



# Differences in Vessel Healing Between Sirolimus- and Everolimus-Eluting Stent Implantation for Bifurcation Lesions: The J-REVERSE Optical Coherence Tomography Substudy

Terashita, Daisuke

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6886号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006886>

※ 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。



Differences in Vessel Healing Between Sirolimus and Everolimus-Eluting Stent Implantation for Bifurcation Lesions: The J-REVERSE Optical Coherence Tomography Substudy

分岐部病変に対するシロリムス溶出性ステント,  
エベロリムス溶出性ステント植込み術後の  
血管修復の違いについての前向き観察研究

神戸大学大学院医学研究科医科専攻  
循環器内科学  
(指導教員：平田健一教授)

寺下 大輔

【背景と目的】

近年生活習慣の欧米化などに伴い本邦においても冠動脈疾患（CAD）の罹患率が増加している。CAD の治療法としての経皮的冠動脈形成術（Percutaneous coronary intervention; PCI）は、バルーン形成術単独による治療から金属製ステント植込み術、薬剤溶出性ステント（Drug-eluting stent; DES）植込み術へと進化し治療成績が大幅に向上している。しかしながら分岐部病変に対するステント留置は、非分岐部病変と比較して標的病変再血行再建（Target lesion revascularization; TLR）、側枝再狭窄、慢性期の致死的なステント血栓症などの頻度が高く依然その問題は解決されていない。第二世代 DES であるエベロリムス溶出性ステント（EES）は第一世代 DES よりもステントの拡張性能及び生体適合性が高いことが報告されており、分岐部病変においても PCI の治療成績向上がもたらされることが期待されている。

301 名の CAD 患者の新規分岐部病変に対して第一世代 DES であるシロリムス溶出性ステント（SES）を用いて治療した患者群と、EES を用いて治療した患者群でその後の予後と比較した J-REVERSE 試験では、治療 9 ヶ月時点の主要心血管イベント（Major adverse cardiovascular events; MACEs / TLR, 心筋梗塞、ステント血栓症、死亡と定義）の頻度が SES 群で 11.7%、EES 群で 5.4%と EES を用いた患者群で MACEs の頻度が低い傾向にあることが示された。しかしながら二群間における治療成績の差異が何によってもたらされたものであるかについては明らかにされていない。

生体の冠動脈内を高解像度で観察することが可能である画像診断装置、光干渉断層法（Optical coherence tomography; OCT）を用いると、冠動脈ステント留置後の血管治癒反応を詳細に観察することが可能となる。これまで、剖検例の病理所見と OCT 画像所見との対比により OCT で検出された非被覆ストラット、非圧着ストラット、ステント内血栓などの存在が将来の TLR やステント血栓症の原因となり得ることなどが報告されている。また、OCT はステント拡張形態や慢性期の新生内膜の厚さなどを詳細に評価することが可能で、

ステントの非正円拡張や新生内膜増殖の不均一性が個々のステント間で異なり、その違いが臨床的転帰に影響を与え得ることが指摘されている。そこで我々は、J-REVERSE 試験に登録された患者群の一部を対象に OCT サブスタディとして、冠動脈ステント留置後 9 か月後に OCT を行い、上記 OCT 所見を比較することで分岐部病変における EES と SES に対する血管治癒反応の違いを明らかにすることを目的として本研究を行った。

## 【方法】

### 対象

J-REVERSE 試験 (参加施設数; 15 施設, 登録期間; 2010 年 6 月から 2012 年 12 月) は、新規発症の分岐部病変 (“冠動脈本幹に 75%以上の狭窄を有し、血管径 2.0mm 以上の側枝を有する病変”と定義) に対して SES あるいは EES を用いた PCI を行った冠動脈疾患患者を対象とした多施設前向き観察研究である。登録された 303 名の患者のうち OCT サブスタディに登録された 115 名の患者 (SES 群 29 名, EES 群 86 名) を本研究の対象とした。

### 試験プロトコール

PCI 施行時及び PCI 施行 9 か月後に冠動脈造影検査 (Coronary angiography; CAG) を行い、治療 9 か月後時点における観察対象病変の再狭窄の有無について評価を行った。PCI 施行 9 か月後の CAG の際に留置ステントに対して OCT を施行し、ステント留置後の血管治癒過程を解析した。主要評価項目を治療 9 ヶ月後の OCT 所見とし、副次評価項目を治療 9 か月後の MACEs の頻度とした。

