

論文内容の要旨

|            |                            |    |      |
|------------|----------------------------|----|------|
| 氏名         | おおえ けんたろう<br>大江 健太郎        |    |      |
| 学位の種類      | 博士(医学)                     |    |      |
| 学位記番号      | 医第989号                     |    |      |
| 学位授与の日付    | 平成21年3月21日                 |    |      |
| 学位授与の要件    | 学位規程第4条第1項該当               |    |      |
| 学位論文題目     | 光干渉断層計による冠動脈内血栓性状識別についての検討 |    |      |
| 論文審査委員(主査) | 教授                         | 宮崎 | 俊一   |
|            | (副主査)                      | 教授 | 金政健  |
|            | (副主査)                      | 教授 | 村上卓道 |

【目的】

光干渉断層計(optical coherence tomography:OCT)による冠動脈内血栓性状識別について検討すること。

【方法】

急性冠症候群患者50例から得られた冠動脈内吸引物、計200標本を対象とし、病理診断を基準として、白色血栓、赤色血栓、黄色血栓に分類した。白色血栓は血小板とフィブリンで構成され、赤色血栓は赤血球で構成されるものとした。また、黄色血栓に相当する脂質内容物を含有した血栓は、破綻した脂質性プラークのプラーク成分が吸引されたものとし、病理組織学上はマクロファージや泡沫細胞、コレステロール結晶、微小石灰化、細胞外マトリックスで構成されるものとした。標本を診断基準作成用セット(n=30)と血栓性状識別能判定用セット(n=170)に分け、診断基準作成用セットから、OCT像と病理像のそれぞれを対比し、光学的特性の血栓別特徴を視覚的に検討して各血栓のOCT診断基準を作成した。血栓性状識別能判定用セットに、作成したOCT診断基準を適用し、OCTの血栓性状識別能を前向きに求めた。

【結果】

OCT診断基準作成用セットから白色血栓、赤色血栓、黄色血栓のそれぞれに特徴的なOCT像の特徴を考案した。白色血栓はシグナル減衰特性の乏しい内部が比較的均一な高シグナルセグメント、赤色血栓は減衰特性が強く、内部が不均一な低シグナルセグメント、黄色血栓は減衰特性が中等度で徐々にシグナルが減衰するシグナルセグメントを有し、内部に高シグナル粒状～線状影を伴うものとした。血栓性状識別能判定用セットに、考案したOCT診断基準を適用し、病理組織学的に確認された血栓性状と比較し、OCTの血栓識別の感度・特異度を求めた。各血栓に対する感度・特異度は、白色血栓:83%・98%、赤色血栓:95%・93%、黄色血栓:97%・94%(全体一致率 $\kappa=0.84$ )であった。

【考察】

本検討でOCTによる冠動脈内血栓性状識別能がはじめて明らかとなった。また、本研究で考案した血栓性状識別に関するOCTの診断基準を用いることによって、OCTは高い血栓性状識別能を示した。一方、病理診断とOCT診断が一致しない標本もみられた。その一因として、本検討では臨床で得られた冠動脈内吸引物を検体として用いているため、純粋な赤色血栓は少なく、混合血栓であっても占有率から赤色、白色、黄色血栓のうちいずれかの診断をした。このため、血栓成分を判断する閾値の差異が生じ、OCT診断に不一致例が生じた可能性がある。また、赤色血栓や黄色血栓の偽陽性例では、それぞれ表層の赤血球成分や脂質内容物が存在し、その背側にある優勢な他成分をその表層成分のシグナル減衰特性のため秘匿してしまった結果、誤診断した可能性もある。

【結論】

本研究で考案した血栓性状識別に関するOCTの診断基準を用いることによって、OCTは高い血栓性状識別能を示した。

論文審査結果の要旨

2008年より光干渉断層計(optical coherence tomography; OCT)は保険適応となり、今後は冠動脈内病変の理解が深まることが期待されるが、現時点では動物実験も含めて基礎的検討は少なく、血栓に対するOCT画像の指標は少ない。そこで本研究の目的はOCTによる冠動脈内血栓性状識別について検討することである。

対象と方法

対象は近畿大学医学部循環器内科に入院し、2005年4月から2008年4月までに急性冠症候群(ACS)の診断で血栓吸引療法を施行した患者50症例から得られた冠動脈内吸引物を対象とした。

急性冠症候群患者50例に対して、冠動脈造影検査を行い血栓吸引カテーテルを用いて血栓を吸引し採取した。血栓吸引後、すべての患者に経皮的冠動脈インターベンションを施行し終了した。吸引された冠動脈内容物は速やかにリン酸緩衝液に移し保存し、血栓吸引療法施行終了後24時間以内にOCTによる摘出血栓の観察をin vitroで行った。OCTによる観察終了後、ホルマリン緩衝液で固定し、HE(ヘマトキシリン・エオシン)染色・PTAH(リンタングテン酸ヘマトキシリン)染色・CD68(抗ヒトマクロファージ・マウスモノクローナル抗体)免疫染色を行った。得られた冠動脈内吸引物217標本のうち、病理作製できなかった17例を除いた計200標本を対象とした。

