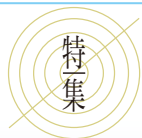




Vascular Street



第38回 博多冠動脈カンファレンス

「PCIにおける冠動脈イメージングの新たな展開：
グレースケールからカラーコード IVUS へ」

場所：ホテルオークラ福岡



福岡大学医学部 心臓・血管内科学
教授 朔 啓二郎 先生



産業医科大学 循環器内科
園田 信成 先生

はじめに

博多冠動脈カンファレンスは福西会病院副院長 河野知記先生を世話人にした研究会である。産業医科大学 園田信成先生をメインゲストにして、済生会福岡総合病院 岡部真典循環器部長、福岡大学病院循環器内科 西川宏明先生、岩田敦先生とパネルディスカッションを行った。園田先生は、昭和60年に産業医科大学をご卒業後、平成13年から16年までの3年間スタンフォード大学に留学をされておられます。信成(のぶなり)と書いてシンジョウ(信成)と読まれるそうで、Circulation をはじめとして数々のジャーナルをヒットされています。今日は、PCI における冠動脈イメージングの新たな展開のお話を願いました。

園田 冠動脈治療の中で必須というか、今、必ず使っているイメージングデバイスとして、IVUS (Intravascular ultrasound) があります。それが最近少し進化を遂げて、組織性状診断ができるようになったので、ご紹介いたします。冠動脈造影や PCI をする際に、様々なモダリティを使って組織や病変の性状などをみていきますが、皆さんご存知のように、MRI、CT、血管内超音波、OCT、プレッシャーワイヤー、血管内視鏡等があります。IVUS は、1988年から使用されるようになり、20年以上の歴史がありますが、このグレースケールというのはいわゆる白黒画像です。この時代からある程度 plaque タイプは診断できていました。Fibrofatty なのか fibrosis かは、外膜との比較をすることで plaque がそれよりも輝度が高ければ fibrosis、それよりも低ければ fibrofatty、そういう形で評価をしていく現状であります。しかし、fibrosis や lipid といった他の成分に関しては、感度が落ちます。グレーからカラーへ、これは TV で例えすと、白黒テレビからカラーテレビということです。

IB-IVUS と VH-IVUS、このあたりの違いを簡単にご紹介します。IB-IVUS に関しては、組織から帰ってきた RF 信号をそのまま解析してあげるという単純なものでありますが、VH-IVUS というのは、RF シグナルの傾きや実際の立ち上がりのカーブ、そういうものをすべて評価したうえで、かなり複雑な行程を経て組織診断がなされる。いわゆる vulnerable plaque、破綻しやすい MI などにつながっていく plaque を、この VH-IVUS ではネクロティック Core ということで赤で表現するわけですが、IB-IVUS では、vulnerable plaque をリビッド、青で表現するという形をとっています (図1)。IB-IVUS は、lipid ブールとい

う全体的 lipid を vulnerable plaque として診断するので、少し意味合いが異なっていますが、私は IB-IVUS を使っていますので、そのデータについてお見せしたいと思います。

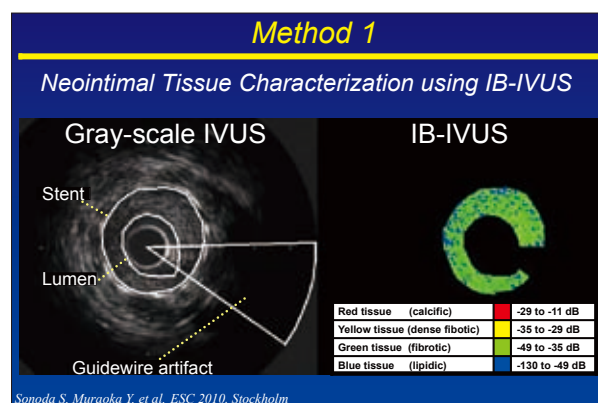


図1

PCI 時の slow flow (+)、slow flow (-) という2群に分けると、それぞれの neointimal の組織性状が明らかな違いがあります (図2)。ブルー成分に注目すると30%を超えるブルー成分が見てとれる群では、高率に slow flow を起こす。しかし15%ぐらいということでは、こういうものでは飛ばない。つまり、治療する際に neointimal の組織を評価



することで、その後の合併症を防ぐということができるようになります。つまり、slow flow の診断において、IB-IVUS が非常に有用であり、引き続き出現する distal embolism を IB-IVUS を使って予防できるということになります。

