

学位論文

「Serial optical coherence tomography assessment of
malapposed struts after everolimus-eluting stent
implantation.

A subanalysis from the HEAL-EES study

(エベロリムス薬剤溶出ステント留置後の圧着不良ストラットのベースラインとフォローアップの光干渉断層法による
評価～HEAL-EES スタディのサブ解析) 」

指導教授名 阿古 潤哉

申請者氏名 石田 弘毅

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

【背景】経皮的冠動脈形成法(PCI)は 1980 年代に登場したベアメタルステントにより飛躍的に治療成績が向上した。さらに十数年後の薬剤溶出ステント(DES)の登場により、ステント留置後の再狭窄率は著明に低下した。さらに血管内超音波法(IVUS)や光干渉断層法(OCT)などの血管内イメージングの登場により、プラークの病理的な評価やステントの評価、再狭窄の機序などが解明されてきた。現在ではステント圧着不良(ISA)の所見などが薬剤溶出ステントの遅発性のステント血栓症のリスクファクターとなることが認識されている。しかしながら第二世代 DES の ISA の経時的変化に関する論文はとても少ない。

【目的】今回のスタディの目的は第二世代 DES であるエベロリムス薬剤溶出性ステント(EES)留置後のステント血栓症の原因となる ISA の経時的変化を OCT にて評価することである。

【方法】OCT は、近赤外線を用いて血管内部を描出し、評価する検査である。その解像度は IVUS と比べて約 10 倍細かく、約 10-20 μm といわれ、より詳細な冠動脈、およびステントストラットの情報が得られる。今回、1 または 2 つの未治療の冠動脈の病変に対して EES を使用して PCI を施行した患者を研究の対象として、OCT をベースライン時(ステント留置直後)とフォローアップカテーテル時にて施行した。患者はランダム化されフォローアップのタイミング毎(グループ A : 6 か月、グループ B : 9 か月、グループ C : 12 か月)に 1:1:1 の 3 グループに分けられた。まず ISA の有無に関してステントストラットの OCT 解析は行われた。今回のスタディではベースラインもしくはフォローアップで ISA が一つでも含まれている患者を対象とした。OCT 画像を解析専用端末にて 1 mm 毎に解析をした。ベースラインとフォローアップのステントストラットを一つ一つ対応させることで ISA の変化について評価した。

【結果】ベースラインでは 36 人 41 病変が解析された。そのうち、18 人 20 病変で ISA が認められた。505 フレーム 4896 ストラットが解析され、ベースラインではグループ A (n=8) で全ストラットのうち 3.0%、グループ B (n=4) で 2.8%、グループ C (n=8) で 4.5%の ISA が認められた。フォローアップではそれぞれ 0.09%, 0.16%, 0.64%の ISA が認められた。ベースラインとフォローアップの比較ではグループ A: 3.0% vs. 0.09% ($p<0.001$), グループ B: 2.8% vs. 0.16% ($p<0.001$), グループ C 4.5% vs. 0.64% ($p<0.001$)と有意にフォローアップで減少が認められた。ベースラインでは認めず、フォローアップ時に出現する ISA である、遅発性のステント不完全圧着(LAISA)はグループ A の 1 症例でのみ認められ、非常に少なかった。

【結論】第二世代 DES の EES を用いた PCI を行った患者での OCT 解析では ISA はフォローアップ時、ベースラインと比較して有意に減少していた。また、ステント留置時のステント圧着不良は 6 か月のフォローアップ時点で、ほとんど改善するといふことが示すことができており、第二世代 DES の安全性を画像として示すことができたと考えられる。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 方法	
2-1. 対象患者	1
2-2. スタディ手技とフォローアップ	2
2-3. OCT 撮像と解析	2
2-4. ストラットの被覆と ISA の定義と測定	2
2-5. 統計解析	3
3. 結果	
3-1. 患者背景	3
3-2. ISA ストラットの頻度	3
3-3. LAISA (遅発性のステント圧着不良)	4
3-4. その他の OCT 所見	4
4. 考察	
4-1. 急性期 ISA	5
4-2. フォローアップ時の ISA	5
4-3. ISA の距離	5
4-4. LAISA (遅発性のステント圧着不良)	5
4-5. 臨床的意義	6
4-6. 研究の限界	6
5. 総括	6
6. 謝辞	6
7. 引用文献	7
8. 図表	11

9. 業績目録	20
---------	----

1. 序論

Incomplete stent apposition(ステント圧着不良,以下 ISA)は、新生内膜の被覆化遅延に関連しており¹、頻度は少ないが、起こると予後不良な遅発性のステント血栓症 (late stent thrombosis : LST) もしくは超遅発性のステント血栓症 (very late stent thrombosis : VLST) と関連している^{2,4}。フォローアップ時に認める ISA は持続的ステント圧着不良(persistent ISA)もしくは遅発性ステント圧着不良(late-acquired ISA : LAISA)と定義される⁵。LAISA もまたステント血栓症と関連しており、特に薬剤溶出ステント(drug eluting stent : DES)の時代に大変重要な概念である⁶⁻⁸。

これまでのスタディで第二世代 DES は第一世代の DES に比べてフォローアップ時の被覆されていないストラット(uncovered struts)の頻度が少ないことが示されてきた^{9,10}。また EES の第一世代 DES に対して VLST のリスクが低いことも示されてきた¹¹。

ステント血栓症を防ぐために第二世代 DES における最適な抗血小板薬 2 剤併用療法(dual antiplatelet therapy : DAPT)の期間について試験がおこなわれてきた¹²⁻¹⁵。最近のランダム化試験のメタアナリシスによれば DAPT の延長のメリット/デメリットの比率は使用される DES のタイプによることが示されていた¹²。つまりメリット/デメリットの比率は ISA の経時的経過にもよると考えられた。ISA の経時的経過の評価は DAPT の期間を短くすることを決定するうえでも重要と考えられた。

