

東海大学大学院令和6年度博士論文

ウサギモデルにおける冠動脈用パクリタキ
セル及びシリムスコーテッドバルーンの
生物学的差異に関する検討

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

相原 一樹

- ・この学位申請論文は、“EuroIntervention”に掲載された主要公刊論文を基に作成された。

- ・“EuroIntervention”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。

1. Summary (総括)

薬剤コーテッドバルーン (Drug-coated balloon: DCB) は冠動脈疾患の重要な治療選択肢であるが、種々のDCB技術を比較するランダム化比較試験は乏しく、さらなる検討が必要である。そこで、今回我々は、低用量パクリタキセルコーテッドバルーン (paclitaxel-coated DCB: PCB; Agent)、通常用量PCB (SeQuent Please Neo)、シロリムスコーテッドバルーン (sirolimus-coated DCB: SCB; MagicTouch) の有効性及び安全性を病理組織学的及び生物学的に比較することを目的として研究を行った。

本研究では、18匹の健康なウサギの腸骨動脈に対してDCBを使用し、28日後に安楽殺を行った。腸骨動脈と遠位骨格筋に対しては病理学的な評価及び薬剤濃度の測定を行った。

その結果、病理組織学的検討では、薬効の指標である中膜平滑筋細胞減少スコアはAgentとSeQuent Please NeoでMagicTouchより高く (Agent vs. SeQuent Please Neo vs. MagicTouch、4.0 [3.6–4.0] vs. 3.7 [3.7–4.0] vs. 2.2 [2.0–2.4])、その差はAgentとMagicTouch間 ($p<0.01$)、SeQuent Please NeoとMagicTouch間 ($p<0.01$) で有意であった。腸骨動脈の薬剤濃度は、AgentとSeQuent Please Neoで同等であった ($p=0.61$)。一方で、遠位骨格筋

の薬剤濃度はMagicTouchで最も高く、SeQuent Please NeoとAgentがそれに続いた (0.25 [0.04–3.23] ng/mg vs. 0.66 [0.22–3.76] ng/mg vs. 28.07 [13.19–52.46] ng/mg)。

本研究では、PCBはMagicTouch-SCBよりも高い有効性を有し、遠位骨格筋での薬剤濃度は低い可能性が示唆された。また、低用量PCBのAgentと通常用量PCBのSeQuent Please Neoの有効性は同等であった。

2. Introduction

近年の研究ではステント内再狭窄病変 (in-stent restenosis: ISR)、小血管病変 (small vessel disease: SVD) 及び冠動脈分岐部病変の側枝に対するDCBの効果は薬剤溶出性ステント (drug-eluting stents: DES) に対して非劣性であることが示されており、DCBは冠動脈疾患の重要な治療選択肢の1つとなっている。特に、ISRに対する有効性は確立しており、最新の欧州心臓病学会のガイドラインではISRに対するDCBによる治療はクラス I の推奨となっている。また、血管直径3mm以下のSVDに対するDCBの有効性はDESと同等であることも示されている。さらに、最近改定されたガイドラインでもSVDに対するDES留置の代替治療としてDCB単独治療が推奨されている。分岐部病変、慢性完全閉塞、石灰化結節に対するDCBの有効性はまだ臨床試験で十分に評価されていないが、ISRとSVDに対するDCBの効果は前述の通り示されている。

PCBとSCBの効果を比較した無作為化比較試験 (RCT) はほとんどないが、これまでの試験では標的病変の再血行再建を予防する上で両者は同等の効果を示すことが報告されている。しかし、これらの試

験に登録された患者数は限られており（各群100例未満）、2種類の薬剤の違いは依然として明らかになっていない。さらに、これらの試験のエンドポイントは血管造影による評価に基づいていたため、PCBとSCBの生物学的効果に関するデータは不足しているのが現状である。そこで、本前臨床研究では、2種類のCEマーク付きPCB（低用量PCB [Agent、Boston Scientific社、米国] と通常用量PCB [SeQuent Please Neo、B. Braun Melsungen AG社、ドイツ]）とCEマーク付きSCB [MagicTouch、Concept Medical社、インド] の薬効と安全性を病理組織学的、生物学的に検討することを目的として研究を行った。

