

東海大学大学院平成 30 年度博士論文

シロリムス溶出性ステントの至適留置位置
を決定するための血管内超音波における
基準

指導 伊莉 裕二教授

東海大学大学院医学研究科

先端医科学専攻

田宮 青滋

この学位申請論文は、Circulation Journal に掲載された主要公刊論文を基に作成された。Circulation Journal に掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ [電子書庫システム] で公開することの承諾を得ている。

【総括】

いくつかの研究は、シロリムス溶出性ステントの臨床的結果がプラーク分布と大きく関連しており、ステント留置位置と関係していることを示した。病変部にシロリムス溶出性ステントを留置した場合、血管内超音波で治療前後のプラークを分析することで至適なステントの留置位置を決定するための基準が再狭窄率や長期的な臨床成績に反映するかどうかを我々は検証した。

段階的な血管内超音波の基準を用いて、シロリムス溶出性ステントを主に 50%未満のプラーク量（プラーク面積/外弾性板×100）となる至適な冠動脈内の部位に留置することが目標とされた。この基準を評価するために、①達成到達度、②臨床的、血管造影の結果が検証された。

連続した 180 病変の 162 人全員が、登録され、血管内超音波の基準によって治療されて評価された。近位端と遠位端のプラーク面積は（ステント端の 3mm 以内で）それぞれ $41.3 \pm 13.6\%$ (n=44)、 $34.9 \pm 15.6\%$ (n=144)であった。対象は、近位端で 72.3%、遠位端で 84.1%において基準を満たすことができた。再狭窄率は極端に低かった（近位部

のステント辺縁は 2.7%、遠位端のステント辺縁は 1.4%) ROC 曲線では、プラーク面積が再狭窄のもっとも強い予測因子であり、プラーク面積の閾値 (51.6%) が血管内超音波の基準とほとんど一致した。このため、主に 50%未満のプラーク面積がステント留置部位であることを目的とした我々が提案した血管内超音波での段階的な留置基準は、シロリムス溶出性ステントの留置の実臨床において達成可能であり、有用である。

【研究の背景】

虚血性心疾患に対する治療法である経皮的冠動脈インターベンション (Percutaneous coronary intervention: PCI) は、今日に至るまで日々進歩してきた。1977 年 Gruentzig らが初めて経皮的に冠動脈病変に対してバルーン拡張を施行した。バルーン拡張による経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: PTCA) は、急性冠閉塞、再狭窄などの問題点が認められた。これらの PTCA の問題点を改善させるために冠動脈ステントが開発された。ステントにより急性冠閉塞は劇的に減少したが、慢性期のステント再狭窄が問題となった。ステント内再狭窄は、拡張により冠動脈が傷害されると治癒機

転として血管平滑筋細胞が増殖し、そのためステント内の新生内膜が増殖することが原因である。その再狭窄の問題を解決するため、薬剤溶出性ステント（Drug-eluting stent: DES）が開発された。シロリムスは血管傷害に反応した血管平滑筋細胞の増殖・遊走を抑制する作用を有する。そのシロリムスをステントにコーティングしたシロリムス溶出性ステント（Sirolimus-eluting stent: SES）を用いてさまざまな研究がなされ、再狭窄率は SES を用いることで BMS よりも良好な結果であると報告されている。しかし、未だに再狭窄が撲滅したわけではなく、ステント内再狭窄に影響を及ぼす因子に関して様々な研究がなされており、糖尿病、高血圧、末梢血管障害、狭心症などの虚血性心疾患の既往、ステント長及び血管径、病変数などがリスク因子に挙げられる。また、冠動脈治療における施術者の手技が関与した再狭窄の発生を最小限にするために、シロリムス溶出性ステントの長期的留置位置が非常に重要であると考えられる。しかし、標準的な冠動脈のステント治療において、施術者は実際の臨床的判断にて個々に任意の評価によって留置位置を決めなければならない。DES 再狭窄の主因として、ステント拡張不良、ストラットの不均等分布である。ステント辺縁の再狭窄のほとんどがステント辺縁において残存プラーク面積

(Plaque area: PA) /血管面積>50%の場合に観察されると報告があった。血管内超音波における観察において、①実際の病変サブセットの多様化に適合した、ステントの両側辺縁におけるプラーク面積を用いて至適なシロリムス溶出性ステントの留置するための独自の段階的な血管内超音波の基準を決定した。②連続したステント留置した患者を実際に研究に使用した。臨床的、血管造影での結果が得られたため、再狭窄率や臨床的結果における基準の達成度や実際の印象に関してこの新しい基準を我々は検証した。

