

授与番号	甲第 1884 号
------	-----------

## 論文内容の要旨

Incidence and natural history of coronary evagination after implanted biodegradable polymer sirolimus-eluting stent

(安定冠動脈疾患患者における生体吸収性ポリマー搭載シロリムス溶出性ステント留置後の冠動脈 evagination に関する検討)

(辻佳子, 石田大, 伊藤智範, 木村琢巳, 菊池達郎, 大久保宗則, 林孝俊, 大竹寛雅, 新家俊郎, 森野禎浩)

(European Heart Journal Open (投稿審査中))

### I. 研究目的

冠動脈病変に対して第1世代の薬剤溶出ステント (Drug-eluting stent;以下 DES) を留置すると、ステント表面にコーティングされた耐久性のあるポリマーが局所的な血管炎を引き起こし、結果埋め込まれたステント背後の組織が壊死して空洞になることがある。この現象は冠動脈 evagination (coronary evagination;以下 CE) と呼ばれ、第1世代 DES 留置後に高頻度且つ断続的に生じることが知られている。また、CE は晚期ステント血栓症と強い関連があることが知られており、CE の出現は冠動脈治療後の予後不良因子とされていた。一方、現在使用されている生体吸収性シロリムス溶出性ステント (biodegradable polymer-sirolimus eluting stent; 以下 BP-SES) は、第一世代の DES に比しステント血栓症が少ないことが示されており、臨床成績も向上している。おそらくポリマーが生体吸収されることで血管炎が生じにくくなり CE も生じにくくなっていることが想定されるが、それを生体内で確認したデータは無い。

本研究では BP-SES 留置後の早期 (1 ヶ月もしくは3 ヶ月後) と中期 (12 ヶ月後) の光干渉断層法イメージング画像を解析し、最新のステントにおける CE の発生頻度と自然経過を検討した。

### II. 研究対象ならび方法

本研究は、前向き多施設登録研究試験である MECHANISM-Ultimaster Elective study (UMIN000021119) の研究データを用いて行った。2016 年 4 月から 2017 年 5 月にかけて、安定冠動脈疾患と診断され Ultimaster BP-SES により治療された患者を登録し、光干渉断層法イメージング (以下 OFDI) 用いて BP-SES 留置部の血管反応を留置直後 (以下 0 ヶ月後)、1 ヶ月後もしくは 3 ヶ月後、及び 12 ヶ月後に OFDI で観察。CE の発生率と平均面積を評価した。CE は、Radu ら (Eur Heart J 2014;35:795-807) の基準に従って、ステント径の 10%以上の深度で、かつ突出部分の長さが 3mm 以上のものと定義した。0 か月、1 ヶ月後、3 ヶ月後、12 ヶ月後の時点で、それぞれ 98 症例、47 症例、49 症例、87 症例の病変において、OFDI による画像解析を行った。

### III. 研究結果

1. CEは1ヶ月後に20例(40.8%)、3ヶ月後に12例(24.5%)で観察されたが、12ヶ月後には1例を除き全て消失していた。
2. 新生内膜の厚さと面積は経時的に増加し、カバーされていないストラットの割合は経時的に減少した。
3. 12ヶ月後には、平均CE areaはほぼゼロとなった。また、12ヶ月後のOFDIでは、全てのmalapposed stent areaが有意に減少し( $P<0.001$ )、後期のmalappositionは認められなかった。
4. BP-SES留置直後と、早期のOFDI画像を比較すると、20.8%のCEはacute stent malappositionに起因し、10.4%のCEはステント後方の冠動脈解離に起因していた。

### IV. 結 語

BP-SESでの治療を行った安定冠動脈病変では、早期にCEが観察されたが、ほとんどのCEは晩期のstent malappositionに発展することなくほぼ完全に消失した。これらの所見は生体吸収されるポリマーを使用したDESの安全性を裏付ける結果と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 金 一 (心臓血管外科学講座)

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)

冠状動脈病変に対するステント治療はその有用性が広く知られているが、1990年代初頭に臨床応用された Bare metal stent (BMS) はステント内再狭窄が起こる問題が指摘され、その後、それに起因した内膜増性を抑制する薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent: DES) が登場。これにより留置後のステント狭窄の減少が認められたものの、一方で、この薬剤を保持するためのポリマーに起因するステント内血栓症や血管炎を惹起するなど新たな問題も生じ、こうした原因の改善のため第1世代から現在の第3世代にいたる DES の改良が重ねられてきた。

本論文研究は、第3世代の DES である生体吸収性ポリマー搭載シロリムス溶出性ステント (BP-DES) 留置後にステントに塗布されたポリマーが局所的な血管炎を起こし、組織を壊死させる evagination の現象に注目し、経時的にこの所見がどのような変化を認めるかを観察した臨床研究であり、こうした経過を生体内で観察したデータはこれまでに認められていない。本研究結果からは、BT-DES 留置後、1～3か月までは evagination が認められるものの、12か月後にはほぼ消失する所見が確認できた。このことから、本研究で用いられた BT-DES においては evagination の現象は一過性の変化であることが確認できた。

本論文では、evagination の経時的変化から BT-DES における治療の安定性を示唆する結果となった。こうした研究成果は今後のステント留置後の患者管理および新たな戦略およびステント開発における有用なデータを示す一助となりうる研究であり、学位に値する論文である。

## 試験、指紋の結果の要旨

発表においては、その内容、論点、結語など論点をまとめられていた。また、各審査員からの質問においても明確な回答が得られ、本論に関連する知識を十分備えられていることが確認でき、学位に値する学識を備えていると考えられる。また、学位論文の作成にあたっては、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) High-output heart failure caused by femoral arteriovenous fistula 27years after trauma (発症後27年経過し、高拍出性心不全発症した大腿動静脈瘻) (松本裕樹, 他6名と共著) Vascular Disease Management, 18巻, 4号 (2021)
- 2) Prevalence, clinical characteristics, and impact of active cancer in patients with acute myocardial infarction: data from an all-comer registry (急性心筋梗塞患者における活動性がんの有病率、臨床的特徴および影響について: 全患者登録データより) (登坂憲吾, 他11名と共著) JOURNAL of CARDIOLOGY, 78巻, 3号 (2021): p193-200.
- 3) 高度大動脈弁閉鎖不全症, 大動脈弁輪拡張症, 上行大動脈瘤を合併した先端巨大性心筋症に対して二度にわたる侵襲的加療で良好な経過を辿った一例 (登坂憲吾, 他10名と共著) 心臓, 53巻, 10号 (2021)