

## 【15】

氏 名	まさ わ たい と 正 和 泰 斗
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第675号
学位授与の日付	平成28年3月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管）)
学位論文題目	Comparison of the performance of zotarolimus- and everolimus-eluting stents by optical coherence tomography and coronary angiography (ゾタロリムス溶出ステントとエベロリムス溶出ステントの光干渉断層法と血管内視鏡によるステント性能の比較)
論文審査委員	(主査) 教授 福 田 宏 嗣 (副査) 教授 金 彪 教授 塩 山 靖 和

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

薬剤溶出ステント（drug-eluting stent：DES）の搭載薬剤は、細胞分裂抑制作用と抗炎症作用を有する。これにより、血管平滑筋細胞の増殖による新生内膜肥厚を強力に抑制し、再狭窄を予防する。内膜肥厚はステントによる血管傷害に対する過剰修復反応として生じ、再狭窄に至る。DESはベアメタルステント（bare metal stent：BMS）に比較して再狭窄率を減少させたが、すべての患者に利益をもたらしたわけではない。ステントストラットを完全に被覆する適切な新生内膜形成は生理的血管修復に必須であるが、DESは再内皮化を抑制するため、新生内膜被覆が欠落することがある。そのため血管傷害に対する治癒過程が遅れ、溶出薬剤による抗炎症効果が消失した後に、局所での炎症が再燃し、脆弱なプラークを伴った新生アテローム性動脈硬化（neoatherosclerosis）を形成する。これらは遅発性または超遅発性ステント血栓症を惹起しうる。ステントによる血管傷害の理想的な修復は炎症性の動脈硬化を予防し、ステントストラットが新生内膜により完全に被覆される事である。よって、ステントの性能とは、機械的拡張能力とストラットの新生内膜被覆能力、neoatherosclerosisを予防する能力といえる。

#### 【目 的】

ゾタロリムス溶出ステント（zotarolimus-eluting stent：ZES）とエベロリムス溶出ステント（everolimus-eluting stent：EES）、BMSにおける機械的な拡張能と新生内膜被覆、neoatherosclerosis

の抑制について、光干渉断層（optical coherence tomography：OCT）と血管内視鏡を用いて比較した。

### 【対象と方法】

研究プロトコールは当院の施設内倫理委員会の承認を得た。各々の患者から研究への参加前に書面によるインフォームド・コンセントを取得した。

適応基準は新規発症の70%以上の狭窄を伴う冠動脈病変を有する安定もしくは不安定狭心症患者で、参照血管径2.5-4mmの病変である。除外基準は急性冠症候群、左冠動脈主幹部病変、低左心機能（駆出率30%以下）、薬剤や金属、造影剤への不耐性、腎機能障害（クレアチニン2mg/dl以上）、余命1年以内もしくは悪性新生物の存在である。27例の患者に36ステントが留置され、内訳はZES11病変、EES13病変、BMS12病変であった。ステント留置10ヶ月後に追跡冠動脈造影検査を行い、全病変にOCTを実施、22病変（ZES9病変、EES7病変、BMS6病変）に血管内視鏡を実施した。冠動脈病変に対して定量的な冠動脈造影の評価（quantitative coronary angiography：QCA）を行い、病変長、参照血管径、最小血管径、初期獲得径、晩期損失径を測定した。OCTではステント留置部を0.5mm間隔に①新生内膜面積の測定、②ステントストラットの非被覆率の算出、③壁在血栓の有無を評価した。血管内視鏡による分析は①新生内膜被覆グレードと②黄色調グレードを4段階に分け評価（グレード0-3）し、さらに③壁在血栓の有無も評価した。

3群間の比較は正規分布の連続変数に対して一元配置分散分析法（ANOVA）の後にpost hoc Fisher's PLSDを行った。正規分布ではない変数に、Kruskal-Wallis testを行った。カテゴリ変数に対して $\chi^2$ 検定を行った。P値<0.05を統計的に有意であるとした。

### 【結 果】

ZES群、EES群、BMS群の3群間の患者背景は、年齢、性別、冠危険因子、糖・脂質代謝、腎機能、内服薬等に有意差は認めなかった。

病変形態、QCAにおける病変長、参照血管径は3群間に統計的有意差は認めなかった。ステント留置の前後、追跡冠動脈造影検査における最小血管径や狭窄率も3群間で同等であった。初期獲得径は3群にて有意差を認めなかったが、晩期損失はZES群でEES群と比べ大（P<0.05）、BMS群と比べ小（P<0.001）であった。

OCTにおける新生内膜面積は、ZES群ではEES群と比べ大（P<0.01）、BMS群と比べて小（P<0.05）であった。ステントの非被覆率は、ZES群ではEES群と比べ小（P<0.01）であったが、BMS群とは同等であった。壁在血栓はEES群で5病変（35.7%）に認めた。