光干渉断層法(OCT)は血管内の高解像度イメージングであり、正確に 10-20 μm の解析をすることができるため、ステント圧着 (stent apposition)や被覆の有無 (covered or uncovered)も正確に評価することができる¹⁶。

このスタディでは第二世代 DES の ISA の経時的変化を異なるフォローアップ期間の症例に対して OCT にて評価する。

2. 方法

2-1. 対象患者

HEAL-EES study (Overtime evaluation of the vascular HEALing process after Everolimus-Eluting Stent implantation by optical coherence tomography)は前向きランダム化コントロール試験で第二世代薬剤溶出ステントのエベロリムス薬剤溶出ステント Xience (Abbott vascular, Santa Clara, California, USA)の留置後 6.9.12 か月後の OCT 所見を比較した試験である¹⁷。

対象患者は 1 または 2 つの血管径の 75%以上の狭窄もしくは冠血流予備量比 (fractional flow reserve : FFR)陽性の未治療冠動脈の病変に対してエベロリムス薬剤溶出ステント(everolimus eluting stent : EES)を使用して経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention : PCI)を施行した患者。対照血管径 (reference

vessel diameter)は 2.5mm～3.5mm の間の血管を対象とした。

除外基準は主幹部病変、冠動脈入口部病変、重度の屈曲病変、重度の石灰化病変、血栓病変、DAPT、抗血栓療法、造影剤へのアレルギーもしくは禁忌の患者、慢性腎不全患者 (sCr2mg/l 以下)、ST 上昇型心筋梗塞(STEMI)患者、予後不良患者、フォローアップのできない患者とした。

研究フローチャートを図 1 に示す。対象患者はランダム化され、1:1:1 に以下の異なるフォローアップ期間のグループに振り分けられた (グループ A : 6 か月、グループ B : 9 か月、グループ C : 12 か月) OCT イメージングはベースラインとフォローアップで施行された。今回のスタディではベースラインまたはフォローアップで ISA の所見をみとめた症例のみ解析をおこなった。

スタディはヘルシンキ宣言に基づいて行われ、対象患者にはインフォームドコンセントをおこなった。

2-2. スタディ手技とフォローアップ

PCI 手技は通常通りの手技にて行われ¹⁸、前拡張、後拡張、ベイルアウトステントは手技者の裁量に任された。ベースラインの手技ではすべての患者に Xience が使用された。その際 OCT イメージングが施行された。フォローアップ期間は前述のとおり、患者のランダム化され割り当てられたグループにより決められた。

2-3. OCT 撮像と解析

OCT 撮像はベースラインとフォローアップ時に行われ、C7XR Fourier-Domain System (LightLab Imaging, Westford, Massachusetts, USA)が使用された。解析はホスピタルクリニック・バルセロナの独立したコアラボにてオフラインソフトウェア (LightLab Imaging Westford, Massachusetts, USA)を使用し行われた。

OCT データは 1mm 毎のクロスセクションごと解析され、内腔面積(lumen area)は自動的に描出し、必要時修正が施された。ステント内腔面積は金属ストラットの内腔面に描出された¹⁹。新生内膜被覆(Neointimal coverage)の厚さは標準化された方法で計算され、血管壁との圧着(apposition)はステント毎にアセスメントされた。

2-4. ストラットの被覆と ISA の定義と測定

ISA はストラット内面とルーメンの距離が 100 μm 以上 (Xience のストラットの厚さが 90 μm 程度 (金属ストラット 81 μm + ポリマー 7 μm) であるため) であることと定義された。ISA のあるセグメントは連続する 2 クロスセクション以上少なくとも続くセグメントと定義された⁵ (図 2)。

すべてのベースラインの ISA ストラットはフォローアップ時の圧着に関してアセスメントされた (図 3)。枝、石灰化、ステントエッジなどのランドマークを利用して、マッチングをおこなった。同様のことはフォローアップ時に ISA があつた際もおこなわれた。マッチングされないストラットは解析から除外された。

2-5. 統計解析

統計解析は SPSS software (11.0.SPSS, Inc, Chicago, Illinois, USA)でおこなった。カテゴリー変数は平均値±標準偏差、または中央値と四分位数で表された。ISA はストラットレベルの解析が行われ、比較された。カテゴリー変数の比較にはカイ二乗検定を使用し、ベースラインとフォローアップの間の連続変数の比較にはノンパラメトリック Wilcoxon 検定が用いられた。3 グループ間の連続変数の比較には Kruskal-Wallis test が用いられた。両側検定で p 値 <0.05 を統計学的有意とした。

3. 結果

3-1. 患者背景

HEAL-EES study より 18 人の患者のベースラインもしくはフォローアップに ISA が存在しており、今回のサブ解析の対象となった。各グループについては、グループ A (6 か月) 8 人, 8 病変; グループ B (9 か月) 3 人, 4 病変; group C (12 か月) 7 人, 8 病変。以上のように配分された。平均フォローアップ期間はグループ A 201.5 ± 34.7 日、グループ B 311.7 ± 30.7 日、グループ C 407.0 ± 82.7 であった。患者背景には有意差は認めなかった。安定狭心症は 72.2%、不安定狭心症は 27.8%に対して認めた。一枝病変は 83.3%、二枝病変は 11.1%、三枝病変は 5.6%であった (表 1-1)。病変背景に関しては、ステントオーバーラップ以外は有意差を認めなかった。(表 1-2)

