

【15】

氏 名	にし やま なお き 西 山 直 希
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第694号
学位授与の日付	平成29年3月7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	Clinical value of drug-coated balloon angioplasty for de novo lesions in patients with coronary artery disease (新規冠動脈病変に対するdrug-coated balloon (DCB) を用いた血管形成術の臨床的有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 福 田 宏 嗣 (副査) 教授 金 彪 教授 堀 中 繁 夫

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention：PCI）は虚血性心疾患に対し有用な治療であるが再狭窄が課題であった。薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent：DES）が臨床応用されるようになり、DESはベアメタルステント（bare metal stent：BMS）と比較し有意に再狭窄率を減少させたが長期予後改善には至らなかった。一方、ステントを留置することによるステント血栓症、stent fracture、neo-atherosclerosisなど重要な問題が残っている。われわれは冠動脈内に異物を残さないことにより、それらの問題を解決できると考え、ステントを用いないバルーンのみでのPCIを‘stent-less PCI’ と称し、その有用性について報告した。また近年、ステント再狭窄や小血管に対する治療としてdrug-coated balloon（DCB）が登場し、その有効性が臨床研究で報告されている。DCBを用いることにより‘stent-less PCI’の適応病変が拡大されることが期待される。

【目 的】

新規冠動脈病変に対するDCBを用いた‘stent-less PCI’の成績を評価することを目的とした。

【対象と方法】

2014年5月から2015年6月の間に待機的PCIを予定し、インフォームドコンセントが得られた虚血性心疾患患者60名を対象とし、stent-less 群（n=30）とstent 群（n=30）にランダムに割り付けた。人工透析症例は除外した。また病変背景として、再狭窄、高度石灰化、左主幹部、慢性完全閉塞、病変長25mm以上は除外した。

全ての症例にscoring balloonであるLacrosse[®] NSE ALPHAを用いて初回拡張を施行した。Coronary angiography (CAG), intravascular ultrasound (IVUS) による評価にてminimum lumen area (MLA) $\geq 4.0\text{mm}^2$ かつmajor dissectionがないことをoptimal resultと定義した。Major dissectionは解離長20mm以上、または解離により血管内腔が30%以上狭小化しているものと定義した。Stent-less 群においてoptimal resultが得られた症例はDCBにて最終拡張を施行し手技を終了した (n=27)。Optimal resultを得られなかった症例はDESを留置した (n=3)。stent群は全ての症例で良好な拡張を得られた (n=30)。従って、最終的にはDCB群27例、DES群33例となった。それら両群の約8ヵ月後の標的病変再血行再建 (target lesion revascularization : TLR) の割合とquantitative coronary angiography (QCA) によるパラメーターを評価した。

【結 果】

両群間の患者背景に有意差を認めなかった。

TLRは両群間に有意差を認めなかった (DCB 0.0%, DES 6.1%, $p=0.169$)。

PCI直後のQCA解析において、DCB群はDES群に比し最小血管径 (minimum lumen diameter : MLD)、acute gainは有意に小さかった (2.36 ± 0.46 vs 2.64 ± 0.37 , $p = 0.011$, 1.63 ± 0.41 vs 2.08 ± 0.37 , $p < 0.0001$)。PCI後8ヵ月のQCA解析においてMLD、late lumen lossは両群間に有意差を認めなかった。

【考 察】

本研究において、DCB群とDES群のPCI後8ヵ月のTLRは同等であり、またQCA解析におけるMLD、late lumen lossも両群間に有意差を認めなかった。われわれの基準で選択したstent-less PCI適応冠動脈病変に対する、DCBを用いたバルーンのみ治療はDESと同等の成績をもたらすことが示唆された。

近年バルーンに薬剤が塗布されたDCBが開発され、ステント再狭窄病変に対する再々狭窄の予防、冠動脈の小血管や末梢血管に対するPCIにおいて良好な成績が報告されている。われわれは、以前報告した 'stent-less PCI' にDCBを用いることにより、適応病変の拡大かつ成績の向上が期待できると考え本研究を施行した。予想通り、optimal resultの定義におけるMLAの最小値を 5.0mm^2 から 4.0mm^2 へ緩和することによりoptimal result達成率が向上し、加えて再狭窄率も改善した。

さらに、良好な成績が得られた要因として、至適薬物療法が十分に施行されていたことが挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオンテンシンII受容体拮抗薬、およびスタチンは、忍容性のない患者を除き全例に投与されていた。至適薬物療法が虚血性心疾患患者の心血管死を有意に減少させるという報告が多数認められる。またレニン・アンジオテンシン系抑制薬やスタチンは、PCI後再狭窄予防効果も報告されており、今回の良好な結果に貢献したと考えられる。