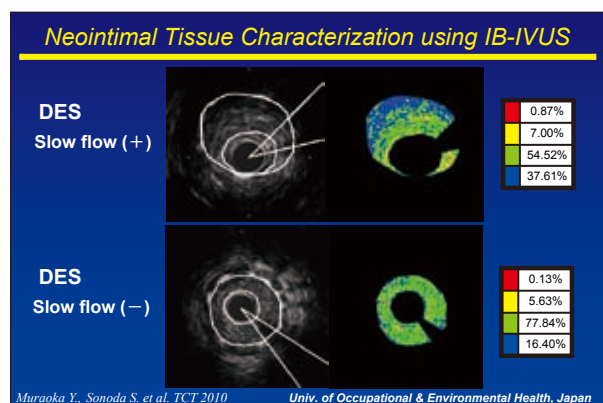


図2

次に、stent の外側を解析しております。なぜ、stent の外側に注目するかというと、第一世代の Drug-eluting stent の再狭窄の病変では、特に stent の外側が大きくなっている、いわゆる positive remodeling を引き起こしていることが報告されてます。very late でステント血栓症を起こした群では、特に stent の外側、いわゆる血管径が非常に大きくなっている。現在、日本の中で使われている第一世代の Drug-eluting Stent、第二世代の Drug-eluting Stent、その中でも TAXUS と Endeavor、この二つに注目して解析をしました。Endeavor は第二世代の DES ですが、stent の外側、いわゆる peri-stent plaque ですが、その組織を実際に IB-IVUS を使って解析しました。

Baseline, follow up で、シリアルに stent の外側の組織の変化を見ていくわけですが、見てわかる通り EEM がほとんど変わらない。その組織、peri-stent plaque の面積自体も余り変わらないけれども、組織性状としてはブルー成分が58%から18%に減っている、いわゆる lipid 成分が慢性期に渡って減っていく (図3)。Endeavor での IVUS の解析を見てみると、石灰化/dense fibrosis、それと fibrosis、lipid、そういう中でシリアル組織の変化を見ていくと、fibrosis が増えて Lipid が減るという形で、これ自体はいわゆる stent の外の組織が少しヒーリングしていく過程を見ているものだろうということが示唆されると思います。

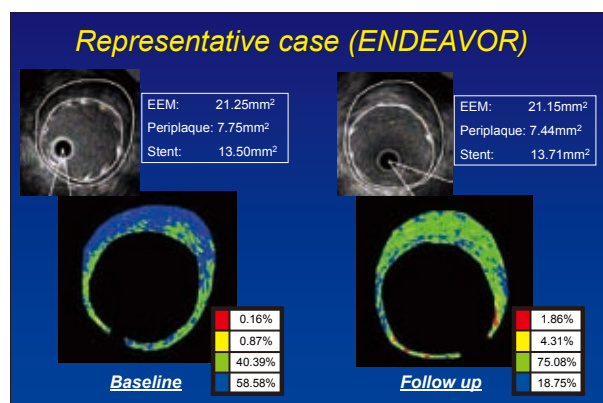


図3

一方、第一世代の PES を示します (図4)。これを見てみると、明らかに EEM が baseline と follow up で大きくなっているというのはわかると思います。17から20です。その中で、その中の組織がどういふように動くかという、46%のブルー成分が57%、実際に EEM 自体が大きくなっていますから、まず血管径です。Stent の外側の plaque も勿論大きくなります。Stent ボリュームは変わらない。こういった形状の変化を示すわけですが、それらの組織の変化としましては、同じように石灰化/dense fibrosis、fibrosis、lipid という組織で見えていくと、特に fibrosis、線維化成分は増えます。ここは、Endeavor stent と変わらないけども、lipid コンテンツはほとんど減らない。この第一世代と第二世代の Drug-eluting stent、まず血管径的には、第一世代で明らかに増加させる。Peri-stent plaque も増えるが stent ボリュームは減らない。第二世代の ZES に関しては、そういう変化がほとんど伴わないということが分かりました (図5)。こういったことで、第一世代に比べて第二世代がより安全というか、安定した Stent 外の組織に与える影響がより安全で有ることが示唆されたデータだと思われます。ZES と PES で、baseline と follow up 血液のデータも取っていますが、白血球の中での好酸球分画というのが PES では若干増えている感じがありますが、ZES では減っている。また、LDL コレステロールの減少と組織の中の lipid の減少は、全く相関がないことも分かりました。