3-2. ISA ストラットの頻度

ベースラインでは 20 病変 18 患者 (505 フレーム、4899 ストラット)が解析された。グループ A では 210 フレーム、2067 ストラット、グループ B では 122 フレーム、1183 ストラット、グループ C では 173 フレーム、1649 ストラットが認められた。フォローアップでは対応する 20 病変 18 患者 (513 フレーム、5637 ストラット)が解析された。グループ A では 201 フレーム、2310 ストラット、グループ B では 131 フレーム、1289 ストラット、グループ C では 181 フレーム、2038 ストラットが認められた。グループ A ではフォローアップで 9 フレーム、グループ B では 9 フレーム、グループ C では 8 フレームがベースラインで画像不良とマッチング不可能のため解析から除外された。ベースラインでは 243、106、389 ストラットがそれぞれグループ A、B、C にて画像不鮮明とマッチング不可能のため除外された。表 2 では ISA

ストラットのベースラインおよびフォローアップの頻度を示した。ベースラインでの ISA の頻度は全体で 3.3% であり 3 グループは有意に異なっていた (グループ A: 3.0%、グループ B: 2.8%、グループ C: 4.5%、 $p = 0.02$)。フォローアップでは ISA のストラットの頻度は全体で 0.30% であり、グループ A: 0.09%、グループ B: 0.16%、グループ C: 0.64% であった。ベースラインと比較するとフォローアップでは有意に ISA の割合は減少していた。全体: 3.3% vs. 0.30% ($p < 0.001$)、グループ A: 3.0% vs. 0.09% ($p < 0.001$)、グループ B: 2.8% vs. 0.16 ($p < 0.001$)、グループ C: 4.5% vs. 0.64% ($p < 0.001$)。3 グループの ISA の頻度は有意に異なっていた ($p = 0.002$)。

3.3 LAISA (遅発性のステント圧着不良)

ベースラインとフォローアップのクロスセクションマッチングの結果、LAISA はグループ A に 1 ストラットのみ認めた。3 グループに有意差はなかった。

3.4 その他の OCT 所見

ベースラインとフォローアップの定量的 OCT の所見を表 3 に示している。ベースラインの平均血管内腔面積と平均ステント内腔面積はそれぞれ $7.41 \pm 2.03 \text{ mm}^2$ と $7.87 \pm 2.07 \text{ mm}^2$: グループ A、 $6.34 \pm 1.47 \text{ mm}^2$ と $6.75 \pm 1.42 \text{ mm}^2$: グループ B、 $8.28 \pm 1.60 \text{ mm}^2$ と $8.73 \pm 1.94 \text{ mm}^2$: グループ C であった。平均血管内腔面積と平均ステント内腔面積は 3 グループ間で有意差はなかった。

フォローアップでは平均血管内腔面積と平均ステント内腔面積は $6.70 \pm 2.48 \text{ mm}^2$ と $7.72 \pm 2.19 \text{ mm}^2$: グループ A、 $6.33 \pm 1.10 \text{ mm}^2$ と $7.11 \pm 1.17 \text{ mm}^2$: グループ B、 $7.74 \pm 1.54 \text{ mm}^2$ と $8.69 \pm 1.80 \text{ mm}^2$: グループ C であった。フォローアップでは平均血管内腔面積と平均ステント内腔面積で 3 グループ間に差はなかった。フォローアップの平均内膜面積 3 グループ間で差がなかった (グループ A $0.96 \pm 0.42 \text{ mm}^2$ 、グループ B $0.74 \pm 0.34 \text{ mm}^2$ 、グループ C $1.04 \pm 0.70 \text{ mm}^2$: $p = 0.494$)。

表 4 ではベースラインとフォローアップの最大 ISA 面積、と平均 ISA 面積と ISA の距離を示した。3 グループ間でベースラインの最大 ISA 面積、と平均 ISA 面積と ISA の距離には差がなかった。ベースラインとフォローアップの比較ではグループ A および C で平均 ISA 面積 と ISA の距離には差が認められた ($p < 0.05$)。

4. 考察

今回のスタディにおける主要結果は、(1) ISA はベースラインとフォローアップで有意に減少する。(2) フォローアップにおける LAISA は非常に少ない。であった。

4.1 急性期 ISA

これまでのスタディではSTEMIを除く患者群において急性期のISAは第一世代だと7.2%-9.2%、第二世代では0.2-2.7%と報告されている^{1,20-22}。また、少なくともひとつのISAを認める患者群は65-100%と報告されている^{5,23,24}。我々のスタディでは少なくとも一つのISAを認める対象患者群において急性期のISAは3.3%で認められた。

4.2 フォローアップ時のISA

これまでのスタディにおいて6-12か月のフォローアップ時のISAの頻度は第一世代で0.97%-5.7%、第二世代で0.1-2.1%であった^{9,10,23,25,26}。あるベースライン、フォローアップのあるOCTスタディでは第一世代薬剤溶出ステントである、シロリムス薬剤溶出ステント (sirolimus eluting stent : SES)ではベースライン2.04%のISAが8か月フォローアップでは0.97%と減少がみられた²³。第二世代薬剤溶出ステントである、ゾタロリムス薬剤溶出ステント(zotarolimus eluting stent : ZES)とエベロリムス薬剤溶出ステント (EES)のベースライン、フォローアップスタディではZESではベースライン0.8%のISAが9か月フォローアップで0.7%にEESでは1.0%のISAが0.1%になっていた²⁶。今回のスタディではベースラインで3.3%であったISAがフォローアップで0.3%となっていた。即ち約90%の急性期ISAがフォローアップで解消されていたということが示された。

4.3 ISAの距離

これまでのスタディで第一世代DESではISAの距離が $>260\text{ }\mu\text{m}$ が遠隔期に残存するISAとなるかどうかのカットオフ値であると報告されていた²³。近年Shimamuraらによるスタディで第二世代EESにおいては $>355\text{ }\mu\text{m}$ が遠隔期残存するISAのカットオフ値になるということが報告された²⁴。我々のスタディでは81.4%(140/172)のISAストラットがISAの距離 $\leq 355\text{ }\mu\text{m}$ であり、うち97.9%(137/142)がフォローアップで解消していた。このことが本試験でISAの解消がよかったことの一つの要因ではないかと思われた。

