

授与番号	甲第 1849 号
------	-----------

論文内容の要旨

Comparison of serial optical coherence tomography imaging following aggressive stent expansion technique: insight from the MECHANISM study

(積極的なステント拡張術後の optical coherence tomography 画像の比較: MECHANISM 研究からの考察)

(佐々木 航, 石田 大, 伊藤 智範, 内村 洋平, 小田 英人, 田口 裕哉, 兼古 恭輔, 坂本 翼, 後藤 巖, 佐久間 雅文, 寺下 大輔, 大竹 寛雅, 新家 俊郎, 森野 禎浩)

(The International Journal of Cardiovascular Imaging 37 巻 2 号に 2021 年 2 月掲載)

I. 研究目的

細い冠動脈にステントを留置する際, 積極的に血管を拡張することでステントの拡張不足を回避することがある. しかし, 積極的な拡張は血管壁の機械的損傷を引き起こして過度の新生内膜増殖を導く可能性もあり, ステント内再狭窄の誘因となる可能性がある. 事実, Bare metal stent を intravascular ultrasound (IVUS) で評価した研究では, 積極的な拡張と再狭窄との関連が報告されている. しかしながら, 現在主流となっている第 2 世代薬剤溶出性ステントでは, 積極的なステント拡張が新生内膜の増殖に影響するかは明らかにされていない.

Optical coherence tomography (OCT) は, IVUS とともにステント拡張の程度を評価する有用なイメージングモダリティである. 近年報告された ILUMIEN III 試験では, OCT で計測した外弾性板 (external elastic lamina; EEL) の直径からステント径を決定し, 積極的にステントを拡張することが安全性であることが示されている. しかし, この EEL を基にしたステント拡張が, 留置後の血管修復反応に関しどのように影響を及ぼすかはまだ実証されていない. 今回, 積極的なステント拡張が早期血管修復反応にどのように影響するかを評価するため, 本研究を行った.

II. 研究対象ならび方法

MECHANISM-Elective 試験は, 安定冠動脈疾患患者で, 代表的な第二世代薬物溶出性ステントである cobalt-chromium everolimus-eluting stent (CoCr-EES) を留置した患者を対象とした試験である. PCI 直後, 1 か月および 12 か月のフォローアップで OCT を施行したグループ (50 例), または PCI 直後, 3 か月および 12 か月のフォローアップで OCT を施行したグループ (50 例) が存在し, CoCr-EES 留置後の良好な早期・中期の血管修復反応が示

された。本研究はその試験のサブ解析を行った。

ステント留置前の OCT 画像で、後ろ向きにステント遠位端に相当する部位の EEL 同士を結ぶ線を直交するように 2 本引き、短い方を EEL 径と定義した。EEL 径と最大拡張バルーン径の差が 0.25mm 以下の症例、すなわち EEL 径に近い径まで拡張している症例を積極的拡張群(A 群)、それ以外の症例を非積極的拡張群(B 群)と定義した。プライマリーエンドポイントは 1 か月あるいは 3 か月後のステント内の新生内膜厚(neointimal thickness)とし、セカンダリーエンドポイントはステント端の解離の有無とした。

画像解析については、Iwate Core-Analysis Laboratory の独立した担当者が、ILUMIEN 独自のソフトウェア(ILUMIEN あるいは ILUMIEN OPTIS ; Abbott Vascular 社, Santa Clara, CA, USA)を使用して OCT 画像を 1mm 間隔で解析した。グループ間のカテゴリデータの違いの統計的比較はカイ 2 乗検定、グループ間の中央値の比較は Mann-Whitney U 検定を使用した。

