

急性心筋梗塞の患者における亜急性期のステント内
血栓の欠如と将来の大出血の関連性についての調査

(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系循環器内科学専攻

大角 彰仁

修了年 2023 年

指導教員 依田 俊一

【略語】

AMI = acute myocardial infarction；急性心筋梗塞

BMI = body mass index；体格指数

CAG = coronary artery angiography；冠動脈造影検査

CAS = coronary angiography；冠動脈内視鏡

CI = confidence interval；信頼区間

DAPT = dual antiplatelet therapy；抗血小板薬二剤併用療法

DES = drug-eluting stent；薬剤溶出性ステント

EES = everolimus-eluting stent；エベロリムス溶出性ステント

HR = hazard ratio；ハザード比

IVUS = Intravascular ultrasound；血管内超音波

LMT = left Main Trunk；左冠動脈主幹部

LAD = left Anterior Descending Coronary Artery；左冠動脈前下行枝

LCX = left circumflex artery；左冠動脈回旋枝

LDL = low density lipoprotein；低密度リポタンパク質

MACE = major adverse cardiovascular events；主要心血管イベント

NSTEMI = non-ST-elevation myocardial infarction；非 ST 上昇型心筋梗塞

RCA = right coronary artery；右冠動脈

PCI = percutaneous coronary intervention；経皮的冠動脈インターベンション

SAPT = single antiplatelet therapy；抗血小板薬単剤療法

STEMI = ST-elevation myocardial infarction；ST 上昇型心筋梗塞

TLR = target lesion revascularization；標的病変血行再建術

【序論】

近年の疫学調査によると、過去 30 年間で日本の ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）の患者数は 4 倍に増加している[1]。急性心筋梗塞（AMI）患者の 30 日院内死亡率は約 7%~9% であると報告され、STEMI 患者の予後は依然として不良である[2]。死因の一つに、AMI 後急性期にステント内に血栓が生じ閉塞するステント血栓症が知られており、また長期間の予後においてもステント内再狭窄に関連していることから、STEMI 患者の予後の悪化を防ぐためには適切な抗血小板薬の使用が不可欠である[3]。しかしながら、抗血小板薬は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）後の遠隔期に出血イベントを増加させ、時に致命的となることから、抗血小板薬の長期使用は患者の予後を悪化させるという負の側面も存在する[4]。したがって、PCI 施行患者における抗血小板療法は、出血イベントと塞栓イベント

のリスク/ベネフィットを考慮しながら、投与期間を最適化する必要がある。AMI の PCI 後のステント内血栓症を予防するため、まず抗血小板薬二剤併用療法 (DAPT) を投与開始することがガイドライン上 class I で推奨されている。また、その後の DAPT 期間は、従来は 1 年以上とされ、DAPT から抗血小板剤単剤療法 (SAPT) への変更が行われていた。しかしながら、2009 年以降に開発された第 2 ・第 3 世代の薬剤溶出型ステント (DES) では、ステント血栓症の発生率を低下させることが明らかとなり、AMI 患者の PCI 後の DAPT 期間は 3~12 カ月に短縮された[5]。近年、本邦で行われた STOPDAPT2 試験では、エベロリムス溶出型ステント (EES) を留置した安定狭心症または AMI 患者を、従来の 12 か月の DAPT 期間と 1 か月の超短期間 DAPT の 2 群間に無作為に割り付けが行われた[6]。一次エンドポイントである 1 年の心血管死、心筋梗塞、脳卒中、ステント内血栓、大出血、小出血の複合イベントは、1 か月 DAPT 群で 2.35%、12 ヶ月 DAPT 群で 3.70% 発生し、超短期間 DAPT に非劣勢、優越性が見られた(ハザード比 0.64、95%信頼区間(CI) 0.42~0.98)。この結果は大出血イベント発現率が超短期間 DAPT 群で低値であったことに起因しており、ステント内血栓症や心血管イベントの発生率には差を認めなかった。しかし、一部の患者は血栓症のリスクが高く、短期間の DAPT がステント血栓症につながったことも後のサブ解析で判明した[7]。この結果から、近年、DAPT によるステント内血栓予防効果よりも出血リスク増加が問題視されており、DAPT 期間をさらに短縮する試みが多くの大規模臨床試験で検証されている。

