

博士論文概要

論文題目

分岐部病変での冠動脈ステント性能の非臨床
評価方法の開発に関する医工学研究

Biomedical Engineering Study on a
Development of Non-clinical Evaluation
Method of Coronary Stent Performance at
Bifurcation Lesions

申請者

| | |
|--------|---------|
| 挽地 | 裕 |
| Yutaka | HIKICHI |

共同先端生命医科学専攻
先端治療機器設計・開発評価研究

2015年12月

金属製ステントに薬剤を塗布した薬剤溶出性ステントは、金属のみからなるステント（金属ステント）と比較して圧倒的な再狭窄抑制効果を示し、経皮的冠動脈形成術を冠動脈疾患治療の第一選択とした。しかし、材料にステンレス鋼 316L を使用、また、ステント設計に課題があり、初代薬剤溶出性ステントは血管壁への不完全圧着やステント破断を来し、治療後一年以上を経過して発生する晩期ステント血栓症や再狭窄等、留置後には解決困難な合併症の存在明らかになり社会的問題となった。その後ステントの材料はコバルトクロム合金、プラチナクロム合金に改良され薄くなり、設計は 6-link から曲げ剛性の小さい 3-link あるいは 2-link に改良され、適応範囲は更に拡大された。しかし、未だ冠動脈バイパス術と比較した経皮的冠動脈形成術の長期的な有用性を示す証拠は多くなく、欧州心臓病学会ガイドライン 2014 では難易度の低い病変に限ってのみ経皮的冠動脈形成術が優位であり、他の病変については冠動脈バイパス術が優位としている。特に分岐部病変を含む左冠動脈主幹部病変 についてはガイドラインでは冠動脈バイパス術の有用性が確立されているのに対し経皮的冠動脈形成術は有用性が確立されておらず、経皮的冠動脈形成術にとっては未だ挑戦的な領域である。左冠動脈主幹部病変治療が困難な理由として、手技成功率の低さ、急性期および慢性期の心血管イベント発生率が高いことがあげられる。さらに心血管イベント発生時の致死率が高く、臨床で比較試験を行いにくい。分岐部病変において一個のステントを留置して治療する方法 (one stent technique: one-stent) と二個のステントを留置する方法 (two stent technique: two-stent) を比較した場合、one-stent での治療法の有効性を示す報告が数多くされてきた。近年の血管内観察からの報告により薬剤溶出性ステントを用いた経皮的冠動脈形成術における晩期ステント血栓症の一因として血管壁へのステントの不完全圧着があげられる。左冠動脈主幹部分岐部病変に対する two-stent 治療法の長期予後が one-stent に対し優位性を得られない理由にも血管壁へのステントの不完全圧着が関与していると推察され、ステントデザイン、血管分岐部の角度、治療手技が血管壁へのステントの不完全圧着の要因であると仮説を立てた。仮説を実証する為の実験系を構築し評価することで、治療成績の向上に資する評価手法を確立することを目的とした。本研究は以下に示す 5 章から構成されている。

第 1 章では、日欧米の経皮的冠動脈形成術と冠動脈バイパス術に関するガイドラインを調査した。1985 年当初から冠動脈バイパス術は良好な臨床結果を維持しており、経皮的冠動脈形成術はバルーン拡張術、金属ステント、薬剤溶出性ステントへと改良され心血管イベントの発生率は低減してきているが、いずれの国のガイドラインでも解剖学的に重要な冠動脈部位に対する血行再建術は冠動脈バイパス術を推奨していることを明確にした。

第 2 章では、左冠動脈主幹部病変に対するステント治療における one-stent と比較した two-stent の問題点をランダム化比較試験報告から考察した。6-link

の薬剤溶出性ステントを用いた two-stent で晩期ステント血栓症が多いことが分かり、分岐部での血管壁へのステントの不完全圧着が予後を悪化させる一因であるとの仮説を設定した。

