± 1.7	3.9 ± 1.8	0.15	3.9 ± 2.1	3.4 ± 1.6	0.18
ステント近位部圧着不良 - no. (%)	62 (47.3)	35 (47.9)	1.00	20 (47.6)	21 (50.0)	1.00
ステント遠位部圧着不良 - no. (%)	22/119 (18.5)	15/65 (23.1)	0.45	7/38 (18.4)	9/38 (23.7)	0.78
calcified nodule 部ステント圧着不良- no. (%)	70 (53.4)	49 (67.1)	0.075	23 (54.8)	31 (73.8)	0.11
calcified nodule 部以外でのステント圧着不良 - no. (%)	74 (56.5)	53 (72.6)	0.025	24 (57.1)	31 (73.8)	0.17
ステント端冠動脈解離- no. (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
合併症						
一過性 slow flow 現象- no. (%)	11 (8.4)	10 (13.7)	0.24	2 (4.8)	5 (11.9)	0.43
ステント留置時冠動脈穿孔- no. (%)	0 (0.0)	1 (1.4)	0.36	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
周術期心筋梗塞- no. (%)	26 (19.8)	2 (2.7)	<0.001	5 (11.9)	2 (4.8)	0.43

QCA = quantitative coronary angiographic analysis, TIMI = Thrombolysis in Myocardial infarction

プロペンシティスコアマッチング前						P 値
	Type1	Type2	Type3	Type4	Type5	
急性期獲得血管面積 (RA 有), mm ²	4.18 ± 1.93 (n = 32)	3.81 ± 2.03 (n = 14)	3.67 ± 1.81 (n = 14)	3.38 ± 1.54 (n = 11)	3.46 ± 1.06 (n = 2)	0.75
急性期獲得血管面積 (RA 無), mm ²	3.33 ± 1.44 (n = 49)	3.45 ± 2.16 (n = 12)	4.01 ± 2.33 (n = 21)	3.14 ± 1.60 (n = 13)	3.34 ± 1.49 (n = 34)	0.88
プロペンシティスコアマッチング後						
	Type1	Type2	Type3	Type4	Type5	
急性期獲得血管面積 (RA 有), mm ²	4.18 ± 1.93 (n = 32)	3.81 ± 2.03 (n = 14)	3.67 ± 1.81 (n = 14)	3.38 ± 1.54 (n = 11)	3.46 ± 1.06 (n = 2)	0.75
急性期獲得血管面積 (RA 無), mm ²	3.85 ± 1.62 (n = 20)	4.70 ± 0.32 (n = 2)	4.82 ± 3.42 (n = 8)	2.94 ± 1.80 (n = 7)	3.62 ± 1.28 (n = 5)	0.66

表 4. プロペンシティスコアマッチング分析前後の calcified nodule 分類別のロー

ターブレーターの有無による急性期獲得血管面積の結果

RA = rotational atherectomy.

図 3 ではプロペンシティスコアマッチング分析前後の術後 1 年以内の虚血による責任血管血行再建術の Kaplan-Meier 曲線を示す。どちらの群でも虚血による責任血管血行再建術に有意な差が無いことが示された。

図 3. プロペンシティスコアマッチング分析前後の術後 1 年以内の虚血による責任血管血行再建術

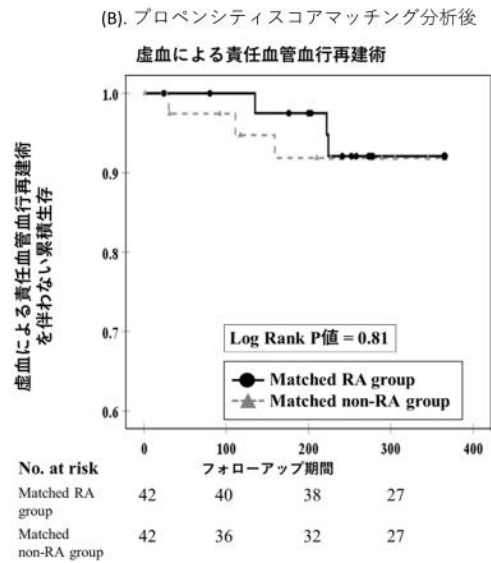
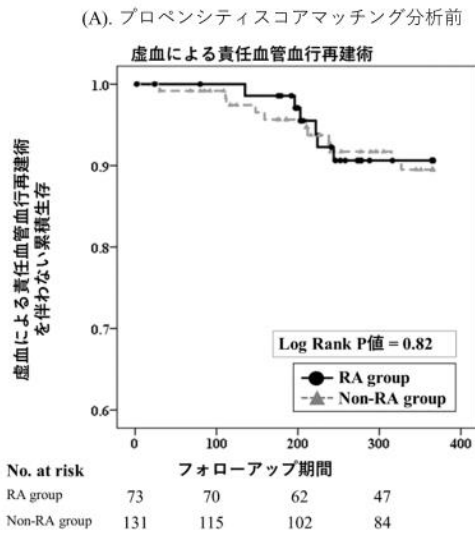


表 5 は 3 つのモデルにおいてプロペンシテイスコアマッチング分析前後の多変量 Cox ハザードモデルによる術後 1 年以内の虚血による責任血管血行再建術を示す。ローターブレーター使用はプロペンシテイスコアマッチング分析前後のどのモデルにおいても術後 1 年以内の虚血による責任血管血行再建術には関係しなかった。

表 5. プロペンシテイスコアマッチング分析前後の多変量 Cox ハザードモデル による術後 1 年以内の虚血による責任血管血行再建術の評価

	プロペンシテイスコアマッチング前			プロペンシテイスコアマッチング後		
	HR	95% CI	P 値	HR	95% CI	P 値
モデル 1.						
ローターブレーター使用	0.733	0.265 – 2.025	0.55	0.915	0.180 – 4.658	0.92
ST 上昇型心筋梗塞の責任病変	0.395	0.051 – 3.062	0.37	N/A	N/A	N/A
QCA での病変長 (10mm 毎)	1.177	0.897 – 1.544	0.42	1.217	0.825 – 1.795	0.32

モデル 2.						
ローターブレード使用	0.747	0.267 – 2.094	0.58	0.868	0.172 – 4.389	0.87
Calcified nodule Type 5	0.604	0.132 – 2.757	0.52	N/A	N/A	N/A
QCA での病変長 (10mm 毎)	1.178	0.896 – 1.550	0.24	1.229	0.836 – 1.808	0.29
モデル 3.						
ローターブレード使用	0.790	0.290 – 2.151	0.64	0.962	0.188 – 4.933	0.96
血管内超音波検査の病変外弾性板面積 (1 mm 毎)	1.069	0.968 – 1.181	0.19	1.080	0.916 – 1.272	0.36
QCA での病変長 (10mm 毎)	1.184	0.901 – 1.555	0.23	1.230	0.834 – 1.816	0.30

