

## 学位論文

Impact of underlying plaque type on strut coverage  
in the early phase after drug-eluting stent implantation  
(冠動脈プラークの性状が薬剤溶出性ステント留置後の  
新生内膜による被覆に対して与える影響)

DM 15007 柿崎良太

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程

臨床医科学群循環器内科学

指導教授 阿古 潤哉

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 要旨

【序論】薬剤溶出性ステントは、経皮的冠動脈インターベンションの問題点の一つであったステント内再狭窄とそれに伴う再治療の必要性を低下させた。一方、発症すると致命的となりうるステント血栓症の発症が実臨床において散見される。ステント血栓症の機序の一つとして、薬剤溶出性ステントが有する内膜増殖抑制効果によって、ステントストラットが新生内膜に被覆されにくいことが報告されている。種々の要因が薬剤溶出性ステント留置後における新生内膜被覆に影響することが報告されているが、冠動脈プラークの性状が影響するかどうかは十分に検討されていない。そこで私は、冠動脈プラークの性状が薬剤溶出性ステント留置後の新生内膜被覆に対して与える影響を明らかにすることを目的として本研究を行った。

【背景】薬剤溶出性ステント留置後において、新生内膜によって被覆されていないステントストラットの存在はステント血栓症の発生と関連することが報告されている。ステントの種類や血管壁に対するステントの圧着不良など、種々の要因が新生内膜によるステントストラットの被覆に影響することが報告されているが、冠動脈プラークの性状がステントストラットの被覆に与える影響は不明である。

【目的】冠動脈プラークの性状が薬剤溶出性ステント留置後の新生内膜被覆に及ぼす影響について、血管内イメージングのひとつである光干渉断層法(OCT: optical coherence tomography)を用いて検討した。

【方法】北里大学病院でゾタロリムス溶出性ステント(Resolute Integrity®)を留置され、3 か月以内に OCT を用いてステント内を観察された 17 症例を対象とした。ステントの両端から 5 mm を 1 mm 間隔の断面で観察し、1793 個のステントストラットの新生内膜による被覆を評価した。各ステントストラットを、その部分の冠動脈プラークの性状によって、正常血管群、線維性プラーク群、脂質性プラーク群に分類した。各群における、ステントストラットが新生内膜によって被覆されている割合、新生内膜の厚さを評価し比較した。また、ステント内血栓の発生との関連が報告されている、被覆されていないステントストラットの割合(RUTSS: ratio of uncovered to total struts per section)を、各断面において算出した。

【結果】正常血管群における新生内膜に被覆されているステントストラットの割合( $35.9 \pm 30.2\%$ )は、線維性プラーク群( $57.1 \pm 31.0\%$ )、脂質性プラーク群( $64.7 \pm 23.5\%$ )に比べて有意差をもって低かった( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。正常血管群における新生内膜の厚さは、脂質性プラーク群と比較して有意差をもって薄かった( $19.0 \pm 22.3$  vs.  $32.0 \pm 18.8 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.01$ )。ステント内血栓発生のカットオフとされている、 $\text{RUTSS} > 0.3$  を満たす断面においては、正常血管に圧着するステントストラットの割合が有意差をもって高かった( $32.4 \pm 31.7\%$  vs.  $19.5 \pm 33.8\%$ ,  $P < 0.01$ )。

【結論】ゾタロリムス溶出性ステント留置後 3 か月以内において、正常血管に留置されたステントストラットでは、脂質性プラークに留置されたものと比較して新生内膜に被覆されている割合が低く、新生内膜が薄かった。

## 目次

	頁
1. 序論 .....	1
2. 背景 .....	1
3. 方法	
3-1. 対象症例.....	1
3-2. 経皮的冠動脈インターベンション.....	2
3-3. OCT 画像の取得.....	2
3-4. ストラットごとの OCT 解析.....	2
3-5. 冠動脈造影の解析.....	3
3-6. 統計解析.....	3
4. 結果	
4-1. 患者背景.....	3
4-2. フォローアップの OCT 所見.....	3
4-3. 冠動脈プラークの性状による新生内膜被覆の比較.....	3
4-4. 冠動脈プラークの性状による新生内膜の厚さの比較.....	4
4-5. 冠動脈プラークの性状と新生内膜被覆が欠如したストラットの割合との関係..	4
4-6. 正常血管構造に圧着するストラットの割合から RUTSS > 0.3 を検出する ROC 解析.....	4
5. 考察	
5-1. 冠動脈プラークの性状がストラットの新生内膜被覆に与える影響.....	5
5-2. 正常血管構造とアテロームにおけるステント留置後の炎症反応の違い.....	5
5-3. 冠動脈プラークと RUTSS.....	6
5-4. 臨床における意義.....	6
6. 限界 .....	7
7. 結語 .....	7
8. 総括 .....	7
9. 謝辞 .....	7

10. 引用文献 .....	8
11. 図表 .....	11
12. 論文目録 .....	19

## 1. 序論

薬剤溶出性ステントは、経皮的冠動脈インターベンション(PCI: percutaneous coronary intervention)の問題点の一つであったステント内再狭窄とそれに伴う再治療の必要性を低下させた。一方、発症すると致命的となりうるステント血栓症の発症が実臨床において散見される。ステント血栓症の機序の一つとして、薬剤溶出性ステントが有する内膜増殖抑制効果によって、ステントストラットが新生内膜に被覆されにくいことが報告されている。種々の要因が薬剤溶出性ステント留置後における新生内膜被覆に影響することが報告されているが、冠動脈プラークの性状が影響するかどうかは十分に検討されていない。そこで私は、冠動脈プラークの性状が薬剤溶出性ステント留置後の新生内膜被覆に対して与える影響を明らかにすることを目的として本研究を行った。

## 2. 背景

薬剤溶出性ステント留置後において、新生内膜被覆が欠如したステントストラットの存在はステント血栓症の原因の一つとして報告されている[1] [2]。患者背景、内服薬、PCI における手技、ステントの種類など、いくつかの因子が新生内膜被覆に影響することが報告されているが[3] [4]、新生内膜の増殖を規定する因子は十分に解明されていない。特に、冠動脈プラークの性状が新生内膜被覆に影響するかどうかについては、過去の病理研究でその可能性が示唆されているものの、臨床研究では十分に検討されていない。Nakazawa らは、破綻した不安定プラークに留置されたストラットの新生内膜被覆は、安定プラークに留置されたストラットよりも遅延することを病理研究で報告している[5]。その一方で別の病理研究からは、冠動脈プラークの脂質コアに陥入したストラットでは新生内膜の増殖が促進していることが報告されている[6]。このように、冠動脈プラークの性状がどのように新生内膜被覆に影響するのか、これまでの病理研究の結果は一貫していない。

近年、高い空間分解能を有する冠動脈内光干渉断層法(OCT: optical coherence tomography)を用いることで、責任病変の冠動脈プラークの性状を詳細に評価することが可能となった[7]。本研究の目的は、冠動脈プラークの性状が薬剤溶出性ステント留置後の新生内膜被覆に影響するかどうかについて、OCT を用いて検討することである。