【方法と結果】

シロリムス溶出性ステントの至適な長さ、留置位置を決定するための血管内超音波における基準は、次のように 3 段階に決められた。ステップ 1 では、対照血管に対して、主に正常血管部位が選ばれた。ステップ 2 では、ステップ 1 ができなければ 50%未満のプラーク量である血管部位が選ばれた。ステップ 3 では、ステップ 2 ができなければ最小のプラーク量である血管部位が選ばれた。このように血管内超音波を使用して、シロリムス溶出性ステントの冠動脈内の留置位置が主として 50%未満のプラーク量（プラーク面積/外弾性板×100）の場所にあることを目標にした。①達成度、②臨床的、血管造影での結果で我々の

基準は評価された。連続した 180 病変を有する 162 人全員が登録され、血管内超音波の基準により血管内治療をされて検証された。治療前後で定量的冠動脈造影による冠動脈の計測と血管内超音波における冠動脈病変プラークの計測をして評価した。ステント近位端、遠位端（各 3mm 以内）のプラーク量は、それぞれ $41.3 \pm 13.6\%$ (n=44)、 $34.9 \pm 15.6\%$ (n=144) であった。血管内超音波の基準にそった目標は近位端で 72.3%、遠位端で 84.1% であり、再狭窄率は極端に低かった。（近位部のステント断端は 2.7%、遠位端のステント断端は 1.4%）ROC 曲線では、プラーク量が再狭窄のもっとも強い予測因子であり、プラーク量の閾値（51.6%）が血管内超音波における基準とほとんど一致した。

【考察】

施術前、施術中に血管内超音波を使用する長所は、横軸、縦軸方向でのプラーク分布の正確な評価ができることである。シロリムス溶出性ステントにおいて血管に対するプラーク面積の割合の大きさが、断端狭窄と関係していたと Sakurai らは提言した。その研究は、シロリムス溶出性ステントが血管内超音波を用いてステントを病変部、病変部辺縁のプラーク部位に正確に被覆して留置することが有効であることを結論づけた。プラーク面積が血管リモデリングに影響するステント辺縁

の再狭窄に関連することを Asano らは明らかにした。施術中にステント辺縁のプラーク面積を定量的評価することの重要性がこれらの二つの血管内超音波の研究により確かめられた。

平均プラーク量が 37.8%（近位部で 41.4%、遠位部で 34.8%）と少なかったのは、ステント留置のためにより少ないプラークの場所を探すために血管造影所見、血管内超音波を用いて我々の基準に準じた治療をするべく施術者が努力した結果であると考えられる。それは、低い再狭窄率、再血行再建の結果となった。ステント辺縁の再狭窄が近位部で起こることは、他の研究と同様にみられた。遠位部よりも近位部での再狭窄が多いのは、シロリムス濃度が影響する血流方向のために遠位部は近位部より薬剤溶出を散布されることが 1 つの機序ではないかと推測されるが、他の主要な因子も存在すると考えられている。現研究において、重要な側枝の損傷、閉塞の危険性がありステントを留置できないなどの構造上の問題がありプラークが多く集積している近位部においてプラーク量の少ない部分を探すことがかなり困難であるため、術者が注意深く血管内超音波を用いて治療しているにもかかわらず、近位部の約 30%はプラーク量が 50%未満を満たさないという結果となり、近位部のプラーク量が遠位部よりもかなり多いため近

位部で再狭窄が多いのではないかと考えられる。また、アテローム性動脈硬化のプラークのびまん性な進行がある糖尿病の患者では、至適なステント留置位置を探すことが困難である傾向にあった。そのことが、糖尿病とシロリムス溶出性ステントに関連したいくつかの研究報告では長期的な結果に関する多様な結論を生み出しており、至適なステント留置位置の正確さ、留置技術の違いも多様な結論、再狭窄の増加の理由の一つであると考えられている。また、ステント辺縁の残存プラーク量もステント内の新生内膜反応に影響をうけると考えられており、シロリムス溶出性ステントをよりよい部分に留置することは、ステント辺縁だけでなくステント内の過度の血管反応を抑制するために重要であると考えられた。

【結論】

ステント断端ができる限り 50%未満のプラーク量の部位に留置することを目的とした血管内超音波での段階的な留置基準は、冠動脈病変部にシロリムス溶出性ステントを留置する実臨床において有用であり、長期的な臨床成績を良好なものとした。この基準が、血管内超音波における治療ガイドラインを確立するために重要である。