

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

2016年2月

挽地 裕
Yutaka HIKICHI

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

2016年2月

早稲田大学大学院先進理工学研究科および
東京女子医科大学大学院医学研究科
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

挽地 裕

Yutaka HIKICHI

目次

第 1 章 序論	1
1.1 研究背景	2
1.2 冠動脈疾患に対する治療の変遷	3
1.2.1 薬物治療	3
1.2.2 冠動脈バイパスグラフト術	3
1.2.3 経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Coronary Intervention: PCI)	3
1.2.4 冠動脈ステントの登場と改良	4
1.3 各国の冠動脈治療のガイドライン	5
1.3.1 米国のガイドライン	6
1.3.2 ヨーロッパのガイドライン	8
1.3.3 日本のガイドライン	10
1.3.4 ガイドラインの課題と特徴	11
1.4 研究目的	12
1.5 本論文の構成	12
第 2 章 薬剤溶出性ステントを用いた左冠動脈主幹部分岐部病変治療の現状と課題	14
2.1 本章の目的 仮説の設定	15
2.2 方法	16
2.2.1 RCT/レジストリーからの検討	16
2.2.2 薬剤溶出性ステントとステント血栓症の関係	17
2.2.3 マイクロ CT を用いた第 1 世代薬剤溶出性ステントによる	

留置方法についての観察	17
2.3 結果	18
2.3.1 RCTの結果からみた左冠動脈主幹部病変に対するCABGと薬剤溶出性ステントを用いたPCIの比較検討	18
2.3.2 薬剤溶出性ステント使用とステント血栓症の関係	20
2.3.3 第1世代薬剤溶出性ステントを用いた分岐部病変治療における問題点	21
2.4 考察	25
2.4.1 第1世代薬剤溶出性ステントのプラットフォームの限界	25
2.4.2 第2世代薬剤溶出性ステントの構造的特徴	26
2.5 本章の小括	29

第3章 左冠動脈主幹部分岐部におけるステントの血管壁への不完全圧着に及ぼす因子を検証

3.1 本章の目的	32
3.2 方法	
3.2.1 3次元左冠動脈主幹部分岐部モデル作製	32
3.2.2 ステントとステントサイズを選択	32
3.2.3 ステント留置	32
3.2.4 ステント不完全圧着量の測定	37
3.2.5 統計解析	38
3.3 結果	
3.3.1 3回ステント拡張法と1回ステント拡張法の比較	38
3.3.2 ステントデザインの違いと、回旋枝に留置したステントサ	

イズの違いによる比較	39
3.3.3 分岐角度の影響	43
3.3.4 左冠動脈主幹部から回旋枝に向けたステントサイズの違いによる影響	46
3.4 考察	48
3.5 本章の小括	49
第4章 ステント留置時の3回拡張法の有用性の検証	50
4.1 本章の目的	51
4.2 方法	51
4.2.1 3次元左冠動脈主幹部分岐部モデル作製	51
4.2.2 ステントとステントサイズを選択	52
4.2.3 ステント留置	52
4.2.4 jailed stent を原因とした不完全圧着の定量化	54
4.2.5 統計解析	55
4.3 結果	56
4.3.1 3回ステント拡張法と1回ステント拡張法の比較	56
4.3.2 ステントデザインの影響	56
4.4 考察	58
4.5 本章の小括	59
第5章 結論	61
5.1 本研究の成果	62

5.1.1	左冠動脈主幹部分岐部病変に対する PCI の現状評価と仮説 の設定	62
5.1.2	左前下行枝と回旋枝の両方に狭窄のある左主幹部分岐部病変へのステ ント治療法	62
5.1.3	左冠動脈主幹部から前下行枝にかけて狭窄のある、左冠動 脈主幹部分岐部病変へのステント治療法	63
5.2	本研究の意義	64
5.3	課題及び問題解決への提言	66

参考・引用文献

謝辞

研究業績

図題目次

- Figure 1.1 The change of the cause of death in Japan
- Figure 1.2 Structure of this Study Report
- Figure 2.1 Angiography of left coronary artery
- Figure 2.2 CYPHER SELECT+
- Figure 2.3 Crush stenting with CYPHER
- Figure 2.4 Culotte stenting with CYPHER
- Figure 2.5 Culotte stenting with Taxus
- Figure 2.6 Xience V
- Figure 2.7 Integrity
- Figure 2.8 Nobori
- Figure 3.1 Three-dimensional elastic left main true bifurcation models produced using CT-based angle data of 209 patients.
- Figure 3.2 Stent deployment procedure using culotte stenting in left main bifurcation models.
- Figure 3.3 Quantification of ISA volume using micro-CT
- Figure 3.4 ISA volume. Effect of one-time and three-time stent expansion
- Figure 3.5 ISA volume: Effect of the stent platform design.
- Figure 3.6 ISA volume: Effect of left main bifurcation angles between LMT and LCx.
- Figure 3.7 ISA volume: Effect of stent-diameter selection for side branch.
- Figure 4.1 The three-dimensional elastic left main bifurcated

coronary artery model.

Figure 4.2 Stent deployment procedures.

Figure 4.3 The micro-CT analysis of the incomplete stent apposition (ISA) area yielded by jailed struts at LCx ostium.

Figure 4.4 The incomplete stent apposition areas detected by the micro-CT analysis.

Figure 4.5 Effects of multiple kissing balloon inflation (KBI) and stent platform design on the incomplete stent apposition (ISA) area yielded by jailed struts at LCx ostium.

表題目次

- Table1.1 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention
- Table 1.2 Scoring Methods of SYNTAX SCORE
- Table 1.3 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)
- Table1.4 Indications of PCI and CABG (JCS 2011)
- Table2.1 Characteristics of included studies
- Table2.2 Effect of PCI on death, MI, stroke, and repeat revascularization
- Table2.3 Forest plot of RCTs comparing the effect of CABG on

MI to that of PCI with DES

Table 2.4 Effect of PCI on death, MI, stroke, and repeat revascularization

Table 2.5 Forest plot of RCTs comparing the effect of CABG on repeat revascularization to that of PCI with DES

Table 4. 1 Balloon Size, Duration, Pressure for Procedure

第1章 序論

- 1.1 研究背景
- 1.2 冠動脈疾患に対する治療の変遷
 - 1.2.1 薬物治療
 - 1.2.2 冠動脈バイパスグラフト術
 - 1.2.3 経皮的冠動脈形成術（Percutaneous Coronary Intervention: PCI）
 - 1.2.4 冠動脈ステントの登場と改良
- 1.3 各国の冠動脈治療のガイドライン
 - 1.3.1 米国のガイドライン
 - 1.3.2 EUのガイドライン
 - 1.3.3 日本のガイドライン
 - 1.3.4 ガイドラインの課題と特徴
- 1.4 研究目的
- 1.5 本論文の構成

1.1 研究背景

昭和 30 年代の日本における国民 10 万人あたりの死亡原因は、「脳血管疾患」「悪性新生物」「心疾患」の順だったが、「脳血管疾患」の減少や「肺炎」の増加により、平成 23 年以降は「悪性新生物」「心疾患」「肺炎」の順となっている (Figure1.1)。心疾患死が増加した最大の理由は動脈硬化の進展を原因とする冠動脈疾患の増加がある。冠動脈疾患が進展する原因として年齢、性別といった先天的因子の他に、高血圧[1, 2]、高脂血症[3-6]、糖尿病[7-10]、喫煙[11-14]、そして肥満[15-17]等の後天的因子が大きく関与しているとされている。狭心症・心筋梗塞などを代表的疾患とする冠動脈疾患に対しては各種治療方法が開発されてきているが、日本における 2010 年の急性心筋梗塞の死亡率は人口 10 万人あたり、男性 38.2 人、女性 29.5 人、男女で 33.7 人であり、心疾患の 42% を占めており、更に治療成績を向上させる必要がある (平成 22 年 (2010) 人口動態統計 (確定数) の概況) [18]。

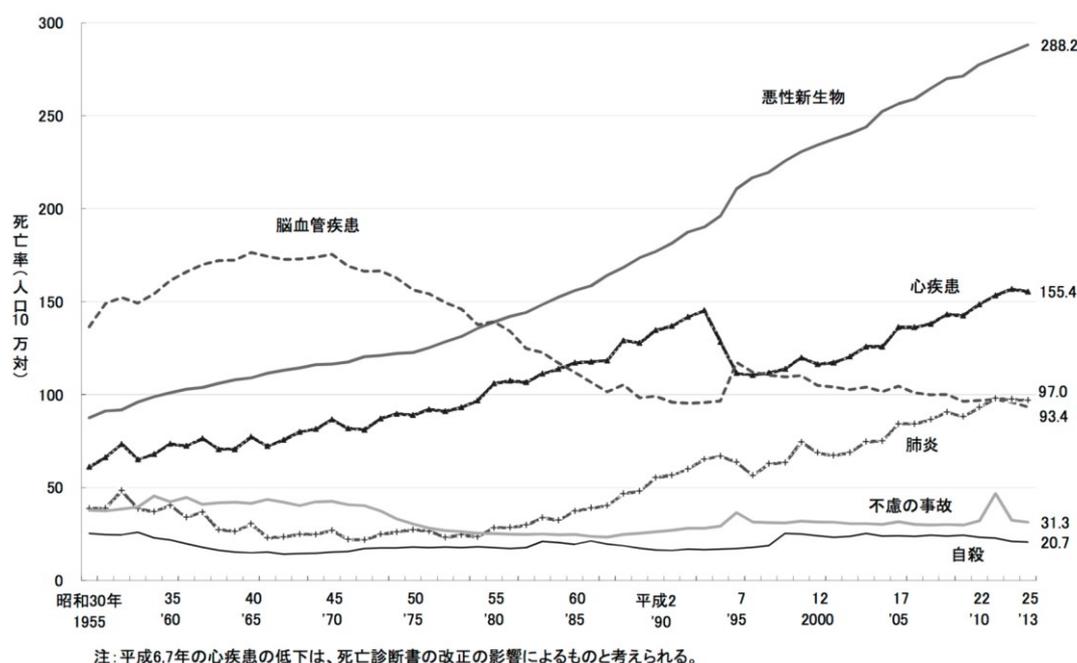


Figure1.1 日本人の死亡原因の変遷 (厚生労働省:平成 26 年度 人口動態統計特殊報告より) (文献[19]より引用)

1.2 冠動脈疾患に対する治療の変遷

1.2.1 薬物治療

狭心症に対しては内服加療が第一選択とされている。内服加療は、労作時の心筋虚血を予防あるいは軽減するために行われる。主に使用される薬剤としてベータ遮断薬、硝酸薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、抗血小板薬等があり、患者の症状に合わせて組み合わせて使用する。

しかし、冠動脈の狭窄率が進行し、狭窄部より末梢の心筋虚血が更に増悪した場合には内服加療のみでは症状を安定させることが困難となり、病態が進行すると急性心筋梗塞の発症やこれに伴う突然死をきたすため、他の治療との組み合わせが必要となる[20]。

1.2.2 冠動脈バイパスグラフト術（coronary artery bypass graft surgery: CABG）

1967年 René Favaloro によって第一例目の CABG が実施され、その後虚血性心疾患の標準的外科手術として拡がり定着した。CABG はバイパス手術または冠動脈バイパス術とも呼ばれ、患者本人の内胸動脈や大腿静脈を用いて、大動脈と冠動脈の狭窄/閉塞部分の末梢側を吻合させる術式であり、血流は狭窄部や閉塞部を迂回して末梢側の心筋を灌流するため、病変の複雑性に関係なく一定の結果を出すことができる。現代の CABG は手技成功率が良好で安定しており長期予後が期待されるため、保存的治療では不十分な安定型狭心症治療に対する第一選択とされている[21]。

1.2.3 経皮的冠動脈形成術（Percutaneous Coronary Intervention: PCI）

安定型狭心症に対する CABG よりも低侵襲な治療法が模索された。1977年に Andreas Gruentzig は末梢動脈からバルーンカテーテルを挿入し、冠動脈狭窄部に対してバルーンカテーテルを用いた拡張術に成功した[22]。CABG が狭窄/閉塞部位を迂回するバイパス術であるのに対し、PCI は狭窄/閉塞部位を拡張し再灌

流を得る方法である。

当初のバルーンカテーテルのみを用いた PCI は成功率が低く合併症率も高かったが、各種の改良がなされ初期成功率が飛躍的に向上した。これによってバルーン拡張を用いた PCI は、特に急性心筋梗塞に対する治療法として広まっていった。しかしバルーン拡張に伴う冠動脈解離を原因とする、急性/亜急性閉塞の危険性が高く、治療後 3 ヶ月から 6 ヶ月以内の再狭窄率が 30~40% と高率なままであり、安定型狭心症に対する治療法としては問題を抱えていた[23]。

1.2.4 冠動脈ステントの登場と改良

PCI 後の急性期/亜急性期閉塞を予防する目的で冠動脈ステントが開発された。ステントは拡張することができるメッシュ構造のステンレスあるいはコバルト合金製の筒であり、バルーンカテーテルにマウントされた状態で冠動脈の標的部位まで挿入し、バルーンの拡張と同時に拡張されることで冠動脈壁に圧着・留置される医療器具である[24]。初期型冠動脈ステントは金属表面に薬剤のコーティングはされておらず、Bare Metal Stent (BMS) と呼ばれた。BMS が使用可能になって以降、PCI 時に生じる冠動脈解離に伴う急性冠動脈閉塞の予防が可能となり、PCI は急性心筋梗塞に対する治療法の第一選択として確立された。さらに安定型狭心症に対する血行再建治療法として期待されたが CABG と BMS を用いた PCI との比較を行ったランダム比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) である ARTS I 試験では、多枝疾患患者に対する BMS を用いた PCI は CABG と比較して、死亡、心筋梗塞、脳卒中の発生頻度での同等性を示したが、再血行再建術の発生率が高く、安定型狭心症の第一選択とは成らなかった[25]。