## 3. 方法

### 3-1. 対象症例

本研究は単施設後ろ向き観察研究である。2013 年 4 月から 2014 年 12 月までにゾタロリムス溶出性ステント(ZES; Resolute Integrity; Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA)を留置され、3 か月以内に OCT を用いてステント内を観察された症例を対象とした。全 17 症例から、22 本のステントを用いて治療された 18 病変が対象となった。そのうち、4 病変は 2 本のステント(全 8 本)が連続性に留置され、一部でステントが重なって留置されていた。22 本のステントのうち、15 本のステントは過去におこなわれた前向き観察研究に登録され

ていた[8]。観察期間の中央値は 44 (28-84)日だった。

### 3-2. 経皮的冠動脈インターベンション

PCI の治療戦略は術者によって決定された。PCI 前の抗血小板剤の内服について、安定型狭心症の症例では 2 剤併用抗血小板療法(アスピリン 100 mg とクロピドグレル 75 mg)が少なくとも 5 日間実施され、急性冠症候群の症例では負荷投与量としてアスピリン 200 mg とクロピドグレル 300 mg が術前に投与された。全症例において、ZES 留置後から OCT による観察までの間は 2 剤併用抗血小板療法が継続された。

### 3-3. OCT 画像の取得

本研究では、C7-XR OCT (Intravascular Imaging System; St Jude Medical, St Paul, Minnesota, USA)を用いた。得られた画像はオフラインの専用解析ソフト(St Jude Medical)を用いて解析した。

### 3-4. ストラットごとの OCT 解析

ステント端の各断面の OCT 画像を 1 mm ごとの間隔で定性的、定量的に評価した。ステント端を近位側、遠位側のステントの境界から 5 mm 以内と定義した(図 1)。近位側の 5 mm と遠位側の 5 mm を観察対象としたため、本研究では 180 mm (10 mm×18 病変)から 180 断面を観察した。低画質のため解析不能だった 41 ストラット、血管壁への圧着不良を認めた 61 ストラット、側枝に留置された 70 ストラットを除外し、全部で 1793 ストラットを解析した。ステント面積と血管内腔面積を計測し、新生内膜面積を(ステント面積-血管内腔面積)として算出した。新生内膜面積の割合を(新生内膜面積/ステント面積×100)として算出した[9]。新生内膜の厚さを新生内膜表面とストラットの間の距離として測定した。ストラットを被覆する要素がない場合に、新生内膜被覆が欠如していると定義した[10]。血管壁から 97  $\mu$ m(ステントストラット 91  $\mu$ m とポリマー6  $\mu$ m の合計)以上離れている場合に、圧着不良と定義した[10] [11]。各ステントにおける新生内膜被覆が欠如しているストラットの割合は(新生内膜被覆が欠如しているストラットの総数/全ストラット数)として算出した。ステント血栓症との関連が報告されている、新生内膜被覆が欠如したストラットの割合(RUTSS: ratio of uncovered to total struts per section)を各断面で算出した[2]。すべての圧着良好なストラットを、OCT 施行時に圧着している冠動脈プラークの性状によって正常血管群、線維性プラーク群、脂質性プラーク群に分類した(図 2)。正常血管構造は内膜(強い後方散乱または高信号な線)、中膜(弱い後方散乱または低信号領域)、外膜(不均一かつ後方散乱が強い領域)の 3 層構造によって特徴付けられる[12]。線維性プラークはシグナルが均一な領域によって特徴付けられ、脂質性プラークは境界不明瞭なシグナルの乏しい領域によって特徴付けられる[11]。複数のステントが 1 症例に留置されている際の患者内相関に対応するため、各群における新生内膜被覆が欠如したストラットの割合および新生内膜の厚さは各ステントの平均値として評価した。

### 3-5. 冠動脈造影の解析

薬剤溶出性ステント留置前の冠動脈造影は Edge detection 法(CASS System; Pie Medical Instruments, Maastricht, The Netherlands)による定量的冠動脈造影解析法を用いて解析した。

### 3-6. 統計解析

連続変数は平均  $\pm$  標準偏差で表記し、二分変数はパーセンテージで表記した。冠動脈プラークの性状による新生内膜被覆が欠如したストラットの割合および新生内膜の厚さの差の検討は Mann-Whitney  $U$  検定を用いた。正常血管構造に圧着しているストラットの割合と RUTSS の相関は、Spearman の順位相関係数を用いて検討した。正常血管構造に圧着するストラットの割合から RUTSS  $> 0.3$  を検出するための ROC (receiver operating characteristic) 曲線を作成した。曲線下面積、感度、および特異度を、RUTSS  $> 0.3$  を予測するために算出した。正常血管構造に圧着するストラットの割合のベストカットオフ値は、感度と特異度の合計が最大になる値とした。統計学的有意差は  $P$  値 0.05 以下とした。統計解析には JMP 9.0 version (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)を用いた。

## 4. 結果

### 4-1. 患者背景

患者背景を表 1 に示す。診断は安定型狭心症が 12 例(71%)、急性冠症候群が 5 例(29%)だった。薬剤溶出性ステント留置時の造影所見と PCI の手技を表 2 に示す。平均ステント径は  $2.9 \pm 3.3$  mm、平均ステント長は  $24 \pm 6$  mm だった。572 (315-923)日の経過観察のうち、標的病変血行再建術を 1 例に認めたが、心臓死、標的病変関連心筋梗塞、ステント血栓症は認めなかった。

### 4-2. フォローアップの OCT 所見

フォローアップで施行された OCT の所見を表 3 に示す。22 本のステントすべてにおいて、新生内膜被覆が欠如したストラットを認めた。各ステントにおける新生内膜被覆が欠如したストラットの割合は平均  $25.0 \pm 15.1\%$  だった。正常血管群、線維性プラーク群、脂質性プラーク群の割合はそれぞれ 27.4、28.0、44.6% だった。フォローアップの OCT の際、ステント内に血栓の付着は認めなかった。

### 4-3. 冠動脈プラークの性状による新生内膜被覆の比較

冠動脈プラークの性状による新生内膜被覆の比較を図 3、表 4 に示す。新生内膜被覆を伴うストラットの割合は正常血管群で最も低く、線維性プラーク群( $35.9 \pm 30.2$  vs.  $57.1 \pm 31.0\%$ ,  $P < 0.05$ )、脂質性プラーク群(vs.  $66.3 \pm 22.9\%$ ,  $P < 0.01$ )と有意差を認めた(図 3A)。近位側端(図 3B)と遠位側端(図 3C)の両方において、新生内膜被覆を伴うストラットの割合は正常血管群で最も低く、脂質性プラーク群と有意差を認めた。遠位側端では正常血管



群は線維性プラーク群に比べて新生内膜被覆を伴うストラットの割合が有意に低かったが(図 3C)、近位側端では正常血管群と線維性プラーク群の新生内膜被覆を伴うストラットの割合に有意差を認めなかった(図 3B)。

