

氏 名	宋 倉 大 介
(ふ り が な)	(し し く ら だいすけ)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 26 年 7 月 2 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Vaporizing thrombus with excimer laser before coronary stenting improves myocardial reperfusion in acute coronary syndrome (ステント留置前のエキシマレーザーによる血栓蒸散は急性冠症候群患者の再灌流を改善させる)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 勝 間 田 敬 弘 教授 浮 村 聡

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

急性冠症候群 (ACS : acute coronary syndrome) 患者において、再灌流療法を行っても微小循環への血栓やプラーク含有物の塞栓による血流の途絶により組織の灌流が十分に行われないことがある。これは、“no reflow”、“slow flow”と呼ばれる現象で、予後の増悪につながる可能性が指摘されている。エキシマレーザーカテーテル治療 (ELCA : excimer laser coronary angioplasty) は、エキシマレーザー光を用いて血栓や動脈硬化性プラークを蒸散させ、閉塞部位の再疎通をはかる治療で、no reflow 現象に対しても予防効果がある可能性があるが、その有効性や安全性についての検討は十分ではない。本研究では、ACS 患者に対してステント留置前に ELCA による治療を行った群 (ELCA 群)、ELCA をおこ

なわず、従来療法である血栓吸引カテーテル（ASP）治療で再疎通を行った群（ASP 群を比較し、ELCA の安全性と有効性について検討した。

《対 象》

2007 年 1 月～2011 年 8 月に、東宝塚さとう病院にてカテーテル治療を行った急性冠症候群患者 98 例。ELCA による治療の適応と術者が判断し、その施行に同意した患者（ELCA 群；50 例）、および、年齢と性をマッチさせた従来療法患者（ASP 群；48 例）の 2 群に分けた。

《方 法》

ELCA 群、ASP 群の 2 群間で、安全性評価指標として合併症の頻度、有効性評価指標としてデバイス成功率、急性期 Major Adverse Cardiac Event (MACE; 院内死亡率、再血行再建率、心筋梗塞発症率)、さらに、組織灌流指標として術後の Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow grade、Myocardial Blush Grade (MBG)、ST-segment resolution (STR) を後ろ向きに比較、検討した。

《結 果》

年齢、性別、冠動脈リスク因子（脂質異常症、糖尿病、高血圧症、喫煙）、心収縮能の指標である Ejection Fraction (EF)、心筋梗塞サイズの指標である creatine kinase (CK) の最高値（max CK）には、両群間で有意な差を認めなかった。また ST 上昇型心筋梗塞、非 ST 上昇型心筋梗塞、不安定狭心症などの病型においても 2 群間に差を認めず、全体の約 80%が ST 上昇型心筋梗塞であった。血管造影上の病変の部位や特徴にも有意差は認めなかった。98 例中 17 例は重症患者であり、うち 16 例は intra-aortic balloon pumping(IABP)、percutaneous cardiopulmonary support (PCPS)などのサポートデバイスを必要としたが、重症患者の比率、サポートデバイスを必要とした患者の比率は、いずれも 2 群間において有意差は認めなかった。ELCA 群で薬剤溶出ステントの使用が多く ($p<0.05$)、ステントの

長さも長かった($p<0.05$)。ステントの手技に伴う合併症は両群間に差を認めなかったが、no reflow 現象 (ELCA 群 : 2.0%、ASP 群 : 6.3%, $p=NS$)、および末梢塞栓発生率 (ELCA 群 : 12.0%、ASP 群 : 27.1%, $p=0.05$) は ELCA 群で少ない傾向にあった。病変に対するデバイス通過成功率は、ELCA 群で有意に高かった (ELCA 群 : 96.2%、ASP 群 82.6%, $p=0.04$)。治療後の TIMI flow grade 3 達成率 (ELCA 群 : 86.0%、ASP 群 : 68.8%, $p=0.04$)、MBG3 達成率 (ELCA 群 : 76.0%、ASP 群 : 54.2%, $p=0.02$) は、ELCA 群が有意に高かった。STR では 2 群間に有意な差は認めなかった (ELCA 群 : 35.0%、ASP 群 : 39.0%, $p=NS$)。急性期 MACE の発生率は、ELCA 群で有意に低かった (ELCA 群 : 0%、ASP 群 : 10.3%, $p=0.03$)。