### PCI 手技

試験登録患者は全例血管内超音波 (Intravascular ultrasound; IVUS) を用い、下記プロトコールに沿って治療を行った。

- ・冠動脈本幹を 2 本以下の DES を用いて治療を行う
- ・本幹ステント留置後に側枝血流低下を来した場合、本幹と側枝の両方に対して同時にバルーン拡張を行う final kissing inflation (FKI) を施行する
- ・IVUS 上ステント圧着不良が認められた場合、まず FKI を行いその後も圧着不良が残存する場合には径の大きなバルーンを用いて完全圧着を達成する

### OCT 解析

OCT 観察対象ステントを近位部、分岐部、遠位部の 3 つのセグメントに分け、近位部、遠位部のセグメントについては、1mm 毎 5frame、分岐部セグメントについては全 frame において各 frame 毎に下記パラメーターを計測しそれぞれの平均値を算出した。

- ・ステント面積 (Stent area; SA)、血管内腔面積 (Lumen area; LA)、新生内膜面積 (SA-LA)
- ・新生内膜の厚さ (各ステントストラットから血管内腔までの組織厚)
- ・非被覆ストラット率 (非被覆ストラット数/全解析ストラット数)
- ・非圧着ストラット率 (非圧着ストラット数/全解析ストラット数)
- ・Stent eccentricity index (SEI; 最小ステント径を最大ステント径で除した数値)
- ・Neointimal unevenness score (NUS; 最大新生内膜厚/平均新生内膜厚)

また、各セグメント毎にステント内血栓付着の有無を評価した。

## 【結果】

### 患者背景及び病変背景

115 名の登録患者のうち 9 名は PCI 後 6-12 か月の間に OCT を施行できなかったため、11 名は OCT 画像が不鮮明であったため、30 名は同意撤回のためにそれぞれ脱落し最終的に 65 名が本サブスタディに登録された。 EES 群 46 名、SES 群 19 名の 2 群間で患者背

景、病変背景、治療手技に有意差を認めなかった。

### OCT 所見

65 名の患者のうち 1 名は側枝閉塞の為 OCT を施行できず、64 名 64 病変の OCT 画像が解析対象となった。

近位部セグメントでは SEI、平均新生内膜厚は 2 群間で有意差を認めなかったが、NUS は EES 群で有意に SES 群よりも小さく (EES:2.4±0.6 vs. SES:2.9±0.9, P=0.04)、EES 群でより均一な新生内膜増殖が起こっていることが明らかとなった。非被覆ストラットの頻度は EES 群で低い傾向にあったが、非圧着ストラット、ステント内血栓の頻度は両群間で有意差を認めなかった。

遠位部セグメントでは SES 群で有意に新生内膜面積が小さく (EES:1.1±0.5mm<sup>2</sup> vs. SES:0.7±0.5mm<sup>2</sup>, P=0.02)、EES 群で有意に NUS が低値であった (EES:2.1±0.6 vs. SES:2.9±1.9, P=0.01)。他のパラメーターについては 2 群間で有意差を認めなかった。

分岐部セグメントでは EES 群で SEI が有意に小さく (EES:0.85±0.07 vs. SES:0.88±0.05, P=0.05)、非圧着ストラットの頻度が EES 群で有意に低かった (EES:0% vs. SES:1.0%, P=0.02)。ステント内血栓は SES 群に高頻度で認められる傾向にあった。

### 臨床的エンドポイント

2 群間で MACEs の頻度に有意差は認めなかった (EES 群:2.1%, SES 群:5.2%, P=0.59)。EES 群のうち 1 例で PCI118 日後に標的病変近位部のブランク破綻により急性心筋梗塞を発症し、標的血管再血行再建術が行われた。SES 群のうち 1 例は 9 か月後のフォローアップ CAG 入院の際に労作性狭心症を呈しており、CAG にて側枝閉塞及び標的病変の再狭窄を認め標的病変再血行再建術を必要とした。