#### 4-4. 冠動脈プラークの性状による新生内膜の厚さの比較

冠動脈プラークの性状による新生内膜の厚さの比較を図 4 と表 4 に示す。新生内膜の厚さは脂質性プラーク群に比較して正常血管群で有意に薄かった( $19.0 \pm 22.3$  vs.  $32.7 \pm 18.5 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.01$ )。正常血管群と線維性プラーク群では、新生内膜の厚さに有意差を認めなかった(vs.  $35.5 \pm 47.0 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.13$ ) (図 4A)。近位側端(図 4B)と遠位側端(図 3C)の両方において同様の結果がえられた。

#### 4-5. 冠動脈プラークの性状と新生内膜被覆が欠如したストラットの割合との関係

$\text{RUTSS} \leq 0.3$  の断面と  $\text{RUTSS} > 0.3$  の断面における正常血管構造に圧着しているストラットの割合の比較を図 5、図 6 に示す。正常血管構造に圧着しているストラットの割合は  $\text{RUTSS} \leq 0.3$  の断面に比べて  $\text{RUTSS} > 0.3$  の断面で有意に高かった( $32.4 \pm 31.7$  vs.  $19.5 \pm 33.8\%$ ,  $P < 0.01$ ) (図 5A)。 $\text{RUTSS} \leq 0.3$  の断面と  $\text{RUTSS} > 0.3$  の断面において、線維性プラークに圧着しているストラットの割合( $22.7 \pm 28.0$  vs.  $26.0 \pm 32.4\%$ ,  $P = 0.71$ )と脂質性プラークに圧着しているストラットの割合( $40.8 \pm 33.0$  vs.  $51.5 \pm 40.0\%$ ,  $P = 0.09$ )に有意差を認めなかった(図 6A)。近位側端(図 5B)、遠位側端(図 5C)の両方において、 $\text{RUTSS} \leq 0.3$  の断面に比べて  $\text{RUTSS} > 0.3$  の断面で正常血管構造に圧着しているストラットの割合が有意に高かった。近位端では、脂質性プラークに圧着しているストラットの割合は  $\text{RUTSS} \leq 0.3$  の断面に比べて  $\text{RUTSS} > 0.3$  の断面で有意に低かった( $54.4 \pm 30.5$  vs.  $76.9 \pm 22.2\%$ ,  $P < 0.01$ ) (図 6B)。正常血管に圧着しているストラットの割合と  $\text{RUTSS}$  との間に弱い相関関係を認めた( $R = 0.323$ ,  $P < 0.0001$ ) (図 7)。

4-6. 正常血管構造に圧着するストラットの割合から  $\text{RUTSS} > 0.3$  を検出する ROC 解析  
正常血管構造に圧着するストラットの割合から  $\text{RUTSS} > 0.3$  を検出するための ROC 曲線を図 8 に示す。曲線下面積は両側端で 0.647、近位端で 0.696、遠位端で 0.698 だった。ベストカットオフは両側端で 27.3%、近位端で 16.7%、遠位端で 33.3%だった。

## 5. 考察

本研究の主な結果は下記の 3 点である。(1)正常血管構造に圧着しているストラットは線維性プラークと脂質性プラークに圧着しているストラットよりも新生内膜被覆が乏しかった。(2)新生内膜の厚さは、脂質性プラークに圧着しているストラットよりも正常血管構造に圧着しているストラットで薄かった。(3) 正常血管構造に圧着しているストラットの割合は、 $\text{RUTSS} \leq 0.3$  の断面に比べて  $\text{RUTSS} > 0.3$  の断面で高かった。

### 5-1. 冠動脈プラークの性状がストラットの新生内膜被覆に与える影響

冠動脈内イメージングを用いたいくつかの先行研究では、冠動脈プラークの性状がストラットの新生内膜被覆や新生内膜の増殖に及ぼす影響を検討している。Kubo らは、薄い線維性被膜で覆われた不安定プラーク(TCFA: thin-cap fibroatheroma)に圧着したストラットは、9か月後のOCTで新生内膜被覆が乏しかったことを報告している[13]。Ueda らも同様に、TCFA や高度石灰化病変に圧着したストラットでは、ほかのプラークに圧着しているストラットよりも新生内膜被覆を伴う割合が低かったことを報告している[14]。それに対してNishino らは血管内視鏡を用いた研究において、急性冠症候群の責任病変と黄色プラークでは留置から6か月後におけるストラットの新生内膜被覆が均一であることを報告し、不安定プラークに留置されたストラットでは新生内膜被覆が促進する可能性を示した[15]。これらの先行研究の結果には一貫性がないが、冠動脈プラークや血管の性状がステント留置後の新生内膜被覆の過程に影響を及ぼすことを示唆していると言える。本研究では、冠動脈プラークの性状によって新生内膜被覆の割合や新生内膜の厚さに差を認めなかった。また、少数例での検討のため、TCFA や石灰化が新生内膜被覆に及ぼす影響については検討できなかった。しかしながら、本研究では線維性プラークと脂質性プラークに圧着しているストラットよりも、正常血管構造に圧着しているストラットでは薬剤溶出性ステント留置後の新生内膜被覆が乏しくなることが示された。

### 5-2. 正常血管構造とアテロームにおけるステント留置後の炎症反応の違い

正常血管構造に圧着するストラットにおいて、新生内膜被覆が乏しくなる病態生理は明らかではないが、プラークを有する部位と比較して、バルーン拡張やステント留置に伴う血管損傷とそれに起因する炎症反応が軽度である結果、新生内膜被覆が乏しくなると推測される。Nakazawa らは、線維性被膜が損傷していないプラークよりも、線維性被膜が破綻しているプラークに留置されたストラットの周囲において炎症細胞浸潤とフィブリン沈着を多く認めることを報告している[5]。脂質に富むプラークや TCFA では、バルーン拡張やステント留置に伴う血管損傷によって炎症反応が惹起されと考えられる。実際に、Kornowski らはブタのステント留置モデルを用いた実験において、血管壁の浅層に留置されたストラットよりも深層に留置されたストラットで炎症細胞浸潤が増加し新生内膜の増殖が促進することを報告している[16]。Farb らは同様の結果を病理研究で示しており、血管壁の中膜が破綻している部位や脂質コアに留置されたストラットにおいて、多くの炎症細胞が浸潤し、新生内膜が厚かったことを報告している[17]。加えて、いくつかの先行研究は、プラーク内に局在する炎症細胞や活性化血小板が、炎症性サイトカインや接着分子を介し、バルーン拡張後の炎症反応を増強することを報告している[18] [19] [20]。冠動脈プラークに比較して、血管の強度が保たれ組織内に炎症細胞が少ない正常部位では、ステント留置に伴う炎症反応の影響を受けにくいと推測される。

