

氏名・(本籍)	関 勝 仁 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 958 号
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Deleterious effects of the paclitaxel-coated balloon on coronary microcirculation (パクリタキセルコーテッドバルーンが及ぼす冠微小循環への有害な影響)
論文審査委員	(主査) 教授 長谷川 仁志 (副査) 教授 橋本 学 教授 清水 宏明

学位論文内容要旨

論文題目

(論文題目のと訳)

Deleterious effects of the paclitaxel-coated balloon on coronary microcirculation

(パクリタキセルコーテッドバルーンが及ぼす冠微小循環への有害な影響)

申請者氏名 関 勝仁

研究目的

PCI 後のステント内再狭窄に対する戦略として、薬剤コーテッドバルーン (DCB: drug coated balloon) の使用は、再狭窄ステント内に薬剤溶出ステント (DES: drug eluting balloon) を重ねる従来の治療法と同等の成績を得られ、近年その使用機会が増多している。

DCB をカテーテル内に挿入して標的部位まで移動させ、拡張させるまでに 70% の薬剤 (パクリタキセル: PTX) を喪失し、病変に塗布できる量は最終的に 16% とされている。この、喪失した PTX が冠微小循環へ到達した際に及ぼす影響を直接評価した報告はない。

本研究は PTX が冠微小循環に与える影響の評価を目的としている。

研究方法

PCI 後にステント内再狭窄を呈し、当院で治療予定の 40 人の患者をランダムに DES 治療グループと DCB 治療グループへ振り分け、両群に対してそれぞれ①治療前、②DES 留置または DCB 拡張前の病変拡張 (POBA) 後、③DES 留置または DCB 拡張後の計 3 回測定を行った。

冠血流予備量 (FFR: fractional flow reserve) と微小循環抵抗 (MVR: microvascular resistance) の測定には 0.014 インチの Doppler-tipped wire (冠動脈および冠微小循環の血流を直接測定する目的で標準的に使用されているデバイス) を用いた。また、測定を正確に行うため、ATP の静注で冠動脈の最大充血を得た上で手技を施行した。

研究成績

両群は年齢・性別・冠危険因子・内服薬などで有意差を認めず、POBA や DES / DCB で用いたデバイスサイズとその使用前後の血管径にも有意差は認めない。

FFR は対象血管の治療適応決定や治療後の効果判定に用いられる検査法である。0.8 未満で有意狭窄とし、0.8 以上では治療不要または治療成功の判断とされている。POBA 後 FFR は DES 群 vs DCB 群で 0.90 ± 0.05 vs. 0.91 ± 0.07 ($P=0.748$)、DES または DCB 使用後 FFR は 0.91 ± 0.06 vs. 0.90 ± 0.04 ($P=0.68$) といずれも 0.8 を超えており、有意狭窄は解除されて

いた。

MVR は対象血管の末梢である微小循環の障害程度を表している。Cut-off 値は施設ごとに様々であるが、正常血管の MVR は 1~3 程度である。FFR 測定と同様に、POBA 後と DES または DCB 使用後の MVR を測定すると POBA→DES では $4.1 \pm 0.8 \rightarrow 4.3 \pm 1.2$ と変化しないのに対して、POBA→DCB では $4.0 \pm 0.9 \rightarrow 6.7 \pm 3.7$ と治療後の微小循環抵抗が増した。

また、DCB 拡張時には微小循環障害による slow flow 現象が観察され、これは DES 群では見られなかった (10% vs. 0%, $P<0.001$)。心筋障害マーカーであるトロポニン T 値は両群の治療前後で有意差を認めていない。

また、バルーンサイズが大きくなり、PTX 搭載面積が多いほど MVR が上昇し、微小循環障害を呈していることも示唆された ($r=0.43$, $P<0.001$)

結論

本研究では DCB 拡張が微小循環障害を惹起し、これが薬剤搭載量に比例することを初めて直接測定した (DES 治療群では同様の関連は見られなかった)。

DCB 治療中に生じる slow flow 現象が、喪失する薬剤が微小塞栓源となっている可能性や薬剤による直接的な冠攣縮惹起の可能性を示唆する先行研究は存在するが、これまで微小循環障害を実際に測定した報告はない。

我々は、DCB による治療が冠微小循環において有害な影響を与えていることを示した。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 長谷川仁志

申請者： 関 勝仁

論文題名： 英文 Deleterious effects of the paclitaxel-coated balloon on coronary microcirculation
(和訳) パクリタキセルコーテッドバルーンが及ぼす冠微小循環への有害な影響

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、冠動脈ステント留置術後の再狭窄に対して使用される Paclitaxel-coated balloon の冠微小循環に対する影響を評価したものである。Paclitaxel-coated balloon に搭載された Paclitaxel は、手技中に総量の 70% をカテーテル及び冠動脈内で喪失されるため、これによる末梢塞栓で冠微小循環障害を呈する可能性が示唆されてきたが、直接的に微小循環を評価した研究はなく、本研究によって初めて直接測定による検討がなされている。また、Paclitaxel-coated balloon に搭載された薬剤量に比例して冠微小循環障害の程度が増えることについても検討されている。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

冠動脈ステント留置術後の再狭窄に対しては薬剤溶出ステントを再留置する方法と、Paclitaxel-coated balloon で再狭窄部に Paclitaxel を塗布する方法があり、同等の効果をえられることは実証されているが、ステントを再留置しない後者は異物を減らすメリットから使用機会が増加している。しばしば、Paclitaxel-coated balloon の使用後に血流遅延や血流途絶を呈する報告がなされており、治療中に喪失した Paclitaxel がより末梢の冠微小循環に影響を与えている可能性が示唆されてきたがこれを直接測定した報告はない。

本研究では、冠内圧を直接測定可能な Doppler-tipped wire を用いて治療前後での冠微小循環抵抗を測定し、Paclitaxel-coated balloon 使用後に抵抗が増加していることを示した。本研究の斬新性は、これまで明確にされていなかった冠微小循環障害を数値化したことと、無症候性であった症例においても微小循環障害が存在し、Paclitaxel 搭載量と微小循環障害が相関することを初めて見いだしたことにある。

2) 重要性

上記のとおり、無症候性の症例においても微小循環障害が存在していることは、重大な心筋障害へ発展する可能性を擁しており、十分な対策をもって Paclitaxel-coated balloon の使用に当たる必要があることを示し、今後使用される際の治療法、予防法を考える上でも重要性が高いと考えられる。

3) 研究方法の正確性

Doppler-tipped wire を用いた冠内圧測定法はすでに多くの臨床試験で実証されたものであり、これにより算出された冠微小循環抵抗値で統計学的検討を加えており、客観的な評価法で、正確性があると考えられている。

4) 表現の明瞭さ

既存の手法である薬剤溶出ステント再留置と比較し、Paclitaxel-coated balloon 使用前後の冠微小循環抵抗測定を行い、冠微小循環障害へ及ぼす影響を明らかにするための研究目的、方法、結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。