BMS の欠点であった慢性期再狭窄を予防する目的で BMS 表面に内膜組織増殖抑制効果のある薬剤とキャリアーのポリマーをコーティングした薬剤溶出性ステント (Drug Eluting Stent :DES) が開発された。

2002年に第一世代薬剤溶出性ステントである Cypher (sirolimus-eluting stent : SES) が使用可能となり、続いて Taxus (paclitaxel-eluting stent : PES) が使用可能となった。いずれも新生内「膜増殖抑制効果が強力であり、冠動脈ステント留置後のステント内再狭窄率は大幅に低減された[26, 27]。

Cypher (SES) を用いた PCI と CABG を比較するため RCT として ARTS II 試験が実施された[28]。対象に初回血行再建の標的血管として左冠動脈前下行枝 (left anterior descending artery: LAD) が必ず含まれている狭心症あるいは無症候性虚血の患者が選択されており、結果として主要有害心血管イベント発生率、心筋梗塞発生率、CABG 再施行率および PCI 再施行率においていずれも BMS を用いた ARTS I 研究よりも優れた結果を示し、1年後の主要有害心血管イベントの非発生率も SES を用いた PCI が ARTS I 研究の CABG の結果とほぼ同等である事を示し薬剤溶出性ステントの有効性を示した。これらの結果から複雑病変に対する薬剤溶出性ステントを用いた PCI は更に普及していった。

薬剤溶出性ステントの適応範囲は複雑病変に拡大されていったが、左冠動脈主幹部 (Left main Trunk: LMT) 分岐部病変については PCI 成功率の低さ・合併症率の高さ及び短期・長期の主要有害心血管イベントの発生率の高さから薬剤溶出性ステントを用いた PCI は禁忌とされてきた[29, 30]。

1.3 各国の冠動脈治療のガイドライン

安定型狭心症に対する PCI と CABG の適応についてのガイドラインの分類方法は I~III までのクラス表記されており共通している。各クラスの意味について日本循環器病学会ガイドライン[20]では下記の如く表記している。

クラス I: 手技・治療が有効, 有用であるというエビデンスがあるか, あるいは見解が広く一致している.

クラス II: 手技・治療が有効, 有用であるというエビデンスがあるか, あるいは

は見解が一致していない。

II a:エビデンス, 見解から有用, 有効である可能性が高い。

II b:エビデンス, 見解から有用性, 有効性がそれほど確立されていない。

クラス III: 手技・治療が有効, 有用でなく, 時に有害であるとのエビデンスがあるか, あるいはそのような否定的見解が広く一致している。

またこのエビデンス力の強さについても強い順から A~C で付記されており、他のガイドラインでも共通の分類方法を採用している。

1.3.1 米国のガイドライン

2013 年に「2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention」として発行された[31]。

解剖学的治療の難易度と、患者の生命予後を決定するために重要度の高い冠動脈の部位に注目した分類となっている (Table1.1)。

具体的には1枝病変で、その病変が近位部でない場合、PCI・CABG共にIII-Bと分類されており、適切な内科的治療が推奨されている。LAD近位部に病変を有する1枝病変および、LAD近位部に病変を有さない2枝病変についてはPCIがIIb-B、CABGがIIa-BでありCABGが有利とされた。LAD近位部に病変がある2枝病変についてはPCIがIIb-B、CABGがI-BでありCABGが有利とされた。3枝病変についてはLADの病変部位に関係なくPCIがIIb-Bであるのに対しCABGはI-B~IIa-Bであり、CABGが有利とされた。さらに、バイパスで保護されていない左冠動脈主幹部病変(Unprotected Left Main: UPLM)についてはPCIがIIa-B~III-Bであるのに対し、CABGはI-Bであった。

以上主要冠動脈近位部疾患および二枝病変以上の多枝疾患、更に左冠動脈主幹部病変についてはCABGを推奨している。

Table1.1 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention (文献[31]より引用)

Anatomic Setting	COR	Loe
UPLM or complex CAD		
CABG and PCI	I -Heart Team approach recommended	C
CABG and PCI	II a-Calculation of STS and SYNTAX scores	B
UPLM		
CABG	I	B
PCI	II a-For SIHD when both of the following are present: <ul style="list-style-type: none"> •Anatomic conditions associated with a low risk of PCI procedural complications and a high likelihood of good long-term outcome (e.g., a low SYNTAX score of ≤ 22, ostial or trunk left main CAD) •Clinical characteristics that predict a significantly increased risk of adverse surgical outcome (e.g., STS-predicted risk of operative mortality $\geq 5\%$) 	B
	II a-For US/NSTEMI if not a CABG candidate	
	II a-For STEMI when distal coronary flow is TIMI flow grade <3 and PCI can be performed more rapidly and safely than CABG	C
	II b-For SIHD when <i>both</i> of the following are present: <ul style="list-style-type: none"> •Anatomic conditions associated with a low to intermediate risk of PCI procedural complications and an intermediate to high likelihood of good long-term outcome (e.g., low-intermediate SYNTAX score of <33, bifurcation left main CAD) •Clinical characteristics that predict an increased risk of adverse surgical outcomes (e.g., moderate-severe COPD, disability from prior stroke, or prior cardiac surgery; STS-predicted risk of operative mortality >2%) 	B
	III: Ham-For SIHD in patients (versus performing CABG) with unfavorable anatomy for PCI and who are good candidates for CABG	B
3-vessel disease with or without proximal LAD artery disease		
CABG	I	B
	II a-It is reasonable to choose CABG over PCI in patients with complex 3-vessel CAD (e.g., SYNTAX score >22) who are good candidates for CABG.	B
PCI	II b-Of uncertain benefit	B
2-vessel disease with proximal LAD artery disease*		
CABG	I	B
PCI	II b-Of uncertain benefit	B
2-vessel disease without proximal LAD artery disease*		
CABG	II a-With extensive ischemia	B
	II b-Of uncertain benefit with extensive ischemia	C
PCI	II b-Of uncertain benefit	B
1-vessel proximal LAD artery disease		
CABG	II a-With LIMA for long-term benefit	B
PCI	II b-Of uncertain benefit	B
1-Vessel disease without proximal LAD artery involvement		
CABG	III:Ham	B
PCI	III:Ham	B
LV dysfunction		
CABG	II a-EF 35% to 50%	B
CABG	II b-EF<35% without significant left main CAD	B
PCI	Insufficient data	
Survivors of sudden cardiac death with presumed Ischemia-mediated VT		
CABG	I	B
PCI	I	C
No anatomic or physiologic criteria for revascularization		
CABG	III:Ham	B
PCI	III:Ham	B

1.3.2 ヨーロッパのガイドライン

2015年に「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)」として発行された[32]。

解剖学的治療の難易度と、生命予後決定に重要性の高い冠動脈の部位に注目した分類を採用した点は米国の分類と基本方針は同じであるが、解剖学的難易度を表現する方法として SYNTAX SCORE を採用している。 SYNTAX SCORE は薬剤溶出性ステントの一つである PES を用いた PCI と CABG の大規模比較試験を実施する際に、冠動脈病変の難易度を数値化するために設定された冠動脈評価方法であり、病変が複雑になるに伴い高値となる[32] (Table1.2)。

LAD 近位部に病変を有しない1枝病変および2枝病変については PCI が I-C、CABG が IIb-C であり PCI が有利とされた。しかし、LAD 近位部に病変がある1枝あるいは2枝病変、及び SYNTAX Score が 22 以下の左冠動脈主幹部病変については PCI が I-A~I-C であり CABG も I-A~I-B としている。この点は US のガイドラインと異なり、左冠動脈主幹部から LAD 近位部病変においても PCI と CABG との同等性を認める形になっている。しかし、SYNTAX Score が 23 以上の左冠動脈主幹部病変については PCI が IIa-B~III-B であるのに対し CABG は I-B であり CABG の有用性を示している。さらに3枝病変についても SYNTAX Score が 22 以下の場合には PCI が I-B、CABG が I-A であり同等であるが、SYNTAX Score が 23 以上の3枝病変については PCI が III-B であるのに対し CABG は I-A であり CABG の有用性を示していた (Table1.3) [32]。

左冠動脈主幹部分岐部病変を盲目的に CABG の適応とせず、病変の難易度を解剖学的特徴を加味して判断している点が注目される。

Table 1.2 Scoring Methods of SYNTAX SCORE (文献[32]より引用)

Steps	Variable assessed	Description
Step 1	Dominance	The weight of individual coronary segments varies according to coronary artery dominance (right or left). Co-dominance does not exist as an option in the SYNTAX score
Step 2	Coronary segment	<p>The diseased coronary segment directly affects the score as each coronary segment is assigned a weight, depending on its location, ranging from 0.5 (i.e. posterolateral branch) to 6 (i.e. left main in case of left dominance).</p> <p>The diagram illustrates the coronary artery tree with segments numbered 1 through 16. A legend titled 'Weighting factor' shows the following values for different segments:</p> <ul style="list-style-type: none"> Red: +6 Yellow: +5 Cyan: +3.5 Teal: +2.5 Pink: +1.5 Blue: +1 Grey: +0.5
Step 3	Diameter stenosis	<p>The score of each diseased coronary segment is multiplied by 2 in case of a stenosis 50–99% and by 5 in case of total occlusion.</p> <p>In case of total occlusion, additional points will be added as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age >3 months or unknown +1 - Blunt stump +1 - Bridging +1 - First segment visible distally +1 per non visible segment - Side branch at the occlusion +1 if <1.5 mm diameter +1 if both <1.5 and ≥1.5 mm diameter +0 if ≥1.5 mm diameter (i.e. bifurcation lesion)
Step 4	Trifurcation lesion	<p>The presence of a trifurcation lesion adds additional points based on the number of diseased segments:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 segment +3 - 2 segments +4 - 3 segments +5 - 4 segments +6
Step 5	Bifurcation lesion	<p>The presence of a bifurcation lesion adds additional points based on the type of bifurcation according to the Monica classification [29]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medina 1,0,0 or 0,1,0 or 1,1,0: add 1 additional point - Medina 1,1,1 or 0,0,1 or 1,0,1 or 0,1,1: add 2 additional point <p>Additionally, the presence of a bifurcation angle <70° adds 1 additional point.</p>
Step 6	Aorto-ostial lesion	The presence of aorto-ostial lesion segments adds 1 additional point.
Step 7	Severe tortuosity	The presence of severe tortuosity proximal of the diseased segment adds 2 additional points.
Step 8	Lesion length	Lesion length >20 mm adds 1 additional point.
Step 9	Calcification	The presence of heavy calcification adds 2 additional points.
Step 10	Thrombus	The presence of thrombus adds 1 additional point.
Step 11	Diffuse disease/small vessels	The presence of diffusely diseased and narrowed segments distal to the lesion (i.e. when at least 75% of the length of the segment distal to the lesion has a vessel diameter of <2 mm) adds 1 point per segment number.

Table 1.3 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) (文献[32]より引用)

Recommendations according to extent of CAD	CABG		PCI	
	Class ^a	Level ^b	Class ^a	Level ^b
One or two-vessel disease without proximal LAD stenosis.	IIb	C	I	C
One-vessel disease with proximal LAD stenosis.	I	A	I	A
Two-vessel disease with proximal LAD stenosis.	I	B	I	C
Left main disease with a SYNTAX score ≤22.	I	B	I	B
Left main disease with a SYNTAX score 23–32.	I	B	IIa	B
Left main disease with a SYNTAX score >32.	I	B	III	B
Three-vessel disease with a SYNTAX score ≤22.	I	A	I	B
Three-vessel disease with a SYNTAX score 23–32.	I	A	III	B
Three-vessel disease with a SYNTAX score >32.	I	A	III	B

1.3.3 日本のガイドライン

2012年10月に日本循環器病学会ガイドラインとして「安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン(2011年改訂版)」が発行された(Table 1.4) [20]。米国、ヨーロッパのガイドラインと同じく冠動脈の心筋支配領域における重要度と血行再建術を行う上での解剖学的難易度を考慮して作成されているが、より単純化して構成されている。1枝/2枝病変でLAD近位部に病変がない場合にPCIがI-A、CABGがIIb-CでありPCIの有用性を示したが、LAD入口部に病変を有する1枝/2枝病変、全ての3枝病変、非保護の左冠動脈主幹部病変についてはいずれもCABGを推奨している。

Table1.4 Indications of PCI and CABG (2011 年改訂版) (文献[20]より引用)

解剖学的条件		PCI適応	CABG適応
1枝/2枝病変	LAD近位部病変なし	IA	II bC
	LAD近位部(入口部を除く)	IC	
	LAD入口部病変あり	II bC	
3枝病変	LAD近位部病変なし	II bB	
	LAD近位部病変あり	III B	
非保護左主幹部病変	入口部、体部の単独病変あ るいは+1枝病変	II bC	
	分岐部病変の単独病変あ るいは+1枝病変	III C/ II bC	
	多枝病変	III C	

1.3.4 ガイドラインの特徴と課題

特徴として以下の点が挙げられる

1. 解剖学的特徴を加味して CABG を基軸に考える。
2. LAD 近位部は生命予後改善において重要である。
3. PCI が CABG との同等性が証明された病変も存在する。
4. 解剖学的難易度を判断するために SYNTAX Score が活用されている。