これらの血栓症のリスク因子に関しては様々な血管内イメージングデバイスを用いた研究が行われてきた。その中のデバイスの一つである冠動脈内視鏡検査 (CAS) では、冠動脈内の粥腫 (プラーク) の色調や冠動脈内の血栓やステントに付着した血栓の観察が可能である。プラークの黄色度が高いほど脂質が豊富であると考えられており、更にそのプラークが破裂することにより血栓が生じると考えられている[8]。特に黄色度の強いプラークは不安定プラークと考えられており、ステント内再狭窄やステント血栓症など、将来の心血管イベントとの関連性が報告されている[9]。一方、CAS で検出されたステント内に付着した血栓に関して、その臨床的意義は不明である。

本研究では CAS 所見、特に血栓に着目し、AMI の亜急性期に CAS によって検出されるステント内に付着した血栓が将来の大出血イベントや主要心血管イベント (MACE) に関連するか否かを後ろ向きに調査した。

【方法】

< 調査対象集団について >

この研究は後ろ向き観察研究である。2013 年 3 月から 2019 年 8 月までに当院に搬送された AMI 患者のうち、第 2 世代および第 3 世代の DES を留置された 687 人を対象とした。本研究は、当院の倫理委員会で承認を得ている(参照番号 RK -200714-10)。

AMI と診断された患者には、STEMI と非 STEMI (NSTEMI) 患者が含まれており、STEMI は「30 分を超える持続的な胸痛」、「連続した 2 つ以上のリードで ST セグメントが 0.1 mV 以上上昇していること」、「血液検査にて心筋逸脱酵素(クレアチンキナーゼ MB またはトロポニン T または I)が上昇していること」と定義した。一方、NSTEMI は「狭心症状を有するが、心電図で ST セグメントの上昇がないこと」、「血液検査で心筋逸脱酵素が上昇していること」と定義した[10]。その他の選択基準としては、左冠動脈主幹部 (LMT)、前下行枝 (LAD)、回旋枝 (LCX) 動脈または右冠状動脈 (RCA) の閉塞・狭窄部位に血管内超音波 (IVUS) ガイド下にステント留置を受けた患者とした。全例、第 2 世代の DES [Promus™ (Boston Scientific)]、あるいは第 3 世代の DES [Synergy™ (Boston Scientific)] が使用された。

ステント留置後 2-3 週間後にフォローアップの冠動脈造影 (CAG) を実施し、CAG と同時に CAS で DES 留置部を観察した。なお、冠動脈バイパス術後のグラフトに対する PCI は CAS が施行できないため本研究からは除外し、さらに CAS の画像が描出不良であった患者も除外された。最終的に 208 人の患者が登録基準を満たし、観察対象群として分類された。患者選択の詳細は supplemental Table 1 に示す。

< データの収集について >

患者の個人情報 は匿名化され、性別・年齢・喫煙歴、AMI の PCI 時の BMI・併存疾患 (高血圧・糖尿病・脂質異常症・または虚血性心疾患の既往歴)、経口抗凝固薬の使用歴と薬剤の種類 (ワルファリンや直接経口抗凝固薬の種類)、DAPT に使用した抗血小板薬の種類 (クロピドグレルまたはプラスグレル)、緊急 CAG 時に得られた血液生化学検査 (ヘモグロビン値・LDL コレステロール値・およびクレアチニンクリアランス)、経胸壁心エコー法での左心室駆出率、出血のリスクスコアである PRECISE DAPT score と CREDO-Kyoto bleeding score (PRECISE DAPT score は超低リスク群 (0~9 点)、低リスク群 (10~17 点)、中リスク群 (18~24 点)、高リスク群 (25 点以上) に分類され、CREDO-Kyoto bleeding score は低リスク群 (0~1)、中リスク群 (2 点)、高リスク群 (3 点以上) に分類された) [4,11]、CAS の所見がデータベースに収集された。

