



Delayed Neointimalization on Sirolimus-eluting Stents、 6-month and 12-month follow-up by Optical Coherence Tomography

加藤, 裕生

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2010-03-29

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙3112

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003112>

※ 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。



氏 名	加藤 裕生
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博ろ第 3112 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の 日 付	平成 22 年 3 月 29 日

【 学位論文題目 】

Delayed Neointimalization on Sirolimus-eluting Stents、 6-month and 12-month follow-up by Optical Coherence Tomography(シロリムス溶出性ステント留置後の遷延性新生内膜被覆過程の検討-光干渉断層法(Optical Coherence Tomography)を用いた 6 カ月、 1 2 カ月後の検討)

審 査 委 員

主 査	教 授	秋田 穂東
	教 授	甲村 英二
	教 授	横崎 宏

学位論文の内容要旨

Delayed Neointimalization on Sirolimus-eluting Stents, 6-month and 12-month follow-up by Optical Coherence Tomography

シロリムス溶出性ステント留置後の遷延性新生内膜被覆過程の検討
-光干渉断層法 (Optical Coherence Tomography) を用いた 6 カ月、12 カ月後の検討

神戸大学大学院医学系研究科
内科学講座 循環器内科学
(指導教官 平田 健一 教授)

加藤 裕生

背景と目的

通常の冠動脈ステント (Bare metal stents; BMS) の問題点は、留置後 6 カ月まで進行する新生内膜の過増殖により、再狭窄が認められることである。一方、薬剤溶出性ステントであるシロリムス溶出性ステント (Sirolimus-eluting stents; SES) は新生内膜の増殖を強力に抑制し、ステント内再狭窄を著減させることが明らかとなった。SES の問題点は、一年以上経過して時に出現するとされる遅発性血栓症である。剖検例の研究によると、SES 遅発性血栓症の原因は長期にわたって持続する新生内膜被覆不良によるステント金属の露出と抗血小板剤の中止であると推察されている。したがって、SES が新生内膜により完全に被覆化されるのか、またその時期は何時なのかを明らかにする必要がある。

従来ステント評価に用いられている血管内超音波 (intravascular ultrasound; IVUS) は、その画像分解能が 100~200 μ m と限られており、SES の薄い新生内膜をほとんど検出できないのが現状であった。一方、近年開発された光干渉断層法 (optical coherence tomography; OCT) は 10~20 μ m の高解像度を有する装置であり、SES の新生内膜の厚さや被覆程度を経時的に観察することが可能である。本研究の目的は、BMS では通常 6 カ月で停止するとされる新生内膜増殖現象が SES 留置後も停止するのか、もしくはそれ以降も遷延性増殖現象が存在するかを明らかにすることである。

方法

対象は、21 個の SES を留置された 13 人(男性 12 人、女性 1 人)、平均年齢 67 才である。21 個の SES のうち 18 個は新規病変、2 個は BMS の再狭窄部、1 個は慢性完全閉塞に留置した例であった。OCT による観察が困難と予測される左冠動脈主幹部疾患、冠動脈バイパスグラフト、入口部疾患、高度石灰化病変、高度蛇行病変を有する患者、または抗血小板療法 2 剤（アスピリン+チエノピリジン）投与不可能な患者は除外した。冠動脈ステントは留置に際し、少なくとも 7 日前よりアスピリン 100mg/日の内服を開始し継続投与、チクロピジン 200mg/日はステント留置直後より開始し 3 か月で終了とした。本対象に対し SES 留置後 6 カ月、12 カ月各々に、冠動脈造影と OCT による観察を施行した。

OCT 検査は専用の血流遮断カテーテル (Helios™, LightLabs Imaging Inc) にて血流を遮断し、血管内に乳酸リンゲルをフラッシュし、冠動脈内の血液を除去しながら行った。ステントは 1 mm/秒のスキャニングスピードにて断面を観察し、その OCT データは CD-ROM で記録しオフライン解析を行った。