一方で、SYNTAX trial に採用された Taxus は第一世代薬剤溶出性ステントであり、既に実臨床では使用されていない。ガイドラインを作成する上で常に最新の薬剤溶出性ステントと CABG を比較検討することが望ましいが、質の高い前向き比較試験を行うためには多数の患者登録と、長期間にわたる観察期間、更に膨大な費用を必要とする。また、ガイドラインが作成された時点で対象と

なった薬剤溶出性ステントが実臨床の間では既になくなっていてる場合も少なくない。現在のガイドライン策定方法に限界があり、新しい評価方法の開発が望まれている。

1.4 研究目的

医療機器の有効性・安全性の要求が高まる背景の中、前記のように、より迅速で有用なガイドラインを作成する新しい医療機器の評価方法の開発・確立が重要と考えるが先行研究ではこの様な観点のものは少ない。

そこで本研究では、医工学技術を活用し臨床における医療行為が再現可能な環境を構築し、模擬医療行為を実施し結果を比較検討する方法を用いて、新しい非臨床評価方法の立案・開発・提示する事を目的とした。

1.5 本論文の構成

本論文の構成を図(Figure1.2)に示す。第1章(本章)の後、第2章で薬剤溶出性ステントを用いた左冠動脈主幹部分岐部治療の現状評価・問題点抽出を行い検証すべき仮説を設定する。第3章で左冠動脈主幹部分岐部病変に対する2本の薬剤溶出性ステントを用いた治療法の血管壁への不完全圧着に及ぼす因子についての検討を、第4章で左冠動脈主幹部病変に対する1本の薬剤溶出性ステントによる治療時の3回拡張法の有用性の検討を行う。結論として第5章にて本研究の成果をレギュラトリーサイエンスへの貢献も含めて総括する。

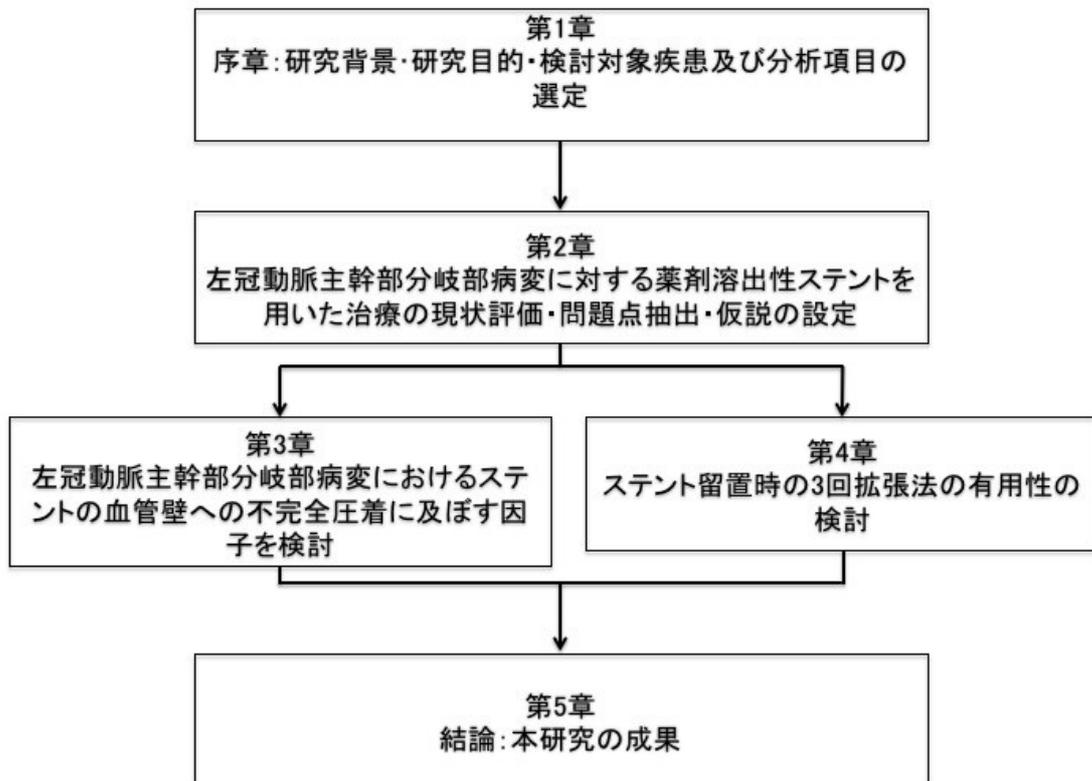


Figure1.2 本論文の構成

第 2 章 薬剤溶出性ステントを用いた左冠動脈主幹部分岐部病変治療の現状と課題

2.1 本章の目的 仮説の設定

2.2 方法

2.2.1 RCT/レジストリーからの検討

2.2.2 薬剤溶出性ステントとステント血栓症の関係

2.2.3 マイクロ CT を用いた第 1 世代薬剤溶出性ステントによる留置方法についての観察

2.3 結果

2.3.1 RCT の結果からみた左冠動脈主幹部病変に対する CABG と薬剤溶出性ステントを用いた PCI の比較検討

2.3.2 薬剤溶出性ステント使用とステント血栓症の関係

2.3.3 第 1 世代薬剤溶出性ステントを用いた分岐部病変治療における問題点

2.4 考察

2.4.1 第 1 世代薬剤溶出性ステントのプラットフォームの限界

2.4.2 第 2 世代薬剤溶出性ステントの構造的特徴

2.5 本章の小括

2.1 本章の目的 仮説の設定

米国/ヨーロッパのガイドラインにおいて、左冠動脈主幹部病変に対する PCI は薬剤溶出性ステントを用いても禁忌となっている。日本では 2011 年から禁忌から警告に変更されている。しかし、CABG が困難なために PCI を選択せざるを得ない状況も存在しており、左冠動脈主幹部分基部病変に対して安全で有効な PCI について検討する必要がある。左冠動脈主幹部は、左前下行枝と回旋枝が分岐する前の最も根幹をなす部分であり重要性が極めて高い。冠動脈内腔から狭窄部を押し広げて血流を確保するステントを分岐部に留置 (one stent technique) した場合、留置後に側枝近位部の狭小化あるいは閉塞を来す可能性が高く、2 個目のステント留置 (two stent technique) をせざるを得ない場合も少なくない (Figure 2.1 A, B)。

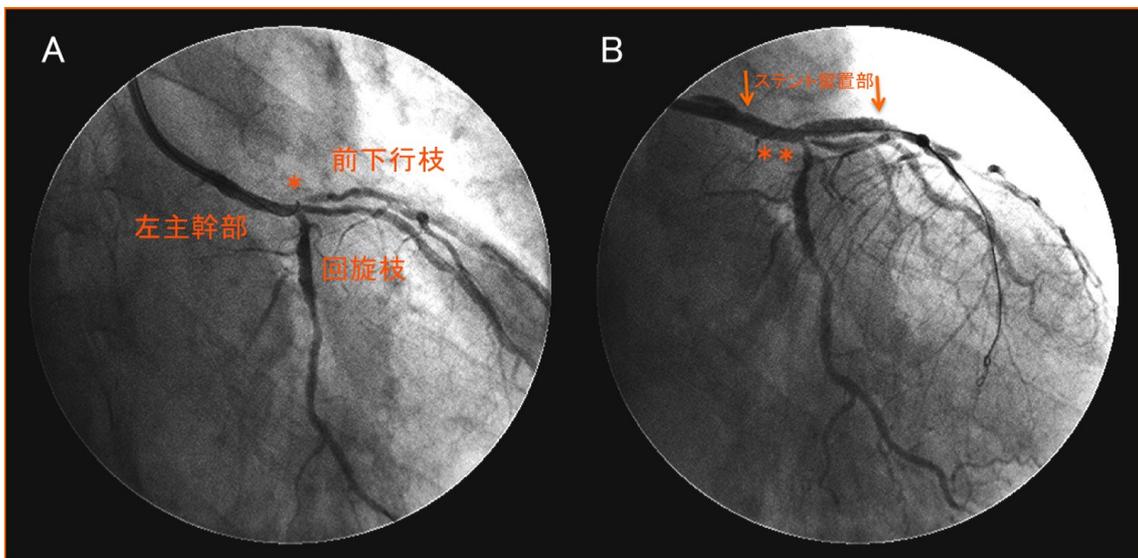


Figure 2.1 A, B 左冠動脈分岐部病変に対するステント留置とその後の状態
A) ステント留置前、*前下行枝起始部に高度狭窄を認める。B) ステント留置後、**回旋枝起始部に新たな狭窄が出現した。

この章では過去の大規模試験等から左冠動脈主幹部分岐部病変に対する薬剤溶出性ステントを用いた PCI の問題点を抽出し、問題解決に必要な仮説を設定することを目的とした。

2.2 方法

2.2.1 Randomized Controlled Trial (RCT)/レジストリーからの検討

左冠動脈主幹部病変に対する治療法の比較。データベースを活用した RCT と観察研究を抽出した。

使用した検索サイトは MEDLINE (1950 年～2014 年)、EMBASE (1980 年～2014 年)、Cochrane Library database (1991 年～2014 年) を用いて検索キーワードとして “coronary artery bypass graft”, “stent”, そして” left main coronary artery “として検索を実行した。

実際に報告が始まるのは 2005 年からであり、累積で 119 件であった。重複検索結果を 1 件とカウントし、フルテキストが確認出来る研究を抽出し検討したところ観察研究が 17 件で、薬剤溶出性ステントを用いた PCI と CABG とを比較した RCT は 3 件に過ぎなかった (Table 2.1)。SYNTAX-Left Main (LM) [33], PRECOMBAT[34], そして Boudriot 等の研究[35] (RCT に名前は付けられていない)、であり、2003 年から 2005 年の間に研究が開始されていることから使用された薬剤溶出性ステントは Cypher(シロリムス溶出性ステント)か TAXUS (パクリタキセル溶出性ステント) でありいずれも第 1 世代薬剤溶出性ステントであった。

3 件の RCT については数年間ごとに繰り返しメタアナリシスが行われており、これらの RCT の経過を検討することで CABG と比較した PCI の問題点を抽出した。

Table 2.1 Characteristics of included studies

Study	Patient (DES/CABG)	Study Year	Study design	Outcome
Morice et al.	357/348	2005-2007	RCT	death, MI, TVR, stroke
Boudriot et al.	100/101	2003-2009	RCT	death, MI, TVR, MACCE
Park et al.	300/300	2004-2009	RCT	death, MI, TVR, stroke
Lee et al.	50/125	2003-2006	Observation	death, MI, TVR, stroke
Chieffo et al.	107/142	2002-2004	Observation	death, MI, TVR, stroke, MACCE
Palmerini et al.	98/161	2003-2006	Observation	death, MI, TVR
Sanmartin et al.	96/245	2000-2005	Observation	death, MI, TVR, stroke, MACCE
Makikallio et al.	49/238	2005-2007	Observation	death, MI, TVR, stroke, MACCE
White et al.	67/67	2003-2007	Observation	death, MACCE
Seung et al.	396/396	2003-2006	Observation	death, TVR, MACCE
Cheng et al.	94/216	2000-2007	Observation	death, TVR, MACCE
Ghenim et al.	105/106	2004-2007	Observation	TVR, MACCE
Kang et al.	205/257	2003-2006	Observation	death, MI, TVR, stroke, MACCE
Park et al.	784/690	2003-2006	Observation	death, TVR, MACCE
Park et al.	176/219	2003-2004	Observation	death, MI, TVR, stroke
Shimizu et al.	64/89	2004-2007	Observation	MI, TVR, stroke
Wu et al.	131/245	2003-2006	Observation	death, TVR, MACCE
Caggegi et al.	222/361	2002-2010	Observation	death, MI, TVR
Rittger et al.	95/205	2004-2007	Observation	death, TVR, stroke

2.2.2 薬剤溶出性ステントとステント血栓症の関係

過去の観察研究から薬剤溶出性ステント留置後のステント血栓症発生リスクについて検討した。

2.2.3 マイクロ CT を用いた第 1 世代薬剤溶出性ステント及び留置方法についての観察

第 1 世代薬剤溶出性ステントの Cypher 及び Taxus を用いた代表的 two stent 留置方法を行った際の形状を *in vitro* 実験で観察し、ステント留置方法及び各ステントの持つ問題点を明らかにした。

2.3 結果

2.3.1 RCTの結果からみた左冠動脈主幹部病変に対するCABGと薬剤溶出性ステントを用いたPCIの比較検討

左冠動脈主幹部病変は合併症を来した際の重症度が極めて高いためRCTが行いにくいと推察される。これらの結果からは、治療後の心筋梗塞発生率は、治療から1年目のPCIとCABGでは両群間で同等であったが(Table2.2)[36]、時間の経過と共に(SYNTAX-LMは48ヶ月目の検討, PRECOMBATは24ヶ月目の検討)薬剤溶出性ステントを用いたPCIの方がCABGよりも心筋梗塞の発生率が高い傾向を示した(Table2.3)[37]。

Table2.2 Effect of PCI on death, MI, stroke, and repeat revascularization
(文献[36]より引用改変)

		Myocardial Infarction					
<u>Model</u>	<u>Study name</u>	<u>Statistics for each study</u>				<u>Events/Total</u>	
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	PCI	CABG
	LEMANS	0.3227	0.033	3.248	0.34	1/52	3/53
	SYNTAX-LM	1.015	0.482	2.136	0.969	15/355	14/336
	Boudiriot et al.	1.01	0.199	5.129	0.99	3/100	3/101
	PRECOMBAT	1.338	0.297	6.029	0.705	4/300	3/300
Fixed	Pooled estimate	0.981	0.541	1.781	0.95		
Random	Pooled estimate	0.981	0.541	1.781	0.95		