QCA = quantitative coronary angiographic analysis, HR = hazard ratio, CI = confidence interval

研究 2

血管内超音波検査を用いた経皮的冠動脈形成術における遅延血流に関わる規定因子

【方法】

2012年1月から2015年12月までに当施設に入院された急性心筋梗塞患者を調査した。その中で、経皮的冠動脈形成術施行時に遅延血流現象(slow flow 現象)が生じたかどうかを精査した。Slow flow 現象はステント留置に伴う一過性の血流低下と遷延性の血流低下(ニトロプルシドなどを投与しても血流低下の改善がないもの)を含めた。ただし、初回のデバイス通過やバルーン前拡張に伴う slow flow 現象は、血管の攣縮などによる血流低下と区別が困難であるため、今回の

研究では slow flow 現象に含めないこととした。また、slow flow 現象の有無が不明確である際には、Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame grade を使用して判定した。包含基準は、1) ST 上昇型急性心筋梗塞、2) 責任病変にステント留置を行われた患者、3) ステント留置の前後で血管内超音波検査が施行されている患者、とした。除外基準は、1) 体外循環補助装置使用患者、2) 冠攣縮性狭心症による心筋梗塞、3) 特発性冠動脈解離による心筋梗塞、4) 遠位部保護装置使用患者、5) バイパスグラフト部の急性心筋梗塞、とした。この研究では対象患者を slow flow 現象を認めた群を slow flow 群、slow flow を認めなかった群を non-slow flow 群へ分けた。臨床背景は slow flow 群と non-slow flow 群で比較された。院内臨床予後と中期臨床予後は院内カルテから得られたものである。この研究は倫理委員会で承認され、後ろ向き研究であるためインフォームドコンセントはウェブで掲載とした。

【定義】

血圧は高血圧の指摘、もしくは高血圧に対する薬物療法がなされているものとした。糖尿病は HbA1c が 6.5%以上もしくは糖尿病に対する薬物療法がなされているものとした。脂質異常症は総コレステロールが 220 mg/dl 以上、LDL コレステロールが 140 mmHg 以上、もしくは脂質異常症の薬物療法がなされてい

るものとした。クレアチニンクリアランスもまた測定しており、 $eGFR = 194 \times Cr - 1.094 \times age - 0.287$ (男性)、 $eGFR = 194 \times Cr - 1.094 \times age - 0.287 \times 0.739$ (女性)。腎機能障害は $eGFR 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 未満と定義した。ショックは収縮期血圧 90 mmHg 未満、もしくは血圧を保つため血管作動薬が必要とすること、心肺蘇生処置を必要とすることと定義した。有意な冠動脈狭窄は、右冠動脈や左前下行枝、左回旋枝では 75%以上の狭窄、左主幹部では 50%以上の狭窄と定義した。慢性完全閉塞病変は非責任冠動脈病変における、順行性の血流が見られない 100%の狭窄病変であり、冠動脈側副血行路からの血流を冠動脈遠位に認めるものである。冠動脈造影での血栓は TMI thrombus grade ≥ 2 以上と定義した。TIMI frame count は基準となる冠動脈遠位に造影剤が到達するまでのシネフレーム数で計算された。Myocardial blush grade は下記の様に定義した。0: myocardial blush もしくは造影濃染が見られない、1: 軽度の myocardial blush もしくは造影濃染、2: 中等度の myocardial blush もしくは造影濃染だが、3: 正常の myocardial blush もしくは造影濃染、0-3 の grade は対側ないしは同側の非責任冠動脈病変と比べての値である。主要心血管イベント (MACE) は総心臓死と非致死性心筋梗塞、虚血による責任病変血行再建術の複合と定義した。QCA はオフラインの Q Angio XA 7.3 (MEDIS Imagins Systems, Leiden, Netherlands) を使用して計測された。

病変の血管径や外弾性板面積、血管内腔面積、プラーク面積は血管内超音波検査での解析結果から得られた。血管内超音波検査の定量的ないしは定性的評価は Criteria of the American College of Cardiology's Clinical Expert Consensus Document on IVUS に従って行った。ステント径/血管径は血管内超音波検査でのステント留置前の実際の責任病変血管径と規定圧での記載ステント直径から計算された。

【統計学的解析】

連続変数は平均±標準偏差もしくは%で示した。カテゴリー変数は数 (%) で示され Pearson の χ^2 乗検定ないしは Fisher 直接検定で比較した。連続変数は正規分布していれば Student t 検定で比較し、非正規分布であれば、Mann-Whitney U 検定で比較した。多変量ロジスティック回帰分析は slow flow 現象に関わる変数を分析するために行われた。多変量ロジスティック回帰分析は単変量ロジスティック回帰分析において slow flow 現象に有意に関連性を示された変数 (P 値 0.05 未満) を含め分析を行った。欠損値を持つ変数は多変量ロジスティック回帰分析からは除外した。P 値が 0.05 未満を統計的有意値とした。Log-rank 検定は長期の臨床イベントを比較するため行われた。統計分析は SPSS 23.0/windows(Chicago, Illinois, USA)で行った。

【結果】

2012年1月から2015年12月までの当院に入院した急性心筋梗塞患者715名のうち、合計339名(slow flow群は56名、non-slow flow群は283名)が最終的に今回の研究に選択された(図4)。

図4. 研究2のフローチャート

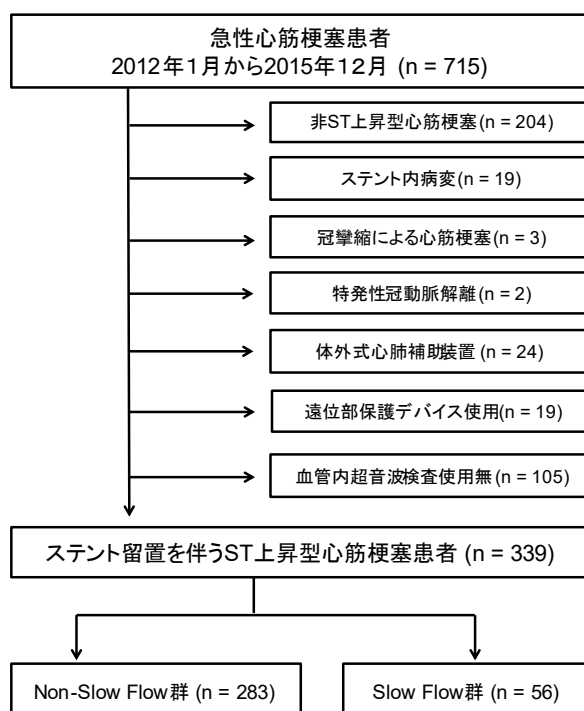


表6は2群間の患者臨床背景の比較を示す。年齢はnon-slow flow群でslow flow群よりも有意に若年であった(65.9 ± 12.5歳 vs. 71.9 ± 10.3歳, P値=0.002)。

