



Impact of final kissing balloon inflation on vessel healing following drug-eluting stent implantation: Insight from the optical coherence tomography sub-study of the J-REVERS...

Takahashi, Hachidai

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6785号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006785>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Impact of final kissing balloon inflation on vessel healing following drug-eluting stent implantation: Insight from the optical coherence tomography sub-study of the J-REVERSE trial

最終キッキングバルーン法が薬剤溶出性ステント留置後の血管修復に与える影響
; J-REVERSE 試験における血管内光干渉断層法を用いた付随研究

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学

(指導教員: 平田 健一 教授)

高橋 八大

【背景と目的】

冠動脈カテーテルインターベンション (PCI: percutaneous coronary intervention) の治療成績は、新生内膜の増殖を著明に抑制する薬剤溶出性ステント (DES: drug-eluting stent) の開発と進化によって大きく向上した。しかし、分岐部に存在する複雑な病変では、筒形のステントを留置するのみでは再狭窄を起こして繰り返し治療が必要となる場合がある。分岐部病変は PCI を必要とする患者の 53% に存在し、ステント血栓症と側枝閉塞による心筋梗塞の発生が単純病変に比して高いと報告されている。分岐部への PCI の治療成績を向上させることは重要な意義を持つが、その方法論は確立されていない。

留置されたステントの金属ストラットは慢性期になると新生内膜によって被覆されるが、ステント留置直後に金属ストラットと血管壁の間に圧着不良 (malapposition) が残存すると、血管修復の過程で新生内膜の被覆が遅れて血管内腔に金属ストラットが剥き出しの状態で突出し、血栓が付着して遅発性ステント血栓症 (LST: late stent thrombosis) の誘因となることが知られている。通常、分岐部病変の本幹血管に留置するステント径のサイズは側枝血管より遠位部の血管径に合わせて決められるが、側枝血管が合流すると本幹血管近位部の径は遠位部に比して大きくなるため、近位部では malapposition の頻度が多くなる。また、側枝血管の入口部を被覆しない状態で血管壁から浮いている (jail する) 金属ストラットも同様に新生内膜の被覆が遅れて LST の危険因子になると言われている。

さらに、分岐部病変の本幹血管にステントを留置する場合、ステントによって押し広げられた本幹血管が側枝血管の入口部を圧迫して閉塞する危険性があると報告されており、特に本幹と側枝血管の両方にブラーク付着を認める真の分岐部病変 (true bifurcation lesion) でのリスクは高くなる。

これらの合併症を予防するために、ステント留置後に本幹と側枝血管に対して同時にバルーン拡張する事で良好なステント拡張を保ちつつ側枝入口部を同時に拡張させる方法 (最終キッキングバルーン法 (FKI: final kissing balloon inflation)) が考えられ用いられてきた。これは jail した金属ストラットを側枝の血管壁に圧着させてステント血栓症のリスクを減ら

すのと同時に側枝血管入口部の内腔断面積を広く保って側枝閉塞を防ぐ効果が期待される。しかし、その一方でステント近位部では2つのバルーンを同時に拡張させるため、ステント近位端での血管解離を起こし慢性期再狭窄の原因となることや、本幹血管の近位部が非対称な梢円型に拡張するため不均一な新生内膜被覆が起こって血栓形成を助長する懸念がある。

本研究の目的は、血管内超音波(IVUS: intravascular ultrasound)から得られた情報をもとに本幹血管側に単一ステントを留置された冠動脈分岐部病変に対して、慢性期のステント局所状態、ステント内血栓形成、および臨床成績に対するFKIの影響を光干渉断層撮影法(OCT: optical coherence tomography)を用いて検討することである。

【方法】

本研究は冠動脈分岐部病変の治療に造詣が深い全国12施設の共同研究であるJ-REVERSE trial(分岐部病変に対するエベロリムス溶出ステントとシロリムス溶出ステントの比較試験)に登録された301人の患者、303病変のうちOCTイメージングサブ解析に登録された115人の患者、115病変を対象とした。そのうちFKIを施行した52人の患者、52病変(FKI群)とFKIを施行しなかった63人の患者、63病変(Non-FKI群)に分けてステント留置9か月後に追跡冠動脈造影及びOCT解析が行われた。脱落症例を除き最終的にFKIを施行した30人、30病変(FKI群)とFKIを施行しなかった34人、34病変(Non-FKI群)の比較検討がなされた。