### 5-3. 冠動脈プラークと RUTSS

過去の病理研究では、 $RUTSS > 0.3$  はステント留置後におけるステント内血栓形成の予測因子であることが示されている。 $RUTSS \leq 0.3$  のステントに比べて、 $RUTSS > 0.3$  をみたすステントではステント内血栓の発生率が 9 倍高いことが報告されている[2]。本研究では、 $RUTSS > 0.3$  において正常血管構造に圧着するストラットの割合が高かった。そのため、正常血管構造に圧着するストラットでは新生内膜被覆が欠如し、プラークに圧着するストラットよりも、血栓が発生する可能性が高いことが懸念される。本研究では、新生内膜被覆が欠如したストラットの割合が COVER OCT trial や OCT ORION study といった先行研究よりも多い[21][22]。その理由は二つ考えられる。一つ目は、COVER OCT trial[21]の 9 カ月にくらべて OCT までの期間が短いことである。二つ目は、OCT ORION study[22]やわれわれのグループの先行研究[8]と違って、本研究はステントの両端に焦点を当てていることである。先行研究では、ZES 留置後の二剤併用抗血小板療法をより短期間にする安全性を示しているが[23]、ステント留置後早期における新生内膜被覆、ストラットの圧着、血栓形成といった血管応答は不明である。そのため、本研究とわれわれのグループの先行研究ではステント留置早期の検討を行った。また、OCT ORION study では 9 か月後の新生内膜被覆は 99.7%と高率だったため、ステント留置後期における OCT の評価は必要ではないと考えられた[22]。

### 5-4. 臨床における意義

現在のステント留置における治療戦略は、冠動脈造影、血管内超音波 (IVUS: intravascular ultrasound)、OCT を用いて近位側正常部から遠位側正常部まで長い薬剤溶出性ステントを留置する「plaque full coverage」である。この戦略はステント端の冠動脈解離や再狭窄、血栓症を避けるために役立つかもしれない。しかしながら、近年の報告では 31.5 mm より長い薬剤溶出性ステントを使用した症例では、より短い薬剤溶出性ステントを使用した症例よりもステント血栓症の発生率が高かった[24]。この先行研究において、正常血管構造に留置され新生内膜被覆の欠如したストラットが血栓症の発生に寄与しているかどうかは不明である。しかし、プラーク長よりも過度に長いステントを留置せず適切なステント長を選択するべきであると推論される[25]。最近では、OCT の技術的性能はソフトウェアによって向上している。OCT の画像を血管造影に同期し、血管の性状を評価することで、適切なステントの径や長さを選択することが可能となった[26]。実際に、近年発表されたメタアナリシスでは、アンギオガイド下 PCI よりもイメージングガイド下 PCI の方が、よりよい臨床予後をもたらすことが報告されている[27]。プラークを超えるステントの長さを最小にすることによってステント血栓症の発生率が減少するかどうかは定かではないが、新生内膜被覆が欠如したストラットや血栓症リスクが減少する可能性がある。特に、薬剤溶出性ステント留置後早期に二剤併用抗血小板療法を中止せざるを得ない症例では、この治療戦略により大きな意義があるかもしれない。本研究では、正常血管構造に圧着するストラットの割合から  $RUTSS > 0.3$  を検出するためのベストカットオフ値を計算した。この

値は、実臨床におけるステント留置部位を決定するための実用的な指標になるかもしれない。

## 6. 研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。1) 本研究は、単施設の少数集団における観察研究である。2) 正常血管構造に圧着し新生内膜被覆の欠如したストラットの出現とステント血栓症などの臨床転帰との関連を評価していないため、本研究の結果が臨床予後に及ぼす影響は不明である。3) 本研究は ZES 留置後早期に焦点をあてている。観察期間がより長期となる場合やほかの薬剤溶出性ステントでは、異なる結果が得られる可能性がある。4) 冠動脈プラークの性状はフォローアップの際の OCT に基づいて分類されている。冠動脈プラークの性状は、薬物治療や炎症反応によってステント留置の時期から変化している可能性がある。5) 本研究では、ストラットの血管壁の圧着や血栓形成など、ステント留置直後の所見を評価していない。圧着不良を伴うストラットは除外されているが、ステント留置直後のストラットの圧着や血栓形成は新生内膜被覆に影響を及ぼしたかもしれない [4][28][29]。6) 本研究では、冠動脈プラークの性状が新生内膜被覆に及ぼす影響について、ステントの両端のみを評価している。ステントの全長を含めると、プラーク体積や狭窄部の直径など、他の交絡因子が結果に影響を与える可能性があると推測される。そのため、ステントの両端における新生内膜被覆が、ステント全長における新生内膜被覆を反映しているとはいえない。

## 7. 結語

ZES 留置後 3 か月以内において、正常血管構造に圧着するストラットではプラークに圧着するストラットよりも新生内膜被覆が乏しく、新生内膜が薄かった。ステント留置後早期に均一な新生内膜被覆を達成するには、より長い薬剤溶出性ステントの留置には注意を要する。

## 8. 総括

今回の一連の検討では、薬剤溶出性ステントを用いた経皮的冠動脈インターベンションにおいて、ステント両端のストラットが多く正常血管構造に圧着していると早期における新生内膜被覆が乏しくなることが示唆された。これらの結果は、二剤併用抗血小板療法の至適継続期間を考察する一助となり、経皮的冠動脈インターベンションの治療戦略における新たなエビデンスとなる可能性がある。

## 9. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において御指導をいただきました、本学循環器内科学 阿古潤哉教授、東條大輝講師、下浜孝郎講師、目黒健太郎講師、南尚賢診療講師に厚く御礼申し上げます。

## 10. 参考文献

- [1] Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, Gerber R, Biondi-Zoccai G, Ikejima H, et al. Examination of the In Vivo Mechanisms of Late Drug-Eluting Stent Thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:12-20.
- [2] Finn A V., Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological Correlates of Late Drug-Eluting Stent Thrombosis: Strut Coverage as a Marker of Endothelialization. *Circulation* 2007;115:2435-41.
- [3] Guagliumi G, Ikejima H, Sirbu V, Bezerra H, Musumeci G, Lortkipanidze N, et al. Impact of drug release kinetics on vascular response to different zotarolimus-eluting stents implanted in patients with long coronary stenoses: the LongOCT study (Optical Coherence Tomography in Long Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:778-85.
- [4] Lee R, Foin N, Ng J, Allen J, Soh N, Ang I, et al. Early coverage of drug-eluting stents analysed by optical coherence tomography : evidence of the impact of stent apposition and strut characteristics on the neointimal healing process 2016:605-14.
- [5] Nakazawa G, Finn A V, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation* 2008;118:1138-45.
- [6] Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002;105:2974-80.
- [7] Yonetsu T, Bouma BE, Kato K, Fujimoto JG, Jang I-K. Optical coherence tomography- 15 years in cardiology. *Circ J* 2013;77:1933-40.
- [8] Hashikata T, Tojo T, Namba S, Kitasato L, Hashimoto T, Kameda R, et al. Neointimal coverage of zotarolimus-eluting stent at 1, 2, and 3 months' follow-up: an optical coherence tomography study. *Heart Vessels* 2016;31:206-11.
- [9] Kim J-S, Jang I-K, Kim J-S, Kim TH, Takano M, Kume T, et al. Optical coherence tomography evaluation of zotarolimus-eluting stents at 9-month follow-up: comparison with sirolimus-eluting stents. *Heart* 2009;95:1907-12.
- [10] Gutiérrez-Chico JL, van Geuns RJ, Regar E, van der Giessen WJ, Kelbæk H, Saunamäki K, et al. Tissue coverage of a hydrophilic polymer-coated zotarolimus-eluting stent vs. a fluoropolymer-coated everolimus-eluting stent at 13-month follow-up: an optical coherence tomography substudy from the RESOLUTE All Comers trial. *Eur Heart J* 2011;32:2454-63.
- [11] Kubo T, Tanaka A, Kitabata H, Ino Y, Tanimoto T, Akasaka T. Application of optical coherence tomography in percutaneous coronary intervention. *Circ J*