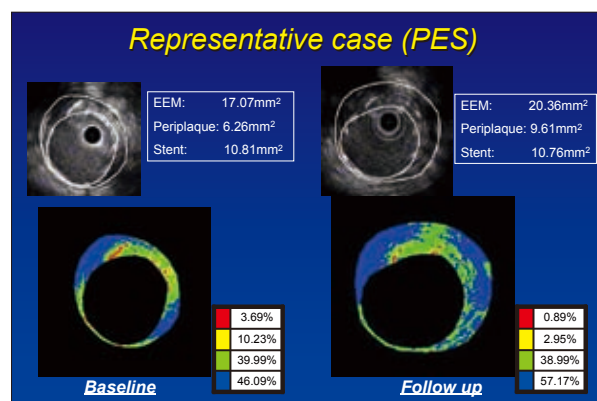


図4

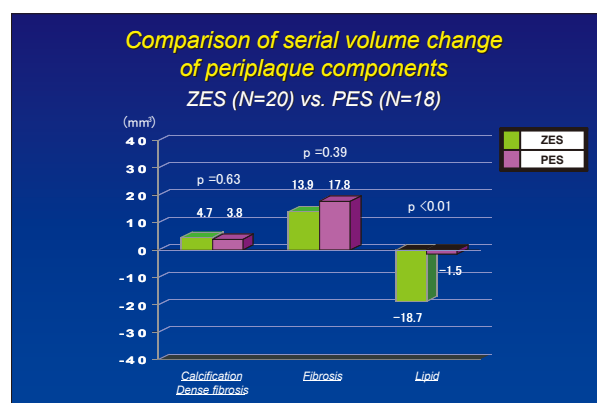


図5

このようなものが、我々が今持っているデータです。こういう IVUS の組織性状診断は、どんどん使われることが増えていくと思いますけども、限界というのがあります。IVUS では血栓の診断は出来ない。また、グレースケールとカラーを見比べて判断しなければいけない。もしくは、一緒に加味して考えていかないといけない部分はあると思うので、ここは非常に大きな限界だろうと思います。私が、今回使っている IB-IVUS の機種というのは、そのまま外付け PC は要らずに、IVUS データと IB-



IVUS データがそのまま機械の中に入るので、非常に素早くとれる。そして、とりたいフレームがそのまま使えるということで、非常に使い勝手がよくなっているというのが特徴であります。

朔 IB-IVUS でも、全層性にわたって青なら青が出てきますが、全層性に青で構わないのですか？実際のところ、全部脂質が溜まっているというわけではないのですが、青は青なりにさらに色を細かく分けて、-130から-49dB までが青になってますが、色を変えていくような方法があるのですか？

園田 IVUS、エコーも同じですが、石灰化成分や attenuation を必ず伴いますので、その後の部分が IB-IVUS であれば必ずブルーになる、それが実際の組織の性状を表現しているのかどうか、かなり大きな問題です。朔先生がおっしゃった通り、後がすべてブルーのはずがない、現在の試みとしては、40から130というあたりのところに attenuation の色、紫などで表現しようという試みがなされています。エコーであるので、実際に attenuation を排除することは困難なわけで、石灰化の後にはすべて排除してしまうと重症病変をほとんど評価出来なくなってしまうので、そのあたりも考えた上で病理と対比して検討しています。その中で、20%ぐらいはそういう部分で全く評価出来ない部分があるだろう、しかし残りの80%ぐらいは、その後の組織を何らかに反映したデータはあるだろうということで、現状としては7割から8割ぐらいは Lipid が石灰化の後に存在するというのが病理学的にも確認されて、それは真実だろうと言われている状況です。

西川 IB-IVUS は、薬剤の効果をみるにはストーリー的にも注目しています。例えばスタチンを使ってどのぐらいの plaque ボリュームが退縮したとか、そういうスタディーは今まで多く行われています。そういった積極的な脂質低下療法をした期間というのは、4週とか3カ月とかそういったものですが、では plaque の性状でみた場合に、例えば ACS で入ってきた患者さんの標的病変は治療しても、違うところかなり plaque が存在する。今、そこを治療するわけではないけども、そこを積極的に脂質を下げたりして、それが先ほど先生が言われた slow flow を起こしにくくするために、どのぐらいの期間スタチンで治療し、インターベンションをしたらいいいのでしょうか？いわゆる、plaque の性状の安定化というのが、実際にどの期間で評価できるのかということ。それと DES を入れた後の末梢のスパズム、実際に DES を入れて末梢がスパズムを起こすような病変というのは、ネガティブ remodeling 起こして石灰化が少ないと言われています。では、DES を入れた前後で先生が今まで経験した IB-IVUS で、スパズムを起こすような特徴的な所見があるのでしょうか？

