

審査の結果の要旨

氏名 上妻 佳代子

本研究は、虚血性心疾患の治療において現在主流になっている第2世代薬剤溶出性ステント (DES) の置後、施術の成功と冠動脈拡張の必要性を判断する方法の一つとして、ステント留置時にも用いる冠動脈造影画像で測定される QCA (quantitative cardiovascular analysis) データを用いてステント留置位置から 5mm 以内の上流側エッジ (proximal edge) の遠隔期における再狭窄を予測する予測モデルの作成を試みたものであり、大規模なデータセットをもとに下記の結果を得ている。

1. 第2世代 DES とされるエベロリムス溶出性ステント (EES) のうち、CoCr (Cobalt-chromium) -EES4 種を留置したデータを用いて、8 か月後の proximal edge における再狭窄のリスク因子を先行研究から次の 13 変数、術後狭窄率、参照血管径、ステント径と血管径の差 (絶対値)、病変の屈曲 $>45^\circ$ 、ステントのオーバーラップ (病変に対し複数のステントのオーバーラップ)、高血圧、冠動脈バイパス手術歴、インシュリン治療、PCI 歴、透析治療、石灰化、年齢、性別について単変量、及び多変量ロジスティック回帰分析により検討したところ、術後狭窄率、参照血管径、屈曲 $\geq 45^\circ$ (ただし逆方向)、ステントのオーバーラップが有意なリスク因子と同定された。
2. 病変を変量効果として前述の 13 変数で補正したロジスティック回帰により下流側エッジ (distal edge) に比較して proximal edge における再狭窄の可能性は有意に高い推定となった。
3. 同定した proximal edge のリスク因子から過剰適合性を考慮し 4 種の組み合わせを予測因子とし、作成データセットから遠隔期における proximal edge 再狭窄の予測モデルを多変量ロジスティック回帰により作成した際の AIC 及び予測評価指標から、参照血管径及び術後の狭窄率を予測因子として予測モデル作成することとしたところ、2 変数により作成された予測モデルでは、proximal edge における再狭窄の起きる確率は

$$\text{再狭窄確率} = \frac{\exp(-2.618 - 0.826 \times \text{参照血管径(mm)} + 0.080 \times \text{狭窄率(\%)})}{1 + \exp(-2.618 - 0.826 \times \text{参照血管径(mm)} + 0.080 \times \text{狭窄率(\%)})}$$

で求められる結果となった。

4. 3 で求められた予測モデルについて 1,000 セットのブートストラップ標本を用いて過大評価を補正した内部性能評価では予測評価指標は Brier スコア、C 統計量、calibration-in-the-large、較正スロープ、較正スロープ (logit) は高いあてはまりを示し、過大評価は低く推定された一方、PtCr (Platinum-chromium)2 種を評価データセットとした外部検

証においては較正スロープから予測確率と観測確率の適合はよいとは言えなかった。

5. 4の結果を踏まえ、二つのデータセットを統合して予測モデルを更新したところ、予測確率は

$$\text{再狭窄確率} = \frac{\exp(-2.909 - 0.759 \times \text{参照血管径(mm)} + 0.080 \times \text{狭窄率(\%)})}{1 + \exp(-2.909 - 0.759 \times \text{参照血管径(mm)} + 0.080 \times \text{狭窄率(\%)})}$$

で求められる結果を得、過大評価を補正した評価指標は同様に Brier スコア、C 統計量、calibration-in-the-large、較正スロープ、較正スロープ (logit) が高いあてはまりを示した。

また、決定曲線解析の結果は、この予測モデルを用いて 0.23 未満を閾値とし、それ以上の予測確率の場合にステントの追加等の措置を行うことを決めた場合に実質的な利益があることを示唆した。

以上、本論文は現在ステント留置の主流である第 2 世代 DES において、世界で初めて 1,000 例以上の大規模データを用いて proximal edge 再狭窄を予測する予測モデルを作成し、ブートストラップ標本を用いて過大評価を補正した評価指標において C-統計量が 0.76 と高い判別能を得た。

本研究はステント留置の現場でその手技終了の可否、追加拡張の必要性を判断する指標となり得、臨床に重要な貢献をなしうると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。