3. Discussion（考察と展望）

本研究では、2種類のCEマーク付きPCBと1種類のCEマーク付きSCBの有効性と安全性を評価し、組織学的および生物学的に比較した。本研究の主な結果は以下の通りである：(1)2種類のPCBにおいて、DCB使用後の腸骨動脈の薬剤濃度及び病理学的評価に基づく効果は同等であった。(2)病理組織学的評価において、PCBの薬剤効果はMagicTouch-SCBよりも均一かつ深部まで及んでいた。(3)遠位骨格筋中の薬剤濃度はAgentとSeQuent Please Neoで同等であったが、薬剤濃度の筋/動脈比は、MagicTouch-SCBでは2つのPCBよりも有意に高く、MagicTouch-SCBではPCBよりも遠位塞栓のリスクが高いことが示唆された。

これまでに健康な豚やウサギを使用した動物実験によって下肢動脈用DCBの評価に関する研究が行われてきたが、われわれの知る限り、本研究は冠動脈に対して現在使用可能なDCBの薬効を比較した初めて

の動物実験である。これまでの研究における結果は一貫しており、DCB間の薬効には有意な差を認めた。興味深いことに、DCB使用後の大腿膝窩動脈の1年開存率を比較した複数の臨床試験の結果では、DCB間で有意に臨床転帰に差があることが示されており、これは動物実験の結果と一致していた。したがって、動物実験は臨床転帰を予測し、DCB間の違いを理解するのに役立つと考えられる。

本研究では、低用量 ($2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) PCBであるAgentと通常用量 ($3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) PCBであるSeQuent Please Neoの薬効が同等であることが示された。過去のRCTでは、HammらがISRに関してAgentのSeQuent Pleaseに対する非劣性を示した。また、最近の別のRCTでは、Nakamuraらが、3mm未満のSVDに関してAgentがSeQuent Please及びSeQuent Please Neoに対して非劣性であることを示した。本研究は、これらの先行研究の結果を病理組織学的及び生物学的に支持するものである。別の前臨床試験でも、低用量PCB ($2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) であるAgentと通常用量PCB ($3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) であるPantera Luxにおける治療部位のパクリタキセル組織濃度が同等であることが示された。これら2つの前臨床試験により、低用量PCBであるAgentは他の通常用量PCBよりもパクリタキセル搭載量が少ないにも関わらず、同等の薬効を有することが示された。末梢動脈疾患における前臨床研究では、DCBの薬剤搭載量よりも薬剤コーティングが重要であることが示唆されており、Agentは独自のATBCコーティングにより効率的な薬剤移行性を実現している可能性がある。

本前臨床試験では、PCBの薬剤効果はMagicTouch-SCBよりも均一かつ深部まで及ぶことが示された。これまでに2つのRCTで、ISR及びde novo冠動脈病変に対するSeQuent Please NeoとSeQuent SCB (B.

Braun Melsungen AG、ドイツ、 $4\mu\text{g}/\text{mm}^2$) の効果に有意差がないことが示されている。しかし、これら2つの先行研究は同一社の2つの SeQuent Please DCBを比較したものであり、他のPCBとSCBを比較した臨床試験はない。本研究では、病理組織学的評価により、PCBの薬剤効果はMagicTouch-SCBよりも均一かつ深部まで及ぶことが示された。さらに、狭窄率はPCBよりもMagicTouch-SCBの方が高い傾向にあり、薬剤効果のもう一つの指標であるプロテオグリカンスコアも MagicTouch-SCBよりPCBの方が高い傾向にあった。これらの結果から、PCBはMagicTouch-SCBに比べて薬剤効果が高いことが示唆された。この結果は、パクリタキセルが脂溶性であるのに対し、シロリムスは水溶性であることに起因しているのかもしれない。そのため、パクリタキセルは標的部位に留まりやすく、一方で、シロリムスは遠位骨格筋に飛散しやすいと考えられる。