第3章では、ステントの血管壁への不完全圧着量を定量化する方法を開発し、左冠動脈主幹部分岐部病変モデルを用いて、治療手技、血管分岐部の角度、ステントデザインが血管壁への不完全量に及ぼす影響を定量的に明らかにした。まず、209 症例のヒト冠動脈左主管部分岐部の角度計測データを用い、左冠動脈主幹部と回旋枝が成す角度の大きさに着目して 3 分類し、severe モデル (99.1°)、moderate モデル (121.9°)、mild モデル (143.0°) を製作した。左冠動脈主幹部、前下行枝、回旋枝の内径はヒト冠動脈の代表的な値である 4.5mm、3.5 mm、3.0 mm とした。血管モデルは、光造形で型を製作し、ロストワックス法、シリコンによるディッピング法で製作した。分岐部の前下行枝、回旋枝の側壁側には動脈硬化性病変の好発部位に 60% 及び 50% 狭窄を設けた。ステントには、3-link 構造の Xience V ステント (Abbott Vascular) と、螺旋配列で 2.5-link 構造の Resolute Integrity ステント (Medtronic)、2-link 構造の Nobori ステント (Terumo, 日本国内のみで販売) の 3 種類を用いた。各ステントとも左冠動脈主幹部から前下行枝には、直径 3.5mm を使用した。左冠動脈主幹部における血管壁へのステントの不完全圧着の低減を期待し、回旋枝に対して 3.5mm のステントを選択する場合と回旋枝径に合わせた 3.0mm のステントを選択する場合について比較した。ステントの留置は実臨床での経皮的冠動脈形成術と同じ透視下条件で行った。単独の経皮的冠動脈形成術に習熟した術者(日本心血管インターベンション治療学会専門医)が行うことで手技のばらつきを予防した。Two-stent 法には Culotte stenting 法を採用し、各 6 試験ずつステントの留置を行った。血管壁へのステントの不完全圧着量は、マイクロ CT を用いて定量化した。ステントを留置後の分岐狭窄血管モデルに血管造影剤を充填し、スライス厚さ 13.5 μ m で連続撮影したマイクロ CT の各断面画像から血管壁へのステントの不完全圧着部の面積を計測し、スライス厚さを乗じて血管壁へのステントの不完全圧着体積を導出した。血管壁へのステントの不完全圧着部を、左冠動脈主幹部の血管側壁部と、前下行枝と回旋枝が交差する分岐点の 2 カ所でそれぞれの血管壁へのステントの不完全圧着体積を解析した。まず、2-link の Nobori ステントにおける 3 回拡張法と 1 回拡張法で血管壁へのステントの不完全圧着体積を比較した結果、3 回拡張法で有意に血管壁へのステントの不完全圧着体積を低減できることが明らかとなった。本結果を基に、以下の全ての試験において 3 回拡張法を採用した。左主幹部の径が回旋枝より大きいことを考慮して直径 3mm の回旋枝に対して 3.5mm 径のステントを用いた場合と、回旋枝の径に合わせた 3.0mm 径のステントを用いた場合を比較すると、拡張余力の大きい 3.5mm 径のステントを選択することで左主幹部での血管壁へのステントの不完全圧着体積を低減できることが判明し、ステントの径選択も重要であ

ることがわかった。特に 2-link ステントの Nobori ではその差が顕著であり、ステントの設計も不完全圧着量に影響を及ぼすことが示された。左冠動脈主幹部と回旋枝のなす角度が血管壁へのステントの不完全圧着体積に及ぼす影響については、左冠動脈主幹部と回旋枝のなす角度が狭くなるにつれて Xience V ステントと Integrity Resolute ステントにおいて血管壁へのステントの不完全圧着体積が増加傾向を示した。一方、Nobori ステントでは角度の違いにかかわらず血管壁へのステントの不完全圧着体積は同程度であり、ステントの拡張余力が大きいことに起因することが分かり、分岐部病変において不完全圧着に影響を及ぼすステントの設計因子がわかった。本研究から、ステント拡張法、病変血管の分岐角度、ステント設計の 3 つの要因が分岐部病変血管を治療時の血管壁へのステントの不完全圧着に及ぼす影響を総合的に解明した。