OCT による解析は、1mm スライスごとに検討し、まずステントストラットの断面を以下の 6 種類に分類し検討した。[(1) ステントストラットは血管壁に圧着し新生内膜に被覆されているもの、(2)ステントストラットは血管壁に圧着し新

生内膜に被覆されていないもの、(3)血管壁に圧着不良でステントストラットは新生内膜に被覆されているもの、(4)血管壁に圧着不良でステントストラットは新生内膜に被覆されていないもの、(5)側枝のステントストラットが新生内膜に被覆されているもの、(6)側枝のステントストラットが新生内膜に被覆されていないもの]。また、ステントストラットの断面を被覆する新生内膜の厚さを 6 カ月、12 カ月それぞれをマイクロン単位で計測を行い、経時変化を検討した。

結果

ステント留置後 6 カ月では 2321 のストラットの断面を、12 カ月では 2285 のステントストラットの断面を解析し得た。ステントストラットの状態は、血管壁に圧着し新生内膜に被覆されている頻度は 6 カ月から 12 カ月にかけて、88.9%から 94.3%に有意に増加した ($P < 0.0001$)。新生内膜に被覆されていないものの頻度は 6 カ月から 12 カ月にかけて、9.3%から 5.6%に有意に減少し ($P < 0.0001$)、血管壁に圧着不良のステントストラットの頻度も、1.7%から 0.2%に有意に減少した ($P < 0.0001$)。側枝入口部に存在するの 17 のステントストラットの断面に関しては、6 カ月の時点で 4 断面で新生内膜に被覆されていなかったが、12 カ月の時点ですべての断面が新生内膜に被覆された。すべ

てのステント断面が新生内膜に覆われている頻度は、6カ月の時点で21ステント中3ステント（14%）、12か月では5ステント（24%）であった。一方、ステントストラットを被覆する新生内膜の厚さは、6か月から12か月にかけて $112 \pm 123 \mu\text{m}$ から $120 \pm 130 \mu\text{m}$ ($P < 0.05$) に、側枝に関しても $34 \pm 19 \mu\text{m}$ から $79 \pm 26 \mu\text{m}$ へそれぞれ有意に増加した ($P < 0.001$)。

考察

ステント血栓症は稀ではあるが、深刻かつ致命的な合併症となる。SESが新生内膜に被覆されているか否かという問題は、SES留置後に外科手術などを受ける際に抗血小板療法を中止可能かという重要な問題に関連する。一般にベアメタルステントは6週間での抗血小板療法一時中止が可能であり、3か月までにステントストラットが完全に被覆されると報告されている。SESに関してはステントが完全に新生内膜に被覆される時期は現時点では不明である。本研究では、SES留置後6か月から12か月にかけて、（1）新生内膜に被覆されていないステントストラットが減少し、（2）新生内膜の厚さが増加し、これらの現象は側枝の入口部に浮いているストラットにも認められた。本結果により、SES留置後長期になるほど新生内膜被覆状況は改善し、新生内膜の厚さも増加する可能性が示唆された。本現象はSESでの遷延性新生内膜被覆現象を示すものと思われた。

しかし、12カ月の時点で完全被覆されているSESは20%程度に過ぎず、いつSESが新生内膜に完全被覆されるかは依然明らかでない。むしろ、被覆されない領域がわずかではあるが長期に残存する可能性がある。それゆえSES留置後12ヶ月の時点で、抗血小板療法の完全な中止は困難と思われた。今後より長期経過例、多くのステントでOCT検査を行い、抗血小板療法をいつ中止しうるかを判断する必要がある。

結論

SES留置後6か月から12か月にかけて、新生内膜に被覆されたステントストラットは増加し、新生内膜の厚さは有意に増加した。これらの結果は少なくともSES留置後12カ月の期間は、新生内膜の増殖が継続することを示唆するものと思われた。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	乙 第2075号	氏 名	加藤 裕生
論 文 題 目 Title of Dissertation	Delayed Neointimalization on Sirolimus-eluting Stents, 6-month and 12-month follow-up by Optical Coherence Tomography シロリムス溶出性ステント留置後の遷延性新生内膜被覆過程 の検討 -光干渉断層法(Optical Coherence Tomography)を用いた6カ月、 12カ月後の検討		
審 査 委 員 Examiner	主 査 秋田 穂東 Chief Examiner 副 査 甲 村 英二 Vice-examiner 副 査 横 崎 名 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