4.4 LAISA (遅発性のステント圧着不良)

本症例ではLAISAはほとんどみられなかった。SPIRITIIIトライアルでは、8か月のIVUSスタディでLAISAはEESにおいて1.7%に、パクリタキセル薬剤溶出ステント (paclitaxel eluting stent : PES)で4.3%にみとめられた²⁷。EESでは炎症に起因すると思われる血管の拡大がみられなかった。

4.5 臨床的意義

今回のスタディでは我々は EES におけるベースラインとフォローアップでの ISA ストラットを比較し、フォローアップ時の急性期 ISA の非常に良好な解消と低頻度の LAISA を示した。このことは 6 か月フォローアップの群でも示された。

DAPT トライアルによれば DES 留置後 1 年以上の DAPT の継続はステント血栓症、MACE と AMI の減少させることが示されている。しかしながらメタアナリシスでは DAPT の延長は第一世代 DES において強い相関があり、第二世代 DES ではその相関は弱まることが示されている²⁸。

これに関して、我々のデータは第二世代 EES における DAPT の短縮化の安全性について支持するデータとなると思われる。

4.6 研究の限界

我々の試験はいくつかの研究の限界をもっており、一つはサンプルサイズの小さいスタディであること、二つ目は、OCT は血栓や新生内膜の判別に限界があり、不正確な判断の可能性は残ること、三つめは 2 ケースのオーバーラップ病変を含んでいること。しかしながらオーバーラップ部分の病変は問題なくフォローアップで被覆化され、圧着していた。四つ目は、マッチングはかなり慎重に行ったが、ときにそれは困難であったことである。

5. 総括

EES で治療した病変において急性期 ISA はフォローアップでほとんど改善する。また、LAISA はほぼ認めなかった。急性期 ISA の EES の治癒過程は非常に良好と考えられる。

6. 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、バルセロナ大学附属ホスピタルクリニックの Manel Sabate 先生、Salvatore Brugaletta 先生、Giuseppe Giacchi 先生、Luis Ortega-Paz 先生、Xavier Freixa 先生、Victoria Martín-Yuste 先生、Mónica Masotti 先生、および帝京大学循環器内科学 大槻修司先生、白鳥宜孝先生に厚く御礼申し上げます。

7. 引用文献

1. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, Naruse H, Hattori K, Kan S, et al. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents : an optical coherence tomography-based natural history study. *Eur Heart J* 2010;31:1470–6.
2. Attizzani GF, Capodanno D, Ohno Y, Tamburino C. Mechanisms, pathophysiology, and clinical aspects of incomplete stent apposition. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1355–67.
3. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007;115:2426–34.
4. 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: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:12–20.
5. Gutierrez-Chico JL, Wykrzykowska J, Nuesch E, van Geuns RJ, Koch KT, Koolen JJ, et al. Vascular tissue reaction to acute malapposition in human coronary arteries: sequential assessment with optical coherence tomography. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:20–9, S1–8.
6. de la Torre Hernandez JM. Late acquired incomplete stent apposition: incidence, mechanisms and clinical implications. *EuroIntervention* 2009;5 Suppl D:D112–20.
7. Hassan AK, Bergheanu SC, Stijnen T, van der Hoeven BL, Snoep JD, Plevier JW, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Hear J* 2010;31:1172–80.
8. Ako J, Morino Y, Honda Y, Hassan A, Sonoda S, Yock PG, et al. Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1002-5.
9. Takano M, Murakami D, Yamamoto M, Kurihara O, Murai K, Inami T, et al. Six-month follow-up evaluation for everolimus-eluting stents by intracoronary optical coherence tomography: comparison with paclitaxel-eluting stents. *Int J Cardiol* 2013;166:181–6.

10. Kubo T, Akasaka T, Kozuma K, Kimura K, Kawamura M, Sumiyoshi T, et al. Comparison of neointimal coverage between everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents: an optical coherence tomography substudy of the RESET (Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting versus Everolimus-eluting stent Trial). *EuroIntervention* 2015;11:564–71.
11. Raber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation* 2012;125:1110–21.
12. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1298–310.
13. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:777–86.
14. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155–66.
15. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–13.
16. Suzuki Y, Ikeno F, Koizumi T, Tio F, Yeung AC, Yock PG, et al. In vivo comparison between optical coherence tomography and intravascular ultrasound for detecting small degrees of in-stent neointima after stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:168–73.
17. Otsuki S, Brugaletta S, Sabaté M, Shiratori Y, Gomez-monterrosas O, Scalone G, et al. Overtime evaluation of the vascular HEALing process after everolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography . The HEAL-EES study. *Cardiovasc Revasc Med* 2016;17:234–40.

18. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution o. Eur Hear J 2014;35:2541–619.
19. Gomez-Lara J, Radu M, Brugaletta S, Farooq V, Diletti R, Onuma Y, et al. Serial analysis of the malapposed and uncovered struts of the new generation of everolimus-eluting bioresorbable scaffold with optical coherence tomography. JACC Cardiovasc Interv 2011;4:992–1001.
20. Tanigawa J, Barlis P, Dimopoulos K, Dalby M, Moore P, Di C. The influence of strut thickness and cell design on immediate apposition of drug-eluting stents assessed by optical coherence tomography. Int J Cardiol 2009;134:180–8.
21. Kim S, Kim J, Shin D. Comparison of early strut coverage between zotarolimus- and everolimus-eluting stents using optical coherence tomography. Am J Cardiol 2013;111:1–5.
22. Izumi D, Miyahara M, Fujimoto N, Fukuoka S. Optical coherence tomography analysis of the stent strut and prediction of resolved strut malapposition at 3 months after 2nd-generation drug-eluting stent implantation. Heart Vessels 2015;31:1247–56.
23. Kawamori H, Shite J, Shinke T, Otake H, Matsumoto D, Nakagawa M, et al. Natural consequence of post-intervention stent malapposition, thrombus, tissue prolapse, and dissection assessed by optical coherence tomography at mid-term follow-up. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013;865–75.
24. Shimamura K, Kubo T, Akasaka T, Kozuma K, Kimura K, Kawamura M, et al. Outcomes of everolimus-eluting stent incomplete stent apposition: a serial optical coherence tomography analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:23–8.
25. Guagliumi G, Musumeci G, Sirbu V. Optical coherence tomography assessment of in vivo vascular response after implantation of overlapping bare-metal and drug-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv 2010;3:531–9.
26. Lee JM, Kim W, Ko Y, Choi D. Comparison of neointimal coverage of sirolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents using optical coherence tomography at 9 months after implantation. Circ J 2010;74:320–6.

27. Yamasaki M, Tsujino I, Lima-filho MO, Ako J. Comparison of vascular response to the everolimus-eluting stent versus the paclitaxel-eluting stent: intravascular ultrasound results from the SPIRIT III trial. *Euro Intervention* 2012;724–31.
28. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand ST, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016; 02115:1735–49.

8. 図表

表 1-1. 患者背景の比較

	グループ A 8 人	グループ B 3 人	グループ C 7 人	P 値
年齢, 才	64.6 ± 7.1	63.3 ± 8.6	60.9 ± 7.1	0.616
男性, 人 (%)	7 (87.5)	3 (100)	7 (100)	0.516
フォローアップ期間, 日	201.5 ± 34.7	311.7 ± 30.7	407.0 ± 82.7	<0.001
高血圧, 人 (%)	5 (62.5)	2 (66.7)	5 (71.4)	0.935
高脂血症, 人 (%)	6 (75.0)	2 (66.7)	4 (54.1)	0.765
糖尿病, 人 (%)	4 (50.0)	0	2 (28.6)	0.276
喫煙歴, 人 (%)	2 (25.0)	2 (66.7)	5 (71.4)	0.164
心筋梗塞歴, 人 (%)	1 (12.5)	0	4 (57.1)	0.078
PCI 歴, 人 (%)	0	0	3 (42.9)	0.059
CABG 歴, n (%)	0	0	0	-
臨床診断, 人 (%)				0.251
安定型狭心症	6 (75.0)	1 (33.3)	6 (85.7)	
不安定型狭心症	2 (25.0)	2 (66.7)	1 (14.3)	
病変血管数				0.241
1	8 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)	
2	0	0	2 (28.6)	
3	0	1 (33.3)	0	

CABG= coronary artery by-pass graft (冠動脈バイパス術), PCI= percutaneous coronary intervention (経皮的冠動脈形成術);

※6 か月群 (グループ A), 9 か月群 (グループ B), 12 か月群 (グループ C)

表 1-2. 病変背景の比較

	グループ A 8 病変	グループ B 4 病変	グループ C 8 病変	P 値
治療血管, n (%)				0.119
左前下行枝	3 (37.5)	2 (50.0)	7 (87.5)	
左回旋枝	0	1 (25.0)	0	
右冠動脈	5 (62.5)	1 (25.0)	1 (12.5)	
病変タイプ, n (%)				0.166
A	0	0	1 (12.5)	
B1	3 (37.5)	0	2 (25.0)	
B2	3 (37.5)	1 (25.0)	3 (37.5)	
C	2 (25.0)	3 (75.0)	2 (25.0)	
前拡張, n (%)	8 (100)	4 (100)	6 (85.7)	0.189
後拡張, n (%)	6 (75)	3 (75)	4 (57.1)	0.517
ステントオーバーラップ, n (%)	0	2 (50)	0	0.012
ステント長, mm	26.13±5.30	33.75±18.39	22.25±6.25	0.374
ステント径, mm	3.09±0.38	3.25±0.29	3.28±0.31	0.541

数値は n (%), もしくは平均±標準偏差.

表 2. OCT によるステントストラットの解析所見

	全体	グループA 8 病変	グループB 4 病変	グループC 8 病変	P 値
ベースライン時	4899	2067	1183	1649	
総ストラット数					
急性期 ISA	*160 (3.3%)	*63(3.0%)	*33(2.8%)	*74(4.5%)	0.02
フォローアップ時	5637	2310	1289	2038	
時 総ストラット数					
フォローアップ時	*17 (0.30%)	*2 (0.09%)	*2 (0.16%)	*13 (0.64%)	0.002
ISA					
LAISA	1	1 (0.04%)	0	0	0.487

*ベースラインとフォローアップの比較における $p < 0.001$, ISA = incomplete stent apposition (ステント圧着不良), LAISA = late acquired incomplete stent apposition (遅発性ステント圧着不良)

表 3. OCT 画像の定量解析

	グループA	グループB	グループC	P 値
	8 病変	4病変	8 病変	
ベースライン時				
最小血管内腔面積, mm ²	5.61±1.66	4.28±1.48	6.78±1.72	0.094
平均血管内腔面積, mm ²	7.41±2.03	6.34±1.47	*8.28±1.60	0.223
平均ステント内腔面積, mm ²	7.87±2.07	6.75±1.42	8.73±1.94	0.261
フォローアップ時				
最小血管内腔面積, mm ²	5.67±1.80	4.57±1.42	5.05±2.26	0.570
平均血管内腔面積, mm ²	6.70±2.48	6.33±1.10	*7.74±1.54	0.295
平均ステント内腔面積, mm ²	7.72±2.19	7.11±1.17	8.69±1.80	0.304
平均内膜面積, mm ²	0.96±0.42	0.74±0.34	1.04±0.70	0.494

数値は平均±標準偏差. *ベースラインとフォローアップの比較における p < 0.05.