Table2.3 Forest plot of RCTs comparing the effect of CABG on MI to that of PCI with DES (文献[37]より引用改変)

Study	CABG,n/N (%)	PCIwithDES,n/N(%)	RR (95% CI)	Weight (%)
SYNTAX-LM	17/348 (4.9)	26/357 (7.3)	0.67(0.37, 1.21)	21.1
PRECOMBAT	3/300 (1.0)	5/300 (1.7)	0.60 (0.14, 2.49)	5.77
Buudriot	3/101(3.0)	3/100 (3.0)	0.99 (0.20, 4.79)	4.81
Subtotal(I-squared=0.0%, p=0.884)			0.69 (0.41, 1.16)	31.68

更に治療後の、再血行再建率に関しては一年後とそれ以降の経過を比較しても、一貫してPCIよりもCABGで低かった(Table2.4, 2.5) [36, 37]。

Table2.4 Effect of PCI on death, MI, stroke, and repeat revascularization (文献[36]より引用改変)

		Repeat Revascularization					
<u>Model</u>	<u>Study name</u>	<u>Statistics for each study</u>				<u>Events/Total</u>	
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	PCI	CABG
	LEMANS	3.892	1.297	11.683	0.015	15/52	3/53
	SYNTAX left	2.072	1.215	3.532	0.007	45/355	22/336
	main						
	Boudiriot et al.	2.578	0.948	7.006	0.063	14/100	6/101
	PRECOMBAT	1.851	0.84	4.079	0.127	18/300	10/300
Fixed	Pooled estimate	2.246	1.537	3.282	0		
Random	Pooled estimate	2.246	1.537	3.282	0		

Table2.5 Forest plot of RCTs comparing the effect of CABG on repeat revascularization to that of PCI with DES (文献[37]より引用改変)

Study	CABG, n/N (%)	PCI with DES, n/N(%)	RR (95% CI)	Weight (%)
SYNTAX-LM	51/348 (14.7)	84/357 (23.5)	0.62 (0.45, 0.85)	24.15
PRECOMBAT	16/300 (5.3)	27/300 (9.0)	0.59 (0.33, 1.08)	13.08
Buudriot	6/101(5.9)	14/100 (14.0)	0.42 (0.17, 1.06)	7.05
Subtotal (I-squared=0.0%, p=0.739)			0.60 (0.46, 0.78)	44.27

これらの結果から治療後一年以降において CABG と比較して薬剤溶出性ステントを用いた PCI では左冠動脈主幹部における再狭窄率および心筋梗塞発生率が高い事が明らかとなり、PCI の成績を改善させるためには、薬剤溶出性ステント留置後の心筋梗塞発生および再狭窄の理由を探り解決する必要があると判断される。

2.3.2 薬剤溶出性ステント使用とステント血栓症の関係

未だ解決されていない薬剤溶出性ステント留置後の大きな問題としてステント血栓症 (stent thrombosis : ST) がある [38-40]。ステント血栓症は薬剤溶出性ステント留置後 30 日以内の early ステント血栓症 , 30 日から 1 年以内の遅発性ステント血栓症 (late ST)、そして 1 年以降に発生する超遅発性ステント血栓症 (very late ST) に分類される。薬剤溶出性ステントの持つ最大の利点であるステント内再狭窄予防効果は、薬剤溶出性ステント留置部血管平滑筋細胞の増殖を強力に抑制し新生内膜増生を遅延させて得られるものである。この効果は同時に薬剤溶出性ステントの金属が血管内腔に被覆化されないまま長期間にわたり存在する危険性の存在を示唆しており、結果として late ステント血栓症あるいは very late ステント血栓症 のリスクが上昇すると推察される。

薬剤溶出性ステント留置後のステント血栓症の発生頻度は低いが、いったんステント血栓症を発症すれば高率に心筋梗塞を発症し、Academic Research Consortium (ARC)の定義での definite ステント血栓症を発症した患者の 10-30% が死亡するとされている[40]。

early または late のステント血栓症の危険因子には、不適切な抗血小板療法の中断、血管径に比べて小径サイズ薬剤溶出性ステントの選択、28mm を超える長い病変、分岐部病変における複数のステント植え込みなどがある[41, 42]。さらに病理学的観察や冠動脈内腔を観察した報告からステントの不完全圧着 (incomplete stent apposition: ISA) がステント血栓症の一因であると報告されている[43]。

2.3.3 第1世代薬剤溶出性ステントを用いた分岐部病変治療における問題点

(1) CYPHER 及び CYPHER SELECT+ (ジョンソン・エンド・ジョンソン社)

プラットフォームに Bx Velocity を採用している。316L ステンレス製であり strut の厚さは $140\mu\text{m}$ であり、その表面全周に内皮細胞増殖抑制効果を有する薬剤シロリムスを含む厚さ $12.6\mu\text{m}$ のポリマーがコーティングされている。冠動脈壁に対して均一にシロリムスが分布する目的でプラットフォームに Closed cell 構造を採用した。3.5mm 径の Cypher は 7 個の link を有した 7 cell 構造であり、s-形状の link を採用しており、屈曲した病変に対する柔軟性を確保しようと考案されたが、link 部が crown の strut よりも細く設計されており同部位の耐久性が劣るためステント離断の好発部位になった。3.5mm 径のステントの最大拡張径は 5.8mm 程度とされている。また、ステント越しに側枝を拡張する際の cell の最大拡張径は 3.0mm 程度であるため、二本のバルーンを用いて本管/側枝を同時拡張する Kissing balloon inflation (KBI) を行っても、側枝径が 3.0mm を超える場合には側枝入口部血管壁への strut の不完全圧着が多く残存する欠点があった (Figure 2.2) [44]。

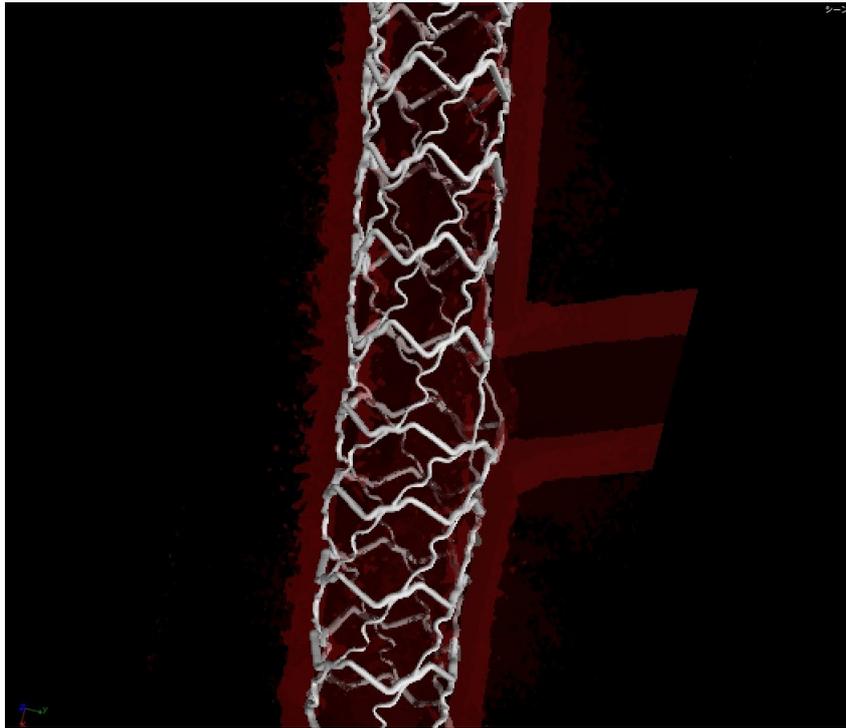


Figure 2.2 CYPHER SELECT+ 側枝の拡張限界がある。本管のステントの変形は少ない。模擬血管サイズ $4.0 \times 3.0 \times 80^\circ$ 、ステントサイズ径 3.0mm

日本では 2004 年の認可以来数多くの症例で使用され、J-Cypher レジストリーも実施された。J-Cypher レジストリーは Cypher を用いた 15000 例以上の症例を登録した国内最大のレジストリーで有り、バイパスで保護されていない左冠動脈主幹部病変に対する 1 本の Cypher を留置して治療を完結した one-stent 法と 2 本の Cypher を留置して治療を完結した two-stent 法についても比較検討された。

心筋梗塞および死亡の発生率において、one-stent 法と比較して two-stent 法で発生率が有意に高くその有意差は治療から 3 年が経過しても維持されていることを示した[45, 46]。更に治療直後の極めて早期に two-stent 群の心筋梗塞発生率/死亡率が高いことが明らかとなった。Cypher はステントの離断を起こしやすく、ステント血栓症が第 2 世代以降の薬剤溶出性ステントと比較して多かったために、既に販売中止となっている。

(2) 第1世代薬剤溶出性ステントを用いた Two stent 法の問題

代表的 two-stent 法として Crush stent 法[47]と Culotte stent 法[48]があげられる。Crush stent 法は先に側枝に留置したステントを本管のステントで潰す手技から名付けられた。側枝入口部には二枚重ねの strut が残存するため高圧の KBI を追加する事で側枝入口部 strut の排除を目指す。留置した二つのステントの位置関係によっては側枝入口部に不完全圧着のままの strut が残る場合がある (Figure 2.3) [44]。

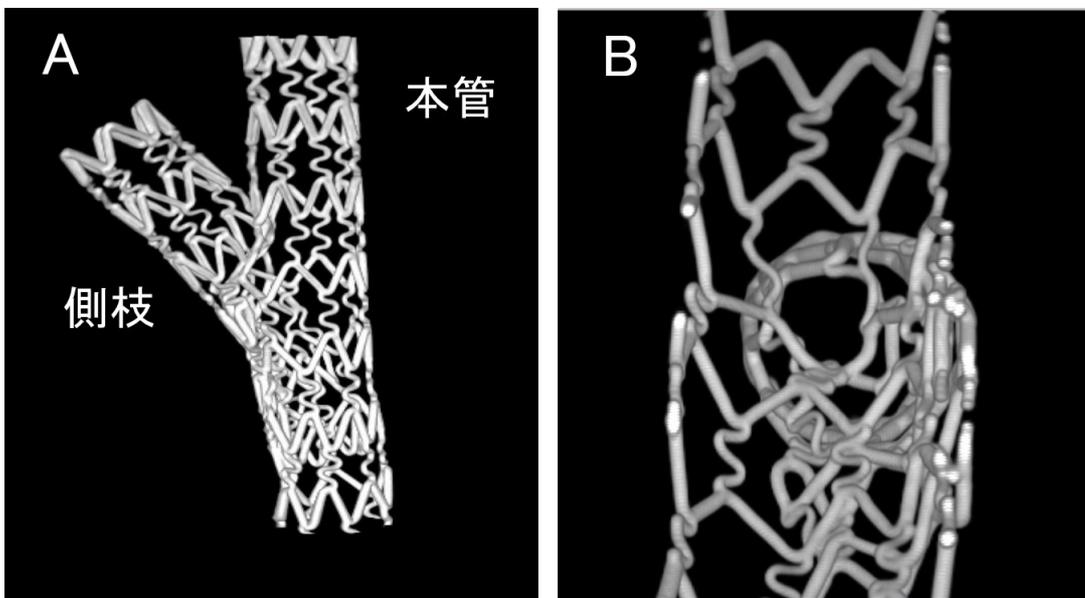


Figure 2.3 CYPHER を用いた Crush stent 法 A)本管のステントを側枝のステントが押し潰している。 B) KBI 後の側枝入口部を本管から観察している。模擬血管サイズ $3.0 \times 3.0 \times 45^\circ$ 、ステントサイズ径 3.0mm、3.0mm

Culotte stent 法は2本のステントを本管/側枝にキュロットスカート状に留置する方法で有り、冠動脈分岐部よりも近位部で strut の重なりが生じるが、2回の KBI を行う事で分岐部における血管壁への不完全圧着を排除できる可能性が

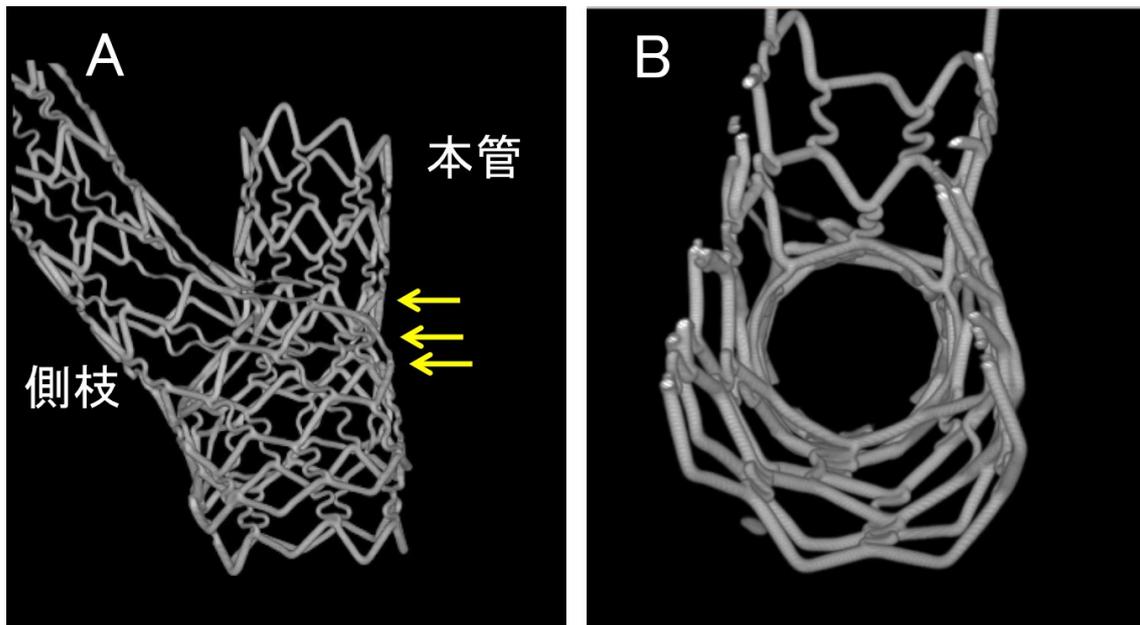


Figure 2.4 CYPHER を用いた Culotte stent 法 A)ステント cell の拡張限界から不完全圧着が残存している(→: 不完全圧着部位)B) 側枝入口部を本管から観察、側枝入口部が jail されていない。 模擬血管サイズ $3.0 \times 3.0 \times 45^\circ$ 、ステントサイズ径 3.0mm、3.0mm