定量的冠動脈解析(QCA)

病変部をSeg I:本幹血管の近位側(側枝血管より中枢)、Seg II:本幹の遠位側(側枝より末梢)Seg III:側枝入口部の3部位に分け、PCI前の対象血管径、PCI前後と追跡冠動脈造影時の最小血管径、対照血管径、及び径狭窄度、PCI後の初期獲得径(acute gain)、追跡冠動脈造影時の晚期損失(late loss)を測定した。

光干渉断層法検査(OCT)

OCT解析も病変部をSeg I:本幹の近位側(側枝より中枢)、Seg II:本幹の遠位側(側枝

より末梢)Seg III:側枝入口部の3部位に分割し、1mm間隔画像の定量解析と全フレーム画像の定性解析を行った。全領域において、ステント断面積、新生内膜厚・面積、血管内腔断面積を計測した。圧着不良ストラットを同定し、全ストラットに占める割合を算出した(%Malapposed strut)。内膜非被覆ストラットを同定し、全ストラットに占める割合を算出した(%Uncovered strut)。ステント断面の短径と長径を計測し、SEI: stent eccentricity index(ステント短径とステント長径の比で、1に近づくほど対称)を算出してステント拡張の対称性を評価した。最大新生内膜厚を計測し、NUS: neointimal unevenness score(最大新生内膜厚と平均新生内膜厚の比で、1に近づくほど均一)を算出して増殖する新生内膜の均一性を評価した。Seg IIIについては、側枝入口部に覆い被さるストラット(Jailed strut)数を計測し、%Jailed strut(Jailed strut数と側枝入口部に存在する総ストラット数の比)を算出した。全領域において、ステント内血栓の頻度を評価した。

臨床成績

PCI後9か月における、心臓死、非致死性心筋梗塞、標的病変再血行再建を主要心血管有害事象と定義し評価した。

【結果】

FKI群とNon-FKI群の間で年齢、性別、心筋梗塞患者の割合に差を認めず、抗血小板薬の内服状況、使用したステント径・長は同等であった。高血圧症患者、糖尿病患者、透析患者の割合はNon-FKI群で有意に高かった。しかし、治療対象となった冠動脈血管の部位(右冠動脈、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝)、ブラークの分布には両群間に差を認めなかつた。

QCA結果

PCI前値として、Seg I、II、IIIいずれにおいても、対照血管径、最小血管径、狭窄度に2群間に差を認めなかったが、PCI後はSeg I、IIIにおいてNon-FKI群に比してFKI群の方

が最少血管径は有意に大きく、狭窄度は有意に小さかった。さらに、この傾向は追跡血管造影時でも維持されていた。結果、PCI 後は Seg I、IIIにおいて Non-FKI 群に比して FKI 群の方が初期獲得径は有意に大きかった。追跡血管造影時は Seg I、II、IIIいずれにおいても、晚期損失に 2 群間で有意差を認めなかった。

OCT 結果

平均ステント断面積と平均血管内腔断面積は Seg I において FKI 群で有意に大きかった。新生内膜厚・面積は Seg I において FKI 群で大きい傾向を示した。%Malapposed strut、%Uncovered strut は Seg I、II、IIIいずれにおいても 2 群間で有意差を認めなかつた。SEI は Seg I において FKI 群で有意に小さかった。NUS は Seg I において FKI 群で有意に小さかった。%Jailed strut は Seg IIIにおいて FKI 群で有意に低頻度であった。ステント内血栓の頻度は Seg I、IIIにおいて FKI 群で有意に低値であった。