通常の冠動脈ステントの問題点は、留置後6カ月まで進行する新生内膜の過増殖により、再狭窄が認められることである。一方、薬剤溶出性ステントであるシロリムス溶出性ステント(Sirolimus-eluting stents; SES)は新生内膜の増殖を強力に抑制し、ステント内再狭窄を著減させることが明らかとなった。SESの問題点は、一年以上経過して時に出現するとされる遅発性血栓症であり、長期にわたって持続する新生内膜被覆不良によるステント金属の露出と抗血小板剤の中止であると推察されている。したがって、SESが新生内膜により完全に被覆化されるのか、またその時期はいつなのかを明らかにする必要がある。

近年開発された光干渉断層法(optical coherence tomography; OCT)は従来ステント評価に用いられている血管内超音波の10倍の解像度があり10～20 μ mの高解像度を有する装置であり、SESの新生内膜の厚さや被覆程度を経時的に観察することが可能である。本研究の目的は、BMSでは通常6カ月で停止するとされる新生内膜増殖現象がSES留置後も停止するのか、もしくはそれ以降も遷延性増殖現象が存在するかを明らかにすることである。

対象は、21個のSESを留置された13人(男性12人、女性1人)、平均年齢67才である。本対象に対しSES留置6カ月、12か月後に、冠動脈造影とOCTによる観察を施行した。

OCTによる解析は、ステントストラットの断面を新生内膜被覆の有無、血管壁に対する圧着の有無、側枝のステントストラットの新生内膜被覆の有無の6種類に分類し検討した。また、ステントストラットの断面を被覆する新生内膜の厚さを6カ月、12か月それぞれ計測を行い、経時変化を検討した。

ステント留置後6カ月では2321箇所ストラットの断面を、12カ月では2285箇所ストラットの断面を解析し得た。ステントストラットの状態は新生内膜に被覆されていないものの頻度は6月から12月にかけて、9.3%から5.6%に有意に減少し($P<0.0001$)、血管壁に圧着不良のステントストラットの頻度も、1.7%から0.2%に有意に減少した($P<0.0001$)。側枝入口部に存在する17のステントストラットの断面に関しては、6カ月の時点で4断面で新生内膜に被覆されていなかったが、12カ月の時点ですべての断面が新生内膜に被覆された。すべてのステント断面が新生内膜に覆われている頻度は、6カ月の時点で21ステント中3ステント(14%)、12か月では5ステント(24%)であった。一方、ステントストラットを被覆する新生内膜の厚さは、6月から12月にかけて112 $\pm$ 123 μ mから120 $\pm$ 130 μ m($P<0.05$)に、側枝に関しても34 $\pm$ 19 μ mから79 $\pm$ 26 μ mへそれぞれ有意に増加した($P<0.001$)。

本研究では、SES留置後6月から12月にかけて、(1)新生内膜に被覆されていないステントストラットが減少し、(2)新生内膜の厚さが増加し、これ

らの現象は側枝の入口部に浮いているストラットにも認められた。本結果により、SES 留置後長期になるほど新生内膜被覆状況は改善し、少なくとも SES 留置後 12 カ月の期間は、新生内膜の増殖が継続することを示唆するものと思われた。しかし、12 カ月の時点で完全被覆されている SES は 20%程度に過ぎず、いつ SES が新生内膜に完全被覆されるかは依然明らかでない。むしろ、被覆されない領域がわずかではあるが長期に残存する可能性がある。それゆえ SES 留置後 12 ヶ月の時点で、抗血小板療法の完全な中止は困難と思われた。

本研究は、シロリムス溶出性ステント留置後の新生内膜の出現の時間経過を OCT 法により調べたものであるが、従来殆ど行なわれなかった長期経過について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。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。