第 4 章では、左冠動脈主幹部分岐部病変において、左冠動脈主幹部から前下行枝にかけて病変があり、回旋枝に病変がなく one-stent 法で治療する場合に、回旋枝入口部のステントを拡張させて遅発性ステント血栓症を低減する治療法を、分岐部病変血管モデルを用いて明らかにした。左冠動脈主幹部と前下行枝のなす角が 129° 、左冠動脈主幹部、前下行枝、回旋枝の内径が 5.0mm、3.75 mm、3.5 mm で左冠動脈主幹部から前下行枝に 75% 狭窄を有する左冠動脈主幹部三次元分岐血管モデルを作製した。ステントには、3-link の Xience Xpedition と 2-link の Nobori を用い、3 回拡張法 1 回拡張法が回旋枝入口部のステントの拡張に及ぼす影響を検証した。その結果、回旋枝入口部のステントの不完全拡張面積は、1 回拡張法と比較し 3 回拡張法で低減でき、拡張余力の大きい Nobori ステントで低減効果が大きかった。ステントの設計の違いでは、Xience ステントと比較し Nobori ステントでは、1 回拡張法と 3 回拡張法のどちらでも有意に回旋枝入口部のステントの不完全拡張面積が小さい値を示した。本研究から、ステントの拡張法とステント設計が、分岐部病変血管を one-stent 法で治療時の回旋枝入口部のステントの不完全拡張面積に及ぼす影響を明らかにした。

第 5 章では、結論として研究成果をまとめ提言を行った。本研究で明らかとなった分岐部病変の血管径・分岐角度を鑑みたステント及びステントサイズの適正選択、ステントの 3 回拡張法は、左冠動脈主幹部病変におけるステント治療での晩期ステント血栓症等の致死的な合併症を回避的できる方法論となり得る。同時に、使用するステントの性能に対する知見が不完全な場合には、冠動脈バイパス術の選択を考慮すべきであることも示唆している。本研究で行った患者病変と臨床での手技を模した非臨床試験は、新しい医療機器を用いた治療の有用性を明らかにするとともに、未知のリスクの特定と機序解明、予防、さらには改善方法を探索する上で極めて有用な指標を出すものであると考えられた。次世代の医療機器開発に必要な条件を明らかにすることにも活用が期待され、治療効果と安全性を高めるための非臨床評価試験法の確立が重要であることを明示した。

早稲田大学 博士 (生命医科学) 学位申請 研究業績書

氏名 挽地 裕 印

(2016年1月現在)

