

2019.8.4

JMAPサマーセミナー

新たなmodalityによる冠動脈評価
—生活習慣病との関連や、薬効の評価への応用—

石井 秀樹

名古屋大学循環器内科

Hideki Ishii, MD, PhD, FAHA, FESC, FJCS

Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine

COI 開示

発表者名： 石井 秀樹

演題発表内容に関連し、筆頭および共同発表者が開示すべきCOI 関係にある企業などとして、

- ①顧問： なし
- ②株保有・利益： なし
- ③特許使用料： なし
- ④講演料： アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、MSD株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社、中外製薬株式会社、バイエル薬品株式会社、 Bristol-Myers Squibb 株式会社 第
- ⑤原稿料： なし
- ⑥受託研究・共同研究費： 第一三共株式会社
- ⑦奨学寄付金（名古屋大学循環器内科に対して）： アステラス製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、サノフィ・アベンティス株式会社、田辺三菱製薬株式会社、興和創薬株式会社、MSD株式会社、大塚製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、ファイザー株式会社、帝人ファーマ株式会社
- ⑧寄付講座所属： なし
- ⑨贈答品などの報酬： なし

Contents

1. 冠動脈評価になぜ画像が必要か？
2. 生活習慣病患者のIVUS所見にみる特徴
3. 冠動脈画像からみる薬効評価

Contents

1. 冠動脈評価になぜ画像が必要か？
2. 生活習慣病患者のIVUS所見にみる特徴
3. 冠動脈画像からみる薬効評価

Coronary Imagingの役割は？

■ 治療方針を決定するサポート

- バルーン/ステントの径および長さを決める
- ステント留置前に処理が必要か判断する
 - 病変をバルーンで広げる、血栓を吸引する、石灰化を砕く etc
- バルーン/ステントを留置する際の目印にする

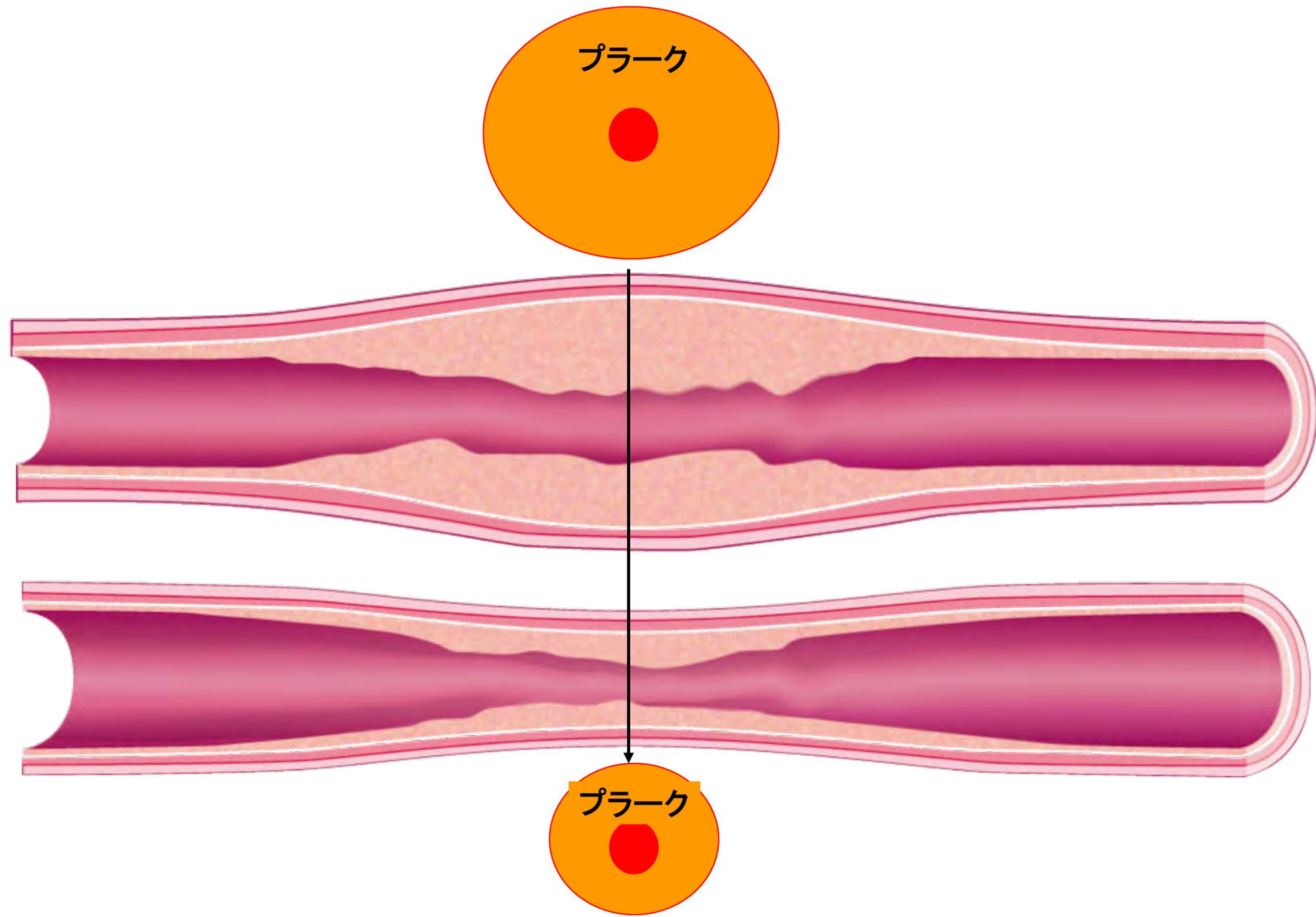
■ 治療のエンドポイント決定

- 治療対象部位が漏れなく治療されているか
- ステントが十分に拡張され、血管に密着しているか
- 治療による合併症を起こしていないか(解離の形成 etc)