ある (Figure2.4) 。しかし、手技中のガイドワイヤーの通過点と、ステントの Link の数、ステントデザインに起因する限界から不完全圧着が残存する場合も有る (Figure2.5) [44]。

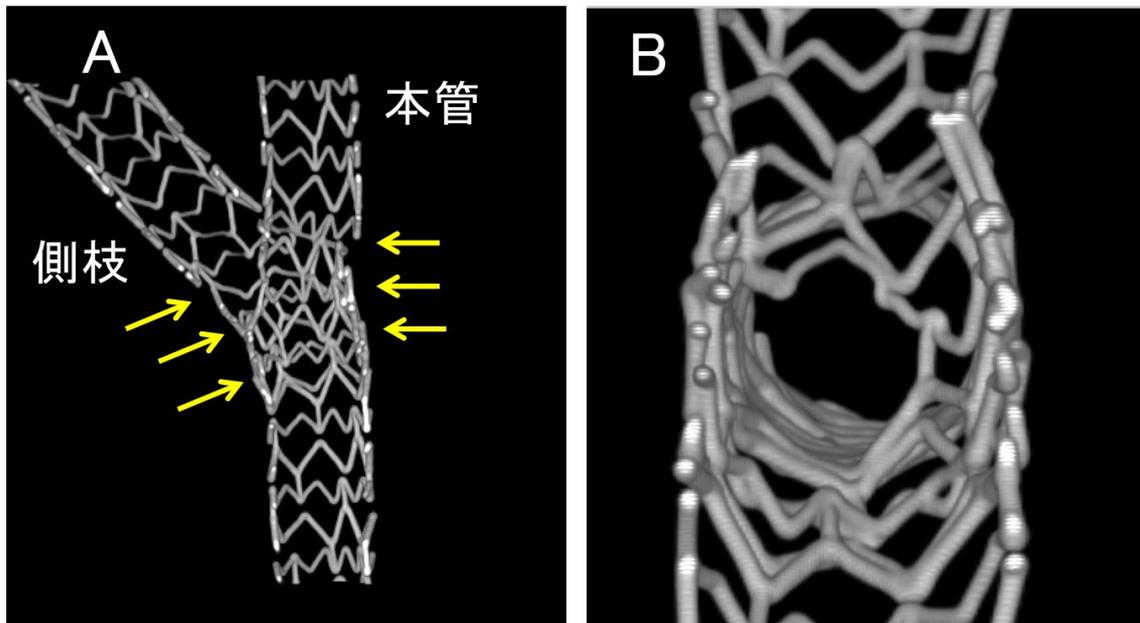


Figure 2.5 Taxus を用いた Culotte stent 法 A)ステント cell の拡張限界から不完全圧着が残存している(→: 不完全圧着部位)、 B)側枝入口部を本管から観察、側枝が jail されている。模擬血管サイズ $3.0 \times 3.0 \times 45^\circ$ 、ステントサイズ径 3.0mm、3.0mm。

2.4 考察

2.4.1 第1世代薬剤溶出性ステントのプラットフォームの限界

LMT 病変を対象とした DES を用いた PCI では CABG と比較して、治療後 1 年目以降における心筋梗塞や再血行再建術の発生率が高い事が明らかになった。その一因として DES の血管壁に対する不完全圧着に伴う血栓症の発現が関与していることが推察された。

過去の RCT で使用された薬剤溶出性ステントはいずれも第 1 世代とされる Cypher、Taxus であり、これに採用されたステントプラットフォームのデザインは元来分岐部治療への適応拡大を検討されずに開発されており、大きな血管径と分岐角度をもつ左冠動脈主幹部病変治療を行うためには拡張不全と不完全圧着の限界を有していた。また two-stent 法にもそれぞれ方法論的問題点が存在

しており、ステント留置を行う際に工夫が必要であると推察された。

2.4.2 第2世代薬剤溶出性ステントの構造的特徴

第2世代薬剤溶出性ステントはステントプラットフォームが改良されておりLMT治療に有用であると期待される。具体的に第2世代薬剤溶出性ステントの形状について考察を加える。

(1) XIENCE V (アボットバスキュラージャパン社)

プラットフォームにコバルト合金製のVisionを採用している。Strutの厚さは $81\mu\text{m}$ でありその表面全周に内皮細胞増殖抑制効果を有する薬剤エベロリムスを含む厚さ $7.6\mu\text{m}$ のポリマーがコーティングされている。Cypherの追従性の悪さを改善する目的でlink数が減らされており、径 3.5mm のステントは9 crownで3個の比較的短い直線的なlinkが 120° 毎に配置された3-link構造を採用している。バルーンを用いたステントの最大径は 5.6mm 程度とされている[49]。ステント越しに側枝を拡張する際の1個のcellの最大拡張径は理論値では 5.1mm 程度であるが、 120° 毎にlinkが配置されており側枝とlinkの位置関係で側枝の拡張様式は変化する。

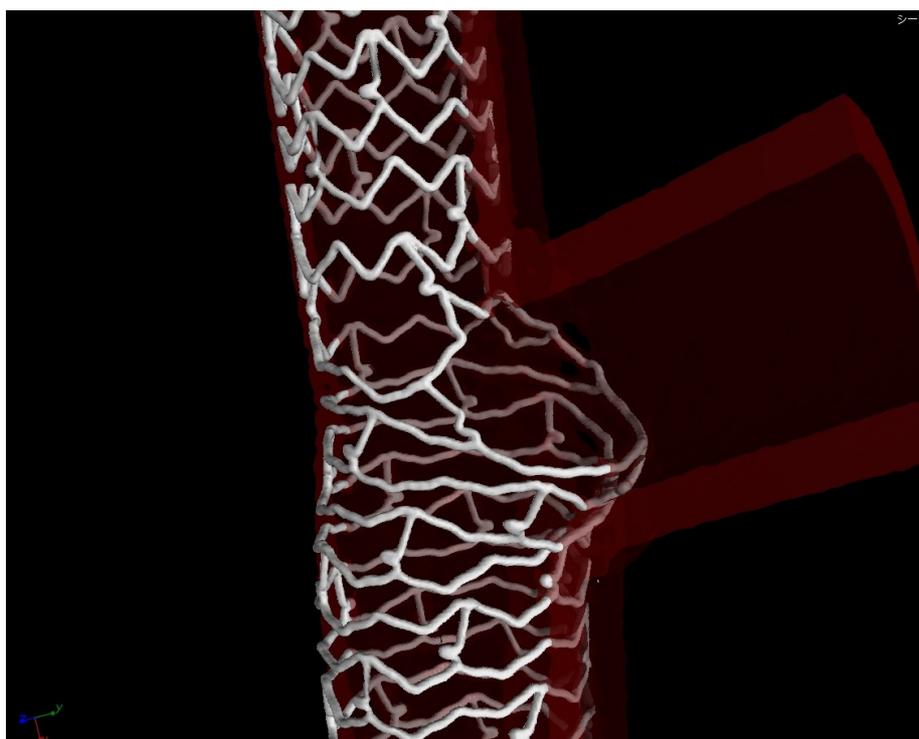


Figure 2.6 Xience V/Promus 側枝入口部の拡張能力は限界に達していないがステントデザインのために側枝入口部に接着できない strut が残る。 模擬血管サイズ $4.0 \times 4.0 \times 80^\circ$ 、ステントサイズ径 3.5mm

(2) Resolute Integrity (Medtronic 社)

プラットフォームに螺旋構造の連続したクラウンをレーザーボンディングし円筒状に形成した Integrity ステントを採用している。薬剤溶出性ステントのステントプラットフォーム中唯一クラウン形状が円柱形を採用している。コバルト合金製であり厚さは $91 \mu\text{m}$ で、その表面全周に内皮細胞増殖抑制効果を有する薬剤ゾタロリムス含有した厚さ $6 \mu\text{m}$ の三層のポリマーがコーティングされている。丸形の薄いコバルト合金を採用したことによりマウント時の柔軟性/通過性の良さを生み出している。 径 3.0、3.5mm のプラットフォームは同一であり、2個の link を有するが他の薬剤溶出性ステントと比較して link は薄く cell を接合する役目のみを果たしている。螺旋構造であり一周のクラウン数が数えにくいが一回転で 10 個のクラウンと 2-kink 構造を採用している。ステントの

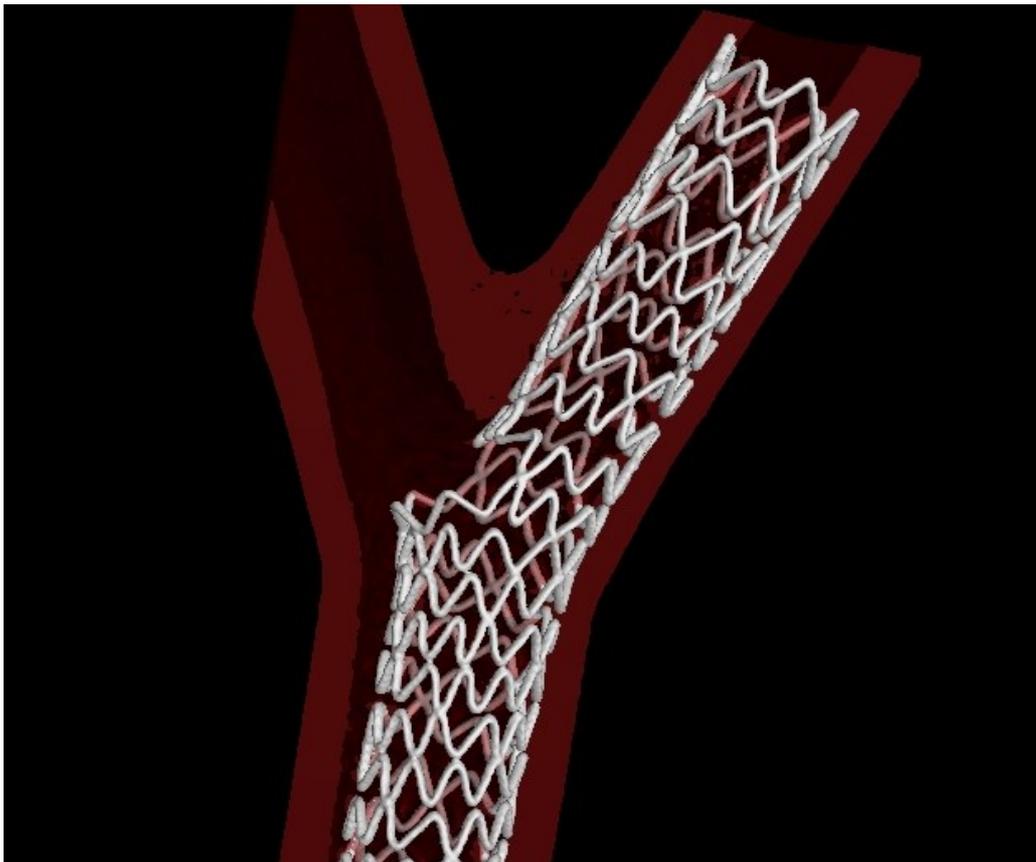


Figure 2.7 Integrity クラウンが螺旋構造に配列されている。
模擬血管サイズ 4.0mm×3.0mm×60°、ステントサイズ径 3.5mm

最大拡張径は 5.4mm 程度で有り [49]Cell の最大拡張限界も理論値では 5.4mm 程度である。

(3) Nobori (TERUMO 社、日本)

ステントプラットフォームのベースは S-ステントであるが、日本での 3.5mm 径 Nobori は 10 クラウン 2-link を採用しており一周 180° ごとに短い link が存在する。材質は 316L ステンレス製であり strut の厚さは 125 μ m であり、その血管壁面のみに内皮細胞増殖抑制効果を有する薬剤バイオリムス A9 を含有した厚さ 15 μ m の可溶性ポリマーがコーティングされており、血管壁にのみ薬剤が溶出され、溶出完了と共にポリマーも完全に消失し留置から数ヶ月後には、通常型

冠動脈用ステントと同じ状況になる。他のステントと比較して、クラウン長が長く 10 クラウンと数も多いことから本管の最大拡張径は理論値では 8.0mm 程度と現存するステントの中では最大である。更に 180° ごとに短い Link で接合されているため側枝に向けた cell の際大拡張径も理論値では 8.0mm 程度になるが通常そこまで拡張を必要とすることはない。