### 【考察】

本研究により、分岐部病変に対して PCI を行う際に EES を用いて治療を行うことで SES を用いた場合と比較してより均一な新生内膜増殖がもたらされることが明らかになった。近位部セグメントでは非被覆ストラットの頻度が EES 群で低い傾向にあり、分岐部セグメントにおいて非圧着ストラットが EES 群で有意に少ないことが示された。これまで、非被覆ストラットが低頻度であること、新生内膜増殖が均一であることがステント内血栓形成やステント血栓症発症の抑制に関与することが報告されており、これらの OCT 上の血管治癒反応の違いが J-REVERSE 本試験における 2 群間の MACEs の頻度の違いを説明し得る所見であると考えられた。

EES は SES と比較して薄いステントストラット (81 μm vs. 140 μm) であると共に、架橋部の数が少なく (3 リンク vs 6 リンク)、これらステントデザインの違いが OCT 上の血管治癒反応の差異をもたらしているものと推察した。近年、流体力学的な解析によりステントストラットの厚さと、ステントデザインがステント留置後の血管内ずり応力の分布に対して大きな影響を与えていることが明らかになっている。つまり、分厚いステントストラットと多くの架橋部という構成要素は、ステント内にずり応力の低い領域を作り出し、その結果としてステント留置後の血栓形成や新生内膜増殖を助長することが示されている。EES の“少ない架橋部と薄いステントストラット”という特徴的なプラットフォームが均一な新生内膜被覆及び、ステント留置後の良好な血管治癒反応をもたらしていると考えられる。

### 【結論】

分岐部病変に対するステント治療において、EES は SES に比してより均一な新生内膜被覆及び良好なステントストラット圧着をもたらすことが明らかにされた。本研究から、分岐部病変に留置された SES と EES の間に潜在する構造的差異が明らかにされ、両ステン

トの臨床成績の差異をもたらすメカニズムが初めて証明された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2680 号	氏 名	寺下 大輔
論文題目 Title of Dissertation	Differences in Vessel Healing Between Sirolimus- and Everolimus-Eluting Stent Implantation for Bifurcation Lesions: The J-REVERSE Optical Coherence Tomography Substudy 分岐部病変に対するシロリムス溶出性ステント, エベロリムス溶出性ステント植込み術後の血管修復の違いについての前向き観察研究		
審査委員 Examiner	主 査 西村 善博 Chief Examiner 副 査 杉本 幸司 Vice-examiner 副 査 石田 達郎 Vice-examiner		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

近年、本邦においても冠動脈疾患 (CAD) の罹患率が増加しているが、治療法の進歩により治療成績は大幅に向上している。しかし、分岐部病変に対するステント留置は非分岐部病変と比較して血管イベントの頻度が高く、依然としてその問題は解決されていない。301例の CAD 患者の新規分岐部病変に対して第一世代薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent; DES) であるシロリムス溶出性ステント (SES) を用いて治療した群と、第二世代 DES であるエベロリムス溶出性ステント EES を用いて治療した群でその後の予後と比較した J-REVERSE 試験では、治療9ヶ月後の主要心血管イベント (Major adverse cardiovascular events; MACEs) の頻度が SES 群で 11.7%、EES 群で 5.4%と EES を用いた群で MACEs の頻度が低い傾向にあることが示された。しかし、二群間の治療成績に差異の生じる機序は明らかではなかった。

光干渉断層法 (Optical coherence tomography; OCT) を用いると、冠動脈ステント留置後の血管治癒反応を高解像度で観察することが可能となる。これまで、剖検例の病理所見と OCT 画像所見との対比により OCT で検出された非被覆ストラット、非圧着ストラット、ステント内血栓などの存在が将来の心血管イベントの原因となり得ることなどが報告されている。また、OCT はステント拡張形態や慢性期の新生内膜の厚さなどを詳細に評価することが可能で、ステントの非正円拡張や新生内膜増殖の不均一性が個々のステント間で異なり、その違いが臨床的転帰に影響を与え得ることが指摘されている。そこで本研究では、J-REVERSE 試験に登録された患者群の一部を対象に、冠動脈ステント留置9か月後に OCT を行い、分岐部病変における EES と SES に対する血管治癒反応の違いを明らかにすることを目的として研究を行った。

15施設が参加した J-REVERSE 試験は、新規発症の分岐部病変に対して SES あるいは EES を用いて PCI を行った冠動脈疾患患者を対象とした多施設前向き観察研究である。登録された 303 例の内、OCT サブスタディーに登録された 115 例 (SES 群 29 例、EES 群 86 例) を本研究の対象とした。