園田 IVUS で、plaque の退縮をみる研究は最近かなり増えて、日本でやられている JAPAN- ACS で plaque が退縮したこと、特に ACS ではかなり下がる。しかし、その中の組織がどう変化したかに関してはありません。一般的に考えれば、線維化が増えて、脂質が減って、おそらく plaque が安定化してくるだろうという話はあるのですが、では退縮する時に何が減って、何が増えているのは、今まで検討がなされていません。組織性状というのは、おそらくそういった plaque の退縮より前に変化すると思います。だから、8カ月とか1年とかよりもっと短いスパンで組織が変わってきているのではないかと予測しています。しかし、3カ月、4カ月で再検するわけにはいかないので、そのあたりは良いところを見て6カ月位ですね。もう一つのスパズムに関してですが、先生がおっしゃっている DES を入れたときのスパズムとか、炎症とかがある程度血管の外まで起きているような状況もあるのかなと思います。内皮機能だけで表現できるものなのかどうか、私もよく分かりませんが、いろいろな病理の結果を見ていると、いろいろな events につながっていく

ようなケースというのは、かなり血管の外まで強い炎症が起きているような印象がありますので、そのあたりが一つのカギになると考えます。

朔 DES 留置後のスパズム抑制は、カルシウム拮抗剤よりも ARB の方が上回ったというデータが出たというので、先ほど先生が言われたように内皮だけじゃなくて、外の炎症の問題という意味では、新規で発症したスパズムは、カルシウム拮抗剤ではなくてスタチンとか ARB がメインになってくるのかもしれないですね。

岡部 先生がお示しになったデータで、stent 外の組織性状の評価を Endeavor と PES でなさっていましたけども、Endeavor では lipid 成分が抑えられて好ましい変化がおこったということですけども、実際にはどうということなんでしょうか？それと、先生が stent の内側ではなくて、外側に注目された理由はということだったのか教えていただければと思います。

園田 まず、stent の外側ということに関しては、再狭窄、stent 血栓症といった events を起こした症例では、明らかに positive remodeling を起こしているというデータがありましたので、やはり、中だけではなくて外も悪い、それで、stent の外を見る試みを行いました。実際には、stent スラッドが邪魔をするので、stent の外の評価は IVUS ではなかなか困難ですが、連続的に見えますので、同じ条件で同じものを変化として捉えることはできると考えました。Stent の外の組織をみるのは、他のモダリティは困難です。OCT はよく見えますけど Stent の外は全く見えませんし、実際に剖検もとれるわけではありませんので、人の中である程度評価するデバイスとして、こういった組織 IVUS というのは非常に優れていると思っています。Stent の外と内側は別の反応をするかという、それはやはり同じだろうと思っています。炎症などが絡んでいるようなものであれば、stent の外も内も同じように変化するので、先ほどの neointima の組織で一部末梢から取れたものをお見せしましたけど、あの中にも炎症細胞がかなり見えています。ブルーという成分の中にもそういう炎症細胞とらえたということにつながっていると思います。新生内膜に関しても、血管の外の組織に関しても、やはり stent もしくは薬剤、ポリマー、そういったものが何らかの影響を及ぼしていることになります。

岩田 可能性ですけども、ブルーは lipid に対応しているとおっしゃいますけど、外側の炎症といいますが、そういうものがブルーの中に混じり込むような可能性はありますか？

園田 実際には、四つの組織にしか分類出来ませんので、例えば血栓がどのように表現されるのかとか、細胞の病弱化のものがどういふような表現されるのかというのは、実際には一対一ですべて見ているわけではないのですが、おそらくブルー成分というのは、ある程度 attenuation を伴っているものだと考えれば、血栓なども細胞に乏しい組織でありますし、ヒアルロン酸やサドガマトリックスというのも細胞の少ない成分だと思いますので、そういったものはブルーに染まってくるのではないかと思います。血栓もおそらく、ブルーが散在したような形で表現されることが多いので、そういったものも形態的には特徴があるのかなと思います。

河野 IVUS ですが、一番臨床的な有用性というのは、いわゆる不安定 plaque の診断ではないかと思うんです。AMI の発症が不安定 plaque のラプチャーということで、それが有意狭窄がなくても発症している。それをこういうものを使って何とかそれを診断出来ないか、将来有用であれば凄いという印象ですが、僕自身は PCI をやってきたけど末梢血栓は意外と多くありません。100例の PCI をやったらどれくらい