他のステントと比較しても過拡張に伴うステントの配列やステントの血管壁に対する不完全圧着が低減できる可能性がある。

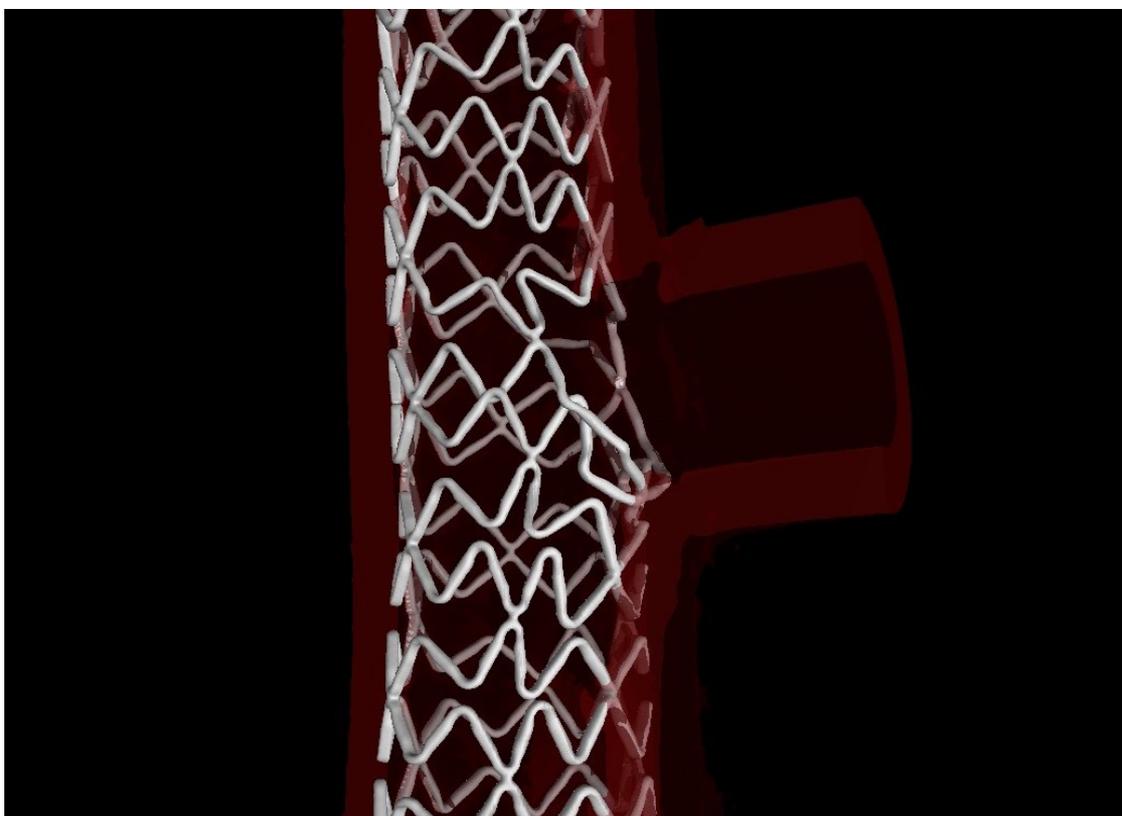


Figure 2.8 Nobori 2リンク 10クラウン構造

模擬血管サイズ 4.0mm×4.0mm×80°、ステントサイズ径 3.5mm

2.5 本章の小括

CABG と比較して DES を用いた PCI の成績が劣る一因は血管壁に対する不完全圧着の存在であり、第 2 世代薬剤溶出性ステントを適切に使用することで改善出

来る可能性があると考えられた。

LMT 分岐部病変を治療する際により不完全圧着の少ないステント留置方法を確立させるため、第 3 章で two-stent 法、第 4 章で one-stent 法について不完全圧着を低減できうる方法を模索すべく実臨床における現象について評価可能な非臨床試験系を構築し、評価試験をおこなう。

第 3 章 左冠動脈主幹部分岐部におけるステントの血管壁への不完全圧着に及ぼす因子を検証

3.1 本章の目的

3.2 方法

3.2.1 3次元左冠動脈主幹部分岐部モデル作製

3.2.2 ステントとステントサイズを選択

3.2.3 ステント留置

3.2.4 ステント不完全圧着量の測定

3.2.5 統計解析

3.3 結果

3.3.1 3回ステント拡張法と1回ステント拡張法の比較

3.3.2 ステントデザインの違いと、回旋枝に留置したステントサイズの違いによる比較

3.3.3 分岐角度の影響

3.3.4 左冠動脈主幹部から回旋枝に向けたステントサイズの違いによる影響

3.4 考察

3.5 本章の小括

3.1 本章の目的

第2章で示した如く、薬剤溶出性ステントを用いた冠動脈分岐部病変治療は late-, very late-ステント血栓症の危険因子とされており、分岐部におけるステントの不完全圧着 (incomplete stent apposition: ISA) がその一因とされている [43, 50-54]。本章では左冠動脈主幹部分岐部病変に対する治療方法として2本のステントを留置する Culotte stent 法 [48] における、1回 kissing balloon inflation (KBI) 法および3回 KBI 法の手技要因、3-link の Xience および2-link の Nobori というステントのデザインの要因、回旋枝側に向けたステントサイズ (3.5mm 径あるいは3.0mm 径) の要因、さらに左冠動脈主幹部と回旋枝のなす分岐角度の違いによる解剖学的要因が左冠動脈主幹部分岐部における不完全圧着容積に及ぼす影響について検証し、不完全圧着を低減させるより良い薬剤溶出性ステント留置のための必要条件を探索することを目的とした。

3.2 方法

3.2.1 3次元左冠動脈主幹部分岐部モデル作製

209症例の64列ヒト冠動脈CT検査結果 (Figure 3.11-A) から得られたデータを用い [55]、左冠動脈主幹部、前下行枝 (前下行枝)、回旋枝 (回旋枝) がなす三分岐の分岐角度に着目して、3次元冠動脈分岐血管モデルの作製を行った。実際に冠動脈ステントを留置する際に問題となるのは左冠動脈主幹部から回旋枝に向けての角度で有り、モデル作製の際に左冠動脈主幹部と回旋枝が成す角度に注目して、これを大きさから3分類し、severeモデル (99.1°)、moderateモデル (121.9°)、mildモデル (143.0°) を作製した (Figure 3.1-B)。左冠動脈主幹部、前下行枝、回旋枝の直径はヒト冠動脈の代表的な値である4.5mm、3.5mm、3.0mmとした。血管モデルは、光造形による型の作製、ロストワックス法、シリコーンによるディッピング法で作製した。分岐部前下行枝、回旋枝のそれぞれ側壁側にはせん断応力の観点から動脈硬化性病変の好発部位である分

岐部とは対側の血管壁に、60%及び50%の狭窄を作製した (Figure3. 1-C)。作製した左冠動脈主幹部分岐部モデルをヒト心臓の隆起に模した3次元の土台に設置することにより、3次元左冠動脈主幹部分岐部モデルを完成させた (Figure 3.1-D)。

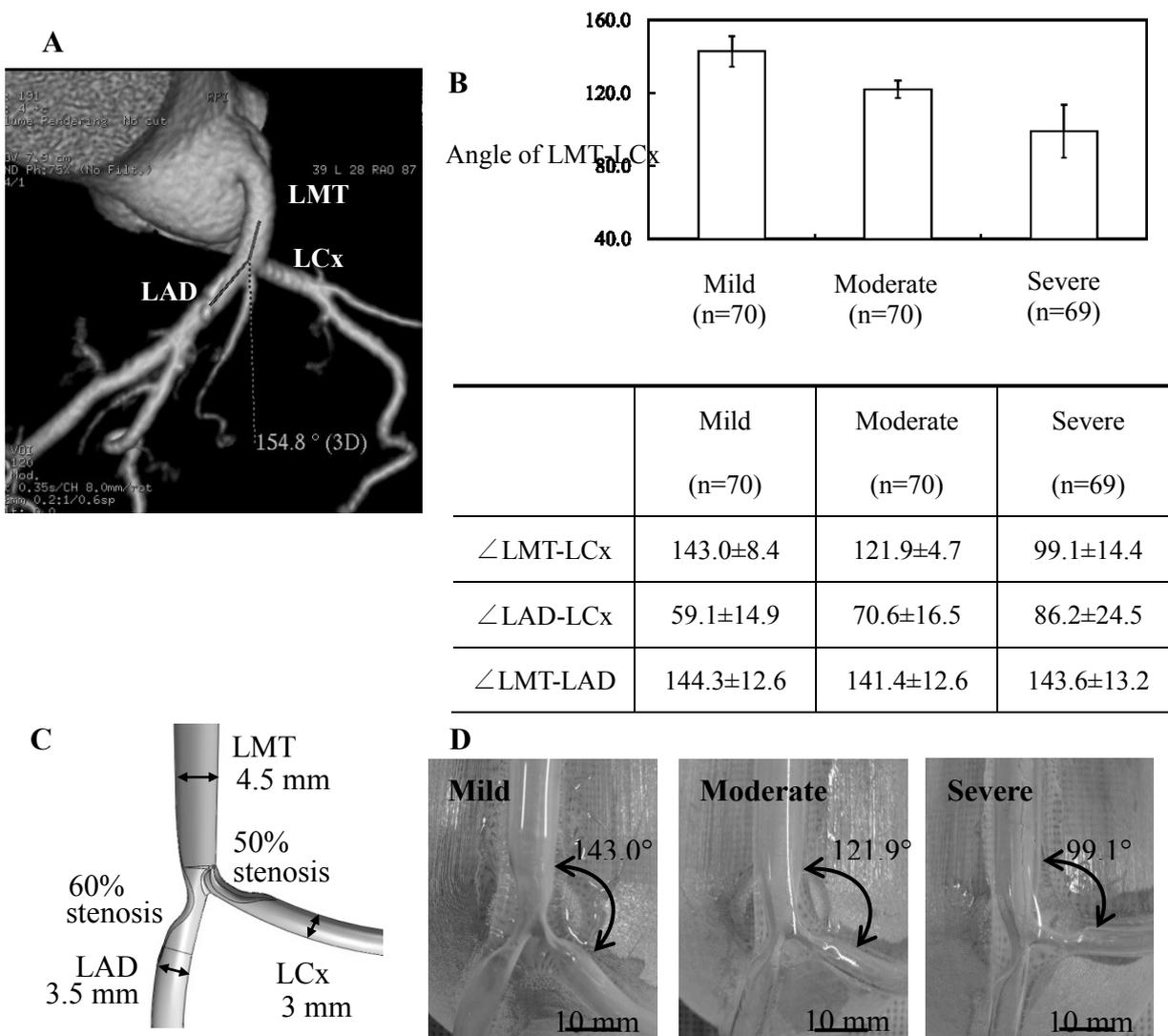


Figure 3.1 Three-dimensional elastic left main true bifurcation models produced using CT-based angle data of 209 patients. (A) A coronary LM CT, (B) mild, moderate and severe LM bifurcation angles stratified by tertile focusing on LMT-LCx angle in a total of 209 patients, (C) A true bifurcation model with stenosis in both sides of the carina, (D) Elastic 3-dimensional LM bifurcation models with stenosis. CT: Computed tomography, LM: Left main, LMT: Left main trunk, LCx: Left circumflex

3.2.2 ステントとステントサイズを選択

比較する薬剤溶出性ステントとして、第2章で述べた3-link構造のXience V (Everolimus-Eluting Stent, Abbott vascular, Illinois)と、螺旋配列で2.5-link構造のResolute Integrity (Zotarolimus-Eluting Stent, Medtronic, Minneapolis)、2-link構造のNobori (Biolimus A9-Eluting Stent, Terumo, Tokyo, 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、長さ24mmまたは23mmを使用した。左冠動脈主幹部から回旋枝に向けては、左冠動脈主幹部における不完全圧着の低減を期待し、回旋枝の径3.0mmに対して3.5mmのステントを選択する場合と回旋枝に合わせて3.0mmのステントを選択する場合の2つのステント径について不完全圧着量を比較した。

3.2.3 ステント留置

ステントの留置は血管造影装置検査台上のウォーターバス内に固定した3次元左冠動脈主幹部分岐部モデルを設置し、透視下で実臨床のPCIと同じ条件で行った。手技のばらつきを防ぐために、単独のPCI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）によって全ての手技を実施した。Two-stent留置方法としてCulotte stenting法を分岐角度の異なる三種類のモデルに対してそれぞれ6回のステント留置を下記の手順で行った。

- ①左冠動脈主幹部から前下行枝にステントを留置した（12atm 20s×3回）。不完全圧着の予防目的で20秒間三回拡張法を採用した（Figure 3.2-A(i)）（Figure 3.2-B(i)）。
- ②ステント留置後、側枝にガイドワイヤーを通過させた。その際に通過ポイントを最も分岐点に近いステントストラット側面路とした。側枝にガイドワイヤーを通過させる際に理想の通過ポイントをガイドワイヤーが通過できるように

Crusade カテーテルを使用した。更に側枝にガイドワイヤーが通過した後に Crusade カテーテルを軽く押し進めることで透視下においてガイドワイヤーが指摘ポイントを通過していることを確認した。

③まず左冠動脈主幹部から前下行枝、および左冠動脈主幹部から回旋枝に向けて二本のバルーンを使用して同時拡張 (kissing balloon inflation: KBI) を一回行った。左冠動脈主幹部から前下行枝に沿った血管モデル部は stent delivery balloon (SDB)、左冠動脈主幹部から回旋枝に沿った血管モデル部は径 3.0mm のコンプライアントバルーンを用いた (各ステント拡張圧力: 10atm, ステント拡張時間: 20 秒×1 回) (Figure 3.2-A(ii)) (Figure 3.2-B(ii))。