表6. non-slow flow群とslow flow群の間の患者臨床背景の比較

	Non-slow flow 群 (n = 283)	Slow flow 群(n = 56)	P 値
年齢, 歳	65.9 ± 12.5	71.9 ± 10.3	0.002

女性-no. (%)	56/283 (19.8)	13/56 (18.8)	0.56
Body mass index, kg/m ²	24.3 ± 3.7	23.1 ± 3.1	0.06
高血圧-no. (%)	178/283 (62.9)	36/56 (64.3)	0.84
糖尿病-no. (%)	114/283 (40.3)	18/56 (32.1)	0.25
脂質異常症-no. (%)	169/280 (60.4)	34/56 (60.7)	0.96
現在の喫煙-no. (%)	100/281 (35.6)	16/56 (28.6)	0.31
急性冠症候群既往-no. (%)	18/283 (6.4)	1/56 (1.8)	0.15
冠動脈バイパス術既往既往-no. (%)	3/283 (1.1)	0/56 (0.0)	0.58
脳血管疾患既往-no. (%)	16/283 (5.7)	5/56 (8.9)	0.25
末梢血管疾患既往-no. (%)	17/245 (6.9)	3/50 (6.0)	0.55
Killip 分類			0.52
1-no. (%)	147/283 (51.9)	29/56 (51.8)	
2-no. (%)	77/283 (27.2)	18/56 (32.1)	
3-no. (%)	26/283 (9.2)	6/56 (18.8)	
4-no. (%)	33/283 (11.7)	3/56 (5.4)	
院外心肺停止-no. (%)	7/283 (2.5)	0/56 (0.0)	0.28
来院時ショック状態-no. (%)	39/283 (13.8)	3/56 (5.4)	0.08
収縮期血圧, mmHg	140 ± 27	136 ± 28	0.29
拡張期血圧, mmHg	84 ± 19	80 ± 17	0.08
脈拍数, /min	82 ± 23	79 ± 22	0.52
左室駆出率, % (n)	45.4 ± 9.4 (231/283)	44.5 ± 10.0 (45/56)	0.46
総コレステロール, mg/dl (n)	205 ± 47 (259/283)	205 ± 48 (51/56)	0.79
中性脂肪, mg/dl (n)	139 ± 109 (258/283)	117 ± 66 (53/56)	0.29
ヘモグロビン A1c, % (n)	6.6 ± 1.5 (277/283)	6.2 ± 0.8 (54/56)	0.63
白血球数, /μl	10,081 ± 3,512	9,745 ± 2,956	0.78
ヘモグロビン, g/dl	14.1 ± 2.0	13.5 ± 1.9	0.04
C 反応蛋白, mg/dl	1.74 ± 3.93 (275/283)	1.83 ± 3.89	0.47
血清クレアチニン, mg/dl	1.08 ± 1.40	0.96 ± 1.24	0.56
eGFR, ml/min/1.73m ²	72.7 ± 26.4	72.6 ± 25.9	0.78
心房利尿ペプチド, pg/ml (n)	287.4 ± 578.6 (251/283)	296.7 ± 560.8 (51/56)	0.34
<hr/> 入院時内服薬			
アンギオテンシン変換酵素阻害薬 -no. (%)	12/278 (4.3)	1/56 (1.8)	0.33
アンギオテンシン受容体拮抗薬 -no. (%)	81/278 (29.1)	12/56 (21.4)	0.24
β 遮断薬 -no. (%)	26/278 (9.4)	3/56 (5.4)	0.25
利尿薬 -no. (%)	21/278 (7.6)	7/56 (12.5)	0.17

カルシウム拮抗薬 - no. (%)	91/278 (32.7)	23/56 (41.1)	0.23
アスピリン - no. (%)	39/281 (13.9)	5/56 (8.9)	0.32
チエノピリジン系 - no. (%)	12/281 (4.3)	2/56 (3.6)	0.58
スタチン - no. (%)	64/280 (22.9)	9/56 (16.1)	0.26
経口血糖降下薬 - no. (%)	66/282 (23.4)	7/56 (12.5)	0.07
インスリン - no. (%)	12/282 (4.3)	0/56 (0.0)	0.11

eGFR = estimated glomerular filtration rate.

表 7 は 2 群間の血管内超音波検査の結果に関する比較を示す。冠動脈造影上の血栓の存在は non-slow flow 群で有意に slow flow 群よりも少なくみられた (21.2% vs. 39.3%, P 値=0.004)。初期 TIMI flow grade に関しては non-slow flow 群で slow flow 群に比べ有意に良好であった (P 値=0.001)。low attenuation プラークは non-slow flow 群で slow flow 群よりも有意に少なくみられた (27.6% vs. 51.8%, P 値<0.001)。ステント径/血管径は同様に non-slow flow 群で slow flow 群よりも有意に低かった (0.69 ± 0.09 vs. 0.76 ± 0.11 , P 値<0.001)。

表 7. Non-slow flow 群と slow flow 群間の血管内超音波検査における病変比較

	Non-slow flow 群 (n = 283)	Slow flow 群 (n = 56)	P 値
冠動脈造影結果			
責任血管			0.50
左冠動脈主幹部 - no. (%)	4/283 (1.4)	0/56 (0.0)	
左冠動脈前下行枝 - no. (%)	157/283 (55.5)	30/56 (53.6)	
左冠動脈回旋枝 - no. (%)	24/283 (8.5)	6/56 (10.7)	
右冠動脈 - no. (%)	96/283 (33.9)	20/56 (35.7)	
冠動脈バイパス部 - no. (%)	2/283 (0.7)	0/56 (0.0)	
有意狭窄冠動脈病変数			0.54
1 - no. (%)	142/283 (50.2)	24/56 (42.9)	
2 - no. (%)	90/283 (31.8)	19/56 (33.9)	