臨床成績

経過中 FKI 群で 1 例の標的血管再治療（ステント留置部位から離れた中枢側の狭窄進行）と、Non-FKI 群で 1 例の標的病変再治療（側枝閉塞）を認めた。

【総括】

本研究では、2 群間において内膜非被覆ストラットや圧着不良ストラットの割合に有意差を認めなかった。また、FKI 群では Non-FKI 群に比して本幹血管の近位側において慢性期により大きくステント拡張を維持することができ、たとえ新生内膜の増殖に大きい傾向があつても、それを相殺して血管内腔も大きく保つことができた。また、FKI 群は本幹血管の近位側において非対称な拡がりを見せたが新生内膜はより均一に増殖して金属ストラットを被覆し、さらに側枝入口部では Jailed strut の頻度が低くなり、いずれにおいても血栓形成が低頻度となることが示された。これらは、FKI が慢性期の治療成績に好影響を与えるメカニズムの一つと考えられた。

本研究は、冠動脈分岐部病変の治療において FKI の有用性を研究したものであるが、従来

ほとんど行われなかつた FKI の慢性期への影響について重要な知見を得たものとして価値ある研究であると認める。よつて、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2646 号	氏名	高橋 八大
論文題目 Title of Dissertation	<p>最終キッキングバルーン法が薬剤溶出性ステント留置後の血管修復に与える影響：J-REVERSE 試験における血管内光干渉断層法を用いた付随研究</p> <p>Impact of final kissing balloon inflation on vessel healing following drug-eluting stent implantation: Insight from the optical coherence tomography sub-study of the J-REVERSE trial</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner 杉本 幸司</p> <p>副査 Vice-examiner 西慎一</p> <p>副査 Vice-examiner 小川 琢</p>		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

薬剤溶出性ステント (DES: drug-eluting stent) の進歩は、冠動脈カテーテルインターベンション (PCI: percutaneous coronary intervention) の成績を著しく向上させてきた。

一方、冠動脈側枝分岐部に存在する複雑病変は、PCI を必要とする患者の 53%に存在するとされているが、PCI 後のステント血栓症や側枝閉塞による心筋梗塞の発生頻度が高いことが知られている。この原因は、側枝分岐部特有の解剖学的特徴により、ステントストラットの圧着不良やそれによる側枝入口部の jail が起こりやすく、新生内膜の被覆が遅れて遅発性ステント血栓症の危険因子になるためと考えられている。

近年、これらの合併症を予防するため、ステント留置後に本幹と側枝血管に対して同時にバルーン拡張する事で良好なステント拡張を保つつつ側枝入口部を同時に拡張する方法 (最終キッキングバルーン法 (FKI: final kissing balloon inflation)) が考案され、長期成績向上の可能性が期待されている。しかしながら、FKI の安全性や血管壁に対する直接的影響を検討した研究はなく、これらを明らかにすることは、分岐部病変に対する PCI の成績を向上させるために不可欠であると考えられる。

本研究は冠動脈分岐部病変の治療に関する多施設共同研究 (J-REVERSE trial: 分岐部病変に対するエベロリムス溶出ステントとシロリムス溶出ステントの比較試験) の付随研究として行われた。すなわち、同研究に登録された 301 患者、303 病変のうち、OCT イメージングサブ解析に登録された 115 患者、115 病変を、FKI を施行した 52 患者、52 病変 (FKI 群) と FKI を施行しなかった 63 患者、63 病変 (Non-FKI 群) に分け、ステント留置 9か月後に定量的冠動脈解析、OCT 解析、並びに臨床的評価結果に関する比較を行った。

この結果、2群間において内膜非被覆ストラットや圧着不良ストラットの割合に有意差を認めなかった。また、FKI群ではNon-FKI群に比して本幹血管の近位側において慢性期により大きくステント拡張を維持することができ、たとえ新生内膜の増殖に大きい傾向があつても、それを相殺して血管内腔も大きく保つことができた。また、FKI群は本幹血管の近位側において非対称な拡がりを見せたが新生内膜はより均一に増殖して金属ストラットを被覆し、さらに側枝入口部ではJailed strutの頻度が低くなり、いずれにおいても血栓形成が低頻度となることが示された。これらは、FKIが慢性期の治療成績に好影響を与えるメカニズムの一つと考えられた。

本研究は、冠動脈分岐部病変の治療においてFKIの有用性を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかつたFKIの慢性期への影響について重要な知見を得たものとして価値ある研究であると認める。よつて、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。