血管造影は影絵のようなもの

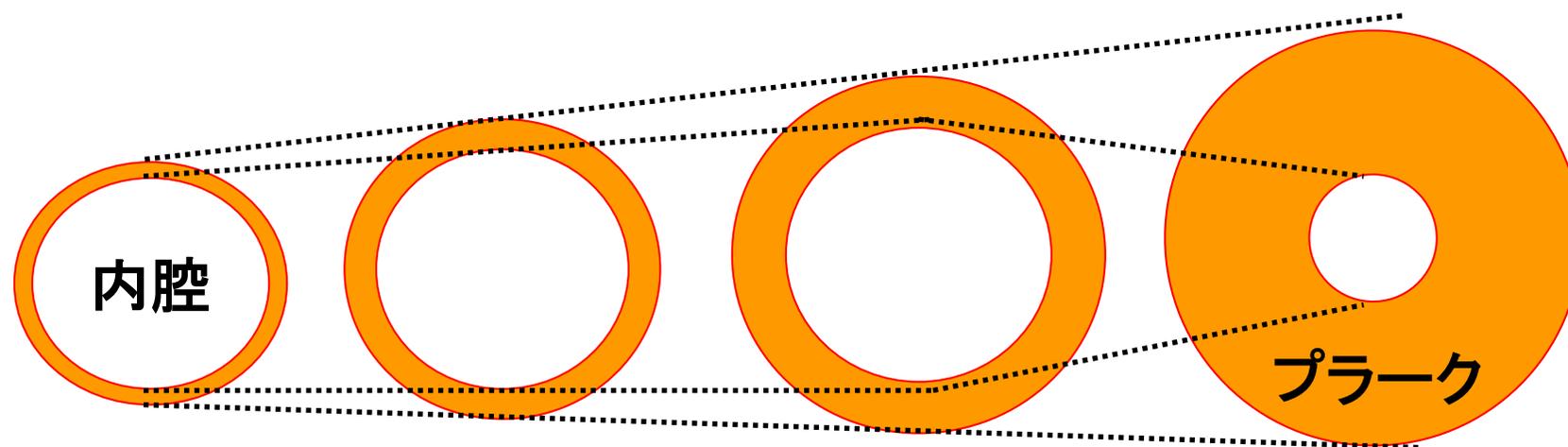


プラーク



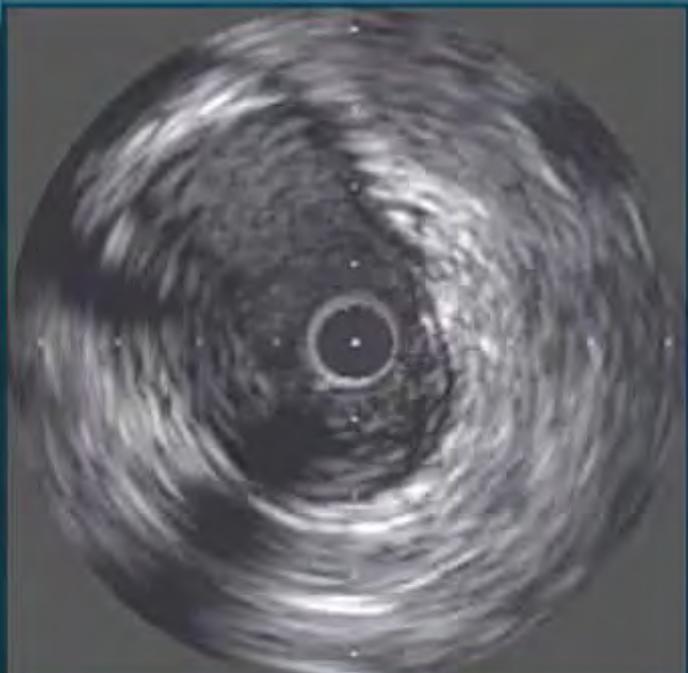
プラーク

動脈硬化の進行とPositive remodeling

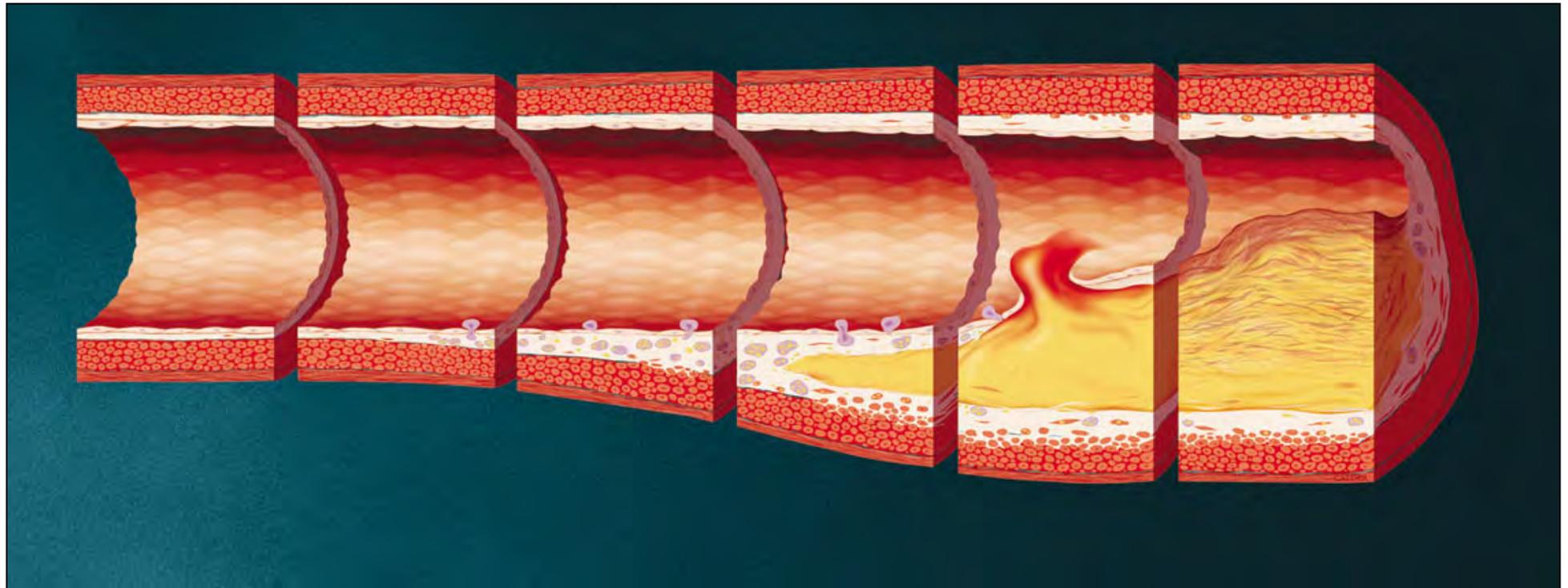


内腔を圧排しないように血管壁自体が代償性に外側へ拡張

IVUS



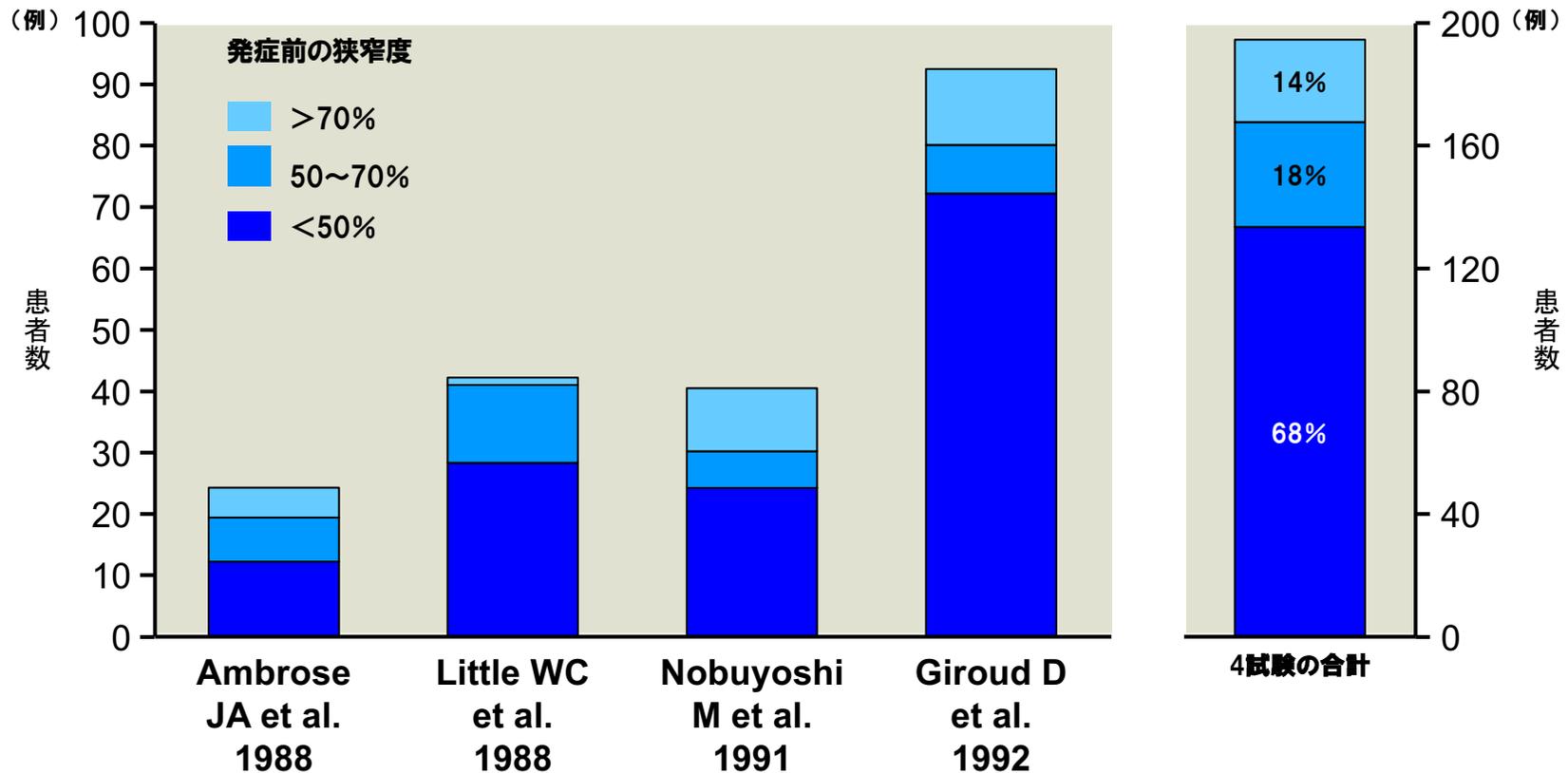
冠動脈硬化の進行



内膜・中膜肥厚

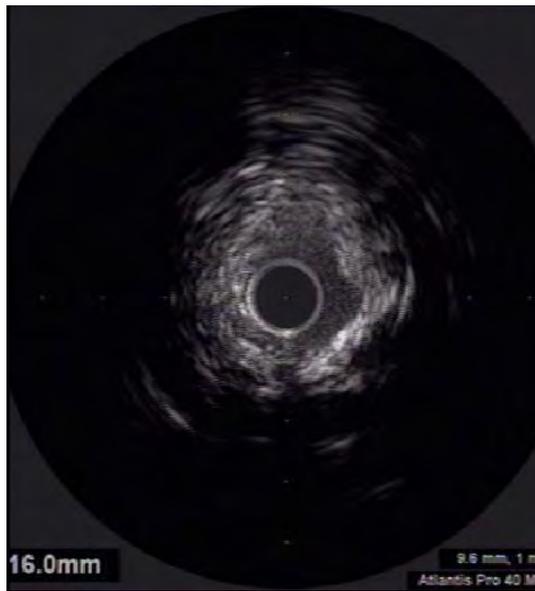
プラークの形成

AMI発症を発症した血管の 約7割は、狭窄度50%未満

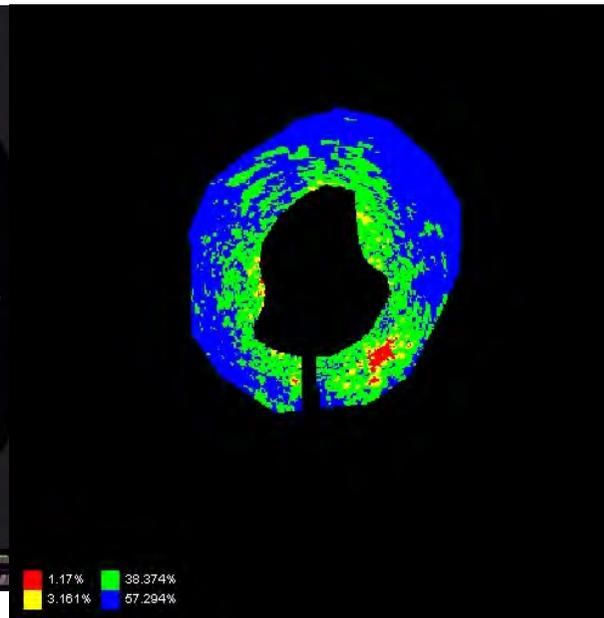


不安定プラーク検出

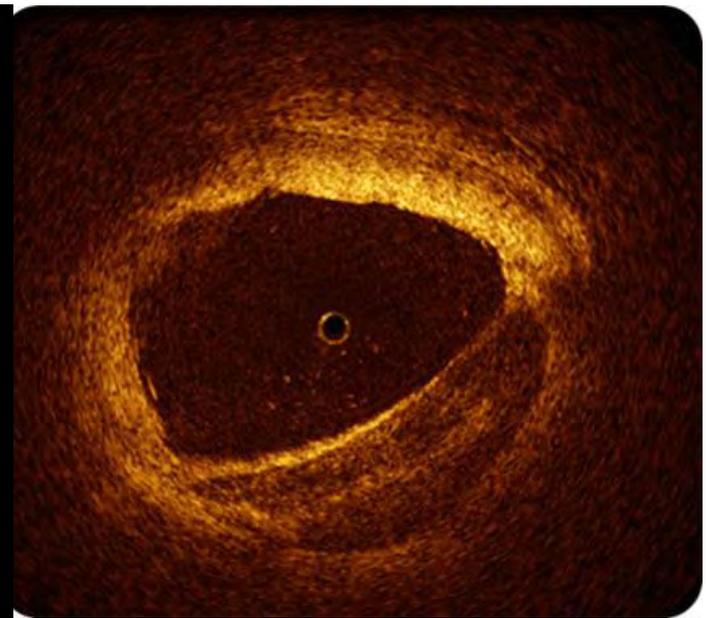
- <65 μ mの薄い線維性被膜
- 線維性被膜下の大きな脂質コア



IVUS

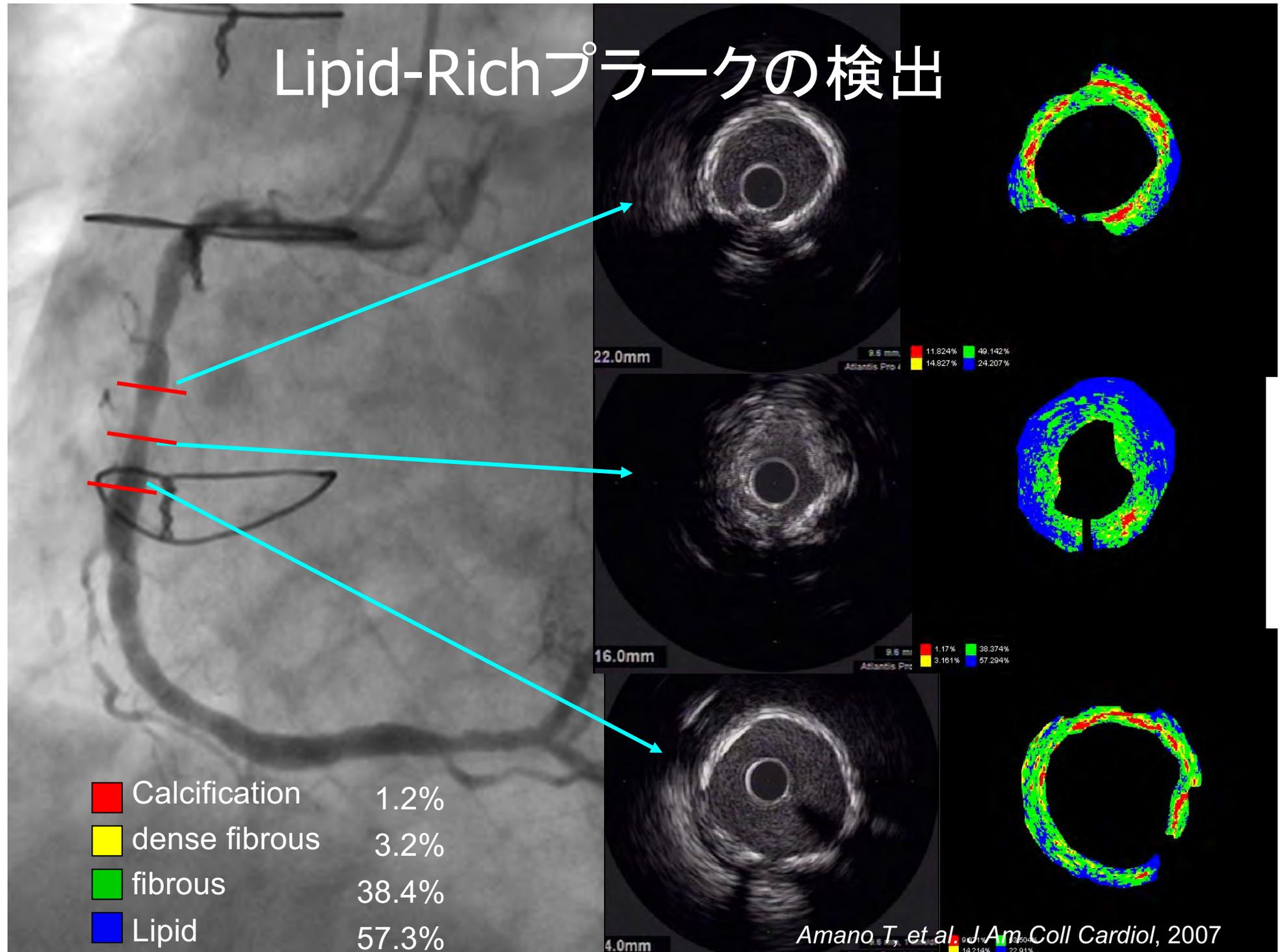


IB-IVUS



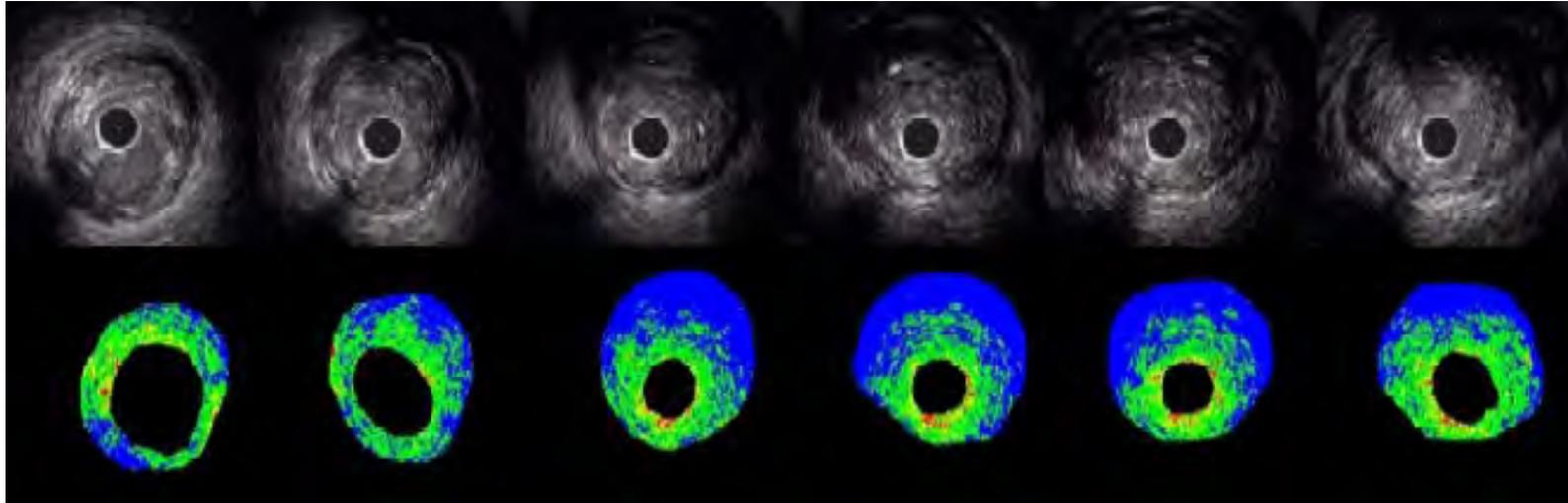
OCT

Lipid-Richプラークの検出

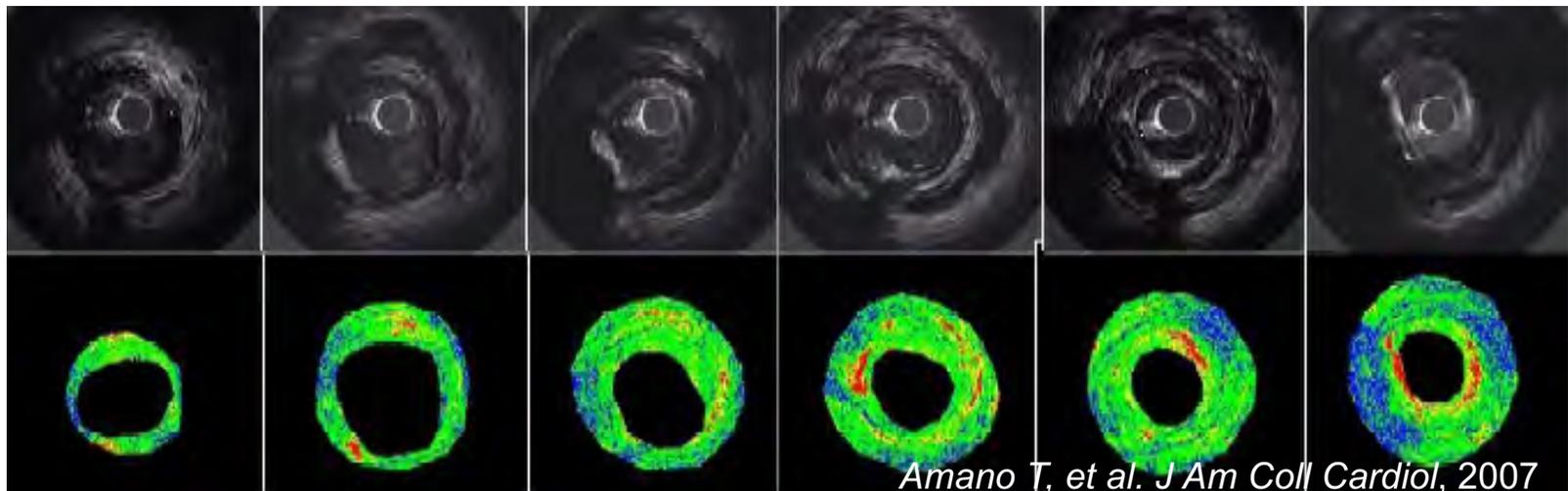


プラークの性状

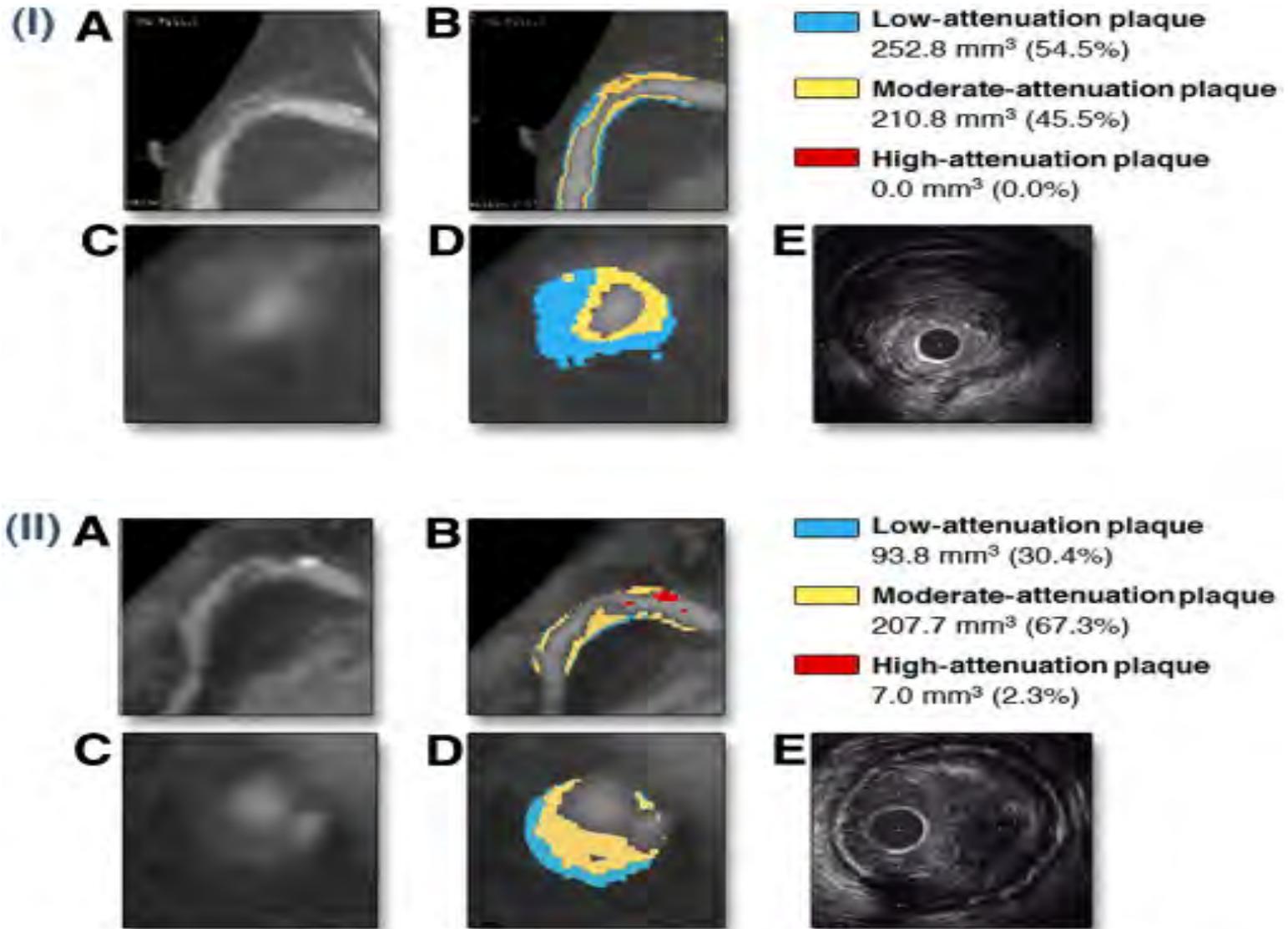
脂質成分に富んだプラーク



線維成分に富んだプラーク



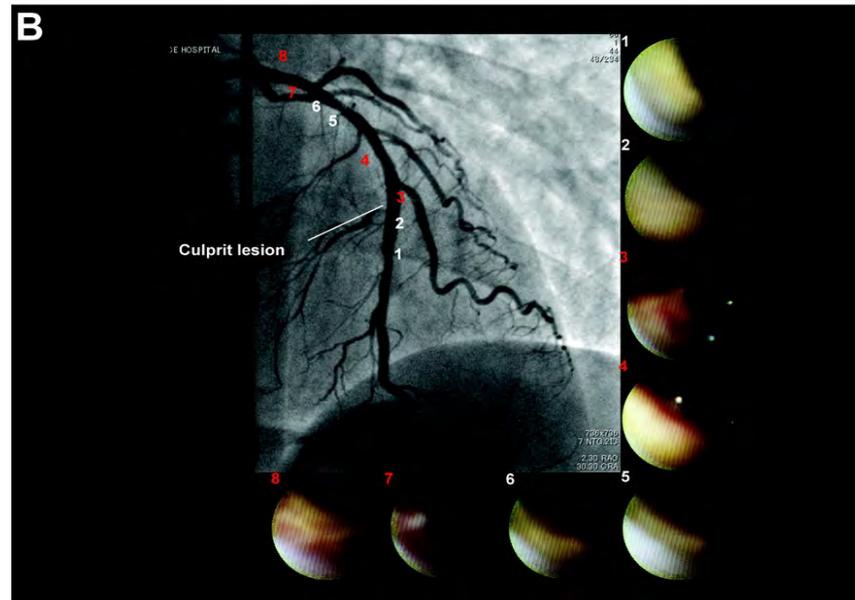
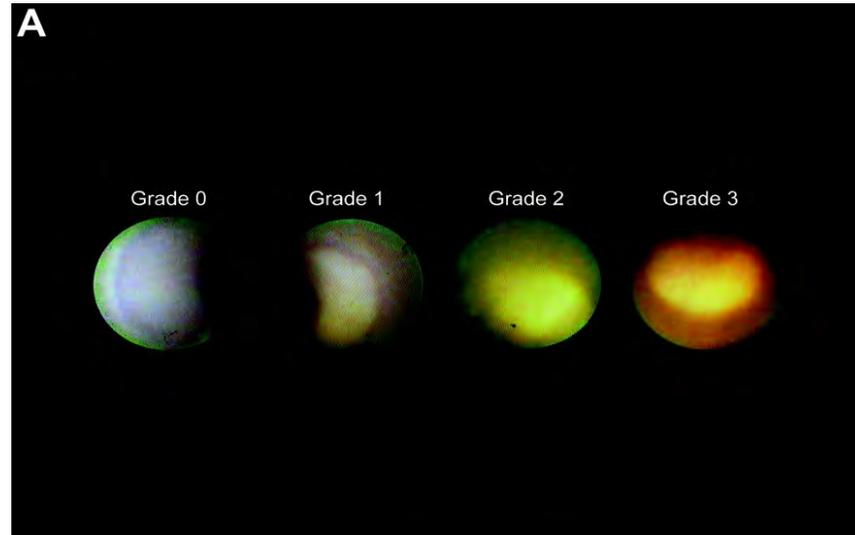
Amano T, et al. J Am Coll Cardiol, 2007