次に病理診断を基準として、白色血栓、赤色血栓、黄色血栓に分類した。白色血栓は血小板とフィブリンで構成され、赤色血栓は赤血球で構成されるものとした。また、黄色血栓に相当する脂質内容物を含有した血栓は、破綻した脂質性プラークのプラーク成分が吸引されたものとし、病理組織学上はマクロファージや泡沫細胞、コレステロール結晶、微小石灰化、細胞外マトリックスで構成されるものとした。標本を診断基準作成用セット(n=30)と血栓性状識別能判定用セット(n=170)に分け、診断基準作成用セットから、OCT像と病理像のそれぞれを対比し、光学的特性の血栓別特徴を視覚的に検討して各血栓のOCT診断基準を作成した。血栓性状識別能判定用セットに、作成したOCT診断基準を適用し、OCT

|           |                |                              |
|-----------|----------------|------------------------------|
| 博士論文の印刷公表 | 公表年月日          | 出版物の種類及び名称                   |
|           | 平成21年6月 日 公表予定 | 出版物名<br>近畿大学医学雑誌<br>第34巻 第2号 |
|           | 公表内容           | 平成21年6月 日 発行予定               |
|           | 全文             |                              |

の血栓性状識別能を前向きに求めた。

OCT 診断は、血栓性状識別能判定用セットの OCT 像を病理組織学的診断結果を伏せられた独立した OCT 検査者 2 名に割り当て、一検体につき白色血栓・赤色血栓・黄色血栓のうちのいずれか一つの診断を求めるよう促した。両者の診断結果が異なった場合は、両者が協議し統一した診断結果を出し、OCT 診断とした。病理診断は、OCT の診断結果を伏せられた一名の病理検査者に対して、血栓性状識別能判定用セットの病理像を割り当て、一検体につき白色血栓、赤色血栓、黄色血栓のうちのいずれか一つの診断を求め、病理診断とした。

冠動脈内吸引物である血栓の病理診断を基準とし、OCT 診断基準から求めた血栓に対する感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率をもとめた。

#### 結果

患者背景として、内訳は男性 42 例、女性 8 例、平均年齢  $66.8 \pm 9.8$  歳であった。急性心筋梗塞 45 例(発症から血栓吸引まで  $27.0 \pm 53.9$  時間)、不安定狭心症 5 例であった。全ての患者は血栓吸引療法に引き続きステント留置術、もしくはバルーン形成術のいずれか、もしくは両方の PCI が施行された。OCT 診断基準作成用セットから白色血栓、赤色血栓、黄色血栓のそれぞれに特徴的な OCT 像の特徴を考案した。白色血栓はシグナル減衰特性の乏しい内部が比較的均一な高シグナルセグメント、赤色血栓は減衰特性が強く、内部が不均一な低シグナルセグメント、黄色血栓は減衰特性が中等度で徐々にシグナルが減衰するシグナルセグメントを有し、内部に高シグナル粒状～線状影を伴うものとした。血栓性状識別能判定用セットに、考案した OCT 診断基準を適用し、病理組織学的に確認された血栓性状と比較し、OCT の血栓識別の感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率を求めた。各血栓に対する感度・特異度は、白色血栓：83%・98%，赤色血栓：95%・93%，黄色血栓：97%・94%，陽性的中率・陰性的中率は、白色血栓：97%・87%，赤色血栓：90%・97%，黄色血栓：78%・99%であった。

#### 考察

本検討で OCT による冠動脈内血栓性状識別能がはじめて明らかとなった。また、本研究で考案した血栓性状識別に関する OCT の診断基準を用いることによって、OCT は高い血栓性状識別能を示した。一方、病理診断と OCT 診断が一致しない標本もみられた。その一因として、本検討では臨床で得られた冠動脈内吸引物を検体として用いているため、純粋な赤色血栓は少なく、混合血栓であっても占有率から赤色、白色、黄色血栓のうちいずれかの診断をした。このため、血栓成分を判断する閾値の差異が生じ、OCT 診断に不一致例が生じた可能性がある。また、赤色血栓や黄色血栓の偽陽性例では、それぞれ表層の赤血球成分や脂質内容物が存在し、その背側にある優勢な他成分をその表層成分のシグナル減衰特性のため秘匿してしまった結果、誤診断した可能性もある。

#### 結論

本研究で考案した血栓性状識別に関する OCT の診断基準を用いることによって、OCT は高い血栓性状識別能を示した。

本論文は急性冠症候群症例の冠動脈内吸引物を資料として OCT の血栓診断能を調べた研究である。これにより OCT によって赤色血栓、白色血栓、黄色血栓、の鑑別診断が可能であることが示された。これまでにヒトの病理組織と比較した研究はなく極めて貴重なデータであり、学位授与に値する論文である。