3 - no. (%)	51/283 (18.0)	13/56 (23.2)	
慢性閉塞病変 - no. (%)	23/283 (8.1)	5/56 (8.9)	0.51
血栓 - no. (%)	60/283 (21.2)	22/56 (39.3)	0.004
入口部病変 - no. (%)	10/283 (3.5)	1/56 (1.8)	0.43
分岐部病変 - no. (%)	103/283 (36.4)	26/56 (46.4)	0.16
初期 TIMI flow grade			<0.001
0 - no. (%)	121/283 (42.8)	26/56 (46.4)	
1 - no. (%)	36/283 (12.7)	17/56 (30.4)	
2 - no. (%)	101/283 (35.7)	13/56 (23.2)	
3 - no. (%)	25/283 (8.8)	0/56 (0.0)	
TIMI flow grade			<0.001
Flow 低下無 - no. (%)	283/283 (100)	0/56 (0.0)	
一過性 slow flow 現象 - no. (%)	0/283 (0.0)	39/56 (69.6)	
遷延性 slow flow 現象 - no. (%)	0/283 (0.0)	17/56 (30.4)	
TIMI flow grade 変化の詳細			<0.001
初期 TIMI3→最終 TIMI 3 - no. (%)	25/283 (8.8)	0/56 (0.0)	
初期 TIMI3→最終 TIMI 2≥ - no. (%)	0/283 (0.0)	0/56 (0.0)	
初期 TIMI2≥→最終 TIMI 3 - no. (%)	244/283 (86.2)	38/56 (67.9)	
初期 TIMI2≥→最終 TIMI 2≥ - no. (%)	14/283 (4.9)	18/56 (32.1)	
QCA 結果			
対象血管径, mm (n)	2.50 ± 0.64	2.52 ± 0.67 (55/56)	0.87
狭窄率 (diameter stenosis), % (n)	84.7 ± 15.8	87.0 ± 15.2 (55/56)	0.29
最小血管径, mm (n)	0.39 ± 0.41	0.32 ± 0.37 (55/56)	0.23
病変長, mm (n)	14.84 ± 8.85	15.56 ± 5.94 (55/56)	0.06
血管超音波検査結果			
血管リモデリングの詳細			0.40
Positive - no. (%)	92/283 (32.5)	23/56 (41.1)	
Intermediate - no. (%)	179/283 (63.3)	30/56 (53.6)	
Negative - no. (%)	12/283 (4.2)	3/56 (5.4)	
low attenuation プラーク有 - no. (%)	78/283 (27.6)	29/56 (51.8)	<0.001
表在石灰化 ≥ 270° 有 - no. (%)	18/283 (6.4)	2/56 (3.6)	0.33
プラーク分類			0.07
Hypo-echoic - no. (%)	154/283 (54.4)	37/56 (66.1)	
Hyper non-calcification - no. (%)	8/283 (2.8)	0/56 (0.0)	
Hyper calcification - no. (%)	14/283 (4.9)	4/56 (7.1)	
Mixed - no. (%)	106/283 (37.5)	15/56 (26.8)	

責任病変			
血管直径 (内膜 - 内膜), mm	4.44 ± 0.73	4.41 ± 0.88	0.55
外弾性板面積, mm ²	17.72 ± 5.88	19.05 ± 7.28	0.41
血管内腔面積, mm ²	2.80 ± 10.47	2.12 ± 0.50	0.61
ブランク面積, mm ²	15.54 ± 5.74	16.93 ± 7.19	0.36
ステント径/責任病変血管径	0.69 ± 0.09	0.76 ± 0.11	<0.001
経皮的冠動脈形成術の際の詳細			
ローターブレード使用- no. (%)	7/283 (2.5)	0/56 (0.0)	0.25
血栓吸引術施行- no. (%)	190/283 (67.1)	42/56 (75.0)	0.25
後拡張バルーン使用- no. (%)	96/283 (33.9)	20/56 (35.7)	0.80
大動脈バルーンポンピング使用- no. (%)	39/283 (13.8)	6/56 (10.7)	0.54
一時的ペースメーカー使用- no. (%)	51/283 (18.0)	13/56 (23.2)	0.36
留置ステント詳細			
ベアメタルステントのみ使用 - no. (%)	56/283 (19.8)	16/56 (28.6)	0.14
薬剤溶出ステントのみ使用 - no. (%)	226/283 (79.9)	38/56 (67.9)	0.048
ベアメタルステントと薬剤溶出ステント留置- no. (%)	1/283 (0.4)	2/56 (3.6)	0.07
留置ステント詳細(ステント名)			0.03
生体耐久性ポリマーEverolimus 溶出ステント - no. (%)	158/283 (55.8)	22/56 (39.3)	
生体耐久性ポリマーZotarolimus 溶出ステント - no. (%)	57/283 (20.1)	16/56 (28.6)	
生体分解性ポリマーBiolimus A9 溶出ステント - no. (%)	9/283 (3.2)	0/56 (0.0)	
生体分解性ポリマーSirolimus 溶出ステント - no. (%)	2/283 (0.7)	1/56 (1.8)	
ベアメタルステント - no. (%)	57/283 (20.1)	17/56 (30.4)	
ステント径*, mm	3.05 ± 0.49	3.30 ± 0.72	0.02
最高ステント拡張圧, atm	13 ± 3	14 ± 4	0.18

QCA = qualitative comparative analysis, TIMI = Thrombolysis in Myocardial infarction,

*ステント内の後拡張の際にバルーンを使用した時には、後拡張バルーン径をステント径として使用した。

表 8 は 2 群間の臨床予後を示す。最大クレアチニンキナーゼ値に関しては有意に non-slow flow 群で slow flow 群よりも有意に低かった(2,231 ± 2,471 mg/dl

vs. 2,676 ± 2,356mg/dl, P 値=0.02)。院内死亡は non-slow flow 群で slow flow 群よりも有意に少なかった(2.5% vs. 8.9%, P 値=0.02)。総死亡や心臓死もそれぞれ non-slow flow 群で slow flow 群よりも有意に少なかった(総死亡 5.3 % vs. 14.3%, P 値 = 0.02; 心臓死 1.8 % vs. 8.9 %, P 値=0.01)。

表 8. slow flow 群と non-slow flow 群間の臨床予後比較

	Non-slow flow 群 (n = 283)	Slow flow 群 (n = 56)	P 値
最大クレアチニンキナーゼ, mg/dl (n)	2,231 ± 2,471	2,676 ± 2,356	0.02
最大クレアチニンキナーゼ MB, mg/dl (n)	214 ± 253 (282/283)	279 ± 261	0.02
Myocardial blush grade	2.6 ± 0.5	2.1 ± 0.7	<0.001
CCU 滞在期間, 日数	5.0 ± 2.9	5.3 ± 3.0	0.43
院内死亡 - no. (%)	67/283 (2.5)	5/56 (8.9)	0.03
ステント血栓症 - no. (%)	2/283 (0.7)	0/56 (0.0)	0.70
1年以内の複合 MACE - no. (%)	30/283 (10.6)	10/56 (17.9)	0.12
MACE 詳細			
総死亡 - no. (%)	15/283 (5.3)	8/56 (14.3)	0.02
心臓死 - no. (%)	5/283 (1.8)	5/56 (8.9)	0.01
非致死性心筋梗塞 - no. (%)	9/283 (3.2)	0/56 (0.0)	0.19
虚血による責任血管血行再建術 - no. (%)	11/283 (3.9)	2/56 (3.6)	0.63
虚血による責任血管血行再建術(経皮的冠動脈形成術), n (%)	9/283 (3.2)	2/56 (3.6)	0.57
虚血による責任血管血行再建術(冠動脈バイパス術), n (%)	2/283 (0.7)	0/56 (0.0)	0.70