PCI施行時およびPCI施行9か月後に冠動脈造影検査 (Coronary angiography; CAG) を行い、治療9か月後における観察対象病変の再狭窄の有無について評価した。PCI施行9か月後の CAG の際に留置ステントに対して OCT を施行し、ステント留置後の血管治癒過程を解析した。主要評価項目を治療9ヶ月後の OCT 所見とし、副次評価項目を治療9か月後の MACEs の頻度とした。OCT 観察対象ステントを近位部、分岐部、遠位部の3つのセグメントに分け、近位部、遠位部のセグメントについては、1mm毎5 frame、分岐部セグメントについては全 frame において各 frame 毎にパラメーターを計測しそれぞれの平均値を算出した。また、各セグメント毎にステント内血栓付着の有無を評価した。

115例の登録患者の内9例はPCI後6-12か月の間にOCTを施行できなかったため、11例はOCT画像が不鮮明であったため、30例は同意撤回のため、最終的に65例が本サブスタディーに登録された。EES群46例、SES群19例の2群間で患者背景、病変背景、治療手技に有意差を

認めなかった。

65 例の患者の内 1 例は側枝閉塞のため OCT を施行できず、64 例 64 病変の OCT 画像が解析対象となった。近位部セグメントでは Stent eccentricity index (SEI; 最小ステント径を最大ステント径で除した数値)、平均新生内膜厚は 2 群間で有意差を認めなかったが、Neointimal unevenness score (NUS; 最大新生内膜厚/平均新生内膜厚) は EES 群で有意に SES 群よりも小さく、EES 群でより均一な新生内膜増殖が起こっていることが明らかとなった。非被覆ストラットの頻度は EES 群で低い傾向にあったが、非圧着ストラット、ステント内血栓の頻度は両群間で有意差を認めなかった。遠位部セグメントでは SES 群で有意に新生内膜面積が小さく、EES 群で有意に NUS が低値であった。分岐部セグメントでは EES 群で SEI が有意に小さく、非圧着ストラットの頻度が EES 群で有意に低かった。ステント内血栓は SES 群に高頻度で認められる傾向にあった。

2 群間で MACEs の頻度に有意差は認めなかった。EES 群の内 1 例で PCI 118 日後に標的病変近位部のプラーク破綻により急性心筋梗塞を発症し、標的血管再血行再建術が行われた。SES 群の内 1 例は 9 か月後のフォローアップ CAG 入院の際に労作性狭心症を呈しており、CAG にて側枝閉塞および標的病変の再狭窄を認め標的病変再血行再建術を必要とした。

本研究により、分岐部病変に対して PCI を行う際に EES を用いて治療を行うことで SES を用いた場合と比較してより均一な新生内膜増殖がもたらされることが明らかになった。近位部セグメントでは非被覆ストラットの頻度が EES 群で低い傾向にあり、分岐部セグメントにおいて非圧着ストラットが EES 群で有意に少ないことが示された。これまで、非被覆ストラットが低頻度であること、新生内膜増殖が均一であることがステント内血栓形成やステント血栓症発症の抑制に関与することが報告されており、これらの OCT 上の血管治癒反応の違いが J-REVERSE 本試験における 2 群間の MACEs の頻度の違いを説明し得る所見であると考えられた。

EES は SES と比較して薄いステントストラット (81  $\mu$ m および 140  $\mu$ m) であると共に、架橋部の数が少なく (3 リンクおよび 6 リンク)、これらステントデザインの違いが OCT 上の血管治癒反応の差異をもたらしているものと推察した。近年、流体力学的な解析によりステントストラットの厚さと、ステントデザインがステント留置後の血管内ずり応力の分布に対して大きな影響を与えていることが明らかになっている。EES の“少ない架橋部と薄いステントストラット”という特徴的なプラットフォームが均一な新生内膜被覆および、ステント留置後の良好な血管治癒反応をもたらしていると考えられる。

本研究より、分岐部病変に対するステント治療において、分岐部病変に留置された SES と EES の間に潜在する構造的差異が初めて示された。本研究はステント治療後の臨床成績の差異をもたらすメカニズムの究明に関して重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。