血管内視鏡では新生内膜被覆グレードはZES群ではEES群に比べて高い（P<0.05）が、BMS群とは同等であった。黄色調グレードはZES群でEES群に比べて低い（P<0.01）が、BMS群とは同等であった。壁在血栓はEES群の3病変（33.3%）に認めた。

### 【考 察】

本研究の主要な結果は、以下の3点である。①QCAによる晩期損失やOCTでの新生内膜面積は、ZES群ではEES群に比べて大だが、BMS群より小であった。②OCTや血管内視鏡による新生内膜の

評価ではZES群ではEES群よりもステントストラットの被覆は良好であり、BMS群と同等であった。

③血管内視鏡にて評価された黄色調グレードは、ZES群ではEES群より低く、BMS群と同等であった。

OCTや血管内視鏡の観察にてEES群のみに壁在血栓を認めたが、ZES群やBMS群では認めなかった。既存の研究では、ステント血栓症の発症率はEES留置例にて時間依存性に増加しているのに対し、ZES留置例ではその傾向は認めないことからZESはEESに比べて、血管傷害に対する治癒反応が優れていると思われる。

追跡冠動脈造影時に測定した最小血管径やOCTにて測定した内腔面積も3群で有意差を認めなかった。これは、ZES群はEES群と同程度の拡張能を有している事を示している。それゆえ、ZES群の晩期損失はEES群に比較して大きい、これはむしろZES群で適切な新生内膜の形成が行われている事を示唆している。実際に、本研究ではOCTと血管内視鏡の両検査にて、ZES群はEES群に比べ優れた新生内膜被覆を認めた。

血管内視鏡でZES群の黄色調グレードが、BMS群と同等であったが、EES群のそれより低かったことから、ZESはneoatherosclerosisの予防と言う点でEESより優れている可能性がある。しかしながらEES群の黄色調グレードはneoatherosclerosisそのものではなく、未発達な新生内膜のためにその下にあるアテローム性動脈硬化の色を反映しているだけかもしれない。いずれにせよZESはステント性能の点でEESより優れていると考えられた。これには薬物毒性、薬物動態、ポリマー、ステントデザイン等が関連している可能性があると思われる。

## 【結 論】

ZESは、機械的な拡張能力、ステントストラットを被覆する適切な新生内膜形成、neoatherosclerosisの予防において、EESより優れていると考えられた。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention：PCI）において、現在使用されているベアメタルステント、薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent：DES）は多種類におよび、その選択は術者の裁量にて決定されることが多い。申請論文では、quantitative coronary angiography（QCA）、光干渉断層（optical coherence tomography：OCT）と血管内視鏡を用いてステント留置部位の評価を詳細に行うことで、第二世代薬剤溶出性ステントのゾタロリムス溶出ステント（zotarolimus-eluting stent：ZES）とエベロリムス溶出ステント（everolimus-eluting stent：EES）、ベアメタルステント（bare metal stent：BMS）のステント性能を、新生内膜被覆能力、neoatherosclerosisの予防能力の観点で比較検討している。結果、1）QCAによる晩期損失やOCTでの新生内膜被覆面積はZES群ではEES群に比べて大きい、BMS群より小さかった。2）OCTおよび血管内視鏡による新生内膜の評価ではZES群ではEES群よりもステントストラットの被覆は良好であり、BMS群と同等であった。3）血管内視鏡にて評価された黄色調グレードは、ZES群ではEES群より低く、BMS群と同等であった。4）OCTおよび血管内視鏡にて壁在血栓はEES群のみに認められ

たが、ZES群、BMS群では認められなかった。以上の事から、ZESは、機械的な拡張能力、ステントストラットを被覆する適切な新生内膜形成、neoatherosclerosisの予防の点において、EESより優れていると結論づけている。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では、OCTや血管内視鏡といった新たな手法を用いて、新生内膜の被覆状況やその性状を適切な時期に詳細に評価している。適切な適応・除外基準の設定を行っており、確立された方法にて客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

第二世代薬剤溶出性ステントの長期的な有効性を示した確立された研究はない。本研究のエンドポイントは画像検査所見であるが、その所見から各ステント毎の将来的なリスクを見極めようとする意図がある。ステント血栓やneoatherosclerosisの所見からDESの潜在的な危険性を示唆している。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、適切な対象群の設定の下、確立された実験手法と統計解析を用いて、ZESのEESに対する優位性を示している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、病理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

臨床ではこれまでの数年単位の臨床試験の結果から、全国的にEESが頻用されている状況にある。本研究ではOCTや血管内視鏡による詳細な評価法によりEESとZESの所見を比較し、その潜在的なステント血栓症発症リスクやneoatherosclerosisのリスクを検証している。これらの事よりステント選択におけるDESの安易な選択に警鐘を鳴らしている。現在、若年者へのPCIが増加傾向にあり、長期的なリスクに視点をもち治療に臨むことの重要性を示した事は大変意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、過去から現在に至る数多くの大規模臨床試験のエビデンスに精通した上で、臨床上遭遇する問題点に着目し、仮説を立て、計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Heart and Vessels

31 : 1230-1238, 2016