| 種 類 別 | 題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者 (申請者含む) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ○論文 | <p><u>Hikichi Y</u>, Umezu M, Node K, Iwasaki K, Biomedical engineering analysis to reduce incompletely apposed area yielded by jailed struts after single stenting at left main bifurcation lesions: Micro-CT analysis using a three-dimensional elastic bifurcated coronary artery model, <i>Cardiovasc Interv and Ther</i> (2016年1月 accepted)</p> <p><u>Hikichi Y</u>, Umezu M, Node K, Iwasaki K, Bioengineering analysis to reduce incomplete stent apposition at left main true bifurcation in culotte stenting: Micro-CT analysis using three-dimensional left main elastic bifurcated coronary artery models, Submitted.</p> <p>A.P.Antoniadis, P.Mortier, G.Kassab, G.Dubini, N.Foin, Y.Murasato, A.A.Giannopoulos, S.Tu, K.Iwasaki, <u>Y.Hikichi</u>, F.Migliavacca, C.Chiastra, J.J.Wentzel, F.Gijsen, J. H.Reiber, P.Barlis, P.W.Serruys, D.L.Bhatt, G.Stankovic, E.R.Edelman, G.D.Giannoglou, Y.Louvard, Y.S.Chatzizisis, Biomechanical modeling to improve coronary artery bifurcation stenting : Expert review document on techniques and clinical implementation, <i>JACC:Cardiovasc Interv</i>, 8(10), pp.1281-1296, 2015 (査読付)</p> <p>J.Ormiston, O.Darremont, K.Iwasaki, Y.Murasato, <u>Y.Hikichi</u>, B.Webber, M.Webster, Lessons from the real bench: Non-BRS, <i>EuroIntervention</i> 11 Suppl V:V27-30. doi: 10.4244/EIJV11SVA6, 2015 (査読付)</p> <p>Y.Murasato, K.Iwasaki, T.Yamamoto, T.Yagi, <u>Y.Hikichi</u>, Y.Suematsu, T.Yamamoto, Optimal kissing balloon inflation after single-stent deployment in a coronary bifurcation model, <i>EuroIntervention</i> 2014, 10(8), pp.934-41, 2014 (査読付)</p> <p>Mortier P, <u>Hikichi Y</u>, Foin N, Santis G, Segers P, Verheghe B, Beule M, Provisional Stenting of Coronary Bifurcations. Insights Into Final Kissing Balloon Post-Dilation and Stent Design by Computational Modeling.<i>J Am Coll Cardiol Interv</i>. 7(3):325-333,2014.</p> <p>Sohma R, Inoue T, Abe S, Taguchi I, Kikuchi M, Toyoda S, Arikawa T, <u>Hikichi Y</u>, Sanada S, Asanuma H, Kitakaze M, Node K, Cardioprotective effects of low-dose combination therapy with a statin and an angiotensin receptor blocker in a rat myocardial infarction model. <i>J Cardiol</i>.59(1):91-6,2012.</p> <p><u>挽地裕</u>、野出孝一, DESの可能性と限界について ベンチテストからの考察,<i>J Cardiol Jpn Ed</i>. 6(3) 299-304, 2011.</p> <p>Renovascular protective effects of erythropoietin in patients with chronic kidney disease. <i>Intern Med</i>. 50(18):1929-34,2011. Fujiwara N, Nakamura T, Sato E, Kawagoe Y, <u>Hikichi Y</u>, Ueda Y, Node K.</p> <p>Mortier P, De Beule M, Dubini G, <u>Hikichi Y</u>, Murasato Y, Ormiston JA., Coronary bifurcation stenting: insights from in vitro and virtual bench testing. <i>EuroIntervention</i> 6 (Suppl. J 2010) :J53-60. Review. 2011.</p> <p>Murasato Y, <u>Hikichi Y</u>, Nakamura S, Kajiya F, Iwasaki K, Kinoshita Y, Yamawaki M, Shinke T, Yamada S, Yamashita T, Choo GH, Nam CW, Kim YH, Jepson N, Ferenc M, Recent perspective on coronary bifurcation intervention: statement of the "Bifurcation Club in KOKURA". <i>J Interv Cardiol</i>. 23(4):295-304, 2010.</p> |