< 冠動脈造影および血管鏡検査の評価方法 >

CAS は i-Light 内視鏡システム (iHeart Medical Co. Ltd. Japan) が使用された。システムとしては光ファイバーを冠動脈に挿入するためのガイドとして 4-Fr プロービングカテーテル (Medikit. Japan) の外側部分を使用した。また、このプロービングカテーテルと光ファイバーの間に体外循環灌流液であるデキストランを 10% の濃度で注入することで冠動脈内の血流の一部を除去し、CAS の視野を確保し観察を行った。

CAS の観察項目はプラークの黄色度とステント内血栓 (IS 血栓) の有無、ステント内の新生内膜グレードの 3 項目とした。プラークの黄色度は 4 つのグレードに分類され、それ

ぞれグレード 0 (白色)、グレード 1 (ライトイエロー)、グレード 2 (黄色)、およびグレード 3 (明るい黄色) と定義された(Figure 1A) [12]。ステント内血栓の有無は、ステントの遠位端から近位端まで少なくとも 1 つの血栓が検出された場合「有」と定義した (Figure 1B)。新生内膜グレードは 4 つのグレードに分類され、それぞれグレード 0 (完全にステントが露出した状態)、グレード 1 (ステントが鈍い光の反射で観察される)、グレード 2 (ステントの光の反射がない状態)、およびグレード 3 (ステントが完全に内膜で覆われた状態) と定義された (Figure 1C) [12,13]。

CAS の所見は 2 人の専門家がそれぞれ CAS の所見を評価した。所見が一致しなかった場合は、再度所見について再評価したが、それでも意見が一致しなかった場合は、合意に達するまでの話し合いにより解決した。

< フォローアップ について >

退院後、すべての患者は当院または近所の医療機関で 2 週間、3 カ月の時点でフォローされ、その後は 2~3 カ月ごとの外来通院がなされた。DAPT の期間と使用した抗血小板薬の種類、降圧薬または脂質異常症治療薬などを含む PCI 後の投薬は、主治医の裁量で行った。208 人の患者のうち 134 人 (64%) が術後 6~8 カ月でフォローアップ CAG を受け、ステント内再狭窄・新規病変の有無を検査した。ステント内再狭窄は、血管内径の 75%以上の狭窄 (米国心臓協会分類) で定義された。

< エンドポイントについて >

安全性に関する主要エンドポイントは大量出血の発生とし、「ヘモグロビン値の 2.0 g/dL 以上の低下」、「2 U 以上の赤血球製剤の輸血」、または「重要な領域または臓器での症候性出血」として定義された。有効性のエンドポイントは、「脳卒中の発生」、「非致死性心筋梗塞/不安定狭心症による入院」、「標的病変血行再建術 (TLR)」、および「心血管死を含む MACE」とした。また、これらとは別に全死亡 (非心血管死および心血管死) についても評価した。

< 統計解析について >

データは平均値±標準偏差 (SD) 又は数 (%) で表し、非正規分布のデータは中央値 (四分位範囲(IQR)) で表示した。連続変数では Student の t 検定又は Mann-Whitney 検定により、名義変数はカイ二乗検定又は Fisher の正確検定による解析を行った。各臨床事象の罹患率は 100 人・年あたりの事象数で表し、両群間の累積臨床有害事象発現率は Kaplan-Meier 法により推定し、その差は log-rank 検定により解析した。大量出血イベント及び MACE 発生の有意な決定因子を同定するために Cox 比例ハザードモデルを用い、単変量解析における有意な因子を多変量 Cox モデルに投入し解析した。

統計学的解析はすべて SPSS Statistics 24 ソフトウェア (IBM Corp., Armonk, NY, USA)