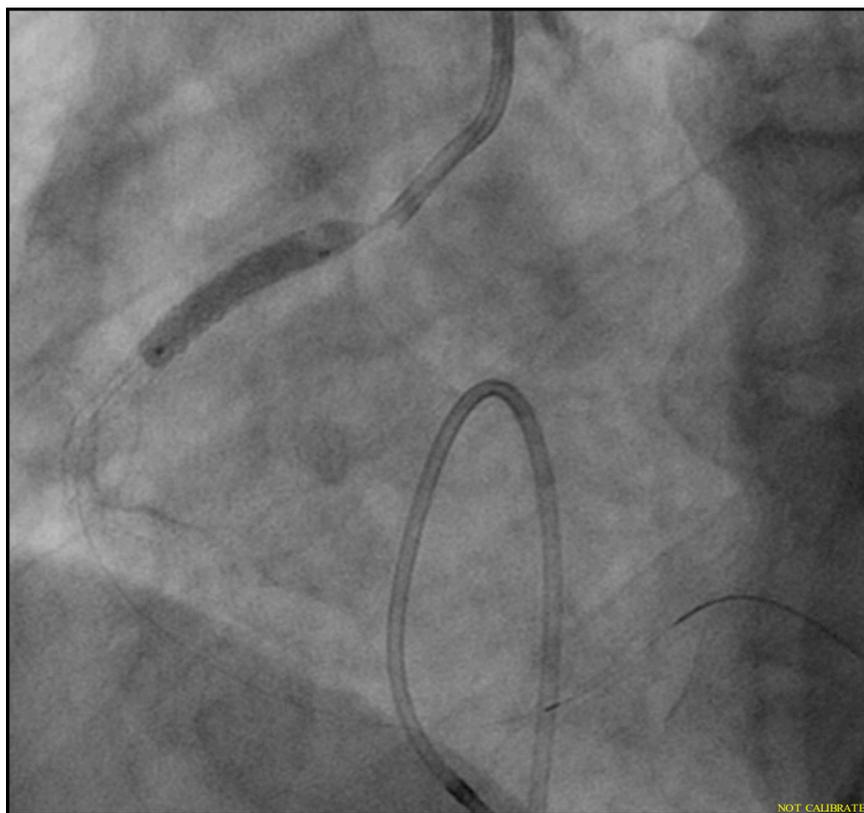
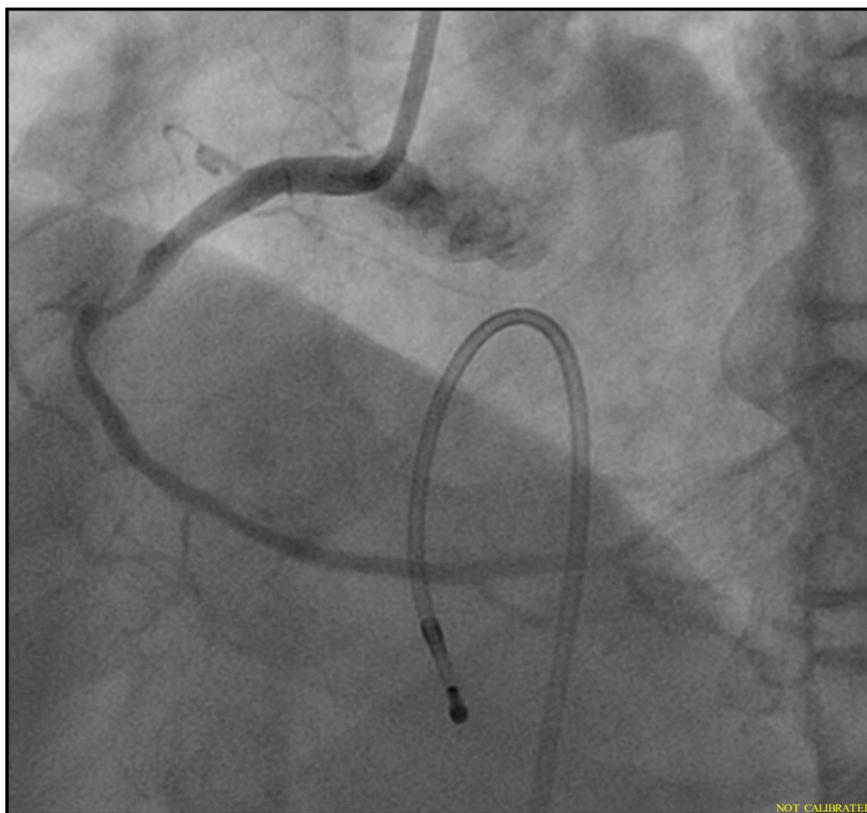
1) low-attenuation plaque (LAP) (<50 HU); 2) moderate-attenuation plaque (MAP) (50 to 150 HU); 3) lumen (151 to 500 HU); and 4) high-attenuation plaque (HAP) (>500 HU).

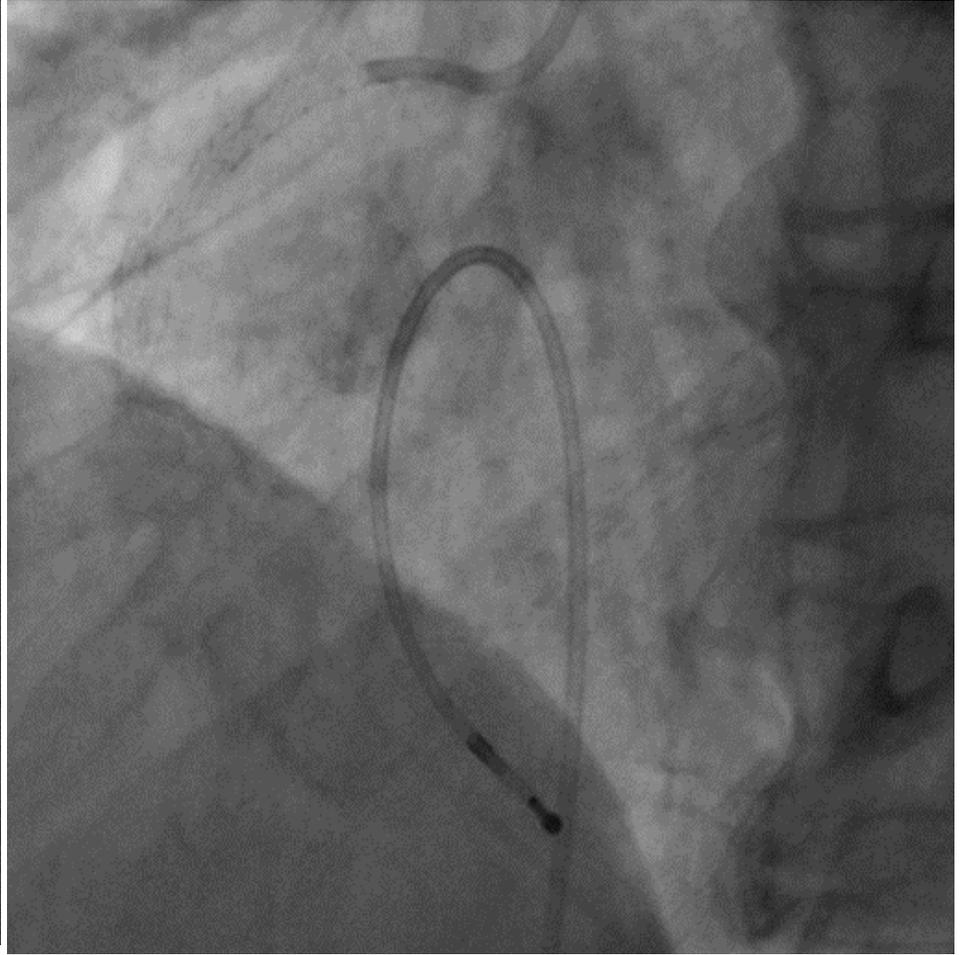
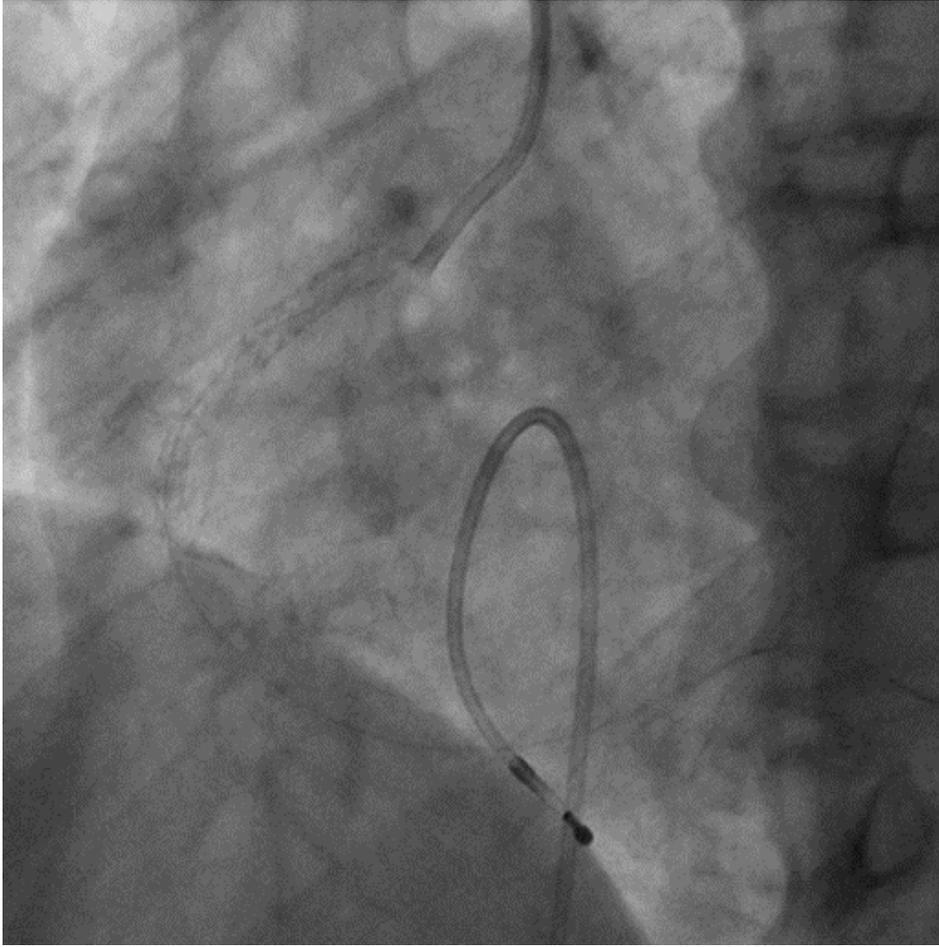
The Association Between Plaque Characterization by CT Angiography and Post-Procedural Myocardial Infarction in Patients With Elective Stent Implantation

A representative case and standard colors for grade classification.



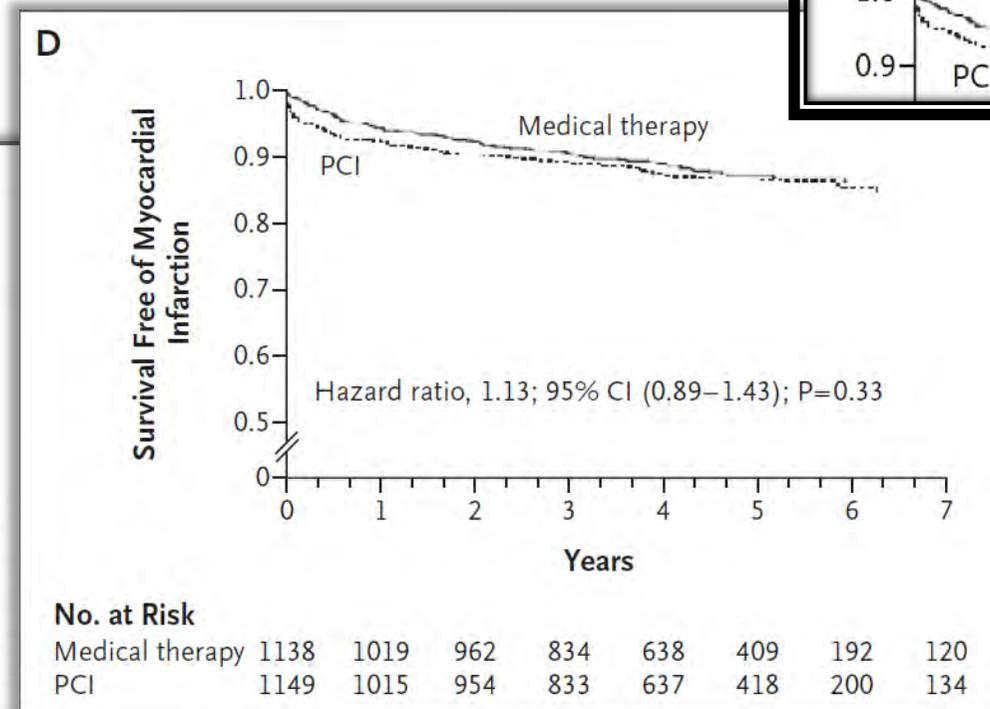
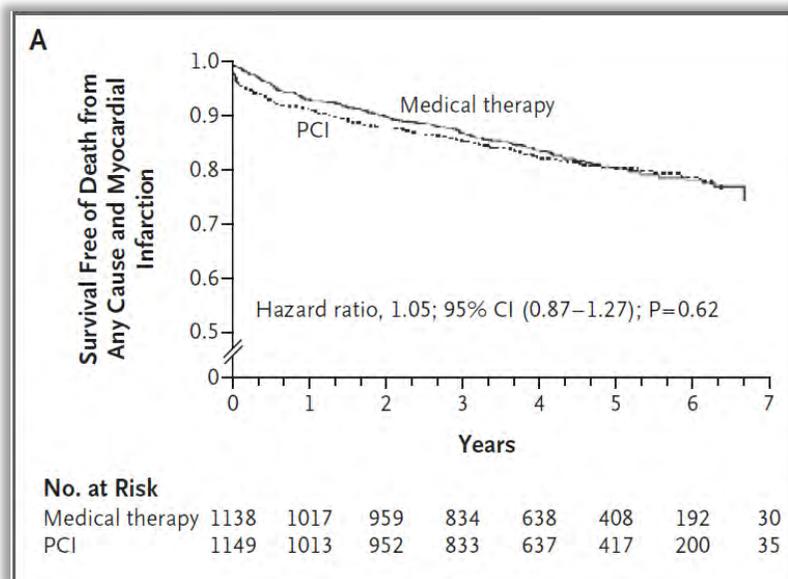
RCA #1-2にSTENT留置