CCU = cardiac care unit, MACE = major adverse cardiac event

表 9 は slow flow 現象に関係する因子に対して単変量・多変量ロジスティック解析を行った結果を示す。年齢(1 歳毎, OR 1.04, 95%CI 1.01 – 1.07, P 値=0.01)、血

管内超音波検査上 low attenuation プラーク (OR 3.38, 95%CI 1.70 – 6.72, P 値 =0.001)、留置ステント径/標的血管径(0.1 増加毎, OR 2.63 95%CI 1.84 – 3.77, P 値<0.001)が多変量ロジスティック解析において slow flow 現象の発生に有意関係すると示された。一方で初期 TIMI flow grade 2(vs. TIMI flow grade 0, OR 0.44 95%CI 0.20 – 0.99, P 値=0.046)は slow flow 現象が発生しにくいことが示された。

表 9. slow flow 現象に関する単変量・多変量ロジスティック解析

連続変数	単変量ロジスティック解析			多変量ロジスティック解析		
	OR	95%CI	P 値	OR	95%CI	P 値
年齢 (1 歳毎)	1.05	1.02-1.07	0.001	1.04	1.01-1.07	0.01
Body mass index	1.23	0.62-2.43	0.56			
収縮期血圧	0.99	0.98-1.01	0.29			
拡張期血圧	0.99	0.97-1.01	0.18			
脈拍数	0.99	0.98-1.01	0.43			
左室駆出率	0.99	0.956-1.03	0.58			
白血球数	1.00	1.00-1.00	0.50			
ヘモグロビン	0.87	0.75-1.00	0.06			
アルブミン	1.09	0.76-1.6	0.66			
eGFR	1.00	0.99-1.01	0.99			
C 反応蛋白	1.01	0.94-1.08	0.88			
ヘモグロビン A1c (NGSP)	0.80	0.62-1.03	0.09			
総コレステロール(10mg/dl 毎)	1.00	0.99-1.01	0.92			
中性脂肪 (10mg/dl 毎)	0.99	0.99-1.00	0.16			
心房利尿ペプチド	1.00	1.00-1.00	0.92			
カテゴリー変数						
女性	1.23	0.62-2.43	0.56			
高血圧	1.06	0.58-1.93	0.84			
脂質異常症	1.02	0.56-1.83	0.96			
糖尿病	0.70	0.38-1.29	0.26			

現行の喫煙	0.72	0.39-1.36	0.31			
以前の喫煙	0.88	0.48-1.59	0.67			
急性冠症候群既往	0.27	0.04-2.04	0.20			
脳血管疾患既往	1.64	0.574-4.67	0.36			
末梢血管疾患	0.86	0.24-3.04	0.81			
来院時ショック状態	0.35	0.11-1.19	0.09			
Killip 分類						
2 (vs. 1)	1.19	0.62-2.27	0.61			
3 (vs. 1)	1.17	0.44-3.10	0.75			
4 (vs. 1)	0.46	0.13-1.60	0.22			
入院時内服薬						
アンギオテンシン変換阻害薬	0.40	0.05-3.16	0.39			
アンギオテンシン受容体拮抗薬	0.66	0.33-1.32	0.24			
β ブロッカー	0.55	0.16-1.88	0.34			
利尿薬	1.75	0.71-4.34	0.23			
カルシウム拮抗薬	1.43	0.80-2.58	0.23			
アスピリン	0.61	0.23-1.62	0.32			
チエノピリジン系	0.83	0.18-3.82	0.81			
スタチン	0.65	0.30-1.39	0.26			
経口血糖降下薬	0.47	0.20-1.08	0.08			
急性心筋梗塞に対する治療内容						
大動脈バルーンパンピング使用	0.75	0.30-1.87	0.54			
一時的ペースメーカー使用	1.38	0.69-2.74	0.37			
ベアメタルステント使用	1.88	0.99-3.53	0.05			
薬剤溶出ステント使用	0.62	0.32-1.18	0.15			
責任病変に対するベアメタルステント留置	1.433	0.76-2.70	0.27			
血栓吸引療法施行	1.47	0.76-2.82	0.25			
ステント径	2.14	1.33-3.44	0.002			
留置ステント径/標的血管径 (0.1 増加毎)	2.14	1.32-3.44	0.002	2.63	1.84-3.77	<0.001
冠動脈造影検査結果と QCA 病変の特徴						
責任病変						
左冠動脈前下行枝	0.93	0.52-1.65	0.79			
左冠動脈回旋枝	1.29	0.50-3.33	0.59			
右冠動脈	1.08	0.59-1.97	0.80			
責任病変以外の慢性閉塞病変	1.11	0.40-3.05	0.84			
血栓	2.41	1.31-4.41	0.005	1.90	0.93-3.87	0.08

入口部病変	0.50	0.06-3.96	0.51			
分岐部病変	1.52	0.85-2.70	0.16			
参考血管径	0.96	0.69-1.32	0.79			
狭窄率(diameter stenosis)	1.01	0.99-1.03	0.32			
最小血管径	0.64	0.30-1.36	0.24			
病変長	1.01	0.98-1.04	0.57			
初期 TIMI flow grade						
1 (vs. 0)	2.20	1.07-4.50	0.03	1.64	0.71-3.76	0.25
2 (vs. 0)	0.60	0.29-1.23	0.16	0.44	0.20-0.99	0.046
血管内超音波検査結果						
グレースケール						
Positive remodeling	1.45	0.80-2.60	0.22			
Intermediate	0.67	0.38-1.20	0.18			
Negative remodeling	1.28	0.35-4.69	0.71			
Low attenuation プラーク	2.82	1.53-5.07	0.001	3.38	1.70-6.72	0.001
表在石灰化 $\geq 270^\circ$	0.55	0.12-2.42	0.43			
グレースケールでのプラーク性状						
Hypo-echoic	1.63	0.90-2.97	0.11			
Hyper non-calcification	N/A	N/A	0.99			
Hyper calcification	1.48	0.47-4.67	0.51			
Mixed	0.61	0.32-1.16	0.13			
病変						
責任病変血管径, mm	0.96	0.65-1.40	0.83			
血管外弾性面積, mm ²	1.03	0.99-1.08	0.14			
血管内腔面積, mm ²	0.78	0.44-1.39	0.41			
プラーク面積, mm ²	1.04	0.99-1.08	0.12			

eGFR = estimated glomerular filtration rate, CCU = cardiac care unit, QCA = quantitative

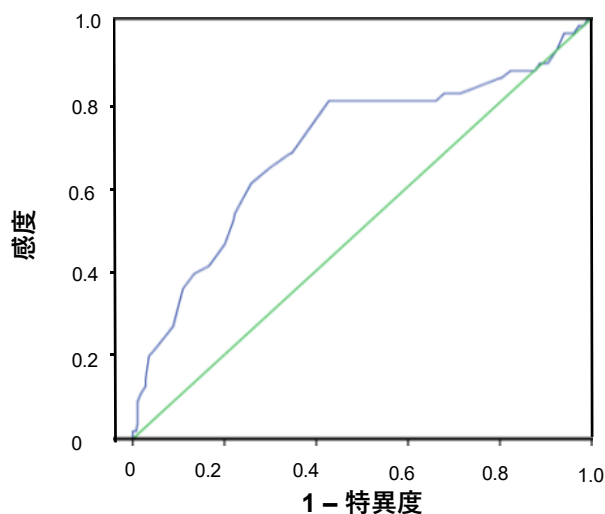
coronary angiographic analysis, TIMI = Thrombolysis in Myocardial infarction.