表 4. ベースラインとフォローアップにおける ISA の面積と距離の結果

	グループA	グループB	グループC	P 値
	8 病変	4 病変	8 病変	
ベースライン時				
平均 ISA 面積, mm ²	*0.03(0.01-0.11)	0.03(0.01-0.11)	*0.06(0.01-0.17)	0.814
最大 ISA 距離, μm	*285(140-380)	295(173-365)	*240(162-640)	0.930
フォローアップ時				
平均 ISA 面積, mm ²	*0(0-0.01)	0(0-0)	*0(0-0)	0.874
最大 ISA 距離, μm	*0(0-165)	0(0-180)	*0(0-0)	0.884

値は中央値（四分位）. *ベースラインとフォローアップの比較における $p < 0.05$.

ISA = incomplete stent apposition(ステント圧着不良)

表 5. フォローアップ時の臨床結果

	グループA	グループB	グループC	P 値
	8 人	3 人	7 人	
死亡／非致死性心筋梗塞／標的	1 (12.5%)	0	0	0.516
病変再狭窄, 人 (%)				
全死亡, 人 (%)	0	0	0	-
心臓死, 人 (%)	0	0	0	-
非心臓死, 人 (%)	0	0	0	-
心筋梗塞, 人 (%)	0	0	0	-
標的血管再狭窄, 人 (%)	1 (12.5%)	0	0	0.516
ステント血栓症, 人 (%)	0	0	0	-

図 1. フローチャート

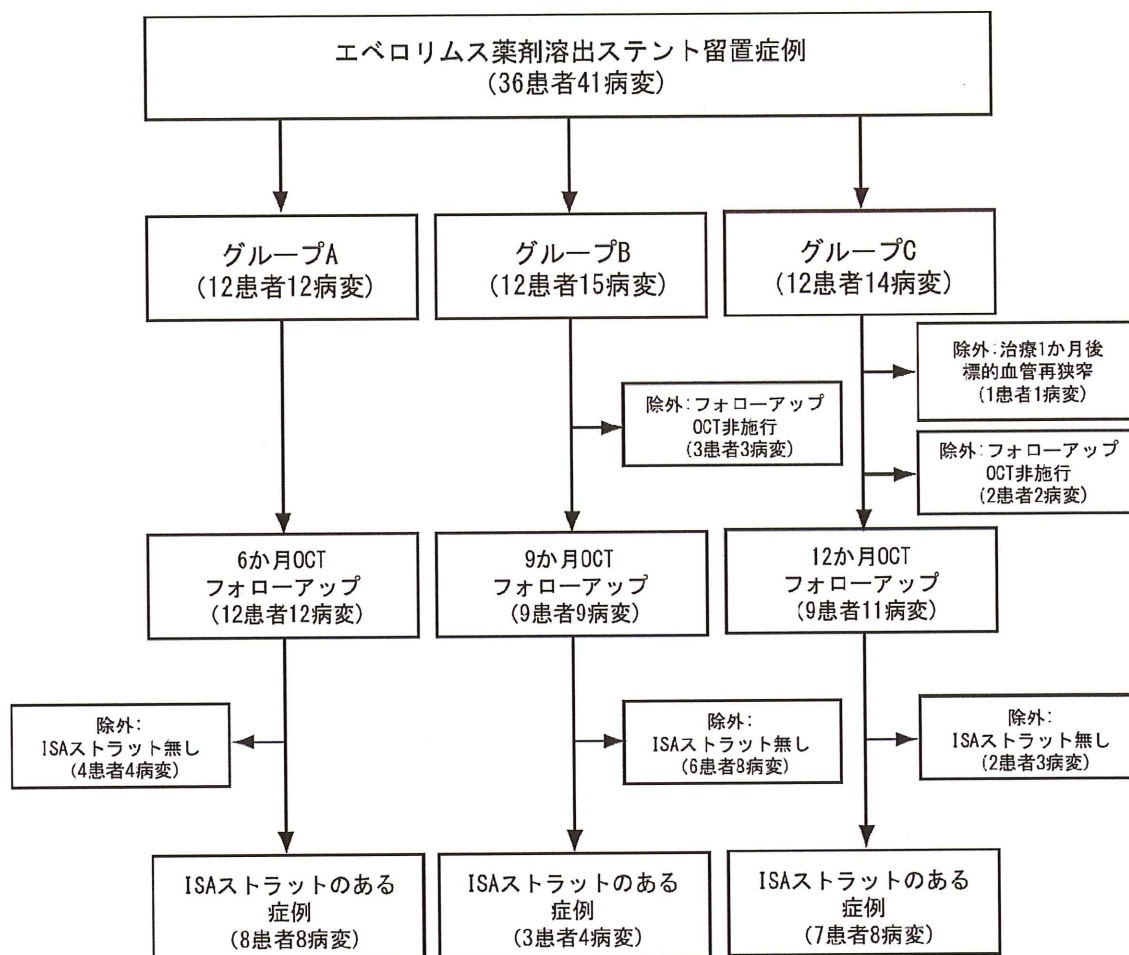
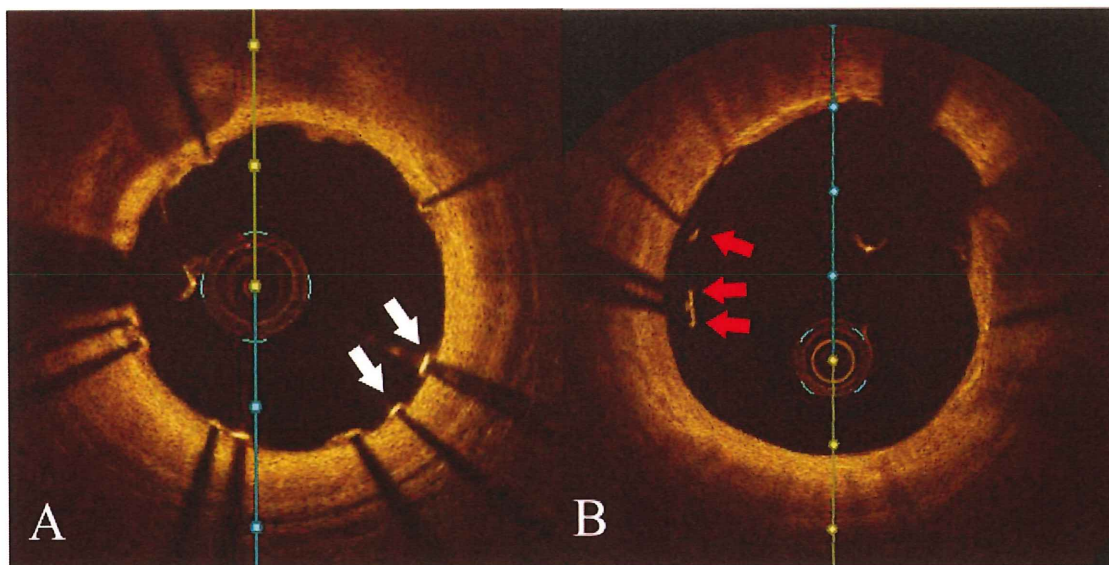