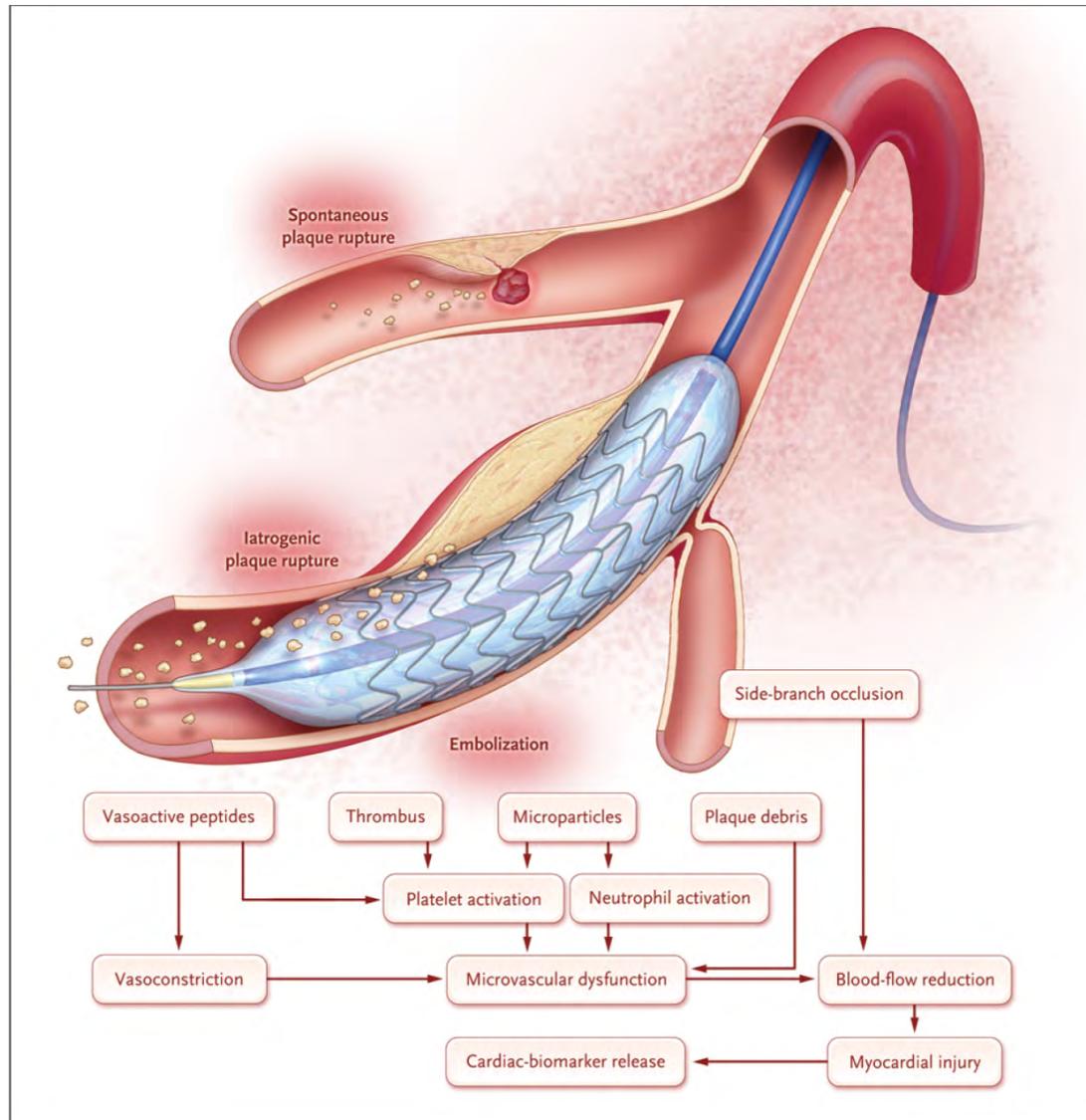
PCIに関連する心筋障害

1. 症状・心電図変化を伴うもの ~5%
2. トロポニン等心筋バイオマーカー上昇 20~50%



Boden WE, et al. N Engl J Med 2007;356:1503-16.

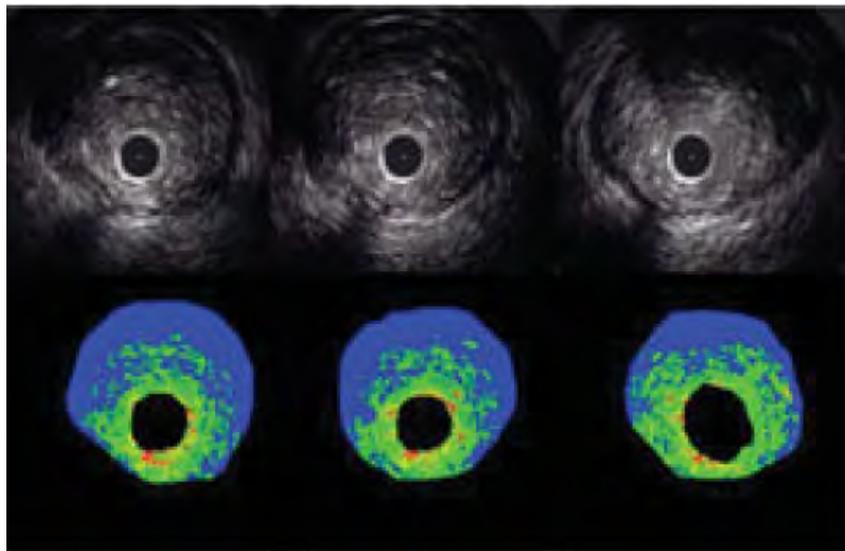
What lesions are related to peri-procedural myocardial injury in PCI?



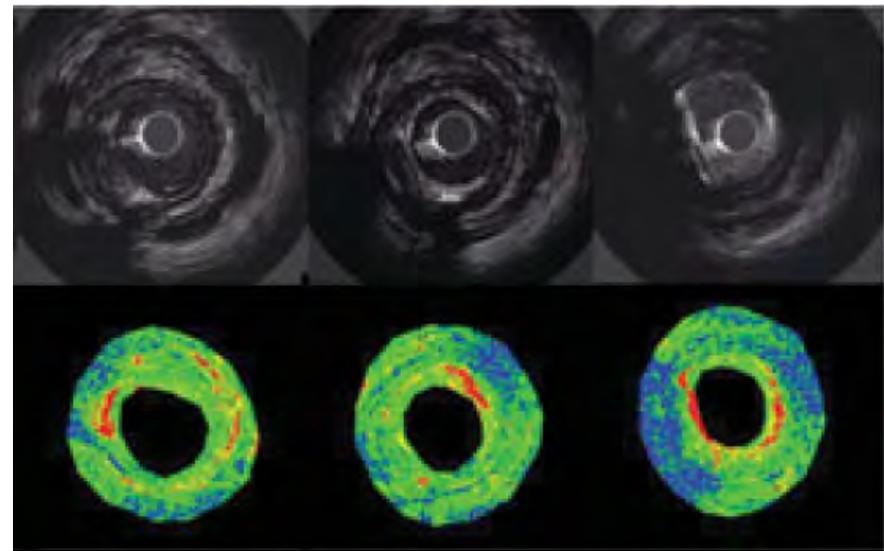
- Side-branch
- Lesion length
- Presence of Thrombus
- Plaque volume
- Vulnerable Plaque
 - Ruptured plaque
 - Thin-cap fibroatheroma
 - Lipid-Rich Plaque
 - Excentric Plaque

IB-IVUSによる心筋障害の予測

待機的冠動脈ステント留置術を施行した患者114例について 周術期心筋障害 (Troponin-T > 0.3 ng/mL) を起こした群 (13例) と非発生群 (101例) についてIB-IVUSを用いてプラーク性状を比較した。



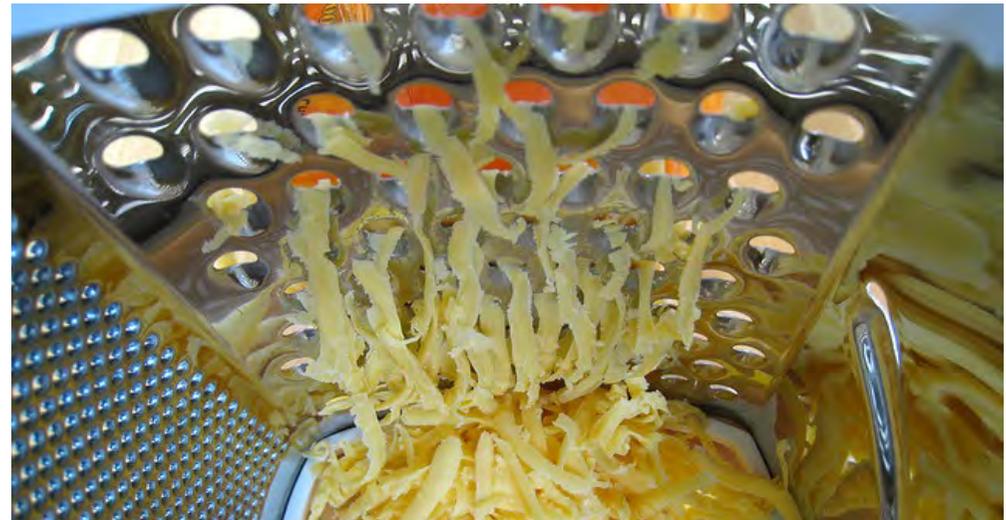
Peri-procedural MI (+)



Peri-procedural MI (-)

“CHEESE GRATER EFFECT”

Bhatt DL, Topol EJ. Peri-procedural myocardial infarction and emboli protection. In: Topol E, ed. Textbook of Interventional Cardiology. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003:251–266.

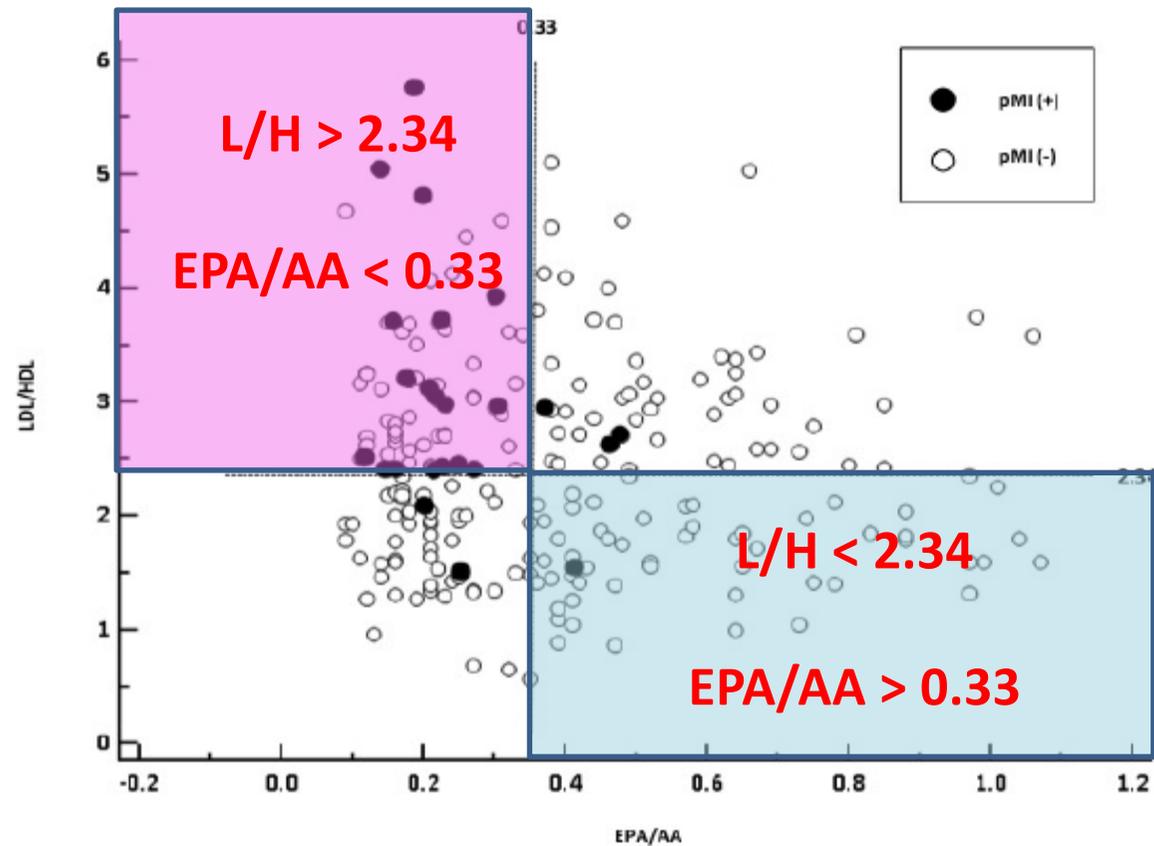


Effects of polyunsaturated fatty acids on periprocedural myocardial infarction after elective percutaneous coronary intervention

Akihiro Suzuki¹, MD; Hirohiko Ando^{1*}, MD; Hiroaki Takashima¹, MD; Soichiro Kumagai¹, MD; Akiyoshi Kurita¹, MD; Katsuhisa Waseda¹, MD; Yasushi Suzuki¹, MD; Tomofumi Mizuno¹, MD; Ken Harada², MD; Tadayuki Uetani², MD; Hiroshi Takahashi³, BSc; Daiji Yoshikawa⁴, MD; Hideki Ishii⁴, MD; Toyoaki Murohara⁴, MD; Tetsuya Amano¹, MD

- The 231 native coronary lesion treated with PCI between June 2009 and December 2010 per patient was analyzed.
- Various biomarkers including serum troponin-T (TnT) levels, eicosapentaenoic acid (EPA), arachidonic acid (AA), LDL and HDL cholesterol were measured at baseline and at 18 hours after PCI.
- pMI was defined as a post-procedural increase of TnT; 3 times above the upper normal limit.
- Using integrated backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS), coronary plaque characteristics were assessed before the PCI procedure.

バイオマーカーとType4a MI



Effects of eicosapentaenoic acid on peri-procedural (type IVa) myocardial infarction following elective coronary stenting

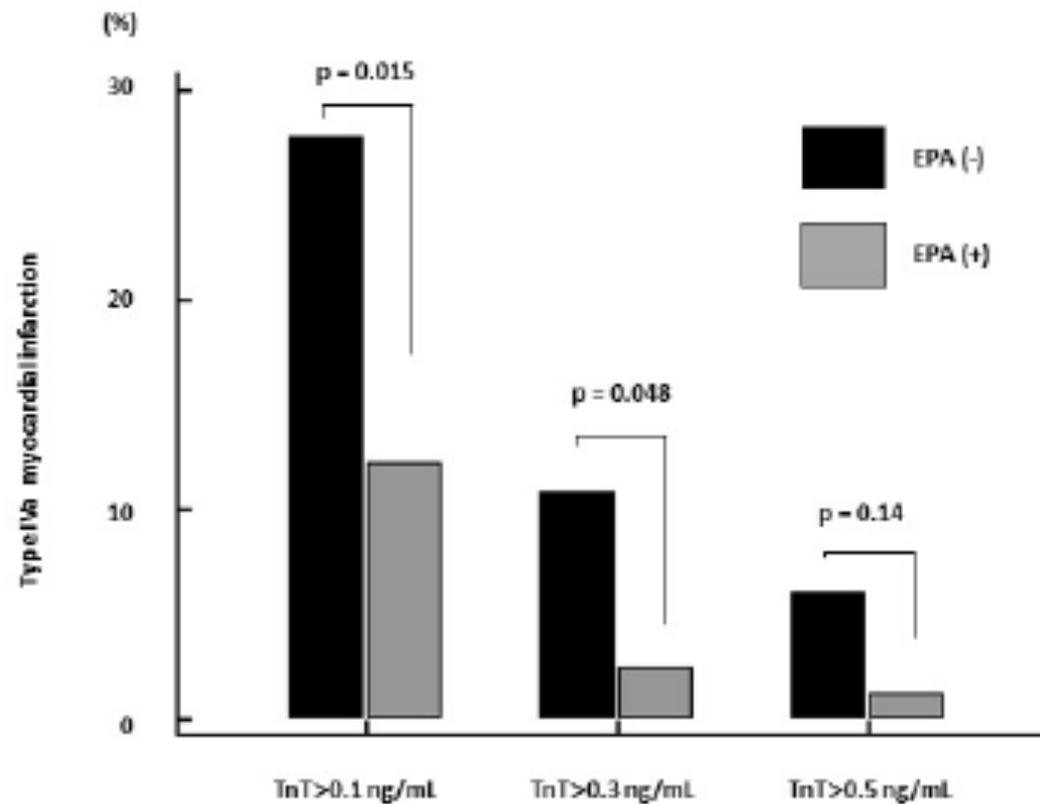
Akiyoshi Kurita (MD)^a, Hiroaki Takashima (MD)^a, Hirohiko Ando (MD)^a,
Soichiro Kumagai (MD)^a, Katsuhisa Waseda (MD)^a, Masahiko Gosho (PhD)^b,
Tetsuya Amano (MD, PhD)^{a,*}

^a Department of Cardiology, Aichi Medical University, Nagakute, Japan

^b Advanced Medical Research Center, Aichi Medical University, Nagakute, Japan

- A total of 165 consecutive patients who underwent an elective and de novo stent implantation in native coronary artery for SAP were prospectively assigned to receive statin or statin together with EPA treatment.
- EPA was administered in 82 consecutive patients who underwent PCI and a total of 83 consecutive patients treated with statin therapy only.