- 2012;76:2076-83.
- [12] Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-72.
  - [13] Kubo T, Imanishi T, Kitabata H, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Comparison of vascular response after sirolimus-eluting stent implantation between patients with unstable and stable angina pectoris: a serial optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:475-84.
  - [14] Ueda T, Uemura S, Watanabe M, Dote Y, Goryo Y, Sugawara Y, et al. Thin-cap fibroatheroma and large calcification at the proximal stent edge correlate with a high proportion of uncovered stent struts in the chronic phase. *Coron Artery Dis* 2016;27:376-84.
  - [15] Nishino M, Hoshida S, Taniike M, Kato H. Vulnerable disease may induce neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation. *Am Heart J* 2010;160:564-9.
  - [16] Kornowski RAN, Hong MUNK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-Stent Restenosis : Contributions of Inflammatory Responses and Arterial Injury to Neointimal Hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:224-30.
  - [17] Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002;105:2974-80.
  - [18] Okamoto E, Couse T, De Leon H, Vinten-Johansen J, Goodman RB, Scott NA, et al. Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:2228-35.
  - [19] Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:63-71.
  - [20] Evangelista V, Manarini S, Rotondo S, Martelli N, Polischuk R, McGregor JL, et al. Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction in dynamic conditions: evidence of adhesion cascade and cross talk between P-selectin and the beta 2 integrin CD11b/CD18. *Blood* 1996;88:4183-94.
  - [21] Kim J-S, Kim B-K, Jang I-K, Shin D-H, Ko Y-G, Choi D, et al. Comparison of neointimal coverage between zotarolimus-eluting stent and everolimus-eluting stent using Optical Coherence Tomography (COVER OCT). *Am Heart J* 2012;163:601-7.
  - [22] Lee SWL, Tam FCC, Lam SCC, Kong S-L, Shea CP, Chan KKW, et al. The OCT-ORION Study: A Randomized Optical Coherence Tomography Study Comparing Resolute Integrity to Biomatrix Drug-Eluting Stent on the Degree of Early Stent Healing and Late Lumen Loss. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006034.
  - [23] Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, Liu M, Brar S, Rothman M, et al. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months

- following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2014;35:1949-56.
- [24] Costa MA, Angiolillo DJ, Tannenbaum M, Driesman M, Chu A, Patterson J, et al. Impact of Stent Deployment Procedural Factors on Long-Term Effectiveness and Safety of Sirolimus-Eluting Stents (Final Results of the Multicenter Prospective STLLR Trial). *Am J Cardiol* 2008;101:1704-11.
  - [25] Suh J, Park D-W, Lee J-Y, Jung IH, Lee S-W, Kim Y-H, et al. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:383-9.
  - [26] Koyama K, Maehara A, Fall KN, Mintz GS, Ali ZA. A case of on-line software-based co-registration of optical coherence tomography and angiography guided percutaneous coronary intervention for a patient with angina pectoris. *Int J Cardiol* 2015;201:484-6.
  - [27] Buccheri S, Franchina G, Romano S, Puglisi S, Venuti G, D'Arrigo P, et al. Clinical Outcomes Following Intravascular Imaging-Guided Versus Coronary Angiography-Guided Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of 31 Studies and 17,882 Patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2488-98.
  - [28] Gutiérrez-Chico JL, Regar E, Nüesch E, Okamura T, Wykrzykowska J, di Mario C, et al. Delayed coverage in malapposed and side-branch struts with respect to well-apposed struts in drug-eluting stents: in vivo assessment with optical coherence tomography. *Circulation* 2011;124:612-23.
  - [29] Hwang C-W, Levin AD, Jonas M, Li PH, Edelman ER. Thrombosis modulates arterial drug distribution for drug-eluting stents. *Circulation* 2005;111:1619-26.

## 11. 図表

表 1. 患者背景

	n = 17
年齢, 歳	66.7 ± 8.6
男性, n (%)	16 (94)
高血圧症, n (%)	15 (88)
糖尿病, n (%)	2 (11)
脂質異常症, n (%)	15 (88)
喫煙, n (%)	4 (24)
心筋梗塞の既往, n (%)	1 (6)
PCIの既往, n (%)	6 (35)
急性冠症候群, n (%)	5 (29)
アスピリンの内服, n (%)	17 (100)
チエノピリジンの内服, n (%)	17 (100)
スタチンの内服, n (%)	16 (94)
ACEI/ARBの内服, n (%)	14 (82)
Bブロッカーの内服, n (%)	2 (12)
トリグリセライド, mg/dL	153.9 ± 69.0
LDL-C, mg/dL	104.9 ± 21.8
HDL-C, mg/dL	51.8 ± 14.9
HbA1c, %	6.2 ± 0.9

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin II receptor blocker; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; PCI: percutaneous coronary intervention



表 2. 薬剤溶出性ステント留置時の造影所見と経皮的冠動脈インターベンションの手技

	n = 22
治療対象	
RCA/LAD/LCx	3/15/4
病変長, mm	20.5 ± 7.7
対照血管径, mm	2.9 ± 0.5
最小血管径, mm	1.1 ± 0.4
径狭窄率, %	61.3 ± 15.0
病変分類	
A/B1/B2/C, n	6/6/7/3
ステント径, mm	2.9 ± 3.3
ステント長, mm	24 ± 6
最大拡張気圧, atm	16.0 ± 4.1
ダイレクトステンティング, n (%)	12 (55)
LAD: Left anterior descending coronary artery; LCx: Left circumflex coronary artery; RCA: right coronary artery	

表 3. OCT 所見

<b>ステントレベルの解析</b>	<b>n = 22</b>
被覆されていないストラット, n (%)	22 (100)
圧着不良を伴うストラット, n (%)	11 (50)
正常血管群, %	27.4 ± 20.0
線維性プラーク群, %	28.0 ± 20.2
脂質性プラーク群, %	44.6 ± 23.1
内腔面積, mm <sup>2</sup>	7.1 ± 1.8
ステント面積, mm <sup>2</sup>	7.4 ± 1.9
新生内膜面積 mm <sup>2</sup>	0.3 ± 0.2
新生内膜面積の割合, %	4.4 ± 2.4
RUTSS > 0.3, %	63.2 ± 32.5
<b>断面レベルの解析</b>	<b>n = 180</b>
RUTSS	0.44 ± 0.32
<b>ストラットレベルの解析</b>	<b>n = 1793</b>
ステントあたりのストラット数, n	81.5 ± 30.9
正常血管群, n (%)	544 (30.3)
線維性プラーク群, n (%)	441 (24.6)
脂質性プラーク群, n (%)	808 (45.1)
被覆されていないストラット, %	25.0 ± 15.1
新生内膜の厚さ, μm	26.5 ± 25.2