図 2. 非被覆ストラットと ISA の光干渉断層法像

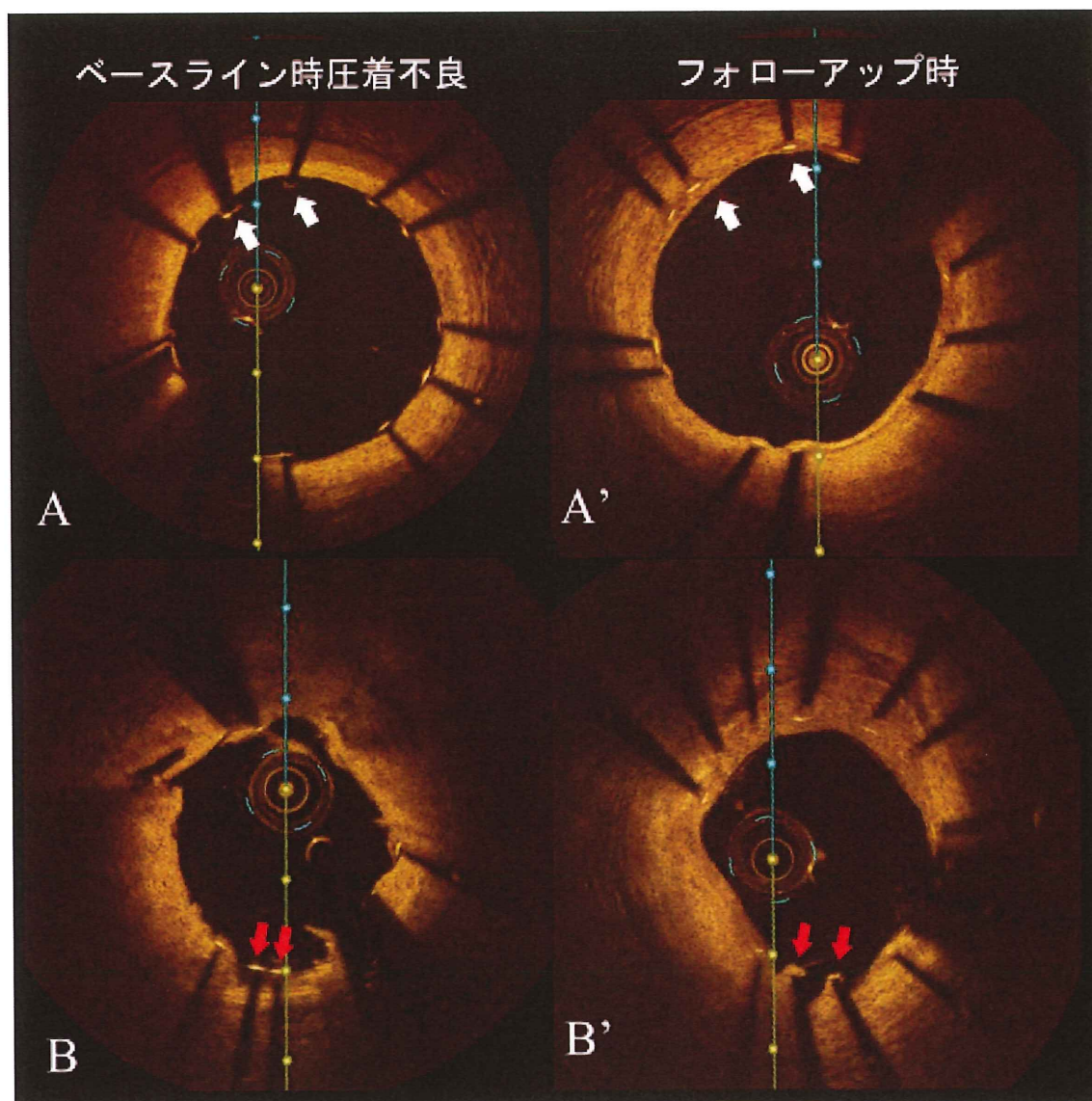


(A) 光干渉断層法で示された非被覆ストラット像 (白矢印)。

(B) 光干渉断層法で示された ISA ストラット像 (赤矢印)。

ISA = incomplete stent apposition (ステント圧着不良)