の頻度で Slow flow が起こるとお考えでしょうか？

園田 実際に私が今回出したのは、ディスタールプロテクションなどをおいいますので、実際に slow flow を起こしたというものを考えると、やはり末梢の情報とかいろいろのものを加味したうえでの判断になるといいますけど、そこにプロテクションをおいて何か引っかかれば、それが slow flow というか、ディスタールの no flow につながっていきますので、それはおそらく何か飛んだのだらうという証拠になる。実際に臨床中でそういう slow flow が起こるのは、MI の中で10%以内だといえます。それが stable AP であればおそらく2%から3%とか、起こってもそれぐらいだと思います。我々が PCI をしていく中で、何回も治療しなければいけないようなケースとか、今まで気付かなかったディスタールエンボリーとか、必ず何か飛んでいるわけですけども、明らかに心筋が少しずつ障害されているものは、長期的にあるだろうとおもいますね。少しでも優しい治療というか、そういったものが IVUS とか OCT とかデバイスを使うことで予測されたのであれば、少なくともプロテクションをして、少なくとも最小限に飛ぶものは抑えようということは試みとしてやっていますが、それが臨床的にどのくらい意義があるかという、今までのデータからすれば先生がおっしゃる通りそんなに大きなものではないのかもしれない。

岡部 DES が出て再狭窄はかなり減った、だけど心筋梗塞の発症や死亡率は余り変わらないということで、新規病変という問題になりますよね。普通、IVUS をする時には PCI 以外では出来ないですよね、適用は。そういうときに例えば50%狭窄とか他の血管にあったとして、それに IVUS をやってみて、その性状を見てフォローしていくというのはどうですかね。

園田 それは、十分に評価する意義のあることだと思います。手技的にはほぼ安全にできるデバイスだと思っていますので、ただ右の治療をしていて左を見るというのは少し抵抗があると思いますけど、特に左 LAD であれば Cx、Cx であれば LAD の評価をするのは十分に意義のあることだと思います。

朔 河野先生のご質問と同じようなことですが、狭窄もそれほど無くて IB-IVUS でみると非常に不安定 plaque であると、ではそこに予防的に stent を入れるかという話になっていくわけですか。

園田 より安全で、確実に再狭窄がコントロールできて、安全性が担保されるということであればそういうシーリング治療というのは、もてはやされる時代もくるのかなと思いますけど、その前に薬剤もどんどん進化して plaque の安定化に関しては、いろいろ良い薬が出てきていますので、そのあたりは競争で、最終的には薬に置き換えられることも十分に考えられると思いますけど、かなり危険な plaque があって、そこをどう抑えるという意味では、全身治療よりも副作用も少ないいいと考えています。

森 まず EEM の拡張ということで、タクサスと Endeavor が示されましたけど、サイファーとザイエンスについてどういう印象をお持ちなのか一つと、positive remodeling をきたす群では、レイトマルアポジションを起こしたり、場合によっては動脈瘤となるようなケースも経験するのですが、そういった場合 baseline のバイパス上のキャラクターリスクに何か変化があるのか、どういった lipid が多いとか、何かで予測出来そうなものがあるのかどうか、教えていただきたいと思います。

園田 サイファーやザイエンスでどうかという話ですが、ザイエンスに関してはデータを持ち合わせていませんけども、いわゆるスピリット3とか4というデータが、IVUS もありますので、そういうデータを見ていくと基本的にはタクサスは同じです。傾向として EM が大きくなる。だけど、ザイエンスは変わらないというデータが示されていますので、おそらく安全性というか血管に与える影響は第一世代に比べると問題ないのではないかと期待されます。サイファーもタクサスと一緒に、明らかに positive remodeling を起こす報告ががありますので、タクサスとほぼ変わらないのではないかと考えています。しかし、実際にそういうものが予測できるかということですね。特に、マルアポジションとか、瘤になってくるタイプは、血管自体がエキセントリックな plaque とかで、一方は正常側であると、そこに薬やポリマがタッチすることで、そういったあたりが過剰にメディアルバンドなどが壊れたりして、どんどん大きくなっていくということも報告されていますので、そういった部分が大きくなってきている傾向は、一部の症例であると思います。いわゆる vulnerable plaque と言っているのかどうか分かりませんが、かなり炎症の強いような plaque のところに stent をおいて、さらに大きくなるとか、positive remodeling に関与するということは考えられますので、その二つがあるのではないかなと思います。



Prof. Saku's Commentary

IB-IVUS のソフトは、かなり精度が良くなってきているので、実際に PCI の際に使えるデバイスになりつつあると思います。解像度に関しては、OCT やさらに解像度の高いデバイスが出てきて、それによる組織性状診断も今後出てくるため、さらなる発展が望めます。実際の PCI の中で組織性状診断をやってみようかということが実臨床でできるようになった、これが最近の展開だと思います。