《考 察》

ACS 患者において、多量の血栓の存在は末梢塞栓や末梢循環障害を引き起こす原因となり、ひいては予後を悪化させる大きな要因となる。血栓吸引カテーテルは機械的に血栓を吸引して取り除くデバイスであるが、ACS 患者の長期的な予後や心機能の改善につながるという報告は少ない。一方、ELCA は血栓を直径 $5\mu m$ 以下の粒子に蒸散する作用を持ち、ステント留置前に施行することで、末梢塞栓の発症を、理論的には予防する効果をもつことが期待されるデバイスである。本研究は、ACS 患者で一般的な治療戦略として用いられる血栓吸引カテーテルと ELCA の安全性および有効性を比較した研究である。

ELCA は血栓吸引と比べて、手技に伴う合併症に関しては同等の成績であった。急性期 MACE は ASP 群で有意に高い結果であったが、急性肺血栓塞栓や多臓器不全など、いずれも責任冠動脈病変に関するものではなかった。デバイスの病変通過成功率は ELCA が優れており、血栓吸引カテーテルが通過しなかった症例においても、ELCA の施行により、その全例で通過した。また組織灌流の観点からは、TIMI3 達成率、MBG3 達成率において ELCA が血栓吸引よりも優れていた。これらの結果より、ELCA は ACS 治療において血栓吸引カテーテルと同等に安全に使用でき、血栓を伴う不安定病変に対して、血栓除去のみならずアブレーションによる病変安定化作用が期待されるデバイスであると考えられた。

ELCA は末梢保護効果に優れると考えられた。一方、今回の検討では ELCA 群は ASP 群と比較して心機能改善効果が優れている、という結果は得られなかった。この点については、対象症例の中長期的なフォローアップを含めた、さらなる今後の検討が必要と考えている。

本研究は、単一施設における後ろ向き研究であり、いくつかの制約が存在する。第一に、ELCA は研究当時、高度先進医療であり、かつデバイスの選択は術者の判断に委ねられている。そのため、患者やステントの選択にバイアスが存在する。第二に、症例数が少ない。今後、多施設における無作為、前向き研究が必要と考えられる。なお、ELCA の効果についての、多施設共同研究が、本邦においても現在開始されたところであることを付記する。

《結 論》

多量の血栓や不安定粥腫を伴う ACS 患者に対し、ステント留置前に ELCA による前処置を行うことの安全性および有効性が、今回の少数例における検討で示唆された。さらなる大規模研究が必要であるが、ELCA は再灌流後の微小循環障害を改善させ、ACS における心筋障害の低減をもたらす可能性がある。

論文審査結果の要旨

急性冠症候群（ACS）患者において、再灌流療法を行っても微小循環への血栓やプラーク含有物の塞栓により組織の灌流が十分に行われず、生命予後を悪化させることがある（”no reflow” または ”slow flow” 現象）。エキシマレーザーカテーテル治療（ELCA）は、エキシマレーザー光を用いて血栓や動脈硬化性プラークを蒸散させる治療であり、no reflow 現象を予防する可能性があるが、実際の有効性や安全性については十分な検討がなされていない。申請者は、本研究において、ACS 患者に対してステント留置前に ELCA による治療を行い、従来の血栓吸引カテーテル治療（ASP）と比較することにより、その安全性と有効性について検討した。その結果、デバイスの病変通過成功率は ELCA で有意に高値であり、血栓吸引カテーテルが通過しなかった症例においても全例で ELCA は通過した。また組織灌流の観点からも、ELCA が血栓吸引よりも優れる傾向を示した。

以上より申請者は、ELCA は ACS 治療において血栓吸引カテーテルと同等に安全に使用でき、血栓を伴う不安定病変に対して、血栓除去のみならずアブレーションによる病変安定化作用が期待されるデバイスであると結論している。ただし、ELCA は末梢塞栓症の予防効果に優れると考えられたが、明らかな心機能改善効果は証明されず、今後の中長期的な観察が必要と考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Circulation Journal 77(6): 1445-1452, 2013