④次に、左冠動脈主幹部から回旋枝の血管モデル部内にステントの留置を行った。血管径 3.0mm の回旋枝において 3.0mm 径のステントを選択した際には、各ステントの推奨拡張圧に従い拡張しステントを留置する (20 秒×1 回) (Figure 3.2-A(iii))。

3.5mm 径のステントを選択した際には回旋枝側の過拡張を予防するため (実臨床では過拡張に伴う冠動脈解離、冠動脈破裂を起こす危険性が有りこれを予防する目的で)、ステントがバルーンによって拡張する最低拡張圧、すなわち 2-link ステントの Nobori では 4atm、2.5-link ステントの Resolute Integrity では 5atm、3-link の Xience V では 5atm でステントを拡張し血管モデル内に留置した (20 秒×1 回) (Figure 3.2-B(iii))。

⑤その後、SDB (径 3.5mm) を用い、回旋枝入口部に近接する左冠動脈主幹部内で高圧拡張を行った (14atm, 20 秒×1 回)。この高圧による拡張追加は Proximal Optimization Technique (POT) と呼ばれ、先細りする冠動脈の近位側におけるステントの不完全圧着を予防しなおかつステントストラットの配列を変えることで、ガイドワイヤーの誤操作やステントの長軸方向での変形を予防する目的で行う (Figure 3.2-A(iv)) (Figure 3.2-B(iv)) [56]。

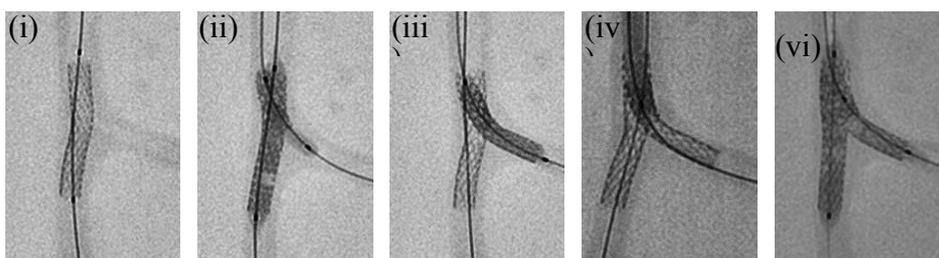
⑥ なお、直径 3.5mm のステントを回旋枝に用いた場合には、ステントを最低拡

張圧力で血管モデル内に留置しているため不完全圧着となる。そこで、直径 3.0mm のノンコンプライアントバルーンで後拡張を行った (12atm 20s ×3回) (Figure 3.2-B(v))。

⑦再度前下行枝にガイドワイヤーを通過させた。この際も Crusade カテーテルを用いてガイドワイヤーを通過させるポイントを最も分岐点側のステントストラット側面路から通過させた。

⑧左冠動脈主幹部から前下行枝にかけた血管モデル部には 3.5mm の SDB、左冠動脈主幹部から回旋枝にかけた血管モデル部には 3.0mm のノンコンプライアントバルーンを用いて同時拡張した。不完全圧着を予防するため三回拡張を行った (12atm, 20 秒×3回) (Figure 3.2-A(v)) (Figure 3.2-B(iv))。

A



B

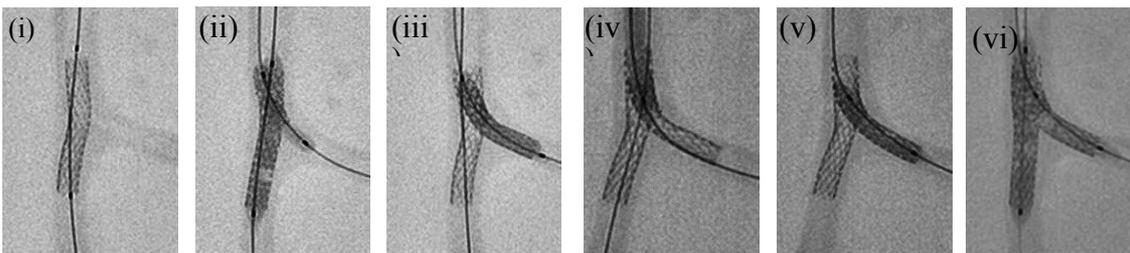


Figure 3.2 Stent deployment procedure using culotte stenting in left main bifurcation models. (A) Culotte stenting using 3.5-mm- and 3.0-mm-diameter stents in each LMT-LAD and LMT-LCx. (B) Culotte stenting using 3.5-mm-diameter stents in both the LMT-LAD and LMT-LCx. (i) Stent implantation in LMT-LAD. (ii) Kissing balloon inflation. (iii) Stent implantation in LMT-LCx. (iv) Proximal optimization technique. (v) Post dilatation using 3.0mm balloon to LCx. (vi) Kissing balloon inflation. *When a 3.5-mm-diameter stent was used for LMT-LCx with a reference diameter of 3.0 mm, balloon was inflated with a minimal pressure for stent deployment at 4 atm for Nobori and 5–6 atm for Xience. **Stent deployed in LMT-LCx was additionally expanded using a 3.0-mm-diameter balloon to eliminate over-expansion. LMT: Left main trunk, LAD: Left ascending descending, LCx: Left circumflex

3.2.4 ステンットの不完全圧着量の測定

ステントを留置した各3次元左冠動脈主幹部分岐部モデルに70 wt%の血管造影剤(Baritop Sol 150, Sakai Chemical Industry Co., Ltd., Japan)を充填し、三次元計測マイクロフォーカスX線CT装置(TDM1300-IS, ヤマト科学株式会社)を用いて測定した。不完全圧着部の計測領域は、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に分けてそれぞれ計測した。左冠動脈主幹部から末梢に向かう分岐血管流路に対して、スライス厚さ $13.5\mu\text{m}$ で連続撮影した各断面画像から不完全圧着部の面積を計測し、スライス厚さ $13.5\mu\text{m}$ を乗じて不完全圧着体積(Incomplete Stent Apposition Volume: 不完全圧着容積)を導出した。分岐点近傍(Figure 3.3-B)および血管側壁部(Figure 3.3-A)について、それぞれの不完全圧着容積(Figure 3.3-C)を求めた。

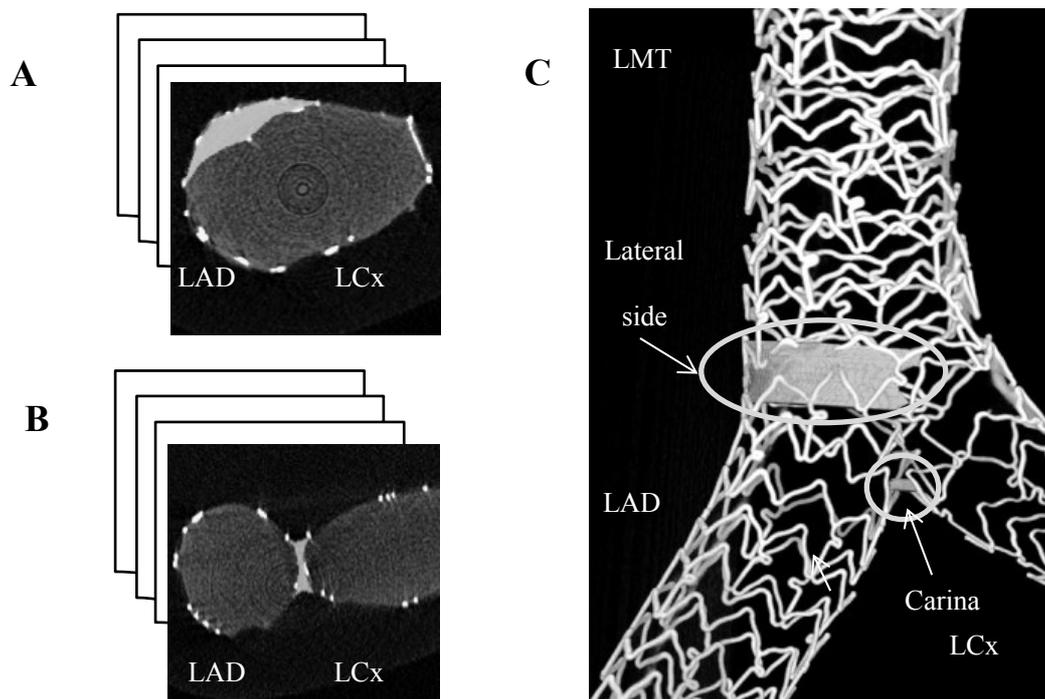


Figure 3.3 Quantification of ISA volume using micro-CT (A) Lateral side, (B) Carina, (C) A 3-dimensionally constructed image. Circles and arrows show ISA on the lateral side and carina. ISA: Incomplete stent apposition, CT: computed tomography

3.2.5 統計解析

不完全圧着容積の連続データは分散分析を使って比較した。連続する非正規分布データの比較には Games-Howell test を、連続する正規分布データの比較には Tukey test を用いた。いずれの計算も SPSS バージョン 21 (IBM Corporation, Armonk, New York) を用いて行い、P 値<0.05 をもって有意とした。

3.3 結果

3.3.1 3回ステント拡張法と1回ステント拡張法の比較

3種類の分岐角度モデル（左冠動脈主幹部と回旋枝の成す角度 severe モデル (99.1°)、moderate モデル (121.9°)、mild モデル (143.0°)）に対して左冠動脈主幹部-前下行枝側、左冠動脈主幹部-回旋枝側共に径 3.5mm の Nobori を用いて Culotte stent を行った際に、ステント留置方法として3回ステント拡張法(n=6)と1回ステント拡張法(n=6)での不完全圧着容積の違いについて比較検討を行った。血管側壁部における不完全圧着容積は3種類の分岐角度モデル全てにおいて3回ステント拡張法を用いた方で有意に少なかった(mild: $0.47 \pm 0.18 \text{ mm}^3$ vs. $1.32 \pm 0.67 \text{ mm}^3$, $p=0.03$; moderate: $0.70 \pm 0.26 \text{ mm}^3$ vs. $1.66 \pm 0.72 \text{ mm}^3$, $p=0.01$; severe: $0.32 \pm 0.21 \text{ mm}^3$ vs. $2.06 \pm 0.92 \text{ mm}^3$, $p<0.01$) (Figure 3.4 (A)-(C))。分岐点近傍における不完全圧着容積は3種類の分岐角度モデル全てにおいて3回ステント拡張法と1回ステント拡張法では有意差はなかった(Figure 3.4 (D)-(F))。総不完全圧着容積 (lateral side + carina) は3種類の分岐角度モデル全てにおいて3回ステント拡張法を用いた方で有意に少なかった(mild: $0.80 \pm 0.27 \text{ mm}^3$ vs. $1.53 \pm 0.69 \text{ mm}^3$, $p=0.03$; moderate: $1.09 \pm 0.20 \text{ mm}^3$ vs. $1.87 \pm 0.73 \text{ mm}^3$, $p=0.01$; severe: $0.42 \pm 0.25 \text{ mm}^3$ vs. $2.08 \pm 0.91 \text{ mm}^3$, $p<0.01$) (Figure 3.4 (G)-(I))。この結果から、他の2種類のステントについてもこの実験におけるステント留置には3回拡張法を採用した。

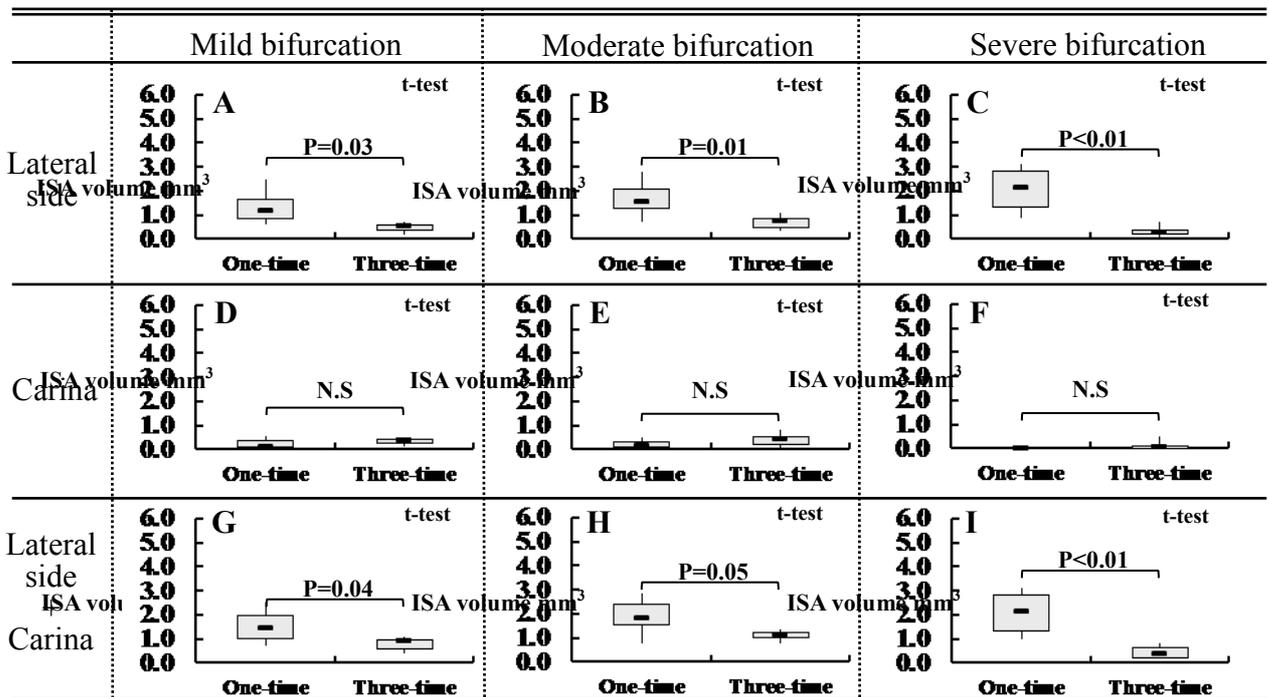


Figure 3.4 ISA volume. Effect of one-time and three-time stent expansion methods on the ISA volume at lateral side, carina, and lateral side plus carina in culotte stenting in left main bifurcation models. Mild, moderate, and severe (LMT–LCx angles of 143°, 121.9°, and 99.1°, respectively) bifurcation models were treated using 3.5-mm-diameter Nobori stents in both the main and side branches. ISA: Incomplete stent apposition, LMT: Left main trunk, LCx: Left circumflex