本研究では、薬剤濃度の筋/動脈比はPCBよりもMagicTouch-SCBで高いことが示されており、このことはPCBよりもMagicTouch-SCBで遠位塞栓のリスクが高いことを示唆している。一方、PCB及び MagicTouch-SCB使用後の遠位動脈における変化は下肢動脈用DCBに関する過去の動物実験よりも少なかったことから、本研究で評価した3種類のDCBによって血流制限をきたす塞栓症が生じるリスクは低いことが示唆された。しかし、薬剤濃度の筋/動脈比が高いことは遠位骨格筋に病理組織学的に観察できない程度の塞栓が生じている可能性を示唆しており、本研究においてその比はMagicTouch-SCB、SeQuent Please Neo、Agentの順で高かった。過去のメタアナリシスでは、包括的高度慢性下肢虚血患者の大腿膝窩動脈病変にDCBを使用した場合、コーティング薬剤による末梢塞栓によって下肢大切断のリスク

が高くなることが示唆されている。冠動脈用DCB使用後周術期における心筋梗塞増加などの有害事象に関する報告はこれまでにない。これは下肢動脈用DCBに比べて冠動脈用DCBでは薬剤搭載量が少ないことに起因すると考えられる。しかし、これまでの臨床研究では、冠動脈用DCB使用後にトロポニンIのような心筋傷害マーカーの測定は行われていない。したがって、冠動脈におけるDCB使用後の微小血管に対する遠位塞栓の影響はこれまで十分に分析されていないのが現状である。冠動脈用DCB使用後の病理組織学的に観察できない遠位塞栓の影響を評価するためには、より多くの患者を対象としたさらなる臨床研究が必要である。

本研究では以下に挙げる限界がある。第一に、本研究はISRやde novo SVD病変を有しない健康なウサギの腸骨動脈を用いて行ったことである。動物を用いた他のすべての前臨床研究と同様に、ウサギの腸骨動脈モデルはヒトのアテローム動脈硬化性冠動脈の病理組織学的及び生物学的反応を完全には反映していないかもしれない。しかし、日常臨床においてDCB使用後の病理組織学的、生物学的変化を評価することは困難である。さらに、我々はこれまでに、アテローム性動脈硬化モデルウサギの腸骨動脈やブタ冠動脈を用いた動物実験を行ってきたが、実験に用いる血管の条件を均一にするためには、健康なウサギの腸骨動脈モデルが最適であると考えられた。したがって、本研究におけるモデルは複数のDCBの薬剤効果を比較するための効果的な方法であると考えられる。第二に、本研究で評価したのは3つのDCBのみであり、他のDCBの評価は行っていない。現在使用可能な他のDCBにおける生物学的効果の違いを評価するためにはさらなる研究が必要である。第三に、本試験の結果は手技や個体差に

よって影響を受けている可能性がある。薬剤濃度のばらつきが大きかった主な原因の一つは、DCB使用後の治療からサクリフェイスまでの期間（28日間）かもしれない。しかし、3つのDCB間で手技時間に有意差はなかった。また、薬剤濃度の評価を行った過去の研究においても同様のばらつきを認めていた。第四に、血中薬剤濃度及びDCB使用過程において失われた薬剤量は本研究では測定していないことである。第五に、本研究では過去の動物実験と同様に、DCBの有効性を比較するために内膜組織の変化ではなく中膜のSMC減少スコアを用いたが、パクリタキセルはSMCに細胞毒性を示すのに対してシロリムスは細胞毒性を示さないことから、SMC減少スコアはSCBの薬剤効果の評価指標として不十分である可能性がある。最後に、本研究ではサンプル数（各群6本の血管）が限られていたことが挙げられる。しかし、同様のサンプル数で行われた過去の動物実験の結果は臨床転帰を予測しうるものであったことから、本研究のサンプルサイズも各DCBの特徴を示すのに十分であると思われた。

4. Conclusion（結論）

本研究により、PCBはMagicTouch-SCBよりも高い有効性を示し、遠位骨格筋での薬剤濃度は低い可能性が示唆された。低用量PCBであるAgentと通常用量PCBであるSeQuent Please Neoの有効性は同等であった。