RUTSS: the ratio of uncovered to total struts per cross section

表 4. 冠動脈プラークの性状におけるステントレベルの解析

	正常血管	線維性プラーク	脂質性プラーク
両端	n = 544	n = 441	n = 808
ステント当たりのストラットの数, n	24.7 ± 22.9	20.0 ± 14.7*	36.7 ± 22.9
被覆されているストラットの割合, %	35.9 ± 30.2**	57.1 ± 31.0	66.3 ± 22.3
新生内膜の厚さ, $\mu\text{m}$	19.0 ± 22.3*	35.5 ± 47.0	32.7 ± 18.5
近位端	n = 136	n = 210	n = 567
ステント当たりのストラットの数, n	6.2 ± 10.4*	9.5 ± 10.6*	25.8 ± 17.6
被覆されているストラットの割合, %	30.4 ± 36.0†	44.7 ± 34.5	61.2 ± 23.7
新生内膜の厚さ, $\mu\text{m}$	23.5 ± 54.7*	22.5 ± 22.8	27.4 ± 13.4
遠位端	n = 408	n = 231	n = 241
ステント当たりのストラットの数, n	18.5 ± 15.9	10.5 ± 12.5	11.0 ± 11.2
被覆されているストラットの割合, %	39.3 ± 32.6**	62.1 ± 35.6	70.5 ± 28.1
新生内膜の厚さ, $\mu\text{m}$	19.1 ± 22.9*	41.2 ± 54.1	37.6 ± 22.2

\*P < 0.01 vs. 脂質性プラーク; \*\*P < 0.01 vs. 脂質性プラーク, P < 0.05 vs. 線維性プラーク;  
†P < 0.05 vs. 脂質性プラーク