留置ステント径/標的血管径は、年齢や初期 TIMI flow grade と違い、経皮的冠

動脈形成術の際に唯一調整可能な因子であり、receiver operating characteristic

曲線(ROC 曲線)を用いて留置ステント径/標的血管径をさらに分析を行った。ROC 曲線の area under the curve は 0.70(95%CI 0.61-0.78, P 値<0.001)であった (図 5)。留置ステント径/標的血管径=0.71 では slow flow 現象予測に関して 80.4%の感度、56.9%の特異度であった。そのため、留置ステント径/標的血管径=0.71 をカットオフ値として、積極的ステント拡張群(留置ステント径/標的血管径 \geq 0.71)と緩徐ステント拡張群(留置ステント径/標的血管径 $<$ 0.71)に分けた。

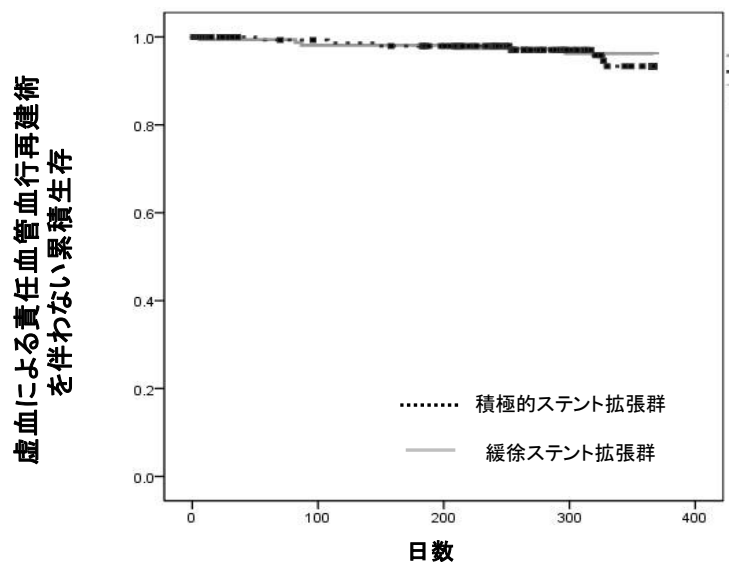
図 5. Slow flow 現象に関する留置ステント径/標的血管径の ROC 曲線



積極的ステント拡張群では平均ステント径は $3.2 \pm 0.6\text{mm}$ であり、緩徐ステント拡張群では $3.0 \pm 0.4\text{mm}$ であった。図 6 で我々はその 2 群で虚血による責任血管血行再建術を比較し、有意な差がないことを示した。

図 6. 積極的ステント拡張群と緩徐ステント拡張群における虚血による責任血管

血行再建術を伴わない累積生存



さらに表 10 に積極的ステント拡張群と緩徐ステント拡張群の間の MACE の詳細を示した。Slow flow 現象は積極的ステント拡張群に比べ緩徐ステント拡張群で有意に少なくみられた(6.4% vs. 27.1%, P 値<0.001)。また、複合 MACE としては両群間での差はみられなかった。

表 10. 緩徐ステント拡張群と積極的ステント拡張群の間の臨床予後

	緩徐ステント拡張群 (n = 173)	積極的ステント拡張群 (n = 163)	P 値
複合 MACE - no. (%)	16/173 (9.2)	24/166 (14.5)	0.09
総死亡 - no. (%)	10/173 (5.8)	13/166 (7.8)	0.453
心臓死 - no. (%)	6/173 (3.5)	4/166 (2.4)	0.401
非致死性心筋梗塞 - no. (%)	4/173 (2.3)	5/166 (3.0)	0.474
虚血による責任血管血行再建術 - no. (%)	6/173 (3.5)	7/166 (4.2)	0.720
虚血による責任血管血行再建術(経皮的冠動脈形成術) - no. (%)	4/173 (2.3)	7/166 (4.2)	0.322

虚血による責任血管血行再建術(冠動脈バイパス術) - no. (%)	2/173 (1.2)	0/166 (0.0)	0.260
Slow flow 現象 - no. (%)	11/173 (6.4)	45/166 (27.1)	<0.001

MACE = major adverse cardiac event

【考察】

研究 1 では血管内超音波検査上 calcified nodule に対するローターブレードの意義を検討するため 204 病変を含み、ローターブレード使用群(73 病変)とローターブレード非使用群(131 病変)に分けた。さらに、両群をプロペンシティスコアマッチング分析により調整後ローターブレード使用群(42 病変)と調整後ローターブレード非使用群(42 病変)に分けた。虚血による責任血管血行再建術と急性期獲得血管面積に関して、プロペンシティスコアマッチング分析前後でローターブレード使用群とローターブレード非使用群の間に有意な差はみられなかった。また、研究 2 では血管内超音波検査ガイドでステント留置をされた ST 上昇型心筋梗塞患者 339 名が含まれ、56 名でステント留置後 slow flow 現象が見られた。多変量ロジスティック解析では Slow flow 現象に関係する因子として年齢、low attenuation プラーク、初期 TIMI flow grade、ステント径/血管径を同定した。その中でステント径/血管径は経皮的冠動脈形成術の際に術者により調整可能であり、本研究は緩徐ステント拡張が slow flow 現象予防に対して利点を持つことが示された。

研究 1 では calcified nodule に対してローターブレード使用が虚血に

よる責任血管血行再建術に影響を与えない可能性を示した。ROTAXUS 研究ではローターブレードは急性期獲得血管面積をより大きく出来るが、慢性期血管面積減少や責任病変血行再建術は減らさないことが示されていた[19]。同様に、PREPARE-CALC 試験でも慢性期血管面積減少や責任病変血行再建術にローターブレード使用は関係しないと報告している[20]。それらの研究は石灰化病変治療の際に必ずしもローターブレードが必要ないことを示唆していたが、血管内超音波検査の結果は含まれておらず、血管内超音波検査を使用することにより臨床予後が変わる可能性が考えられた。当初、我々は血管内超音波検査ガイドにローターブレード使用し calcified nodule の石灰化部位を削ることによりステント圧着不良を減らし、さらに良好な予後につながると考えていた。しかし、本研究ではステント圧着不良はローターブレード使用した群でも多く見られ、責任血管血行再建術に関しても有意性を示すことが出来なかった。