Type 4a MI に対する ω 3PUFAs追加投与効果



見ると幸福になるドクターイエロー！

でも冠動脈の黄色は危ない！



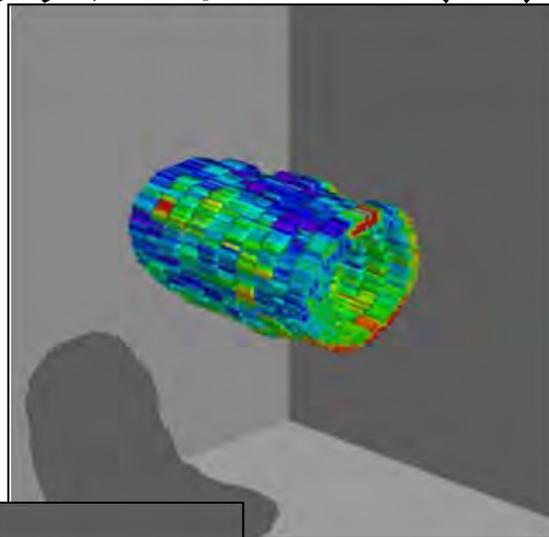
相生駅にて吉武内科 伊東桂一先生撮影

Contents

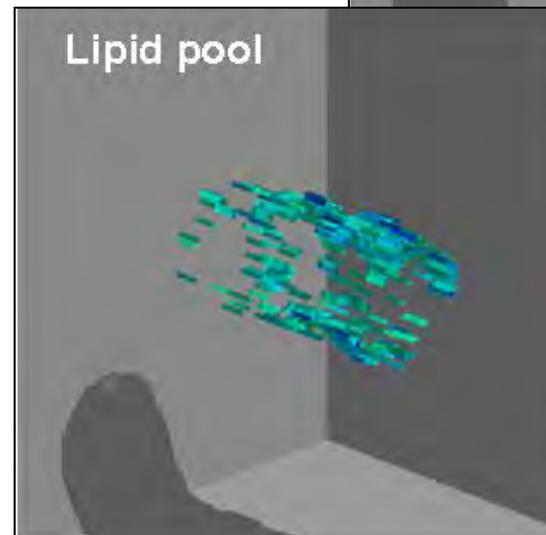
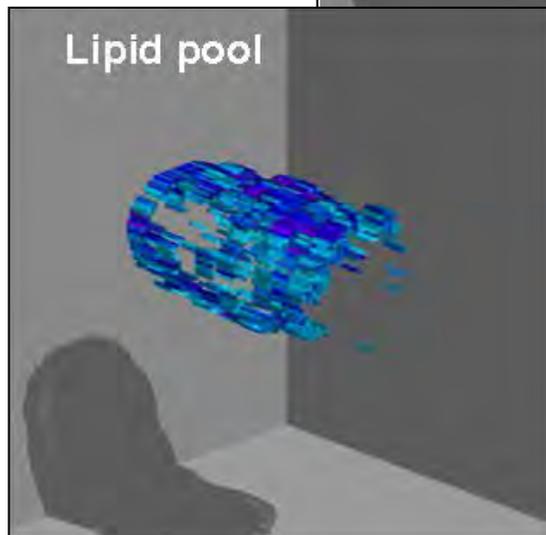
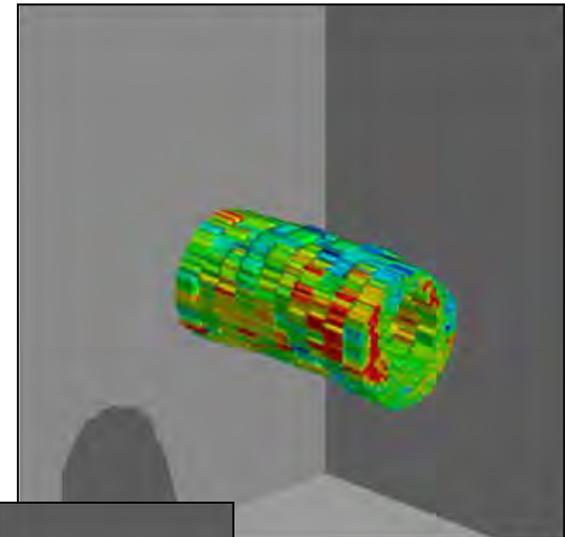
1. 冠動脈評価になぜ画像が必要か？
2. 生活習慣病患者のIVUS所見にみる特徴
3. 冠動脈画像からみる薬効評価

3D-IB-IVUS Image

メタボリックシンドローム(+)

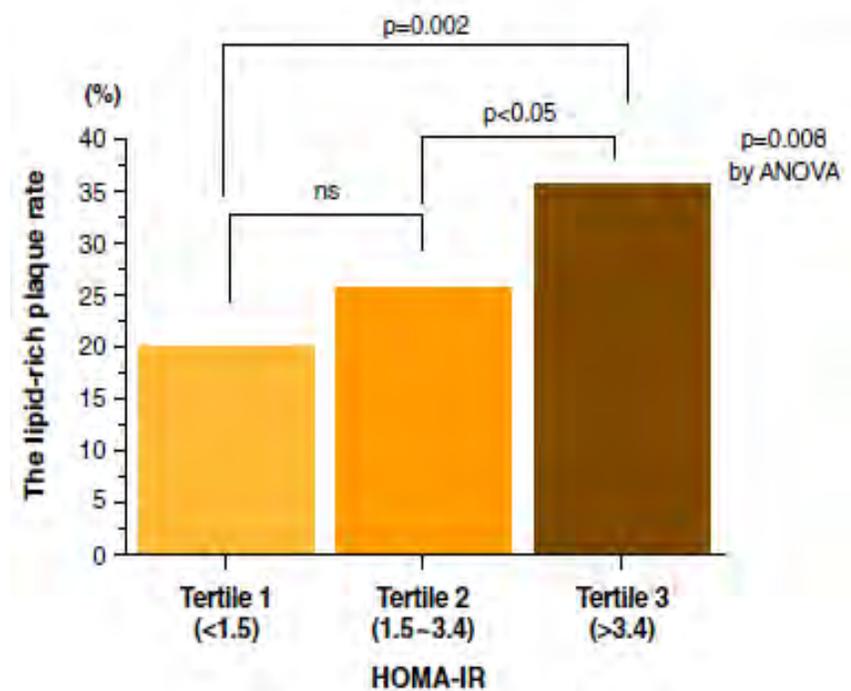
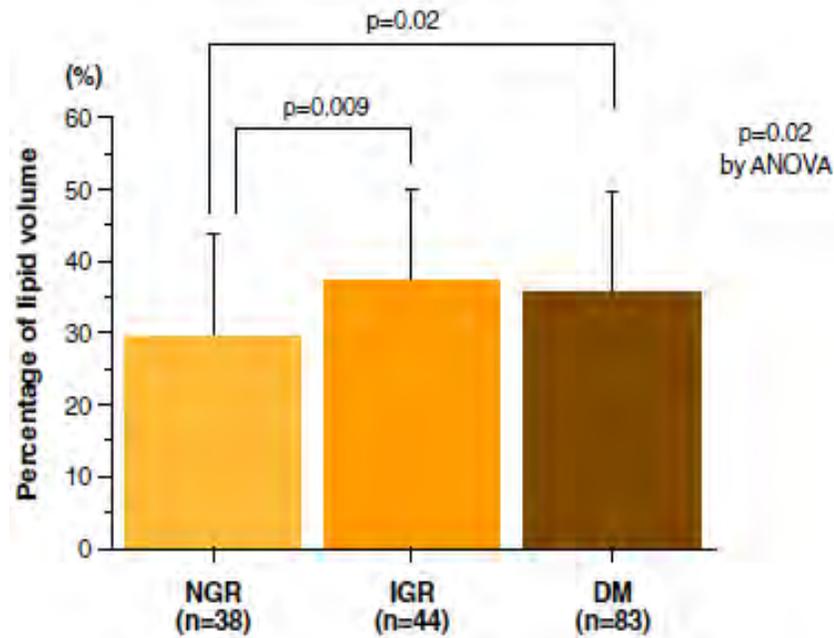


メタボリックシンドローム(-)



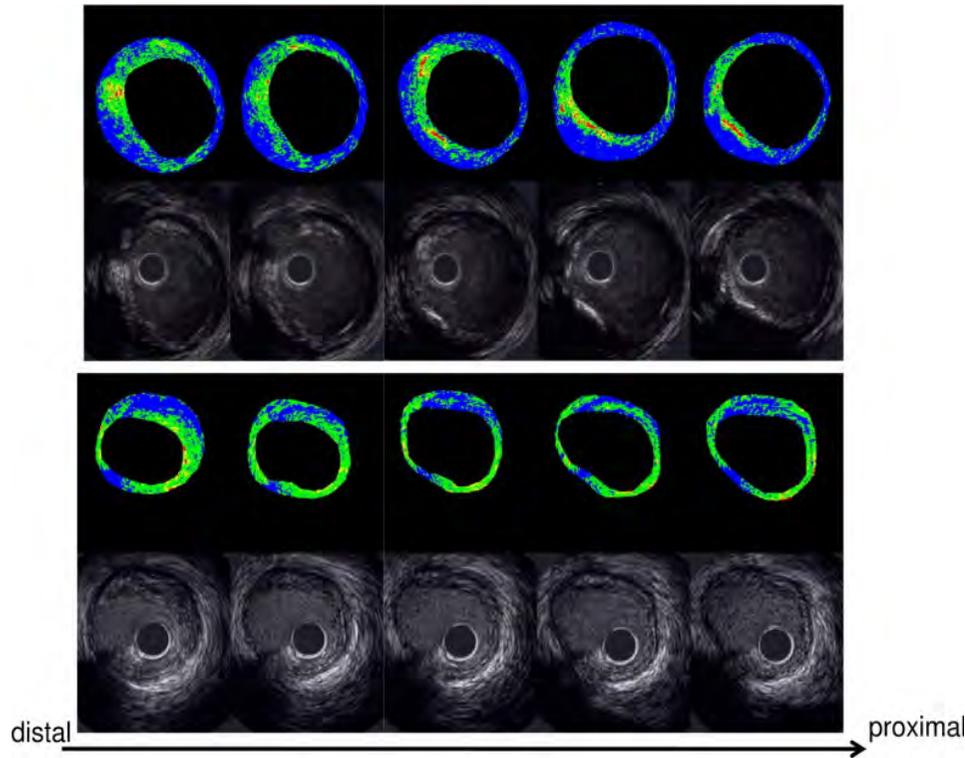
耐糖能障害、糖尿病のプラーク性状

耐糖能障害の段階から
プラークは不安定化している。

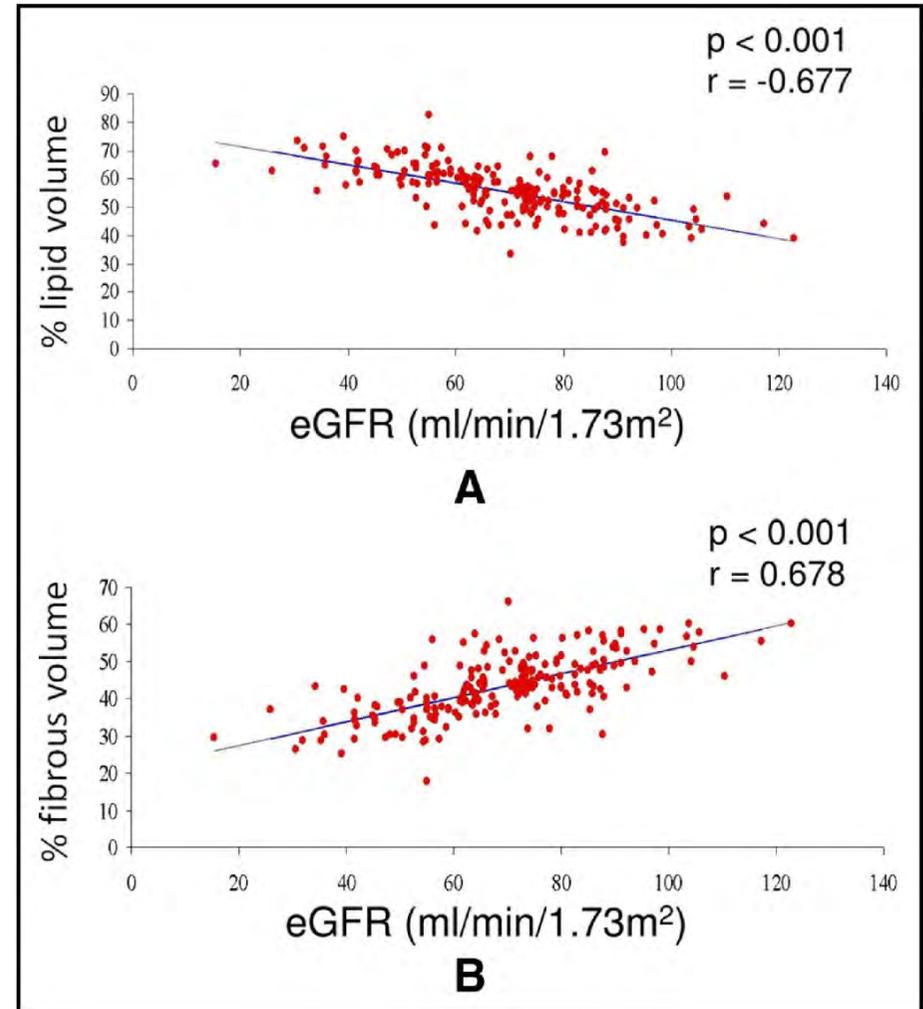


HOMA-IR = 空腹時血糖 × インスリン / 405

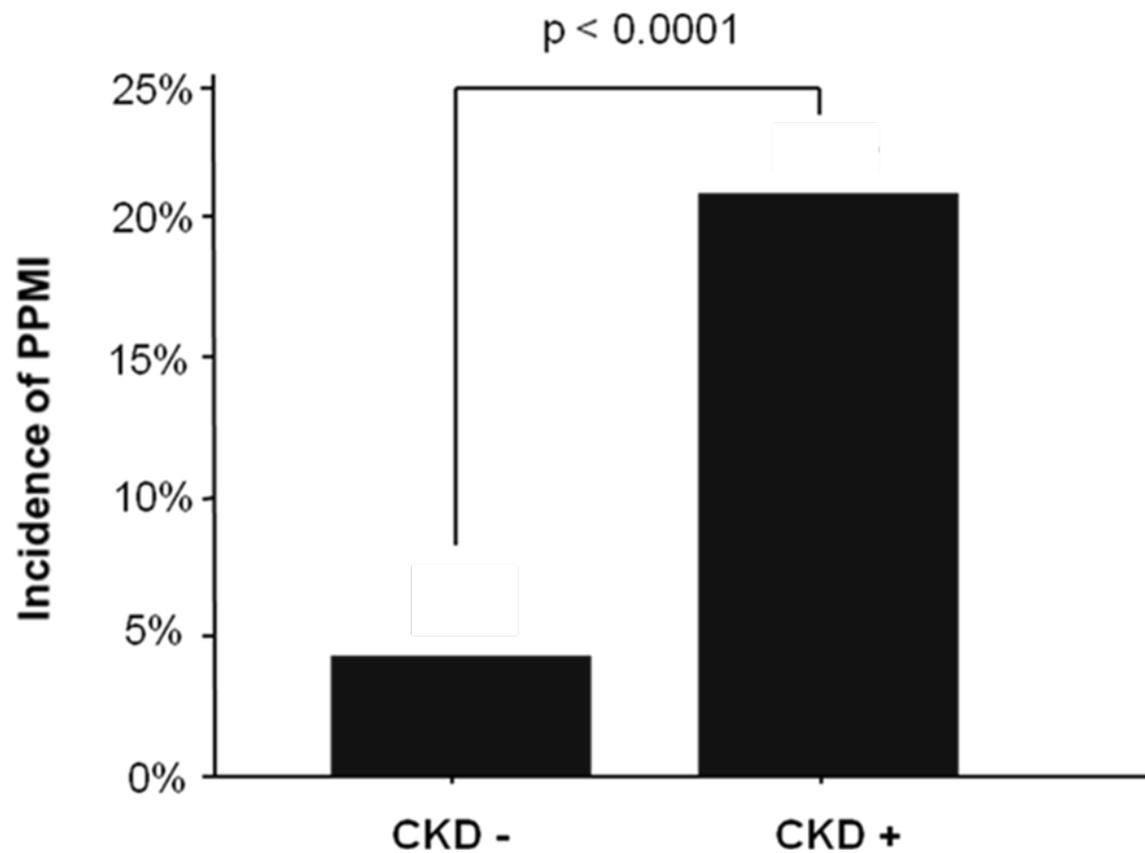
慢性腎臓病のプラーク性状



軽度腎機能障害(CKDstage2)の段階からプラーク性状は変化している。



CKD患者では待機的PCIの際に 微小循環障害を起こしやすい



CKD患者では待機的PCIの際に 微小循環障害を起こしやすい -eGFRのcut-off valueは？-

Best discriminating value: 62.14 ml/min/1.73m²

AUC, P-value (area = 0.5), 95% CI: 0.803, <0.0001, 0.751-0.849



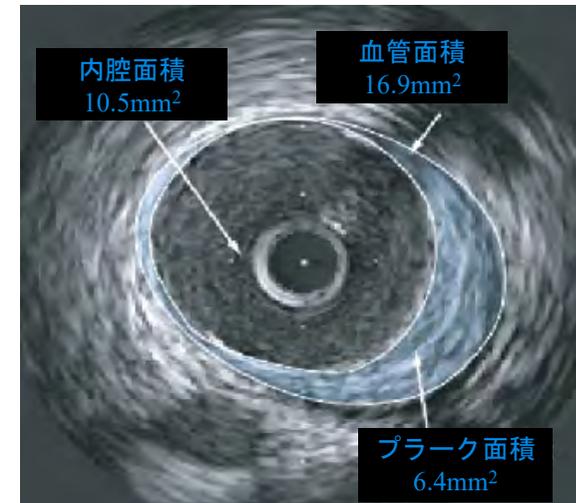
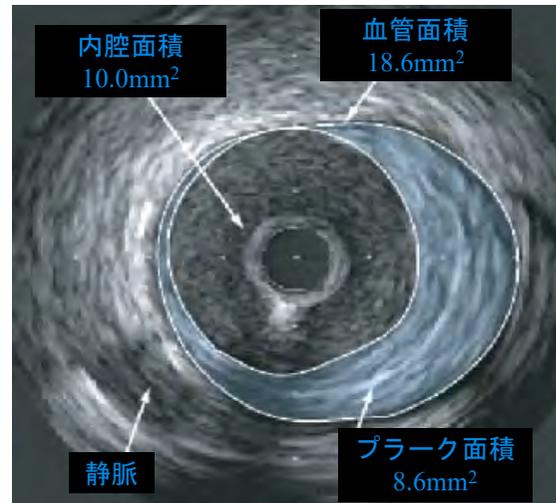
Contents