図 1. 観察範囲

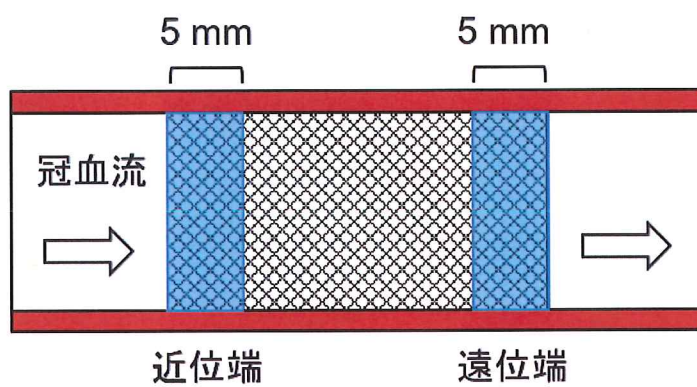


図 2. 各群の OCT 画像

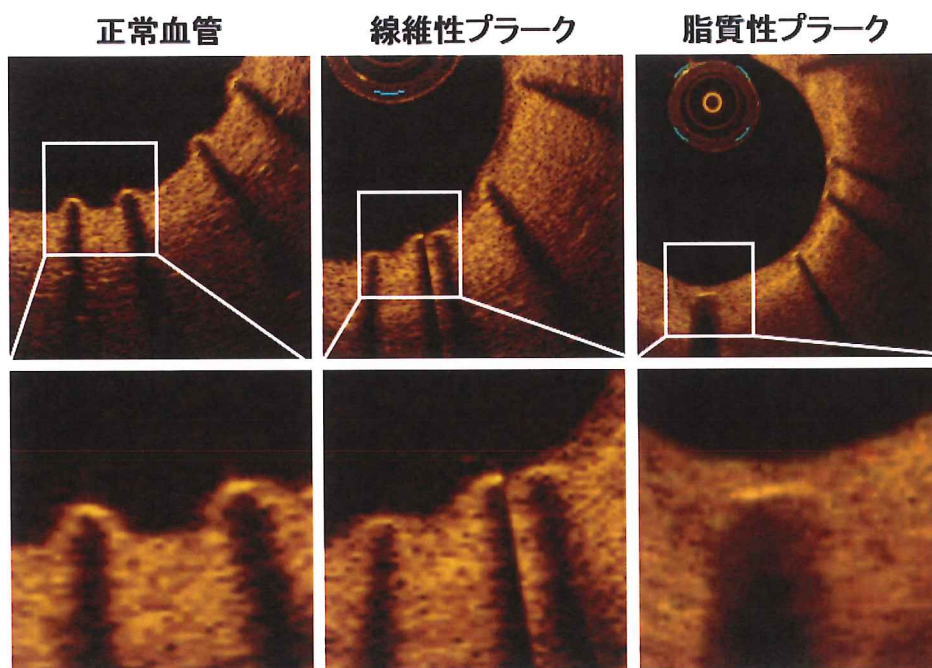


図 3. 各群における被覆されているストラットの割合

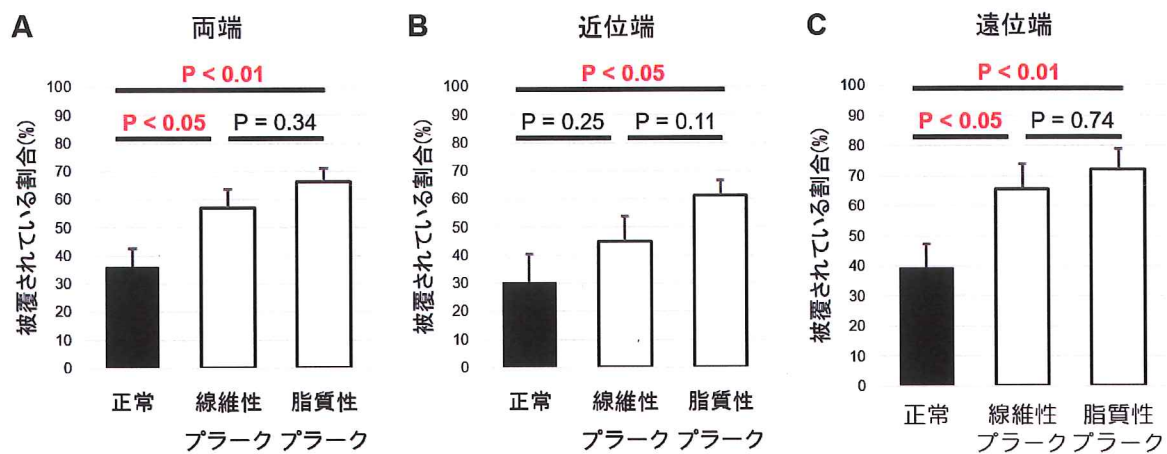


図 4. 各群における新生内膜の厚さ

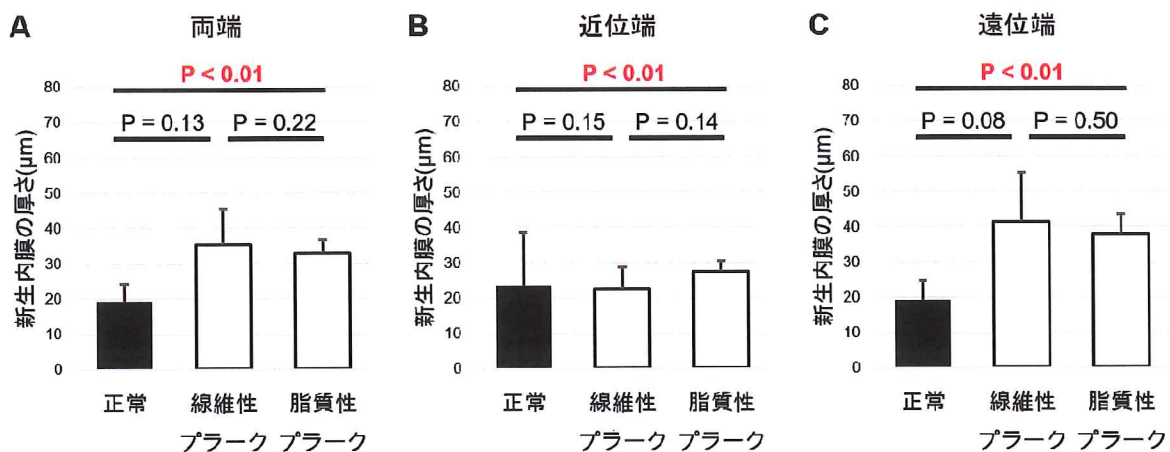


図 5. RUTSS における正常血管に圧着しているストラットの割合

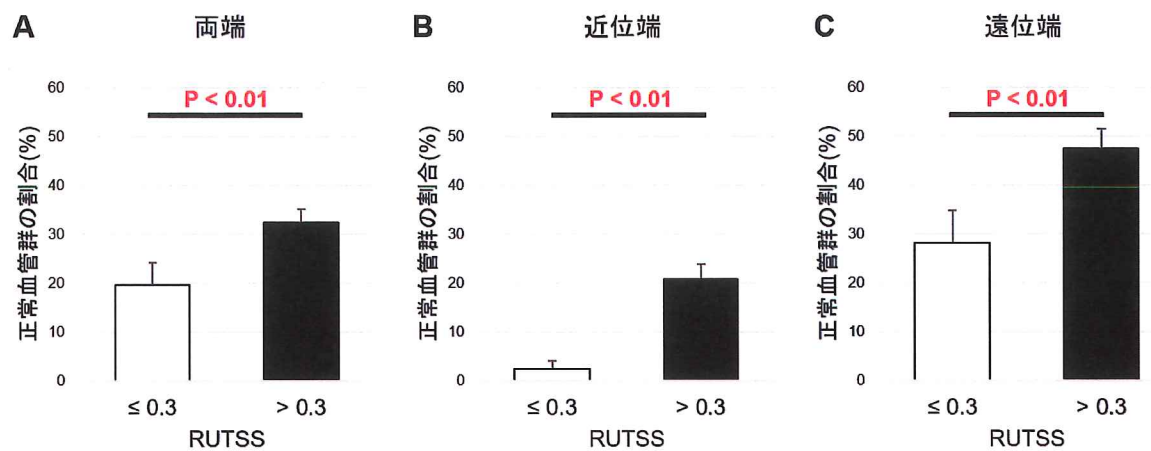


図 6. RUTSS におけるストラットが圧着する冠動脈プラークの性状の比較

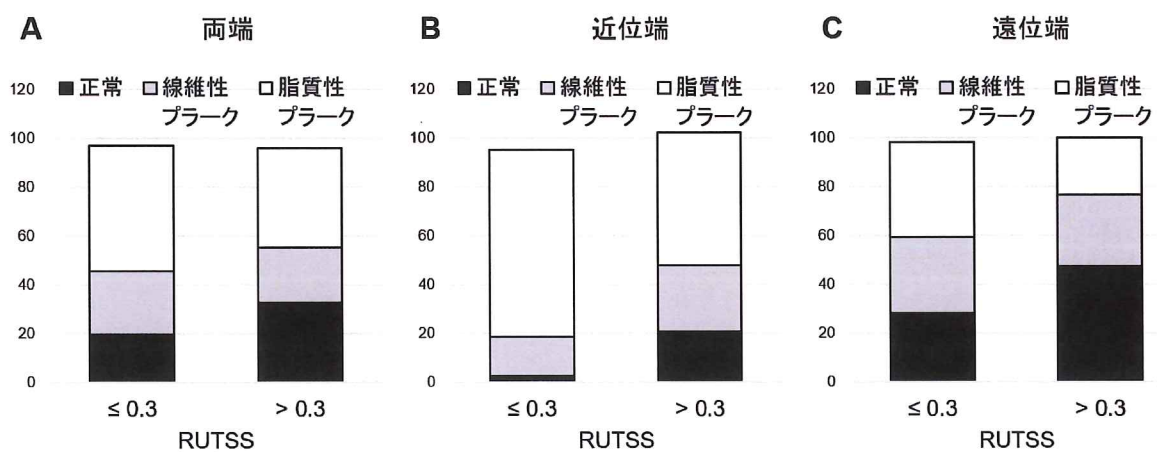


図 7. 正常血管に圧着するストラットの割合と RUTSS との関係

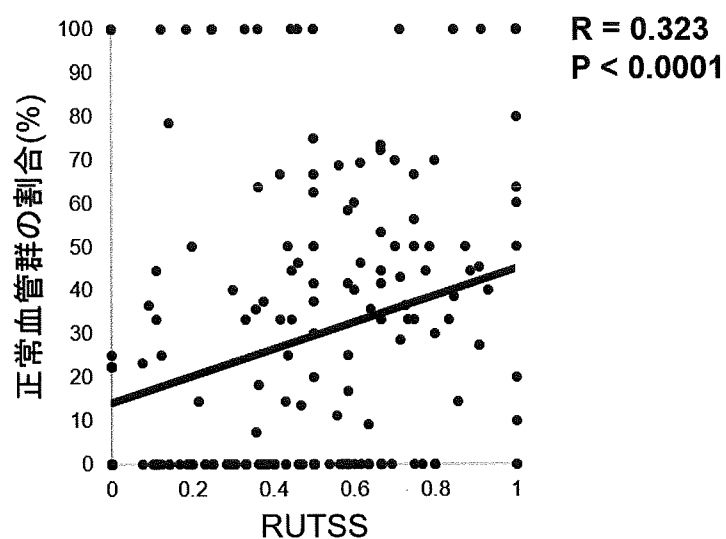
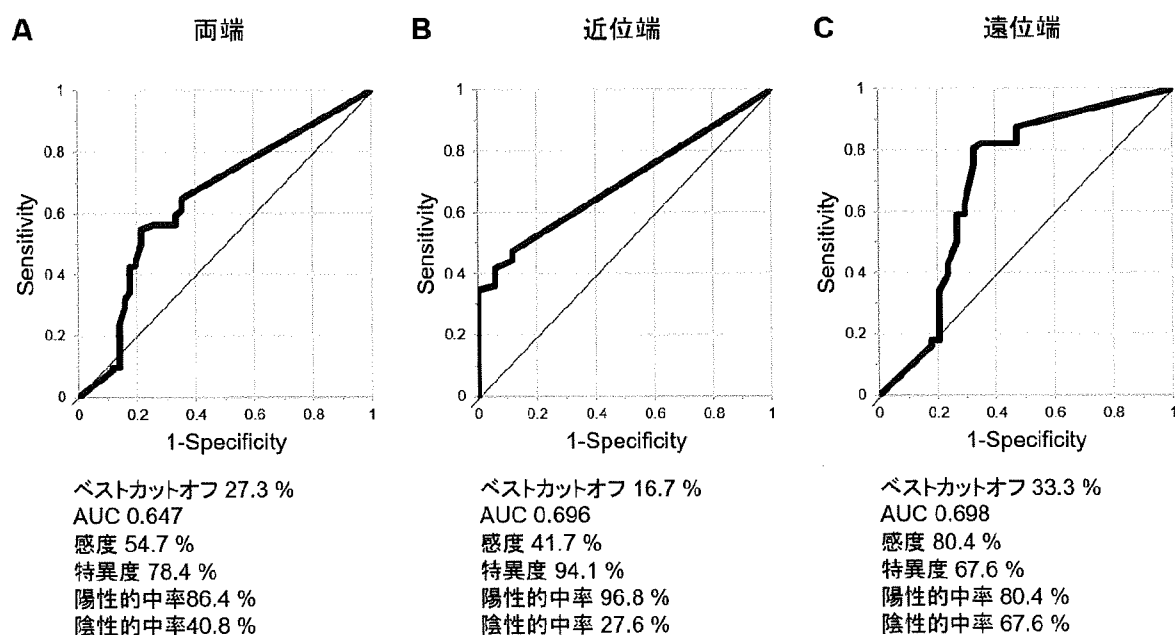