冠動脈造影ガイド経皮的冠動脈形成術と比べて、血管内超音波検査ガイド経皮的冠動脈形成術は低い責任血管血行再建術発生率を含め良好な臨床的予後を示してきた[21, 22]。血管内超音波検査ガイド経皮的冠動脈形成術で低い責任血管血行再建術発生率につながる理由の一つとして、冠動脈造影ガイド経皮的冠動脈形成術比べより大きい径のステントを留置できることにある[21, 23]。今回の研究の結果は、緩徐ステント拡張が slow flow 現象予防につながる可能性

を示したが、これはより大きなステント留置をすべきという概念とは必ずしも一致しない。しかし、より大きなステント留置したことによる前向きな結果は主に安定狭心症に対して行われた結果より示されており、我々の研究では ST 上昇型心筋梗塞患者のみを含んでいるためことも関係していると考えられる。安定狭心症の責任病変と違い、ST 上昇型心筋梗塞の責任病変は微小石灰化や泡沫細胞を含む脂質コアなどのより脆弱な組織で構成されており [22, 24]、それらはステント留置後の遠位塞栓に繋がる [25]。より大きなステント留置は ST 上昇型心筋梗塞病変から脆弱な組織を流出させることにつながるため、過拡張を避けてステントを拡張することにより脆弱な組織の流出を減らすことが出来、slow flow 現象の発生を抑えられると考えられる。過拡張を避けたステント留置の概念として、血管径に対して過小なステントを留置するということではなく、血管内超音波検査で病変の近位や遠位の血管径を明らかにし適切な径のステントを置くことである。また、我々は非 ST 上昇型心筋梗塞で留置ステント径/標的血管径が slow flow 現象に関係するかどうか同様の検討をしており、多変量ロジスティック解析の結果、留置ステント径/標的血管径は有意に slow flow 現象に関係することが示された (0.1 増加毎, OR 2.06, 95%CI 1.23 – 3.46, P 値=0.006) [26]。同様に、積極的ステント拡張群 (留置ステント径/標的血管径 \geq 0.71) と緩徐ステント拡張群 (留置ステント径/標的血管径 $<$ 0.71) に分け虚血による責任血管

血行再建術を検討し、2 群間で有意な差が無いことを示した[26]。上記の研究結果から、急性心筋梗塞患者(ST 上昇型心筋梗塞患者と非 ST 上昇型心筋梗塞患者)に対して slow flow 現象を予防するために緩徐ステント拡張の優位性が示された。

経皮的冠動脈形成術の治療方法に関しては今まで多く議論されてきており、時代とともに医療器具の改善がなされるとともに変化してきている。今まで calcified nodule 治療にローターブレードの必要性が論じられてきたが、今回の研究からは必ずしも必要ないことを示し不必要な医療器具を減らすことが出来る可能性を示した。また、ステント留置の際にはできる限り大きく拡張するべきと考えられてきたが、急性心筋梗塞患者に関しては当てはまらない可能性を示した。我々は別の研究で 3 枝疾患の急性心筋梗塞患者の院内予後に関する因子を評価しており、来院時ショック状態や血清アルブミン低値、左冠動脈前下行枝が責任病変である場合に有意に院内死亡が多いことを示している[27]。この結果は急性心筋梗塞患者の予後には循環器内科医だけの力でコントロールできる因子以外の関与があることを強く示唆している。そのため、経皮的冠動脈形成術に関わる術者側の努力により Slow flow 現象を防ぎ、予後を改善させるとともに医療経済的にも良い結果につながる可能性を示したことに大きな意義があると考えられる。

【本研究の限界】

第1に、この研究は単施設での後ろ向き研究である。そのため、患者選択バイアス、グループ選択バイアスを持っている可能性がある。第2に calcified nodule は以前の文献に従って血管内超音波検査での特徴により分類したが、nodular calcification を含んでいる可能性がある。Type5 の calcified nodule は病理学上の calcified nodule に対応するかもしれないが、血管内超音波検査では極小さな血栓 calcified nodule に付着する血栓を判断できないため type1 から4も当然 calcified nodule を含んでいると考えられる。そのため、血管内超音波検査での calcified nodule と呼称した。第3に経皮的冠動脈形成術の際にローターブレード使用が有害事象につながる可能性が高い状況ではローターブレード使用を控えるため、使用の選択に関して患者の背景疾患自体が影響を及ぼしている可能性がある。第4に ROC 曲線により留置ステント径/標的血管径=0.71 が slow flow 現象発生に関係するカットオフ値として示されたが、単施設での限られた母集団から得られた値であり全ての ST 上昇型心筋梗塞の患者にあてはめられるかどうかは前向き研究によって確かめられるべきである。第5に研究2 ステント内病変に関しては留置ステント径/標的血管径を得難く除外しており、ステント内病変に関してはさらに研究が必要と考えられる。第6に slow flow 現

象に関してすでに発生に関係する因子としてプラークの脆弱性や positive remodeling、血栓があげられており、血管内超音波検査や冠動脈造影の結果からそれらを認めた際には冠動脈形成術の術者は過大ステントを避ける傾向もあり、それらが結果に影響を与えた可能性はある。

【おわりに】

我々は冠動脈形成術を受けられる患者様の利益を最大化するため calcified nodule に対する治療の評価、重大な合併症である slow flow 現象予防のため研究を行った。結果、必ずしも calcified nodule 治療の際にローターブレードを使用する必要が無い可能性と slow flow 予防として留置ステント径/標的血管径を適切化することの重要性を示した。これらの結果から、経皮的冠動脈形成術に関わる医療資源の節約をしながらも患者予後の改善につながる可能性を示した。

【謝辞】

自治医科大学附属さいたま医療センターの CCU、循環器科に属する全スタッフからの多大な支援に感謝を述べたい。

【利益相反】

この研究は一部Boehringer Ingelheim から一部研究助成金の支援を受けている。

また坂倉医師はAbbott Vascular、 Boston Scientific、 Medtronic cardiovascular、 Terumo から講演に対して謝礼金を受け取っている。またAbbott Vascular や Boston Scientific にコンサルタントを務めている。その他、坂倉医師はJSPS KAKENHI Grant(Number 17K09521)の支援を受けている。加えて、この研究はMSD research grantの支援を受けている。その他の医師に利益相反はない。

