

Title	Plaque Gruel of Atheromatous Coronary Lesion May Contribute to the No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Coronary Syndrome
Author(s)	小谷, 順一
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46147
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	小谷 順一
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 19692 号
学位授与年月日	平成 17 年 4 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Plaque Gruel of Atheromatous Coronary Lesion May Contribute to the No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Coronary Syndrome (冠動脈内における動脈硬化性病変の粥腫は、急性冠症候群患者におけるノー・リフロー現象に寄与する)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 松田 暉 教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

[目的]

急性冠症候群（急性心筋梗塞・不安定狭心症）に対する直接的な経皮的冠血行再建（PCI）は、今日、急性期治療として広く施行されている。これは PCI 治療が、発症後の心事故に影響を与える因子、すなわち病変部位の十分な開大と冠状動脈造影上のより早い冠血流速が高頻度で得られることによる。近年では、冠動脈ステントの臨床応用によって急性期開存は更に向上している。しかしながら、病変部の確実な開大が得られたにも関わらず、冠血流速の完全な改善は達成されていないのが現状である。この不完全な再灌流は、ノー・リフロー（no-reflow）と呼ばれ、強い予後不良因子である。動物実験における検討では、この現象は薬剤によって改善する報告も存在するが、ヒトにおいてはその効果は薄く原因そのものも明らかにされていない。本研究の目的は、実際の臨床において PCI 時に生じる no-reflow の原因を明らかにすることである。

[対象と方法]

2000 年 5 月 1 日から 2001 年 3 月 31 日までの急性冠症候群連続 48 例 51 病変のうち、血栓吸引用カテーテルの通過が可能であった 46 例（ST 上昇型の急性心筋梗塞 41 例、不安定狭心症 5 例）を対象とした。治療手技は、機械的な拡張（PCI）に先行して初回の血栓吸引を施行し、続いて PCI（ステント留置後も含む）を施行した。2 回目以降は、回収ボトルを交換し PCI 後の責任冠動脈に対して同様の吸引を行った。回収された血栓及び血液は、病理学的および血液学的に解析しそれぞれ PCI 前後の検体を no-reflow を認めた症例とそうでない症例とにおいて比較検討を行った。No-reflow の定義はバルーンもしくはステントによる病変部開大により、TIMI 分類における血流段階が 1 以上後退したものと定義した。

[結果]

No-reflow 症例の頻度と臨床的特徴

本検討では 9 例（19.1%）の no-reflow を認めた。3 例は、血栓吸引後の初回拡張直後に、4 例は 2 回の拡張の後、そして 2 例は 3 回目の拡張を施行後に no-reflow を認めた。8 例が ST 上昇型の急性心筋梗塞症例であった。冠危険

因子、年齢、性別、治療内容（ステントの使用頻度）および責任血管枝については no-reflow 群とそうでない症例において差を認めなかった。

梗塞責任血管から回収された検体の検討

PCI 前に回収した検体は、肉眼的に 47 例中 40 例（85.1%）で観察可能であった。顕微鏡学的な観察では、37.5% が血栓であり、血栓と粥腫の混合物は 35.0%、粥腫は 27.5% であった。一方 PCI 後に回収されたものは、肉眼的に 12 例（25.5%）で観察でき、血栓はわずか 8.3%、血栓と粥腫の混合物は 41.7% で、粥腫は 50.0% であった。No-reflow を呈した症例とそうでなかった症例を比較したところ、PCI 前に回収された検体ではその内容物に差を認めなかったが、PCI 後の検体を比較すると明らかに粥腫内容物の増多がみられた（ $P < 0.0001$ ）。さらに no-reflow 症例では、血小板とフィブリンの複合体、マクロファージやコレステロールの結晶といった粥腫内容物が多数認められた。また、これらの no-reflow は PCI 後の冠動脈内吸引によって、7 病変が TIMI 分類のグレード 3（正常の血流状態）までの血流改善を得た。

[総括]

PCI 前に施行した血栓吸引により一旦冠血流の再開が得られたにも関わらず、多くの症例が機械的な拡張によって no-reflow となったことから、病態の主因は病変部位における残存狭窄（主に血栓塊）ではなく、より遠位側に原因を有するものではないかと推測された。また no-reflow 症例とそうでない症例の比較では、PCI 前の吸引検体や臨床上的特徴には差がないにもかかわらず、PCI 後の検体の比較において no-reflow を生じた症例では血栓ではなく、粥腫内容物そのものが回収され、これは明らかに PCI 前のもとは異なることや、吸引により多くの症例が no-reflow からの離脱しえたことを考慮すると、機械的な再灌流療法後に見られる no-reflow 現象は、病変拡張時の冠状動脈病変の破砕による粥腫内容物の飛散によって生じている可能性がある。粥腫内容物には、血液凝固の外因系を活性化させる組織因子やセロトニンなどの血管作動物質も多く含まれ、また粥腫内容物自身による微小循環の塞栓症とそれに引きつづく血流低下、同部位での二次的な血栓形成が no-reflow の病態そのものであると考えられる。このため、直接的な吸引療法はある程度効果ある治療法であったと考えられる。このような病変に対する治療時には、粥腫そのものの飛散を防止すべく、どのような病変が no-reflow をきたしやすいのかを術前に知ることが今後の課題である。また、そのような no-reflow をきたしやすい病変には塞栓防止機器を積極的に用いた加療が望まれる。

論文審査の結果の要旨

急性冠症候群（ACS）は、急性心筋梗塞を含む動脈硬化を基盤とした冠状動脈内血栓によって惹起される急性心筋虚血の総称であり、近年の冠血管形成術（PCI）の進歩によって本疾患の救命率は飛躍的に向上している。しかし、再疎通後に見られる no-reflow の出現は予後改善の大きな限界になっている。本研究は、no-reflow が ACS に対する PCI 治療により惹起されうることを明らかにしたものであり、さらに血栓吸引により no-reflow の原因となっている塞栓子を解明した。その結果、no-reflow の原因となる塞栓子は病変部に存在する血栓自身ではなく粥腫内容物であることが明らかになった。このことから、臨床における no-reflow は機械的な再灌流療法による残存粥腫の飛散による微小循環の塞栓症とそれに引きつづく血流低下、同部位での二次的な血栓形成であることが結論づけられた。

本論文は、no-reflow の成因を解明したことにより、今後予防措置の必要性や治療の可能性を示した点で臨床的意義は大きく、博士に値すると考えられる。