図 8. 正常血管構造に圧着するストラットの割合から RUTSS > 0.3 を検出するための ROC 曲線



## 12. 業績目録

### (Ⅰ)主学術論文

1. Kakizaki R, Minami Y, Hashikata T, Nemoto T, Hashimoto T, Fujiyoshi K, Meguro K, Shimohama T, Tojo T, Ako J : Impact of underlying plaque type on strut coverage in the early phase after drug-eluting stent implantation. Coron Artery Dis, 29: 624～631, 2018.

### (Ⅱ)原 著

1. Nemoto T, Minami Y, Yamaoka-Tojo M, Sato T, Muramatsu Y, Kakizaki R, Fujiyoshi K, Hashimoto T, Meguro K, Shimohama T, Tojo T, Ako J: Impaired Flow-mediated Dilation and Severity and Vulnerability of Culprit Plaque in Patients with Coronary Artery Disease. Int Heart J, in press.
2. Hashimoto T, Minami Y, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Meguro K, Shimohama T, Tojo T, Ako J : Achilles tendon thickening is associated with disease severity and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. J Clin Lipidol, in press.
3. Meguro K, Kakizaki R, Hashimoto T, Yanagisawa T, Koitabashi T, Kitamura T, Ako J : Early Safety and Efficacy of Sapien 3 20 mm Transcatheter Heart Valve Implantation in Small Japanese Body Size. Heart Surg Forum, in press.
4. Fujiyoshi K, Yamaoka-Tojo M, Minami Y, Kutsuna T, Obara S, Kakizaki R, Nemoto T, Hashimoto T, Namba S, Shimohama T, Tojo T, Ako J : Endothelial Dysfunction Is Associated with Cognitive Impairment of Elderly Cardiovascular Disease Patients. Int Heart J, 59: 1034～1040, 2018.
5. Hashikata T, Tojo T, Muramatsu Y, Sato T, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Namba S, Kitasato L, Hashimoto T, Kameda R, Shimohama T, Yamaoka-Tojo M, Ako J : Lower Level of Low Density Lipoprotein Cholesterol is Associated with a Higher Increase in the Fractional Flow Reserve in Patients with Fixed-dose Rosuvastatin. J Atheroscler Thromb, 25: 233～243, 2018.
6. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Hashikata T, Kitasato L, Hashimoto T, Kameda R, Meguro K, Shimohama T, Tojo T, Ako J : Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. Heart Vessels, 32: 977～982, 2017.
7. Hashikata T, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Namba S, Kitasato L, Hashimoto T, Ishii S, Kameda R, Shimohama T, Tojo T, Ako J : Ezetimibe enhances and stabilizes anticoagulant effect of warfarin. Heart Vessels, 32: 47～54, 2017.
8. Hashikata T, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Namba S, Kitasato L, Hashimoto T, Kameda R, Maekawa E, Shimohama T, Tojo T, Ako J : Teneligliptin



improves left ventricular diastolic function and endothelial function in patients with diabetes. Heart Vessels, 31: 1303～1310, 2016.

### (Ⅲ)著 書

1. 柿崎良太、板谷慶一、他49名：心エコーハンドブック心不全、初版、京都、金芳堂、2016.

### (Ⅳ)総説・講座

1. 柿崎良太、南 尚賢、柳澤智義、阿古潤哉：PCSK9と脂質低下療法.循環器内科、81:502～508,2017
2. 柿崎良太、本田 崇、宮崎翔平、板谷慶一：右心機能を考えるうえで知っておくべき基本とは？. Heart View、19:36～43,2015

### (Ⅴ)症例・臨床治験・その他

1. Kakizaki R, Meguro K, Kitamura T, Hashimoto T, Ako J: Transaortic Access Using Vascular Graft for Transcatheter Aortic Valve Implantation. Int Heart J, in press.
2. Kakizaki R, Koitabashi T, Minami Y, Nabeta T, Kaida T, Ishii S, Maekawa E, Inomata T, Ako J: Untreated cardiac sarcoidosis with active inflammation: Severe left ventricular dysfunction and ventricular wall thinning in three years. J Cardiol Cases, 16: 141～143, 2017.
3. Kakizaki R, Tojo T, Minami Y, Koitabashi T, Woodhams R, Shimohama T, Ishii M, Ako J : Myocardial ischemia induced by major aortopulmonary collateral arteries treated with transcatheter coil embolization. Clin Case Rep, 6: 1022～1025, 2017.
4. Nabeta T, Hashikata T, Tojo T, Kakizaki R, Minami Y, Meguro K, Shimohama T, Suzuki S, Inoue Y, Ako J : Localized Inflammation and Aneurysm Formation 10 Years After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. Circ J, 81: 1054～1055, 2017.
5. Kakizaki R, Nabeta T, Mizutani T, Koitabashi T, Ako J : Tumor Plop Sound. Circ J, 80: 2407～2408, 2016.
6. Minami Y, Meguro K, Shimohama T, Yanagisawa T, Kakizaki R, Tojo T, Ako J : Successful Retrieval of Entrapped Balloon With Optical Coherence Tomography Guidance. JACC Cardiovasc Interv, 19: 2070～2071, 2016.
7. Kakizaki R, Nabeta T, Ishii S, Koitabashi T, Itatani K, Inomata T, Ako J : Cardiac resynchronization therapy reduces left ventricular energy loss. Int J Cardiol, 221: 546～548, 2016.