1. 冠動脈評価になぜ画像が必要か？
2. 生活習慣病患者のIVUS所見にみる特徴
3. 冠動脈画像からみる薬効評価

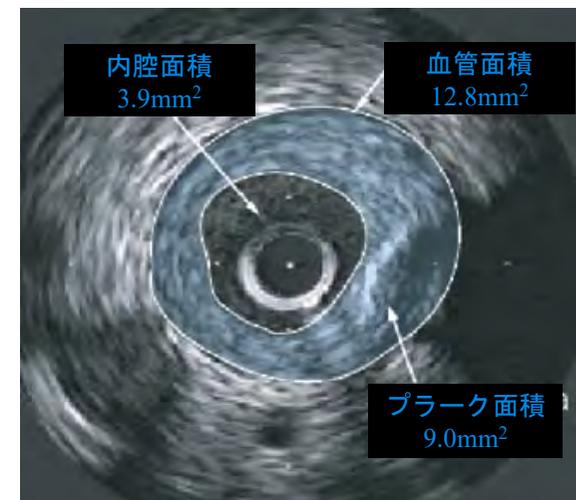
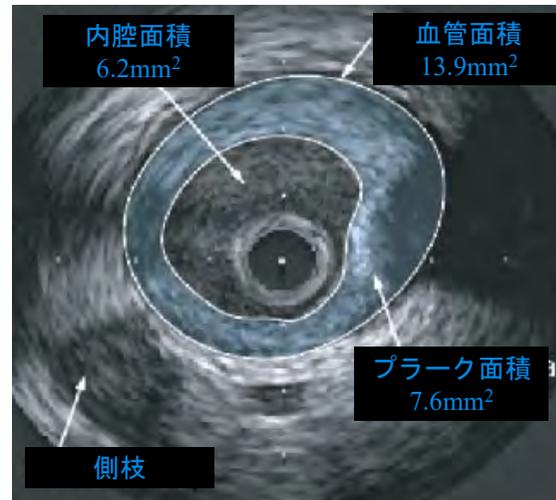
ESTABLISH : IVUS測定 の例

(Early Statin Treatment in patients with Acute coronary syndrome: demonstration of the Beneficial effect on atherosclerotic Lesions by serial volumetric Intravascular ultraSound analysis during Half a year after coronary event)

スタチン群

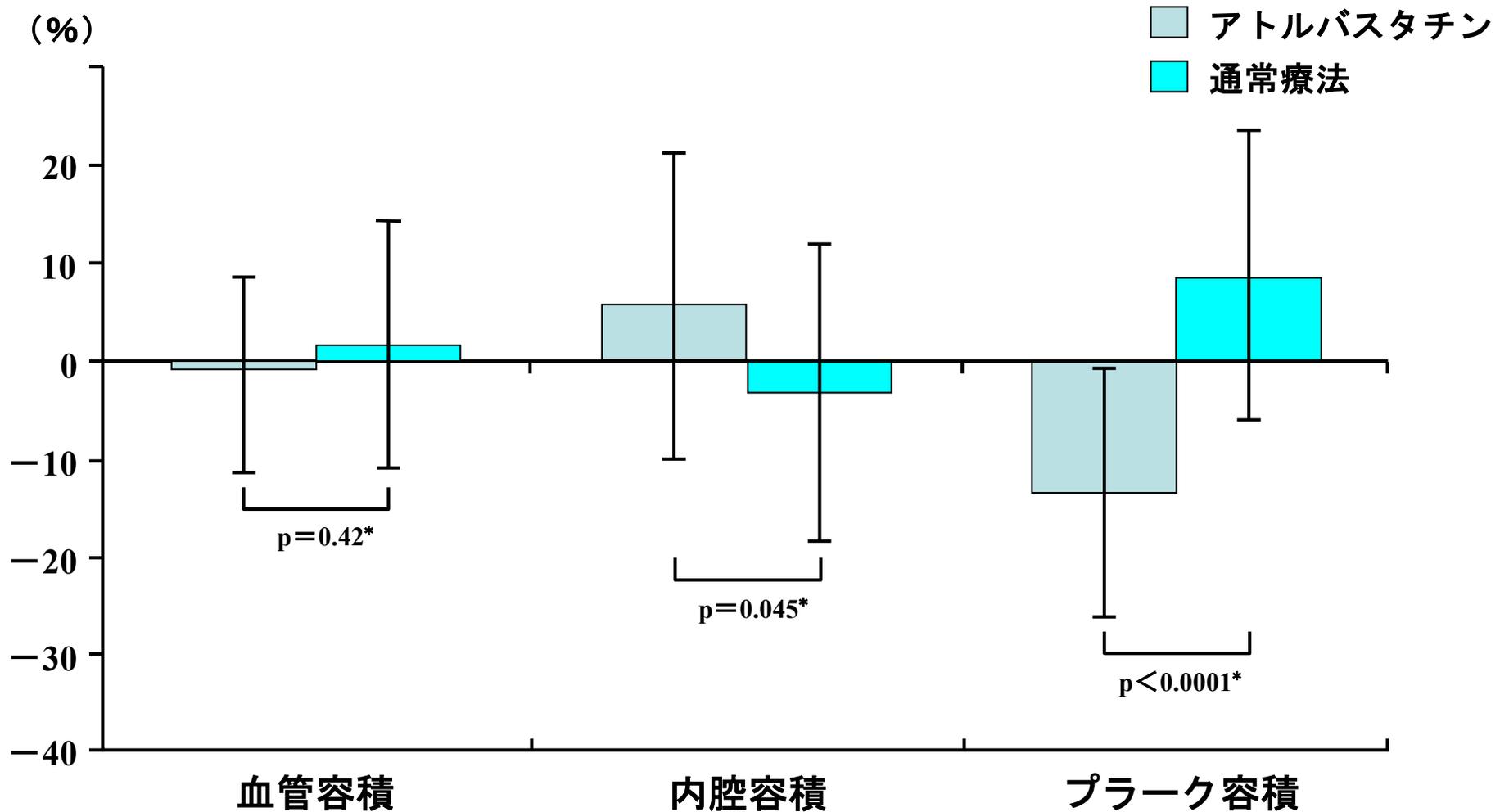


通常療法



ESTABLISH : IVUS測定結果

(Early Statin Treatment in patients with Acute coronary syndrome: demonstration of the Beneficial effect on atherosclerotic Lesions by serial volumetric Intravascular ultraSound analysis during Half a year after coronary event)

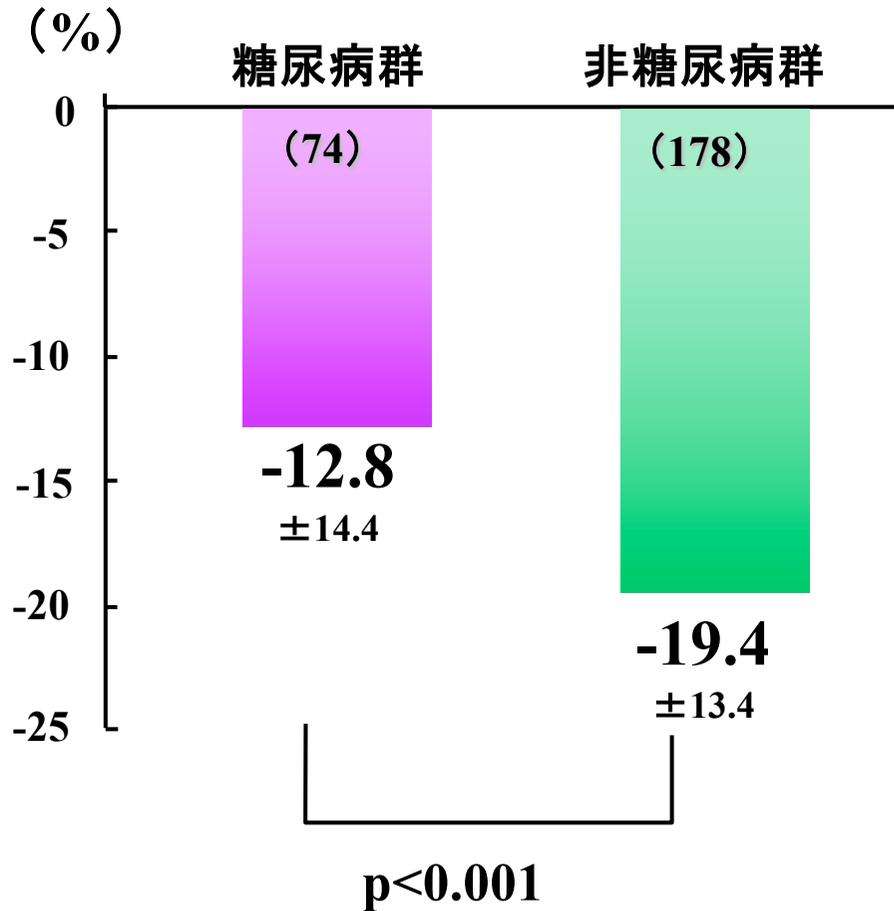


平均値±SD

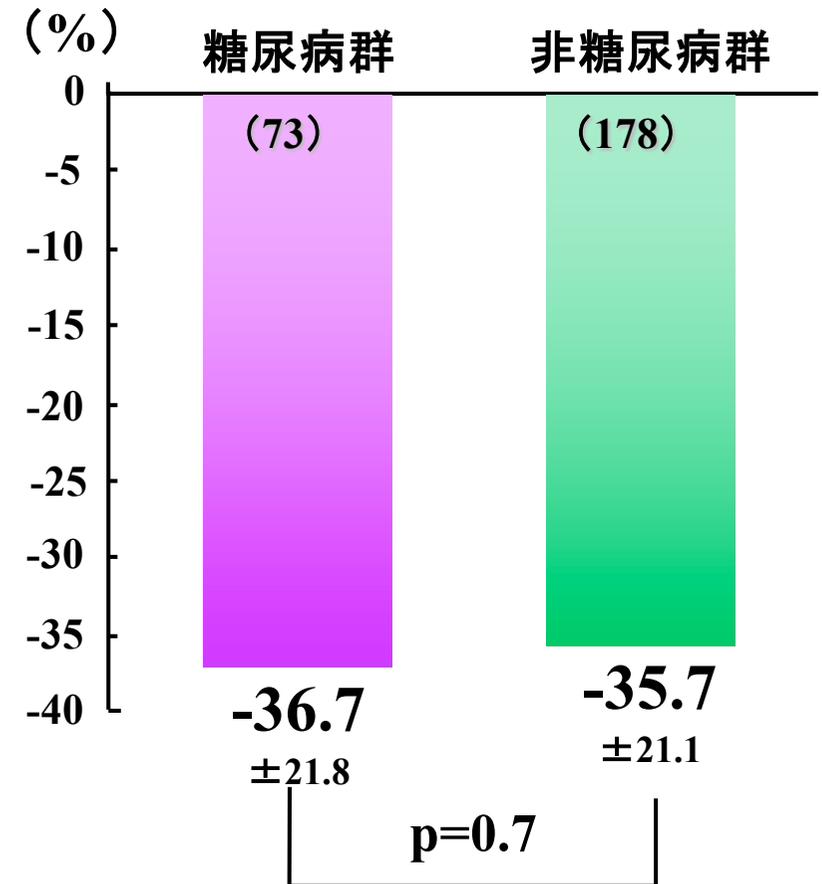
* unpaired Student's *t*-test あるいは Mann-Whitney rank-sum test