を用い、 p 値 <0.05 を有意とみなした。

【結果】

< 患者背景 >

表 1 に PCI 時の患者背景を示す。平均年齢は 64.3 ± 13.5 歳で 39 人 (19%) が女性であった。STEMI が 157 例 (75%)、NSTEMI は 51 例 (25%) であった。冠動脈リスク因子として高血圧は 135 人 (65%)、脂質異常症は 100 人 (48%)、喫煙歴のある患者は 144 人 (69%) であった。使用された DES に関しては第 3 世代 EES が 83 例 (40.0%) で、第 2 世代の EES は 125 例 (60.0%) の患者で使用された。AMI の責任病変は、それぞれ LAD が 118 例 (57%)、LCX が 31 例 (15%)、RCA が 59 例 (28%) であった。

< IS 血栓を認めた患者と認めなかった患者の背景 >

AMI に対し PCI 後 16 (13–18) 日でフォローアップ CAG を行い、CAS でステント部位の観察を行った。99 例 (48%) の患者でステント留置部に黄色グレード 2 以上のプラークを認めたが、新生内膜グレードは全症例でグレード 0 であった。また、124 人 (60%) の患者で IS 血栓を認め、84 人 (40%) が IS 血栓は確認されなかった。IS 血栓を認めない非 IS 血栓群と認めた IS 血栓群の患者背景・CAS での所見を解析したところ、非 IS 血栓群は IS 血栓群と比較し、CREDO-Kyoto bleeding score が高く (1 [0–3] vs 0 [0–1]、 $p<0.001$)、黄色グレード 2 以上のプラークの発生頻度が低かった (35% vs 56%、 $p=0.003$) (Table 1)。それ以外の項目には両群間で有意差は認められなかった。

< 臨床転帰に関連する因子について >

全患者の追跡期間の中央値は 14 (9.4–28.8) カ月であった。DAPT から SAPT に変更された患者は 176 (85%) 人で、内 68 人 (33%) が 1 年以内に SAPT に変更された。臨床イベントとしては 31 例 (15%) の患者が大出血を起こしていた (100 人年あたり 5.5 [5.33–5.72] イベント)。また、主要心血管イベントを起こしていた患者は 26 人 (13%) であった (100 人年あたり 4.5 [4.32–4.67] イベント) (Table 2)。Table 2 に主な出血イベントと MACE の詳細を示す。大出血は頭蓋内出血が 6 例 (3%)、消化管出血が 13 例 (6%)、その他の部位の出血が 12 例 (6%) であった。その他の出血の内訳として、穿刺部関連出血が 3 例 (後腹膜血腫 2 例、大腿筋血腫が 1 例)、心不全併発による循環動態保全のために輸血した症例が 3 例、穿刺部や尿路からの出血が疑われてはいるがその他明らかな出血源を認めなかった例が 6 例であった (穿刺部 4 例、血尿 2 例)。MACE は脳卒中が 11 例 (5%)、心筋梗塞/不安定狭心症が 11 例 (5%)、TLR が 9 例 (4%)、心血管死が 2 例 (1%) であった。全死亡としては原因不明の死亡が 7 例 (3%) で、非心血管系の死亡が 5 例 (2%) であった。

Table 3 に大出血を起こした患者と MACE を起こした患者の背景を示す。大出血を来した患者は高齢であり (68.8 ± 10.8 歳 vs 63.1 ± 13.5 , $p=0.015$)、女性が多く (35% vs 18%, $p=0.013$)、ヘモグロビン低値であり (13.6 ± 2.6 mg/dL vs 14.3 ± 2.0 mg/dL, $p=0.004$)、IS 血栓の頻度が低かった (23% vs 66%, $p<0.001$) であった。MACE に関連する因子は、高 BMI 値 (26.0 ± 5.2 vs 24.1 ± 3.7 , $p=0.012$)、喫煙歴 (50% vs 72%, $p=0.023$)、長期間の DAPT (719 [IQR, 405–1020] vs 399 [IQR, 273–825]) であった。