DES留置後症例において、出血を伴う侵襲的処置・手術が必要な症例は毎年5%ずつ累積的に増加すると報告されている。これらの症例にステントが留置されていなければ、安心して抗血小板薬を中断できる。ステントを留置しない 'stent-less PCI' は、抗血栓療法の安全な緩和を可能にし、さらにステント血栓症、stent fracture、neo-atherosclerosisを予防することにより、QOLならびに長期予

後の改善が期待できる戦略になりうると考えられる。

【結 論】

DCBを用いた‘stent-less PCI’は安全に施行でき、かつDESによるPCIと同等の成績が得られた。‘stent-less PCI’によるQOLおよび長期予後の改善効果が期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

本論文は、経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention：PCI）の戦略としてステントを用いないdrug-coated balloon（DCB）の有効性を検討している。

背景は、現在のPCIの多くが薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent：DES）を用いて施行されているが、DESにはステント被覆不全やneo-atherosclerosisなどの問題があり、本論文で検討されたDCBを用いたステントを用いないPCI、いわゆる‘stent-less PCI’であれば、これらのDESの問題点を改善しうるであろうというものである。

申請者はかねてよりDESの問題点に関して検討しており、DES留置後の新生内膜増殖抑制によるステントの内膜被覆不全、あるいはneo-atherosclerosisを惹起すると考えられるDES留置後の遷延する慢性炎症についても報告してきた。さらに、本研究の前段階ともいべき論文も報告している。内容は、本研究と同様にステントを用いない‘stent-less PCI’を、DCBが登場する前に従来のバルーンで検討したものである。その結果は良好であったが、‘stent-less PCI’が施行可能な症例はPCI全体の約15%であった。これは、‘stent-less PCI’の適応病変の条件とPCIの終了条件によるものであった。適応病変は、病変長20mm以下、対象血管径3.0mm以上、終了条件は血流障害をきたす解離がないことと、血管内超音波による最小血管内腔5.0mm²以上であった。本研究では、DCBの新生内膜増殖抑制効果を期待し、より多くの症例に‘stent-less PCI’が施行可能となるよう病変長を25mm以下に引き上げ、対象血管径を25mm以上に引き下げ、最小血管内腔を4.0mm²以上に引き下げた。その結果、約40%の病変に‘stent-less PCI’が施行可能となった。

本研究では、透析患者や管理不良な糖尿病患者を除いた症例で、慢性完全閉塞病変と高度石灰化病変を除いた病変のうち、上記条件を満たす60病変を対象とし、これらを‘stent-less PCI’群30例、DES群30例に無作為に割り付けた。その結果、‘stent-less PCI’群とDES群のPCI後8か月の対象病変再血行再建率は同等であり、また定量的冠動脈造影解析における最小血管径、晚期血管内腔損失径も両群間に有意差を認めなかった。本研究の基準で選択した‘stent-less PCI’適応冠動脈病変に対するDCBを用いたバルーンのみの治療は、DESと同等の成績をもたらすことが示唆された。

結果に対する考察および結論として、第一に、本研究において良好な成績が得られた要因の一つに至適薬物療法が十分に施行されていたことを挙げている。本研究で、レニン-アンギオテンシン系抑制薬、およびスタチンが忍容性のない患者を除き全例に投与されていたことは、申請者が日常診療において、的確な治療方針を選択していることの表れであるともいえる。第二に、‘stent-less PCI’はステントを用いないことで、ステント留置後遠隔期における冠動脈イベントの主な原因とされるステ

ント被覆不全とneo-atherosclerosisに関連する問題を解決しうるため、長期予後改善につながることに期待されると述べている。加えて、ステントがないことで安全に抗血栓療法を減量・中断しうる。これによって、観血的処置や手術の際の心血管イベントおよび出血性合併症の予防が可能となることも大きな利点と述べている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、保険医療で認められている範囲で医療行為を行い、患者の了承を得て比較検討をしている。また、所属施設における倫理委員会でも承認された臨床研究であり、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】

PCIは、バルーン拡張術に始まり、金属ステント、さらに薬剤溶出ステント（DES）と進歩してきた。本研究では、バルーンのためのPCIの成績を検討しており、一見、時代に逆行している様であるが、血管内超音波や薬剤溶出バルーンなどの新たなデバイスを用いて、DESの欠点を補おうという点で新奇的・独創的といえる。

【結論の妥当性】

申請論文では、症例を適切な対象群の設定の下、適切な臨床研究手法と統計解析を用いて、‘stent-less PCI’の有用性を導き出している。研究結果からの結論は妥当であると考えている。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、‘stent-less PCI’の成績がDESと同等であると結論づけており、現在問題となっているDES留置後のステント血栓症の解決や、安全な抗血栓療法の緩和に大いに役立つ大変意義深い臨床研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、ステント留置後の冠動脈イベント発症の機序を学び、PCIを実践した上で、現在のDESの問題点を実臨床の成績を示すことで解決しようと試みた。臨床研究計画を立案した後、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掲載された。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）

International Journal of Cardiology

222 : 113-118, 2016