プラーク容積とLDL-Cの変化

プラーク容積変化率



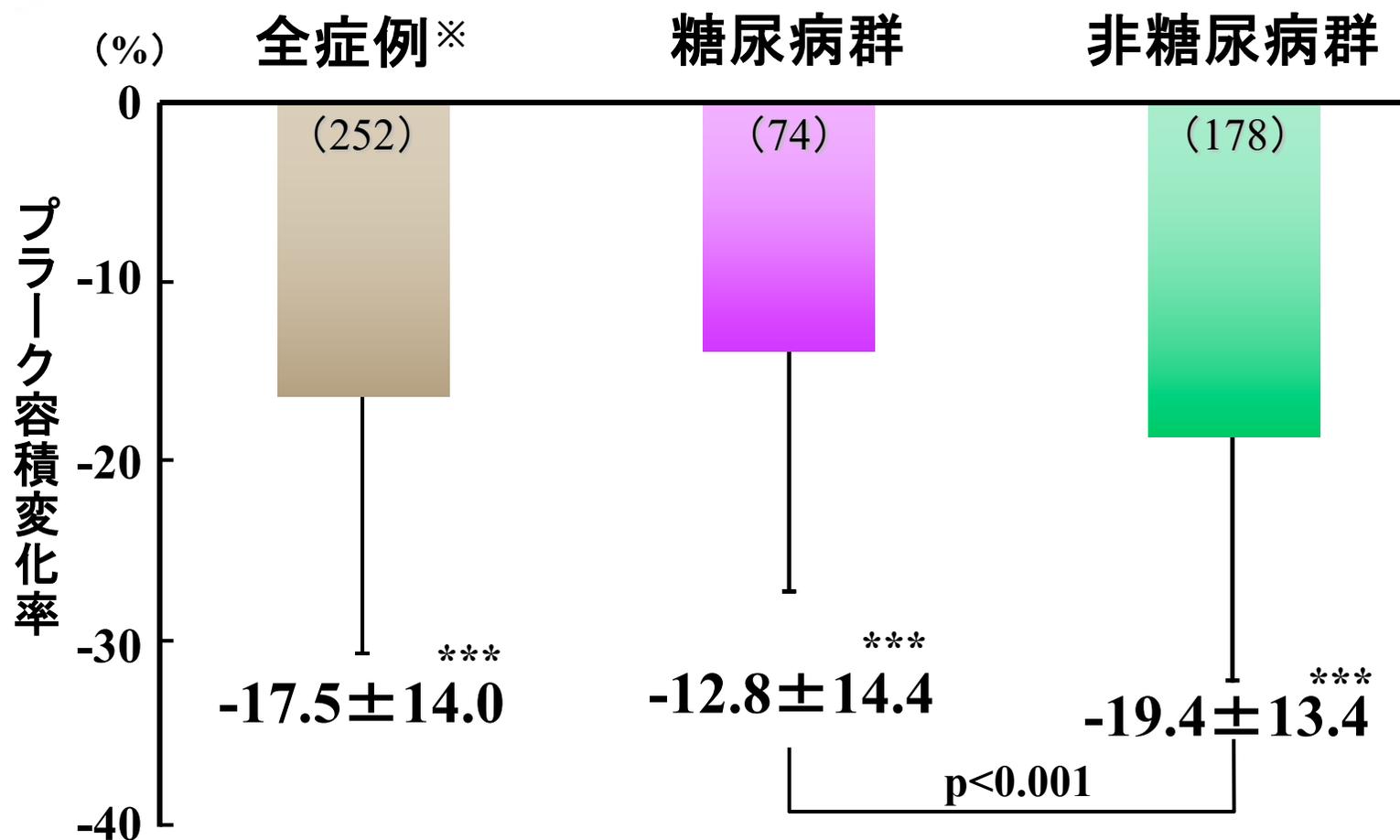
LDL-C変化率



【対象】高コレステロール血症合併ACS患者
【方法】ピタバスタチン4mg/日またはアトルバスタチン20mg/日を8~12カ月間投与

(): 症例数、Mean ± S.D.
群間比較: 二標本t検定

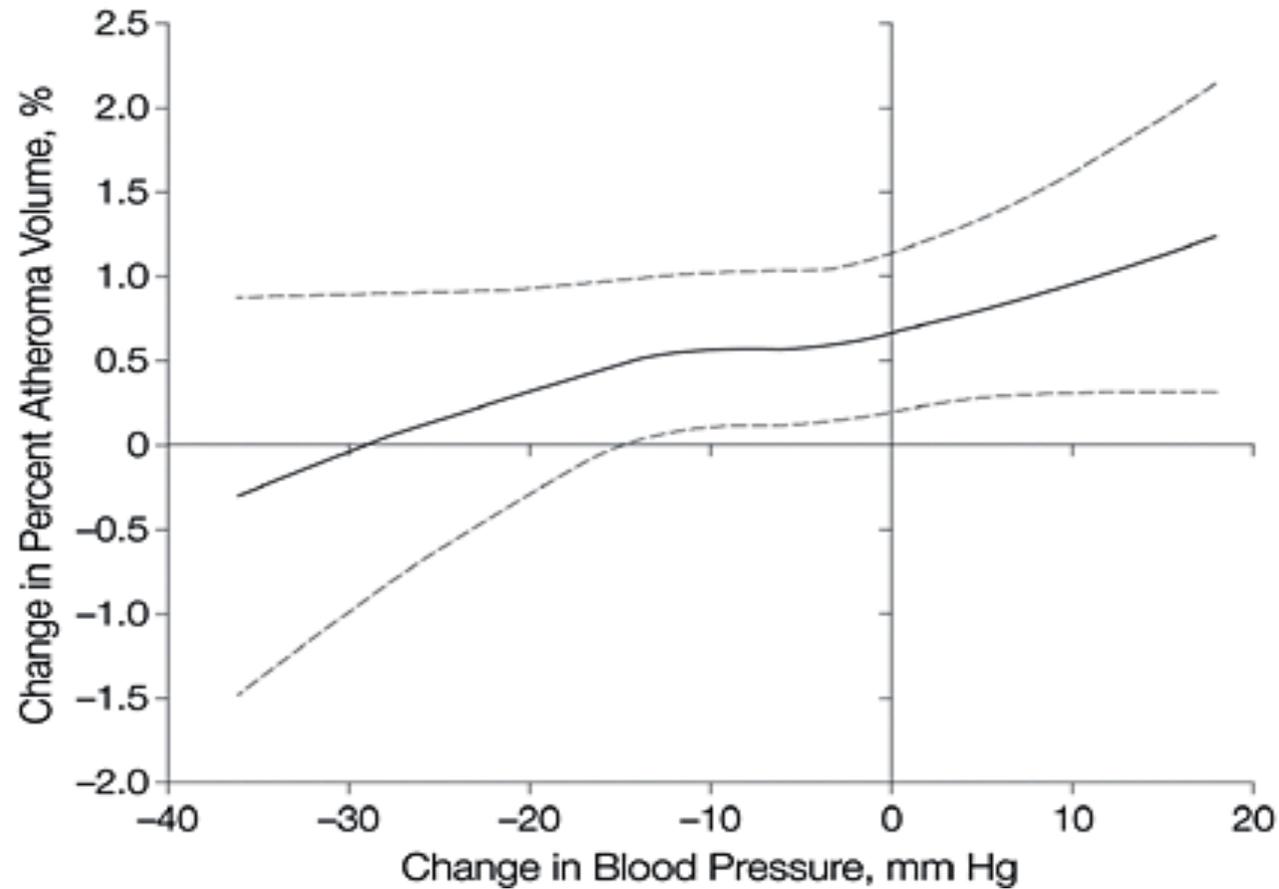
冠動脈プラーク容積の変化率



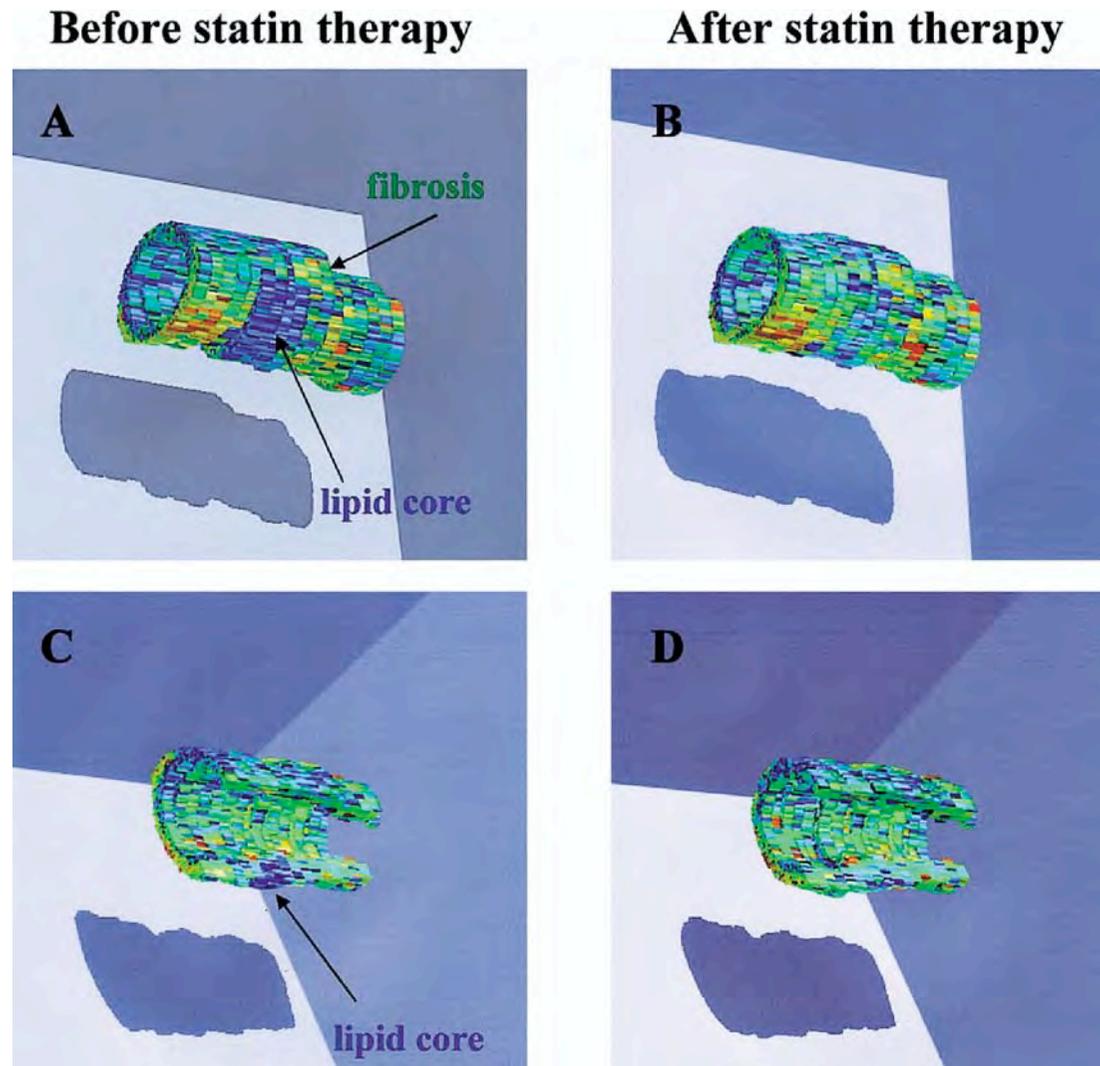
【対象】高コレステロール血症合併ACS患者

【方法】ピタバスタチン4mg/日またはアトルバスタチン20mg/日を無作為に割り付け、8~12ヵ月後にIVUSにより評価

LOWESS Plot of Change in Percent Atheroma Volume vs Change in Blood Pressure in the Combined Drug Treatment Groups



Color-coded maps of the coronary arterial plaques constructed by three-dimensional (3D) integrated backscatter intravascular ultrasound imaging at baseline and after statin therapy.



(A) At baseline, the plaque consisted of a large lipid core (**blue**), which is covered with a fibrous cap (**green**).

(B) After statin therapies, the lipid core (**blue**) decreased and the fibrous area (**green**) increased.

(C) Cut-out image of 3D color-coded map at baseline. There was a small lipid core (**blue**) in the center of the plaque.

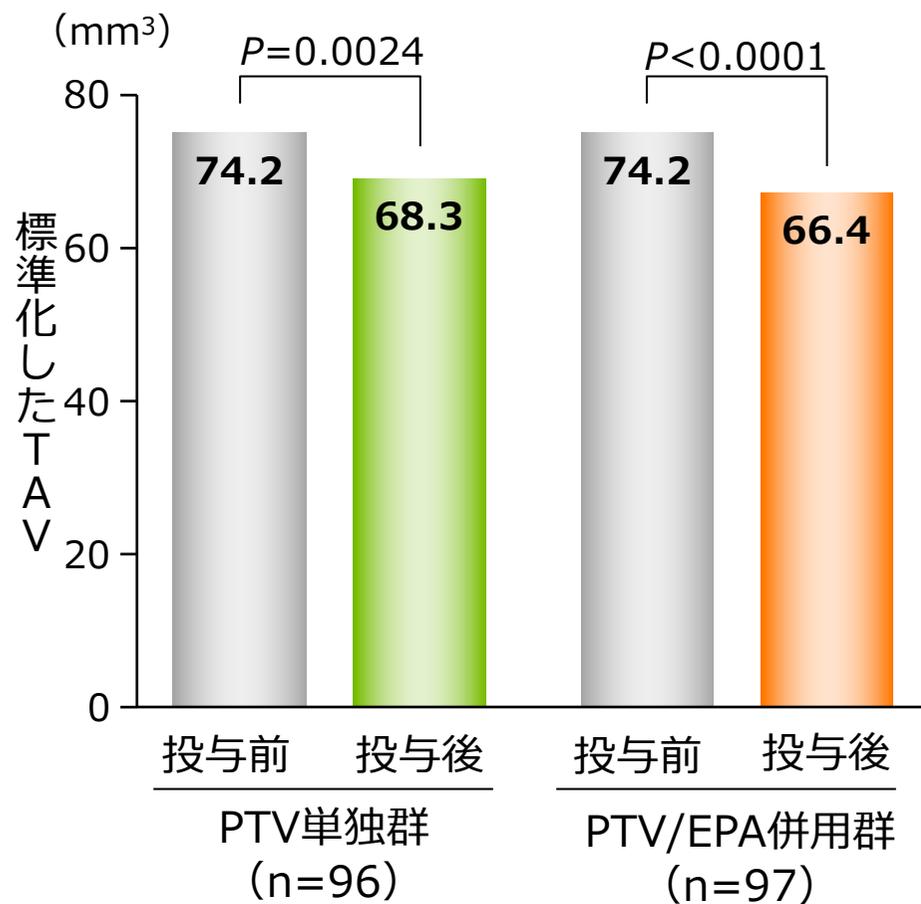
(D) Cut-out image of 3D color-coded map after statin therapy. Note the reduction in the lipid core.

Red = high signal lesion; **yellow** = mixed lesion.

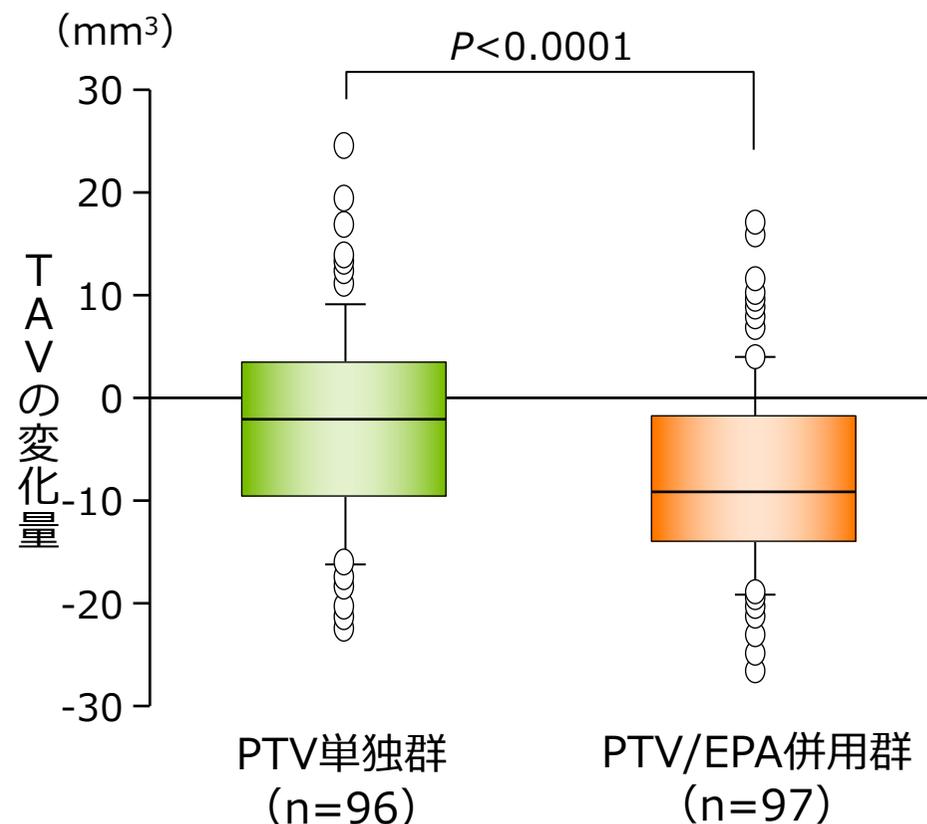
Kawasaki M, et al. JACC 2005,45(12). 1946-1953.

総プラーク体積 (TAV) への影響

TAVは両群において有意な低下を示したが、その変化量はPTV/EPA併用群で有意に大きかった。



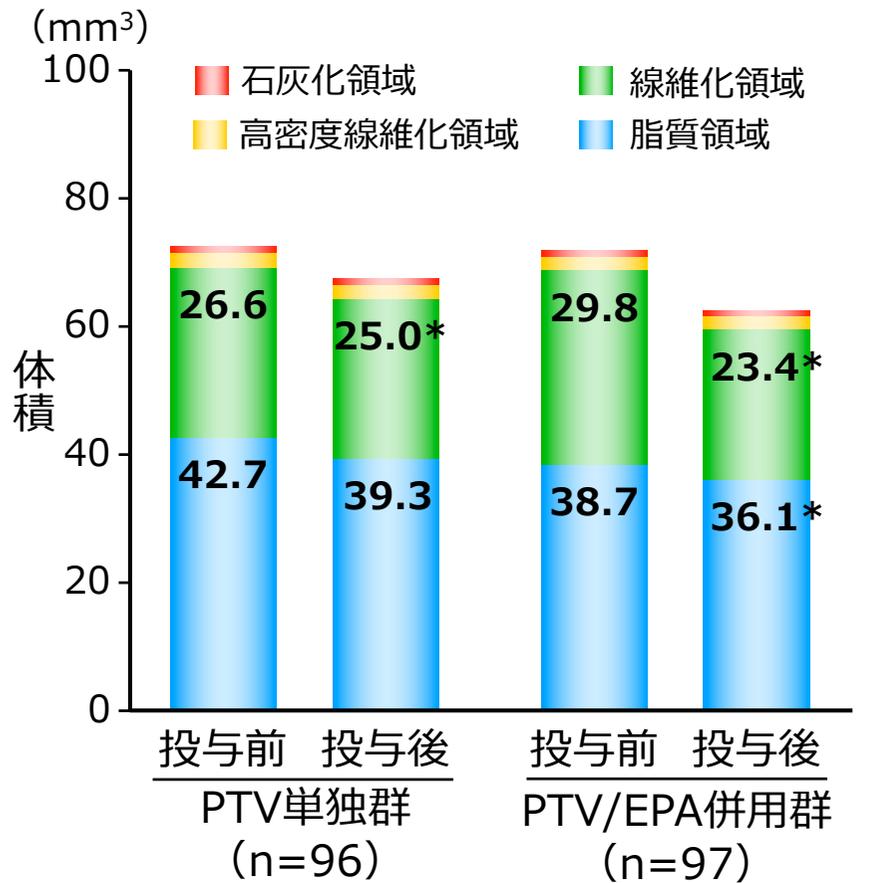
Wilcoxon signed-rank test



Median
Mann-Whitney U-test

プラーク組織性状の体積への影響

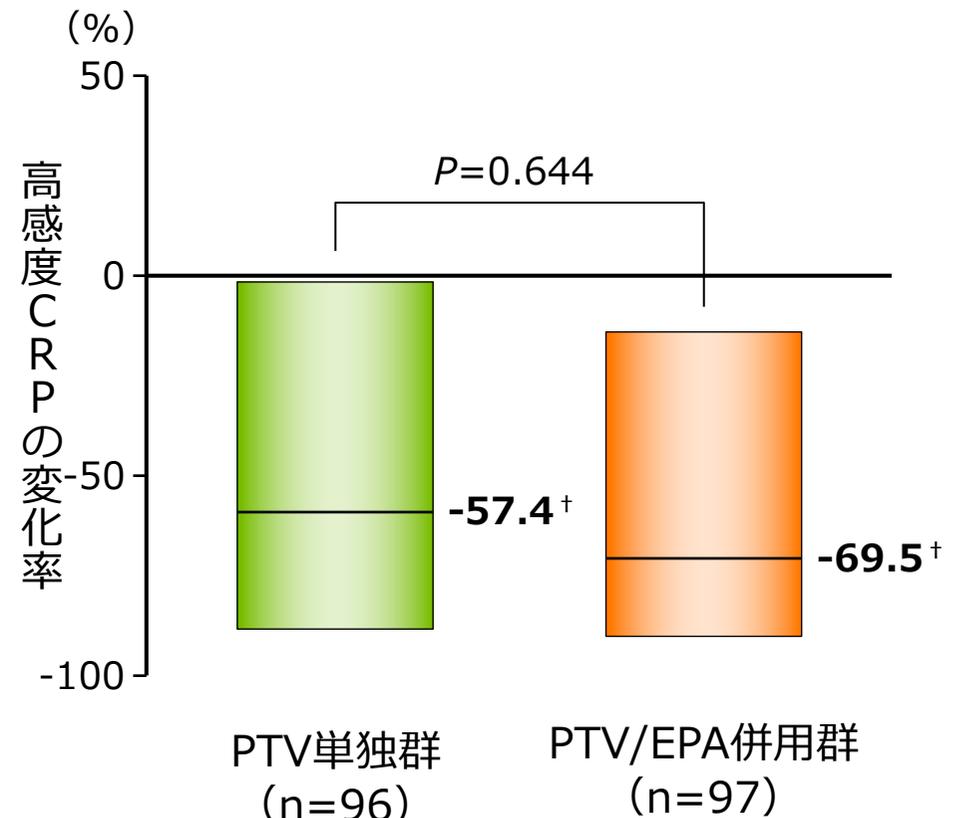
プラークの脂質領域は、PTV/EPA併用群で有意に減少していた。線維化領域は、両群ともに有意に減少していた。