< IS 血栓の有無における患者の臨床転帰 >

非 IS 血栓群と IS 血栓群の大出血イベント・MACE・および心筋梗塞/不安定狭心症イベントのカプラン-マイヤー曲線を Figure 2 に示す。大出血イベントの発生率は、IS 血栓群より非 IS 血栓群で有意に高かった (100 人年あたり 9.9 イベント vs 2.2 イベント、log-rank 検定で $p<0.001$) が、MACE では両群間に有意差は認めなかった (100 人年あたり 4.5 イベント vs 4.4 イベント、log-rank 検定で $p=0.95$)。その他 IS 血栓群は非 IS 血栓群と比較し心筋梗塞/不安定狭心症のイベントが高い傾向にあった (100 人年あたり 0.7 イベント vs 2.8 イベント、log-rank 検定で $p=0.06$) (Table 2)。

出血イベントの単変量解析によって得られた有意変数は年齢 [$p=0.023$]、女性 [$p=0.018$]、IS 血栓なし [$p<0.001$] であった。これらの因子を多変量解析に入力したところ、IS 血栓がないことが出血イベントの独立した因子であった (調整ハザード比[HR] 4.73、95%CI 2.04–11.00, $p<0.001$) (Table 4)。PRECISE DAPT score および CREDO-Kyoto bleeding score も出血イベントと有意に関連していたが、IS 血栓群の HR よりも低かった (CREDO-Kyoto bleeding score, HR 1.29, $p=0.021$; PRECISE DAPT score, HR 1.06, $p<0.001$)。

さらに、大出血イベントに対する DAPT 期間の影響を分析した (Figure 3)。出血イベント発生率は、DAPT の期間 (1 年未満、または 1 年以上) とは関係なく、非 IS 血栓群で IS 血栓のグループよりも出血の頻度が有意に高かった。非 IS 血栓群の患者の中で DAPT 期間が 1 年未満の患者は 1 年以上の患者と比較して MACE の発生率が有意に高かった ($p=0.004$)。これは、出血性脳卒中の発生率が高いことに起因していた ($p=0.08$)。IS 血栓群では DAPT 期間が 1 年未満の患者と 1 年以上の患者の間で MACE に差は認めなかった ($p=0.18$)。心筋梗塞/不安定狭心症のイベントに関しては、これら 4 つのグループ間で有意差は認められなかった ($p=0.23$)。

【議論】

この研究での主要な結果としては以下の 3 項目があげられる。

- 1 AMI 患者の 50%以上で、ステント留置後 16 日目に CAS により IS 血栓が同定された。
- 2 非 IS 血栓群では IS 血栓群よりも高頻度で大出血を引き起こしており、また DAPT 期

間における有意性は認めなかった。

- 3 IS 血栓群と非 IS 血栓群の間には MACE の発生率に有意差は認めなかったが、IS 血栓群は非 IS 血栓群よりも心筋梗塞/不安定狭心症のイベントが多い傾向があった。