早稲田大学 博士（生命医科学）学位申請 研究業績書

| 種 類 別 | 題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む） |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 論文 | <p>Hiwatashi A, Iwabuchi M, Yokoi H, Tayama S, Sakamoto T, Noda K, Shibata Y, <u>Hikichi Y</u>, Node K, Ueno T, Nobuyoshi M, PCI using a 4-Fr “child” guide catheter in a “mother” guide catheter: Kyushu KIWAMIR ST registry. <i>Catheter Cardiovasc Interv.</i> 76(7): 919-23, 2010.</p> <p><u>Hikichi Y</u>, Inoue T, Node K, Benefits and limitations of cypher stent-based bifurcation approaches: in vitro evaluation using micro-focus CT scan. <i>J Interv Cardiol.</i> 22(2): 128-34, 2009.</p> <p>Kotooka N, Inoue, Fujimatsu D, Morooka T, Hashimoto S, <u>Hikichi Y</u>, Uchida T, Sugiyama A, Node K, Pentraxin3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening. <i>Atherosclerosis</i>, 197:1, 368-74, 2008.</p> <p>Inoue T, Komoda H, Kotooka N, Morooka T, Fujimatsu D, <u>Hikichi Y</u>, Soma R, Uchida T, Node K, Increased circulating platelet-derived microparticles are associated with stent-induced vascular inflammation. <i>Atherosclerosis</i>, 196(1):469-76, 2008.</p> <p>Kato T, Inoue T, Inagaki H, Hashimoto S, <u>Hikichi Y</u>, Tanaka A, Isobe M, Node K, Remnant-like lipoprotein particle level and insulin resistance are associated with in-stent restenosis in patients with stable angina. <i>Coron Artery Dis</i>, 18(4):319-22, 2007.</p> <p>Inoue T, Sata M, <u>Hikichi Y</u>, Sohma R, Fukuda D, Uchida T, Shimizu M, Komoda H, Node K, Mobilization of CD34-positive bone marrow-derived cells after coronary stent implantation: impact on restenosis. <i>Circulation</i>, 115(5):553-61, 2007.</p> <p>Inoue T, <u>Hikichi Y</u>, Morooka T, Yoshida K, Fujimatsu D, Komoda H, Kameda M, Comparison of changes in circulating platelet-derived microparticles and platelet surface P-selectin expression after coronary stent implantation. <i>Platelets</i>, 17(6):416-20, 2006.</p> <p>Inoue T, Kato T, <u>Hikichi Y</u>, Hashimoto S, Hirase T, Morooka T, Imoto Y, Takeda Y, Sendo F, Node K, Stent-induced neutrophil activation is associated with an oxidative burst in the inflammatory process, leading to neointimal thickening. <i>Thromb Haemost</i>, 95(1):43-8, 2006.</p> <p>Morooka T, Inoue T, Kotooka N, Fujimatsu D, Komatsu A, Uchida F, Yoshida K, Hashimoto S, <u>Hikichi Y</u>, Kato T, Node K, An appropriate indication for the initiation of beta-blocker therapy in dilated cardiomyopathy. <i>Cardiology</i>, 105(1):61-6, 2006.</p> |
| 著書 | <p><u>挽地 裕</u> 野出孝一, 「血管評価 足病変ケアマニュアル」, <i>Nursing Mook</i>, 5930:30-36, 2010.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 「TRI で分岐部を治す」 TRI マニュアル, 南山堂, 79-84, 2010.</p> |
| 総説 | <p><u>挽地 裕</u> 野出孝一, 冠動脈疾患における治療学の進歩 冠動脈インターベンション (PCI) 薬剤溶出性ステント (DES) 薬剤溶出性ステントの基本構造 2011年. 日本臨床 (0047-1852)69 巻増刊 7 冠動脈疾患(上) 305-313, 2011.</p> |

早稲田大学 博士（生命医科学）学位申請 研究業績書

| 種 類 別 | 題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む） |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 総説 | <p><u>挽地 裕</u>, 「三回拡張法で留置した Endeavor の中間予後報告」 <i>Coronary Intervention</i>, 7(2):69-72, 2011.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 「PCI における治療戦略 分岐部病変」 <i>CIRCULATION Up-to-Date 6</i>(増刊):211-216, 2011.</p> <p>上野高史 光武良亮 横山晋二 板家直樹 川崎友裕 <u>挽地 裕</u> 岩崎清隆, 「ステントの至適拡張法の検討 From bench to bedside」 <i>人工臓器</i> 39(3):222-226, 2010.</p> <p><u>挽地 裕</u> 野出孝一, 「ステントを用いた左主幹部病変治療の可能性と限界 in vitro からの知見」 <i>Coronary Intervention</i> 6(5):25-29, 2010.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 野出孝一, 「看護師に必要な足のアセスメント 血管評価」 <i>Nursing Mook</i> 59:30-36, 2010.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 野出孝一, 「薬剤溶出性ステント(DES)を理解するための基礎知識 DES の基本構造」 <i>医学のあゆみ</i> 231(6):605-610, 2009.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 「病変形態に応じた戦略 分岐部ステント法に用いられるステントデザインの種類と特徴 in vitro での知見」 <i>Coronary Intervention</i> 5(3):27-32, 2009.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 「Endeavor ステントへの期待とその可能性」 <i>Coronary Intervention</i> 5(1):117-122, 2009.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 「分岐部病変」 <i>Coronary Intervention</i> 5(1):41-47, 2009.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 「高齢者の経皮的冠動脈インターベンション(PCI)」 <i>呼吸と循環</i> 56(9):947-951, 2008.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 「DES:Bifurcation TOPIC 2008」 <i>Syllabus</i> 134-139, 2008.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 「ステントデザインとステントデリバリーシステムの概要」 <i>Coronary Intervention</i> 3(5):10-14, 2007.</p> <p><u>挽地 裕</u>, 「マイクロフォーカスCTを用いたステントプラットフォームの検討」 <i>Coronary Intervention</i>, 3(6):51-55, 2007.</p> |