Median
**p*<0.05 vs. 投与前 Wilcoxon signed-rank test

高感度CRPへ影響

高感度CRPは、両群ともに投与後有意に低下したが、両群間では有意な差が認められなかった。



[†]*p*<0.001 vs. 投与前
Wilcoxon signed-rank test

median (IQR)

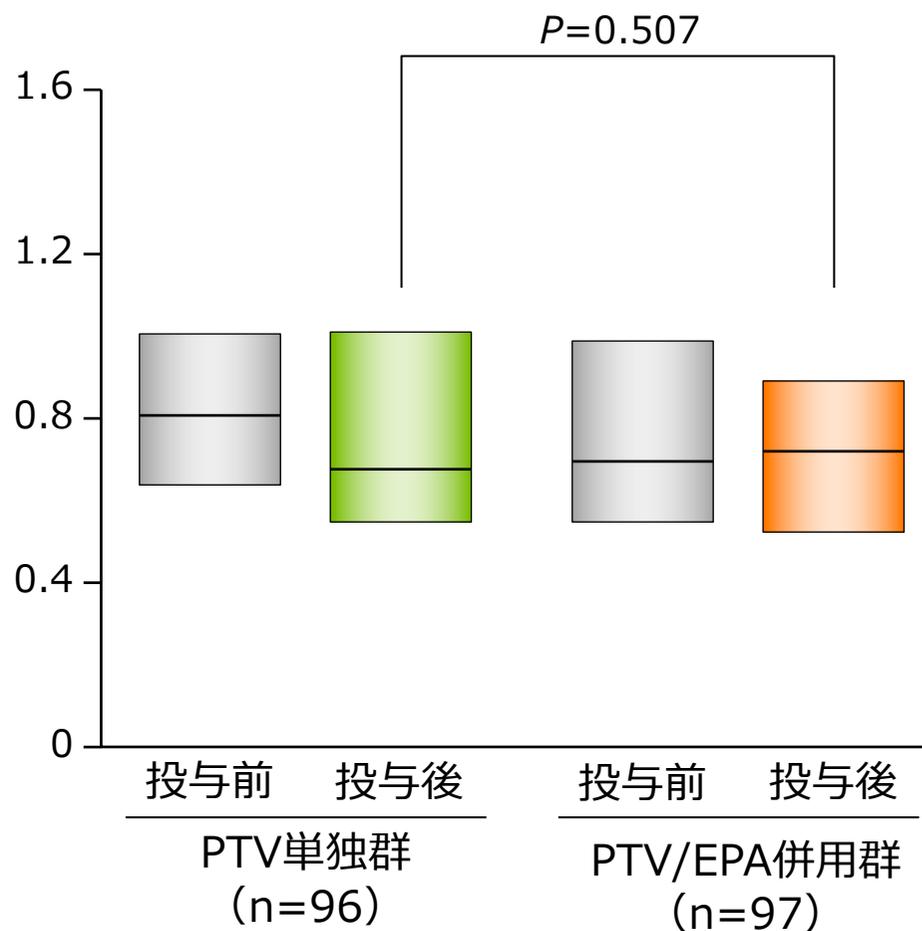
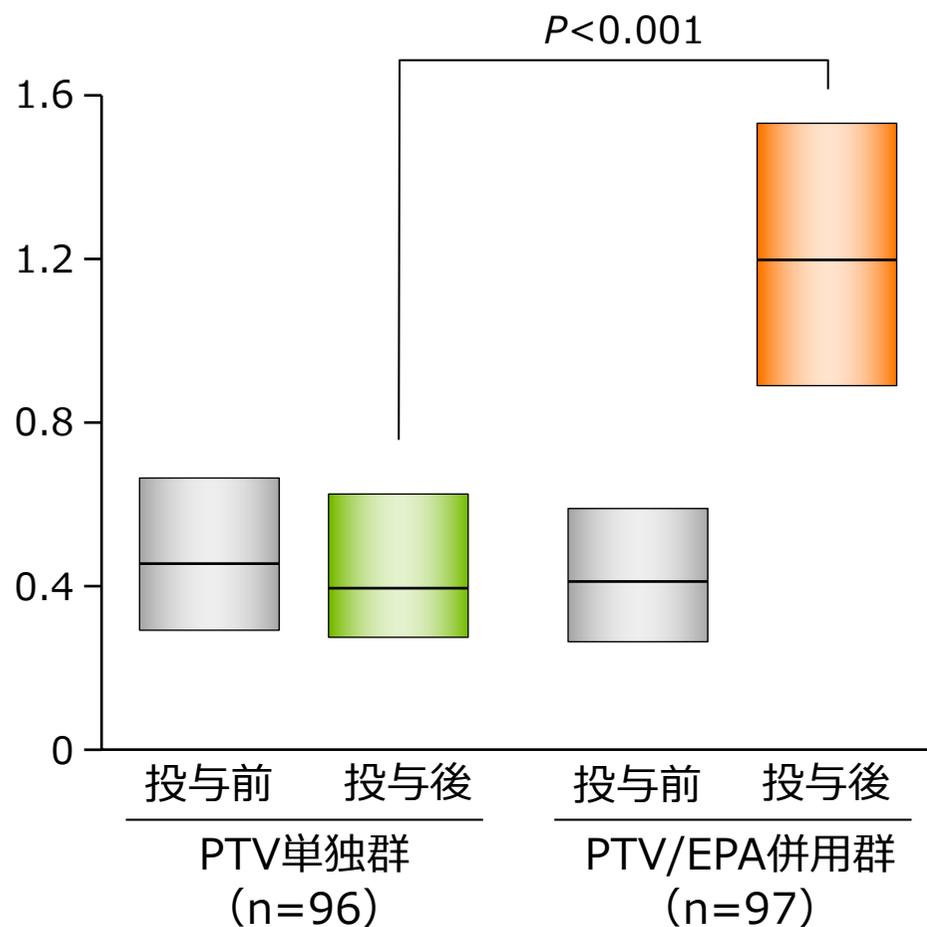
Mann-Whitney U-test

CHERRY STUDY EPA/AA比、DHA/AA比の変化

EPA/AA比は、PTV/EPA併用群で投与後に有意に高かった。

EPA/AA比

DHA/AA比



Median (IQR)
Mann-Whitney U-test

まとめ(1)

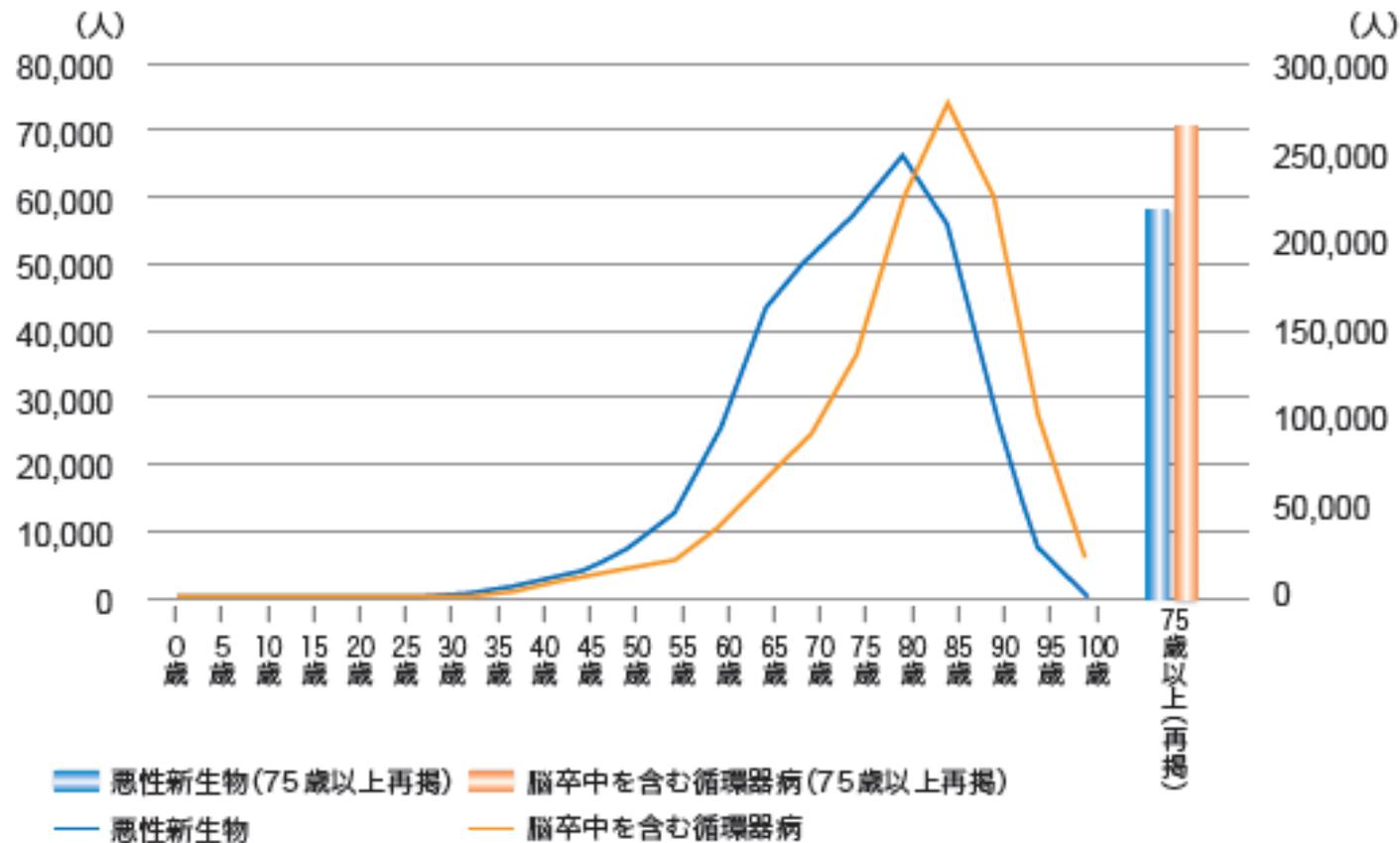
- ◆ 生活習慣病は、Lipid-richプラークと関連する。
- ◆ メタボリックシンドローム患者や、高インシュリン血症の患者における心血管イベント多発には、これらの結果が関与している可能性が示唆された。
- ◆ 腎障害患者で心血管イベントが多い可能性としてLipid-richプラークを多く持っていることが可能性として挙げられるとともに、腎障害患者でPCI直後の事故の多い原因としてそのようなプラークが多く、no reflow現象、slow flow現象が多い可能性があり得る。

まとめ(2)

- ◆ Lipid-richプラークは、その後の虚血イベント発生と関連する(Circ J. 2011;75(1):157-66.)。
- ◆ スタチン・EPA内服によりLipid-richプラークが減少する可能性がある。
- ◆ スタチン・EPAの追加投与は、PCI関連の周術期心筋梗塞(PMI)発症リスクを低減させる可能性がある。

脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画の必要性①

年齢階級別死因別死亡数(平成27年)



(出典) 平成27年人口動態調査

全年齢層では、脳卒中と循環器病による死亡数は、がんと比べやや少ないが、65歳以上の高齢者で比べるとほぼ同数であり、75歳以上の後期高齢者で比べると、がんを年間で2万人上回り、死亡原因の第1位である。



IVUS/OCT(OFDI)、それぞれの得意な組織・観察部位

「見やすさ」という点では、それぞれに得手・不得手が存在

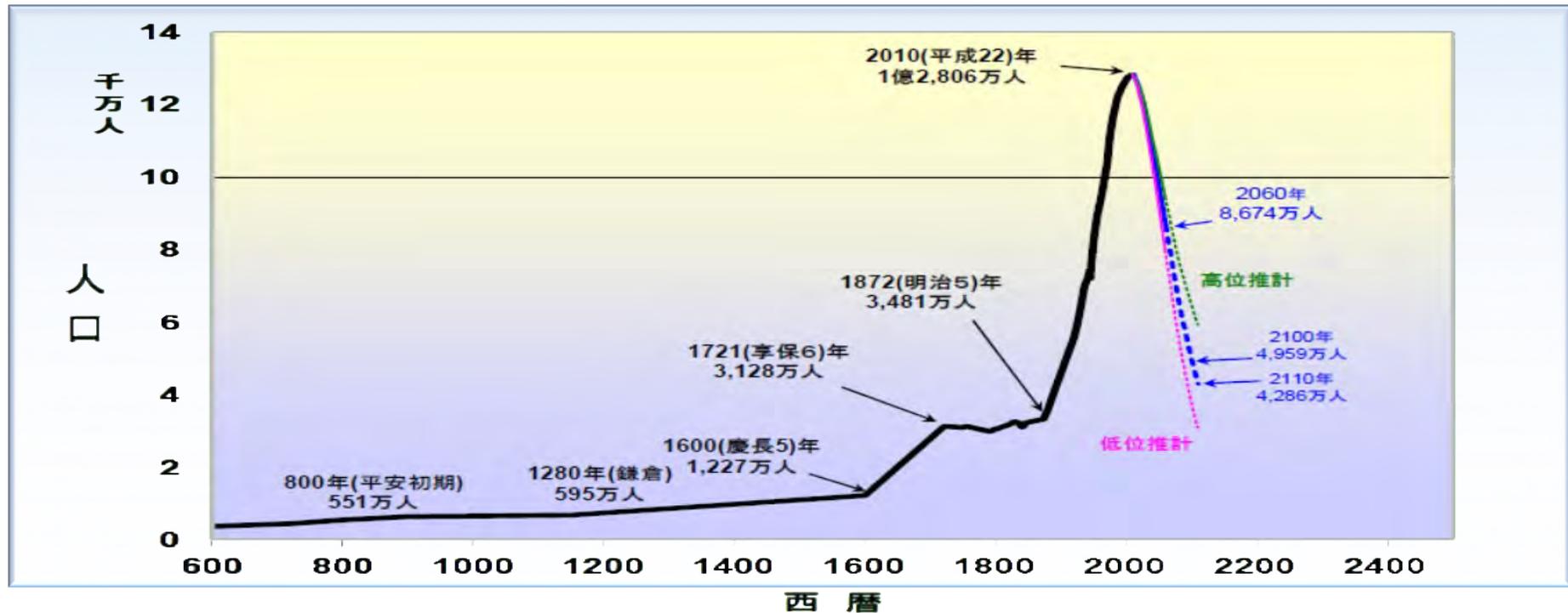
OCT(OFDI)

- ✓ 血栓(ACS吸引後)
- ✓ Mal-apposition
- ✓ 解離
- ✓ 石灰化
- ✓ ISR
- ✓ BVS

IVUS

- ✓ 大血管
- ✓ Diffuse
- ✓ LMT/RCA入口部
- ✓ LAD/CX 入口部(マーキング)

日本人口の歴史的推移



資料: 国立社会保障・人口問題研究所「人口統計資料集」(1846年までは鬼頭宏「人口から読む日本の歴史」、1847～1870年は森田優三「人口増加の分析」、1872～1919年は内閣統計局「明治五年以降我国の人口」、1920～2010年総務省統計局「国勢調査」[推計人口])2011～2110年国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口」(平成24年1月推計[死亡中位推計])。

提供: 国立社会保障・人口問題研究所 森田朗所長

Type 4a MI に対する ω 3PUFAs追加投与効果