< CAS の特徴と臨床転帰との関連性について >

この研究では AMI の亜急性期（16 日後）における CAS 所見の特徴を明らかにした。AMI は、プラークの破裂、プラークびらん、または石灰化結節に起因して血栓が形成し狭窄・閉塞することによって引き起こされる[14,15]。プラークが破裂するとプラーク内で産生された凝固因子が急速に冠動脈内に放出され、凝固カスケードを加速し血栓形成に至る[16]。このようなプラークは CAS で黄色度の高いグレード 2 以上が該当すると報告されている[17]。本研究の患者はすべて AMI 患者であったが、その中で半数を超える患者が DES 留置後の亜急性期でも IS 血栓を有していた。これまでの研究で、一部の患者ではバイアスピリンやクロピドグレルに対する反応性が低いという報告もあり[18,19]、AMI 後の亜急性期に CAS で検出された IS 血栓は、もともと DAPT に対する反応性が低いか、もしくは AMI 後の過度の血栓形成が DAPT による血栓抑制効果を凌駕していた可能性が考えられる。また、CAS の使用に関する先行研究では、CAS で同定された血栓が虚血性イベントなどを引き起こし、院内有害事象と関連していると報告されている[11,20]。しかし、本研究では MACE の発生率と IS 血栓、または黄色グレード 2 を超えるプラークの存在との間に有意な関連性は認められなかった。これは本研究での MACE の多くは遠隔期に発生しているため、PCI 直後のイベントを予測するという先行研究の結果と発症時期が一致していないことに起因しているかもしれない。もう 1 つの理由としては、DES の技術の進歩により、DES の表面に形成される血栓が最小限に抑えられたことにより、旧世代 DES を用いた先行研究よりも血栓による虚血性イベントが抑制された可能性がある。その他の理由としては、虚血性イベントの数が少なかったため、関連性を示すことができなかった可能性もある。

最も重要な所見は、IS 血栓の欠如は大出血イベントの発生率の独立因子であったことである。DAPT から SAPT への変更の最適なタイミングについては、これまでに多くの議論がなされているが一致した見解が得られていない。これまでの無作為化対照試験とメタ分析では、DAPT の期間が長い（1 年以上）ほど出血イベントが多くなり、その後の総死亡率が高くなると報告された。一方で、長期の DAPT（1 年以上）と短期間の DAPT（3~6 カ月）では将来の血栓イベントの発生率は同等であるとも報告されている[21,22]。しかし、本研究では長期間の DAPT は大出血および MACE との関連は認めなかった。2019 年、Academic Research Consortium はこれまでの研究結果を踏まえて、PCI を受ける患者の出血高リスク患者の特徴を列記している[23]。この出血高リスク患者の基準には、75 歳以上の高齢・慢性腎不全・貧血・長期の抗凝固薬の使用・最近の出血イベントの既往などが含まれている。実際に本研究においても高齢・女性・ヘモグロビン低値が大出血イベントと関連していた。最近の試験や世界的なガイドラインでは、冠動脈疾患に対する抗血小板薬の投与は

血栓塞栓症よりも出血を予防することが重要であると強調されている。例えば 2020 年に改訂された日本のガイドラインでは、DAPT の推奨期間は安定冠動脈疾患の血栓塞栓症リスクが低い場合では 1-3 ヶ月、高リスク患者では 3-12 ヶ月であることが示されている[24]。さらに、安定冠動脈疾患と ACS 患者を対象とした STOPDAPT2 試験では 1 ヶ月群と 12 ヶ月群の DAPT 期間は MACE に関して同等の効果を示したが、1 ヶ月群の DAPT は出血リスクが低かった[7]。我々の研究では、非 IS 血栓群では DAPT 期間（1 年未満または 1 年以上）に関わらず大出血イベントの発生率が高く、出血イベントのハザード比は PRECISE-DAPT score や Credo-Kyoto bleeding score[4,11]などの従来の出血 risk score のハザード比よりも高いことが示された。一方、非 IS 血栓群では DAPT 期間が 1 年以上の患者で MACE の発生率が高く、これは出血性脳卒中の発生率が高いためであると考えられた。したがって、DES 留置後の亜急性期に IS 血栓が消失した患者は、追跡期間中に出血イベント（脳卒中を含む）が長期間にわたり増加する可能性がある。これまでの研究および我々の研究結果から、AMI 患者において DAPT 期間を短縮する指標として、CAS での IS 血栓の有無が有用である可能性が示唆された。