図 3. 圧着不良ステントストラットの光干渉断層法画像のベースライン時からフォローアップ時への経時的変化



上段：圧着不良ストラットが 12 か月後のフォローアップ時に圧着し、被覆化されている（パネル A、A' 白矢印）。

下段：圧着不良ストラットが 9 か月後のフォローアップ時、被覆化はされているが、圧着不良のままの状態となっている（パネル B、B' 赤矢印）。

業績目録

(I) 原 著

1. Bobi J, Solanes N, Dantas AP, Ishida K, Regueiro A, Castillo N, Sabate M, Rigol M and Freixa X. Moderate Hypothermia Modifies Coronary Hemodynamics and Endothelium-Dependent Vasodilation in a Porcine Model of Temperature Management. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014035.
2. Fujiyoshi K, Minami Y, Ishida K, Kato A, Katsura A, Muramatsu Y, Sato T, Kakizaki R, Nemoto T, Hashimoto T, Sato N, Meguro K, Shimohama T, Tojo T and Ako J. Incidence, factors, and clinical significance of cholesterol crystals in coronary plaque: An optical coherence tomography study. *Atherosclerosis*. 2019;283:79-84.
3. Hioki H, Brugaletta S, Ishida K, Campo G, Biscaglia S, Ortega-Paz L, Cortese B, Varricchio A, Latib A, Sabate M, Tespili M and Ielasi A. Impact of Absorb bioresorbable scaffold implantation technique on post-procedural quantitative coronary angiographic endpoints in ST-elevation myocardial infarction: a sub-analysis of the BVS STEMI STRATEGY-IT study. *EuroIntervention*. 2019;15:108-115.
4. Ortega-Paz L, Brugaletta S, Giacchi G, Ishida K, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jimenez-Quevedo P, Mainar V, Campo G, Tespili M, den Heijer P, Valgimigli M, Serruys PW and Sabate M. Impact of stent overlapping on long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the five-year follow-up of the EXAMINATION trial. *EuroIntervention*. 2017;13:e557-e563.
5. Ielasi A, Campo G, Rapetto C, Varricchio A, Cortese B, Brugaletta S, Geraci S, Vicinelli P, Scotto di Uccio F, Secco GG, Poli A, Nicolini E, Ishida K, Latib A and Tespili M. A Prospective Evaluation of a Pre-Specified Absorb BVS Implantation Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The BVS STEMI STRATEGY-IT Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1855-1864.
- © 6. Ishida K, Otsuki S, Giacchi G, Ortega-Paz L, Shiratori Y, Freixa X, Martín-Yuste V, Masotti M, Sabaté M, Brugaletta S.
Serial optical coherence tomography assessment of malapposed struts after everolimus-eluting stent implantation. A subanalysis from the HEAL-EES study. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016 Sep 4. pii: S1553-8389(16)30232-9.

7. Nakamura T, Ishida K, Taniguchi Y, Nakagawa T, Seguchi M, Wada H, Sugawara Y, Funayama H, Mitsuhashi T, Momomura S.
Prognosis of patients with fulminant myocarditis managed by peripheral venoarterial extracorporeal membranous oxygenation support: a retrospective single-center study.
J Intensive Care. 2015 Feb 8;3(1):5.
8. Jinnouchi H, Sakakura K, Wada H, Ishida K, Arao K, Kubo N, Sugawara Y, Funayama H, Ako J, Momomura S.
Effect of chronic statin treatment on vascular remodeling determined by intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction.
Am J Cardiol. 2014 Mar 15;113(6):924-9.
9. Nakagawa T, Wada H, Sakakura K, Yamada Y, Ishida K, Ibe T, Ikeda N, Sugawara Y, Ako J, Momomura S.
Clinical features of infective endocarditis: comparison between the 1990s and 2000s.
J Cardiol. 2014 Feb;63(2):145-8.
- 10. Ishida K, Wada H, Sakakura K, Kubo N, Ikeda N, Sugawara Y, Ako J, Momomura S.
Long-term follow-up on cardiac function following fulminant myocarditis requiring percutaneous extracorporeal cardiopulmonary support.
Heart Vessels. 2013 Jan;28(1):86-90.

(II) 著 書
な し

(III) 総説・講座

1. Pernigotti A, Moscarella E, Spitaleri G, Scardino C, Ishida K and Brugaletta S.
Methods to assess bioresorbable vascular scaffold devices behaviour after implantation. J Thorac Dis. 2017;9:S959-S968.
2. Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ishida K, Sabaté M.
Bioresorbable vascular scaffolds technology: current use and future developments.
Med Devices (Auckl). 2016 Jul 11;9:185-98.
3. Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ishida K, Hernandez-Enriquez M, Jimenez-Britez G, Sabaté M.
Bioresorbable vascular scaffolds in clinical practice: state-of-the-art.
Panminerva Med. 2016 Jun;58(2):130-42.

4. Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ishida K, Sabaté M.

Bioresorbable vascular scaffold implantation in acute coronary syndromes: clinical evidence, tips and tricks.

Postepy Kardiologii Interwencyjnej. 2015;11(3):161-9.

- 5. Sabaté M, Ishida K.

CT coronary angiography increases diagnostic certainty in patients with stable chest pain. Evid Based Med. 2015 Oct;20(5):187.

(IV) 症例・臨床治験・その他

- 1. Ishida K, Minami Y, Fujiyoshi K, Ishida M, Ako J and Inomata T. Recurrent In-Stent Restenosis With Eccentric Neointimal Hyperplasia at a Lesion With Hingelike Motion. JACC Cardiovasc Interv. 2020 in press.

- 2. Ishida K, Giacchi G, Brugaletta S, García-Álvarez A, Sabaté M.

Unfavorable bioresorbable vascular scaffold resorption, a cause of restenosis?

Cardiovasc Revasc Med. 2016 Dec;17(8):571-573.