【参考文献】

1. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM: **Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions.** *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000, **20**(5):1262-1275.
2. Lee T, Mintz GS, Matsumura M, Zhang W, Cao Y, Usui E, Kanaji Y, Murai T, Yonetsu T, Kakuta T *et al*: **Prevalence, Predictors, and Clinical Presentation of a Calcified Nodule as Assessed by Optical Coherence Tomography.** *JACC Cardiovascular imaging* 2017, **10**(8):883-891.
3. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, Kato K, Yonetsu T, Vergallo R, Hu S *et al*: **In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography.** *Journal of the American College of Cardiology* 2013, **62**(19):1748-1758.
4. Li Y, Wang Y, Jia D, Lv Y, Zhang Y, Guan Z, Ma C: **Assessment of risk factors and left ventricular function in patients with slow coronary flow.** *Heart and vessels* 2016, **31**(3):288-297.
5. Yip HK, Chen MC, Chang HW, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY, Wu CJ: **Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon.** *Chest* 2002, **122**(4):1322-1332.
6. Choo EH, Kim PJ, Chang K, Ahn Y, Jeon DS, Lee JM, Kim DB, Her SH, Park CS, Kim HY *et al*: **The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality.** *Coron Artery Dis* 2014, **25**(5):392-398.
7. Dong-bao L, Qi H, Zhi L, Shan W, Wei-ying J: **Predictors and long-term prognosis of angiographic slow/no-reflow phenomenon during emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevated acute myocardial infarction.** *Clin Cardiol* 2010, **33**(12):E7-12.
8. Kusuyama T, Kataoka T, Iida H, Uchida E, Matsuura H, Tanaka H, Sato H, Shimodozono S, Bonneau HN, Kobayashi Y *et al*: **Comparison of temporary occlusion and aspiration system versus the conventional method during coronary stenting for acute myocardial infarction.** *The American journal of cardiology* 2004, **94**(8):1041-1043.
9. Nakamura T, Kubo N, Seki Y, Ikeda N, Ishida T, Funayama H, Hashimoto S, Yasu

- T, Fujii M, Kawakami M *et al*: **Effects of a distal protection device during primary stenting in patients with acute anterior myocardial infarction.** *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2004, **68**(8):763-768.
10. Kaltoft A, Bottcher M, Nielsen SS, Hansen HH, Terkelsen C, Maeng M, Kristensen J, Thuesen L, Krusell LR, Kristensen SD *et al*: **Routine thrombectomy in percutaneous coronary intervention for acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, controlled trial.** *Circulation* 2006, **114**(1):40-47.
 11. Mangiacapra F, Wijns W, De Luca G, Muller O, Trana C, Ntalianis A, Heyndrickx G, Vanderheyden M, Bartunek J, De Bruyne B *et al*: **Thrombus aspiration in primary percutaneous coronary intervention in high-risk patients with ST-elevation myocardial infarction: a real-world registry.** *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2010, **76**(1):70-76.
 12. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K, Kawano S, Katsuki T, Kimura K, Suzuki T, Yamashita T, Takizawa A, Misumi K *et al*: **Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: report of the VAMPIRE (VAcuum asPIration thrombus REmoval) trial.** *JACC Cardiovascular interventions* 2008, **1**(4):424-431.
 13. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Klovgaard L, Kaltoft A, Engstrom T, Botker HE, Saunamaki K *et al*: **Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial.** *Journal of the American College of Cardiology* 2008, **51**(9):899-905.
 14. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, Schultheiss HP, Dulas D, Rutherford BD *et al*: **Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial.** *Jama* 2005, **293**(9):1063-1072.
 15. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alstrom P, Andersson J, Calais F, Carlsson J, Collste O *et al*: **Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction.** *The New England journal of medicine* 2014, **371**(12):1111-1120.

16. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angeras O, Calais F, Danielewicz M *et al*: **Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction**. *The New England journal of medicine* 2013, **369**(17):1587-1597.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD: **Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)**. *European heart journal* 2019, **40**(3):237-269.
18. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM *et al*: **American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents**. *Journal of the American College of Cardiology* 2001, **37**(5):1478-1492.
19. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Buttner H, Toelg R, Geist V, Meinertz T, Schofer J, King L, Neumann FJ, Khattab AA: **High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial**. *JACC Cardiovascular interventions* 2013, **6**(1):10-19.
20. Abdel-Wahab M, Toelg R, Byrne RA, Geist V, El-Mawardy M, Allali A, Rheude T, Robinson DR, Abdelghani M, Sulimov DS *et al*: **High-Speed Rotational Atherectomy Versus Modified Balloons Prior to Drug-Eluting Stent Implantation in Severely Calcified Coronary Lesions**. *Circulation Cardiovascular interventions* 2018, **11**(10):e007415.
21. Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, Park HW, Kang SM, Lee JY, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW *et al*: **Meta-analysis of outcomes after intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided drug-eluting stent implantation in 26,503 patients enrolled in three randomized trials and 14 observational studies**. *The American journal of cardiology* 2014, **113**(8):1338-1347.
22. Wu X, Mintz GS, Xu K, Lansky AJ, Witzendichler B, Guagliumi G, Brodie B, Kellett MA, Jr., Dressler O, Parise H *et al*: **The relationship between attenuated plaque identified by intravascular ultrasound and no-reflow after stenting in acute myocardial infarction: the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial**. *JACC Cardiovascular interventions* 2011, **4**(5):495-502.

23. Jang JS, Song YJ, Kang W, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Cho KI, Kim BH, Park YH *et al*: **Intravascular ultrasound-guided implantation of drug-eluting stents to improve outcome: a meta-analysis.** *JACC Cardiovascular interventions* 2014, **7**(3):233-243.
24. Sato H, Iida H, Tanaka A, Tanaka H, Shimodouzono S, Uchida E, Kawarabayashi T, Yoshikawa J: **The decrease of plaque volume during percutaneous coronary intervention has a negative impact on coronary flow in acute myocardial infarction: a major role of percutaneous coronary intervention-induced embolization.** *Journal of the American College of Cardiology* 2004, **44**(2):300-304.
25. Wu X, Maehara A, He Y, Xu K, Oviedo C, Witzendichler B, Lansky AJ, Dressler O, Parise H, Stone GW *et al*: **Plaque shift and distal embolism in patients with acute myocardial infarction: a volumetric intravascular ultrasound analysis from the HORIZONS-AMI trial.** *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2013, **82**(2):203-209.
26. Watanabe Y, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Momomura SI, Fujita H: **Determinants of Slow Flow in Percutaneous Coronary Intervention to the Culprit Lesion of Non-ST Elevation Myocardial Infarction.** *International heart journal* 2018, **59**(6):1237-1245.
27. Watanabe Y, Sakakura K, Taniguchi Y, Adachi Y, Noguchi M, Akashi N, Wada H, Momomura SI, Fujita H: **Determinants of In-Hospital Death in Acute Myocardial Infarction With Triple Vessel Disease.** *International heart journal* 2016, **57**(6):697-704.