これに対して、前述のように AMI 患者の 50%以上が DES 留置後 16 日目に IS 血栓を有しており、特に非 IS 血栓群と比較して心筋梗塞/不安定狭心症イベントの発生率が高い傾向にあった。全患者において、新生内膜の被覆度は 0 でありステントストラットが露出していることが示された。最近の臨床研究では、第 3 世代と第 1 世代または第 2 世代の DES では、留置後 3-4 ヶ月でステントストラットの新生内膜がより迅速に被覆され、炎症反応がより低く、この結果は Synergy ステントでより顕著であったと報告されている[25]。これらの結果は第 3 世代 DES 留置後 3 ヶ月以内に新生内膜の被覆が完了することを示唆している。さらに、メタ解析では統計的有意性はないものの、短期間の DAPT（3-6 ヶ月）群の方が長期間の DAPT（1 年以上）群よりも血栓塞栓性虚血イベントのリスクがやや高く、出血が少ないことが示されている[26]。したがって、AMI 後の亜急性期に CAS により血栓が確認された患者では第 3 世代 DES 留置後であっても、新生内膜形成が安定化する 3 ヶ月よりもさらに長い DAPT 期間が適切かもしれない。

【Supplemental】>

<血小板機能と血栓について>

過去に抗血小板薬の効果の程度の客観的指標を調査するために VerifyNow という器具を使用した先行研究がある。[27, 28]

VerifyNow は血小板が活性化してフィブリノーゲンに結合する能力を数値化する装置である。原理としては血小板の凝集に最終的に関与する血小板上の GP IIb/IIIa レセプターの発現量に応じ、フィブリノーゲンでコートされたマイクロビーズが全血中で凝集していく。このビーズが凝集するにつれて、光透過率が増加していき、この光信号の変化を P2Y12

Reaction Units (PRU)として数値化する。臨床的意義として $PRU \leq 85$ で出血が起きやすく、 $PRU \geq 239$ で血栓症の頻度が高くなるとされている。[27]

本研究での血栓の有無ではこの PRU を反映している可能性がある。本研究ではこの抗血小板薬の機能について着目しておらず、VerifyNow を使用していない。今後本研究の妥当性や正当性の評価を行う際には CAS 施行時の PRU を評価することにより、この血栓の有無と抗血小板薬の効果との関連性を調査することが可能となると思われる。また、この二つに関連性が認められれば CAS を採用していない医療機関でも本研究の結果を適応できる可能性もあり、追加での調査が望まれる。

< 本研究の限界 >

本研究には限界がある。第一に、本研究は少数の AMI 症例を対象とした単一施設での評価であったため、我々の知見を他の安定冠動脈疾患患者に適応できない可能性がある。第二に、CAS に由来する所見の評価は主観的かつ定性的である。しかし、CAS で観察される新生内膜グレード・黄色グレード・IS 血栓の存在等の所見の臨床的意義についての研究が数多く報告されているため、ある程度の再現性は保たれていると考える。第三に、CAS を受けなかった 479 人の患者は、状態が改善しなかった患者・他院に転院した患者、超高齢で臨床的フレイルスケールが高い患者が含まれており、除外群の全身状態は CAS 施行群よりも不安定である可能性がある。第四に、各患者でのヘパリンの投与期間に差異があるため、中央値 16 日でのステント内血栓がこのヘパリンの影響を受けている可能性に関しても本来考慮すべきであった。また、急性期に CAS を施行できていないため、AMI で形成された血栓かステント留置後に生成された血栓かは特定できていない。第五に、血管内視鏡で、血管の走行の問題で冠動脈内視鏡が血管壁に向かない症例やステントの縁と接触してしまいステント内へ冠動脈内視鏡を運べなかった症例等物理的な理由で観察できなかった例が含まれ、これらの症例も評価ができていない。第六に、本研究では DAPT の代謝能の差についての検討がなされておらず、CAS 施行時に血小板凝集能を計測することで薬剤の影響を本来考慮すべきであった。第七に、本研究にてステント内血栓に寄与すると考えられるステント長に関しての検討がなされていなかった。

【結論】

CAS での非 IS 血栓群は将来の MACE イベントには関連しなかったが、大出血イベントに有意に関連していた。本研究から亜急性期の CAS 所見は、至適な DAPT 期間の決定に役立つ可能性があると考えられる。