III. 研究結果

1. MECHANISM-Elective 試験に登録された 100 症例(1 ヶ月コホート 50 例, 3 か月コホート 50 例)のうち, 13 例で EEL が不明瞭で直径を測定することができず, 16 例で血球除去が不十分であった。これらを除いた 71 症例の 71 病変を解析した。
2. 24 例(34%)が A 群, 47 例(66%)が B 群であった。
3. 患者背景であるが, 年齢の中央値は 74 歳, 70%は男性であった。グループ間での比較は糖尿病の有無で有意差がついた(42%対 68%, $p=0.03$)が, それ以外の項目では有意差がなかった。
4. ステント留置前の血管造影画像では A 群で B 群よりも小さい reference diameter が観察された(2.27mm 対 2.55mm, $p=0.005$)。
5. ステント留置前の OCT 画像では, A 群は B 群よりも mean reference lumen area が小さかった(4.40mm² 対 6.15mm², $p=0.02$)。拡張不良に関与する石灰化の頻度はグループ間で差異はなかった(21%対 26%, $p=0.66$)。
6. PCI 手技について, 選択されたステント径は A 群で B 群より有意に小さかった(2.62 mm 対 3.00 mm, $p=0.01$)。
7. 1 か月, あるいは 3 か月での neointimal thickness は A 群と B 群で有意差は見られなかった[1 か月 : 0.031mm(0.021-0.046mm)対 0.041mm(0.026-0.047mm), $p = 0.27$; 3 か月 : 0.036mm[0.030-0.062mm]対 0.040mm[0.029-0.054mm], $p = 0.84$]。
8. ステント端の解離は手技後には遠位端で約 7%(71 症例中 5 症例), 近位端で約 14%(71 症例中 10 症例)に見られた。しかし, 1 か月・3 か月のフォローアップの時点でほぼ消失が見られ, 12 か月後にはすべて消失した。
9. 心臓死, 標的病変再血行再建, ステント血栓症は, 1 年間の追跡期間中にどちらのグループでも確認されなかったが, 急性心筋梗塞を起こした症例は各グループで 1 例ずつ確認された(4.2%対 2.1%, $p = 0.62$)。

IV. 結 語

ステント拡張の積極性に関係なく, CoCr-EES 留置 1 か月あるいは 3 か月後に優れた血管修復反応が観察された。今回の発見は, OCT での EEL を基にしたステントサイジングが小血管の治療に有用である可能性があることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 小山耕太郎 (小児科学講座)
副査 教授 吉岡 邦浩 (放射線医学講座)
副査 准教授 田代 敦 (臨床検査医学講座)

経皮的冠動脈形成術 (PCI; percutaneous coronary intervention) において、細い冠動脈に対する積極的ステント拡張は、血管壁の機械的損傷から過度の新生内膜増殖をもたらし、ステント内再狭窄の誘因となる可能性がある。しかし、第二世代薬剤溶出性ステントを用いた場合、積極的ステント拡張が血管修復反応に与える影響は不明である。

本研究では、第二世代薬剤溶出性ステント cobalt-chromium everolimus-eluting stent (CoCr-EES) の留置に関する多施設共同の MECHANISM-Elective 試験に登録された待機的 PCI 症例を対象に、光干渉断層法画像を後方視的に用いて測定したステント留置前の外弾性板での径とステントを拡張したバルーン径との差が 0.25 mm 以下の積極的拡張群 (A 群) とそれ以外の非積極的拡張群 (B 群) における 1 か月あるいは 3 か月での光干渉断層法画像による新生内膜厚と新生内膜で被覆されていないステントストラットの割合を検討した。その結果、ステント留置前の対照血管径は A 群が B 群より有意に小さく、また PCI に用いられたステント径は A 群が B 群より有意に小さかった。1 か月あるいは 3 か月での新生内膜厚と新生内膜で被覆されていないステントストラットの割合は両群で有意差がなかった。

第二世代薬剤溶出性ステント CoCr-EES を用いた場合、血管修復は良好で、積極的ステント拡張が血管修復反応に与える影響は小さいと考えられた。PCI に関する新たな知見を示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

PCI における本研究の位置付けと方法、結果、解釈について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正はないことを確認した。

参考論文

- 1) Oda H, et al. Cut-off value of strut-vessel distance for the resolution of acute incomplete stent apposition in the early phase using serial optical coherence tomography after cobalt-chromium everolimus-eluting stent implantation. J Cardiol 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.12.006>
- 2) Uchimura Y, et al. Cut-off value of mal-apposition volume and depth for resolution at early phase of acute incomplete stent apposition after CoCr-EE implantation. Int J Cardiovasc Imaging 2019;35:1979-1987. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01657-y>