3.3.2 ステントデザインの違いと、回旋枝に留置したステントサイズの違いによる比較

(i) Integrity は径 3.0mm と径 3.5mm で同じデザインを採用しているが、Xience と Nobori は径 3.0mm と径 3.5 mm では違うデザインを採用している。従って、Integrity についての実験データは 径 3.0mm と径 3.5mm とで同じ数値になると見なされるため同じデータを採用した。左冠動脈主幹部から前下行枝に向けて径 3.5mm のステントを、左冠動脈主幹部から回旋枝に向けて径 3.0mm のステントを選択して 3 種類の薬剤溶出性ステントを用いてそれぞれの分岐角度のモデルに留置した場合、不完全圧着容積の有意差はなかった (Figure 3.5 (A) - (I))。

(ii) 左冠動脈主幹部から前下行枝に向けて、左冠動脈主幹部から回旋枝に向けてともに径 3.5mm のステントを選択して Culotte stent を行った際にはステントの違いにより不完全圧着容積に違いが生じた (Figure 3.5(J)-(R))。

分岐角度 mild モデル： 血管側壁部における不完全圧着容積は Nobori 群と Xience 群において Integrity 群よりも有意に小さかった (Nobori vs. Integrity: $0.47 \pm 0.18 \text{ mm}^3$ vs. $1.09 \pm 0.25 \text{ mm}^3$, $p < 0.01$; Integrity vs. Xience: $1.09 \pm 0.25 \text{ mm}^3$ vs. $0.66 \pm 0.32 \text{ mm}^3$, $p = 0.03$) (Figure 3.5 (J))。分岐点近傍における不完全圧着容積は Nobori 群において Integrity 群や Xience 群よりも有意に大きかった (Nobori vs. Integrity: $0.32 \pm 0.12 \text{ mm}^3$ vs. $0.05 \pm 0.09 \text{ mm}^3$, $p < 0.01$; Nobori vs. Xience: $0.32 \pm 0.12 \text{ mm}^3$ vs. $0.10 \pm 0.08 \text{ mm}^3$, $p < 0.01$) (Figure 3.5 (M))。総不完全圧着容積 (血管側壁部不完全圧着容積+分岐部近傍不完全圧着容積) は Nobori 群、Integrity 群、そして Xience 群のいずれでも大差のない結果であった (Figure 3.5 (P))。

分岐角度 moderate モデル： 血管側壁部における不完全圧着容積は Nobori 群において Xience 群よりも有意に小さかった (Nobori vs. Xience: $0.70 \pm 0.26 \text{ mm}^3$ vs. $1.21 \pm 0.25 \text{ mm}^3$, $p = 0.02$) (Figure 3.5 (K))。分岐点近傍における不完全圧着容積は 3 種類のステント間で有意差がなかった (Figure 3.5 (N))。この結果から総 不完全圧着容積は Nobori 群で Xience 群より小さいことが分かった (Figure 3.5 (Q))。Integrity 群は Nobori 群や Xience 群よりも不完全圧着容積 のばらつきが大きかった (Figure 3.5 (K))。

分岐角度 sever モデル： 血管側壁部における不完全圧着容積は Nobori 群において Xience 群や Integrity 群よりも有意に小さかった (Nobori vs. Integrity: $0.32 \pm 0.21 \text{ mm}^3$ vs. $2.56 \pm 1.16 \text{ mm}^3$, $p = 0.01$; Nobori vs. Xience: $0.32 \pm 0.21 \text{ mm}^3$ vs. $1.82 \pm 1.11 \text{ mm}^3$, $p = 0.05$) (Figure 3.5 (L))。分岐点近傍における不完全圧着容積は 3 種類のステント間で有意差がなかった (Figure 3.5 (O))。総 不完全圧着容積は Nobori 群で Integrity 群よりも有意に小さか

った (Nobori vs. Integrity: $0.42 \pm 0.25 \text{ mm}^3$ vs. $2.83 \pm 0.98 \text{ mm}^3$, $p < 0.01$)
(Figure 3.5 (R))。

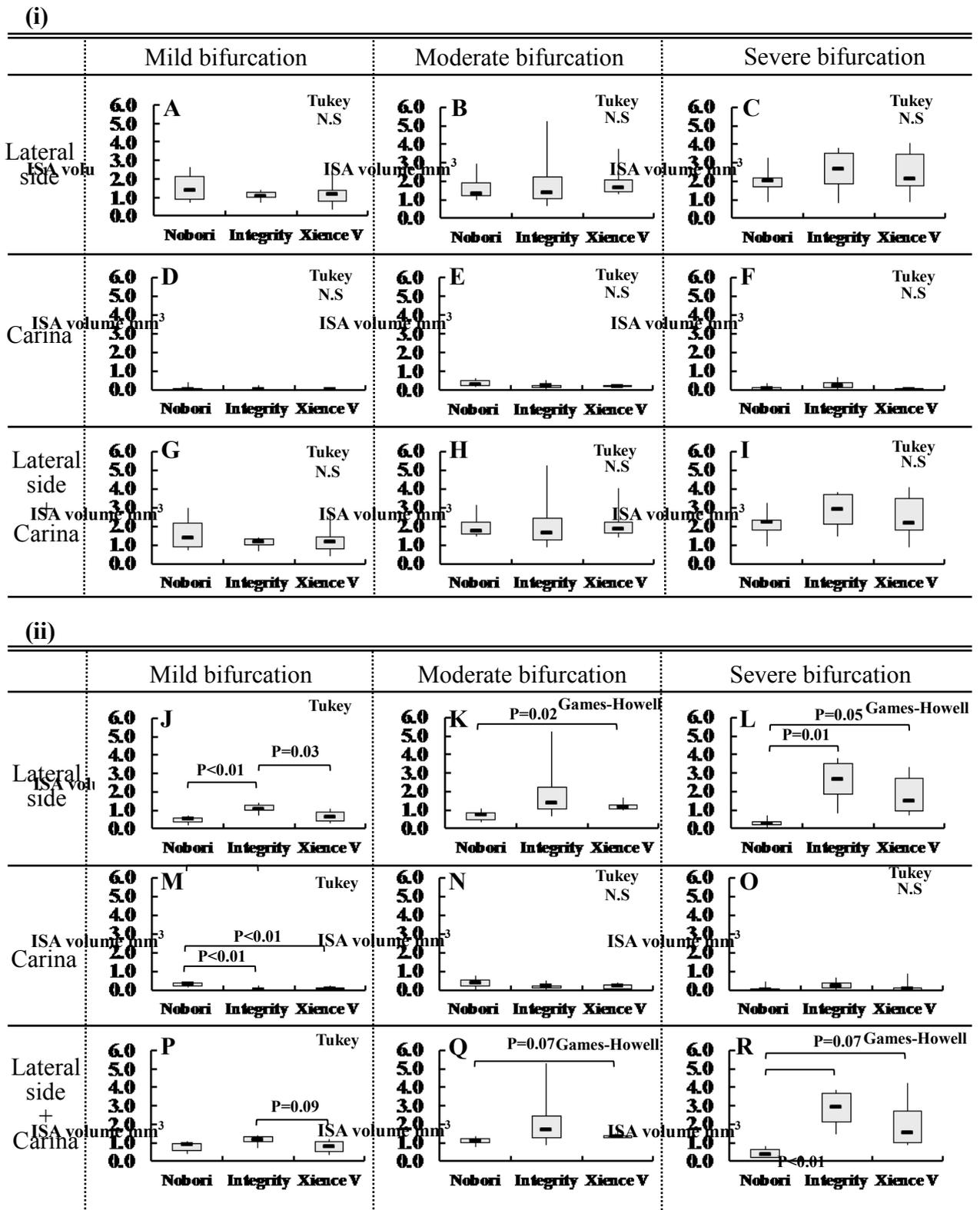


Figure 3.5 ISA volume: Effect of the stent platform ign. (i) Use of 3.0-mm-diameter stent for LMT-LCx with 3.0-mm reference diameter, (ii) Use of 3.5-mm-diameter stent

for LMT-LCx with 3.0-mm reference diameter. ISA: Incomplete stent apposition, LMT: Left main trunk, LCx: Left

3.3.3 分岐角度の影響

(i) 左冠動脈主幹部から前下行枝に向けて径 3.5mm のステントを、左冠動脈主幹部から回旋枝に向けて径 3.0mm のステントを選択して Culotte stent を行った場合： 3種類いずれのステントでも血管側壁部における不完全圧着容積は左冠動脈主幹部-回旋枝の角度が狭くなるにつれて大きくなる傾向を示す (Figure 3.6 (A)-(C))。Xience の血管側壁部における不完全圧着容積 は分岐角度 mild モデルよりも分岐角度 moderate モデルで有意に大きかった (mild angle: $1.26 \pm 0.82 \text{ mm}^3$; moderate angle: $1.98 \pm 0.90 \text{ mm}^3$, $p=0.02$) (Figure 3.6 (C))。Nobori の分岐点近傍における不完全圧着容積 は分岐角度 moderate モデルで他の分岐角度モデルよりも有意に大きかった (mild vs. moderate: $0.09 \pm 0.14 \text{ mm}^3$ vs. $0.36 \pm 0.19 \text{ mm}^3$, $p=0.03$; moderate vs. severe: $0.36 \pm 0.19 \text{ mm}^3$ vs. $0.12 \pm 0.13 \text{ mm}^3$, $p=0.04$) (Figure 3.6 (D))。Integrity と Xience の分岐点近傍における不完全圧着容積は左冠動脈主幹部-回旋枝の角度が変化しても有意な変化を示さなかった (Figure 3.6 (E), (F))。Integrity の総不完全圧着容積は分岐角度 sever モデルにおいて mild モデルよりも有意に大きかった (mild angle: $1.13 \pm 0.24 \text{ mm}^3$; severe angle: $2.83 \pm 0.98 \text{ mm}^3$, $p=0.02$) (Figure 3.6 (H))。総不完全圧着容積は Nobori と Xience で左冠動脈主幹部-回旋枝の角度が狭くなるにつれて大きくなる傾向を示す (Figure 3.6 (G), (I))。

(ii) 左冠動脈主幹部から前下行枝、左冠動脈主幹部から回旋枝ともに径 3.5-mm のステントを使って Culotte stent を行った場合： Nobori の血管側壁部における不完全圧着容積 は分岐角度 sever モデルにおいて分岐角度 moderate モデルよりも有意に小さかった (moderate angle: $0.70 \pm 0.26 \text{ mm}^3$; severe

angle: $0.32 \pm 0.21 \text{ mm}^3$, $p=0.02$) (Figure 3.6 (J)). Integrity と Xience の血管側壁部における不完全圧着容積は左冠動脈主幹部-回旋枝の角度が狭くなるにつれて大きくなる傾向を示す (Figure 3.6 (K), (L)). Xience の血管側壁部における不完全圧着容積は分岐角度 moderate モデルにおいて分岐角度 mild モデルよりも有意に大きかった (mild angle: $0.66 \pm 0.32 \text{ mm}^3$; moderate angle: $1.22 \pm 0.25 \text{ mm}^3$, $p=0.02$) (Figure 3.6 (L)). 分岐点近傍における不完全圧着容積はいずれのステントでも分岐角度 mild-, moderate-, そして severe-のいずれのモデルの違いで有意差はなかった (Figure 3.6 (M)-(O)). ただし、Nobori では左冠動脈主幹部-回旋枝の角度が狭くなるにつれて分岐部近傍不完全圧着容積が小さくなる傾向を示した (moderate vs. severe: $0.39 \pm 0.28 \text{ mm}^3$ vs. $0.10 \pm 0.18 \text{ mm}^3$, $p=0.07$) (Figure 3.6 (M)). Nobori では左冠動脈主幹部-回旋枝の角度が狭くなるにつれて総不完全圧着容積が小さくなった (mild vs. severe: $0.80 \pm 0.27 \text{ mm}^3$ vs. $0.42 \pm 0.25 \text{ mm}^3$, $p=0.05$; moderate vs. severe: $1.09 \pm 0.20 \text{ mm}^3$ vs. $0.42 \pm 0.25 \text{ mm}^3$, $p<0.01$) (Figure 3.6 (P)). この結果とは対称的に Integrity と Xience における総不完全圧着容積は左冠動脈主幹部-回旋枝の角度が狭くなるにつれて大きくなる傾向を示した (Integrity, mild vs. severe: $1.13 \pm 0.24 \text{ mm}^3$ vs. $2.83 \pm 0.98 \text{ mm}^3$, $p=0.02$; Xience, mild vs. moderate: $1.30 \pm 0.80 \text{ mm}^3$ vs. $2.18 \pm 0.96 \text{ mm}^3$, $p=0.01$) (Figure 3.6 (Q), (R)).

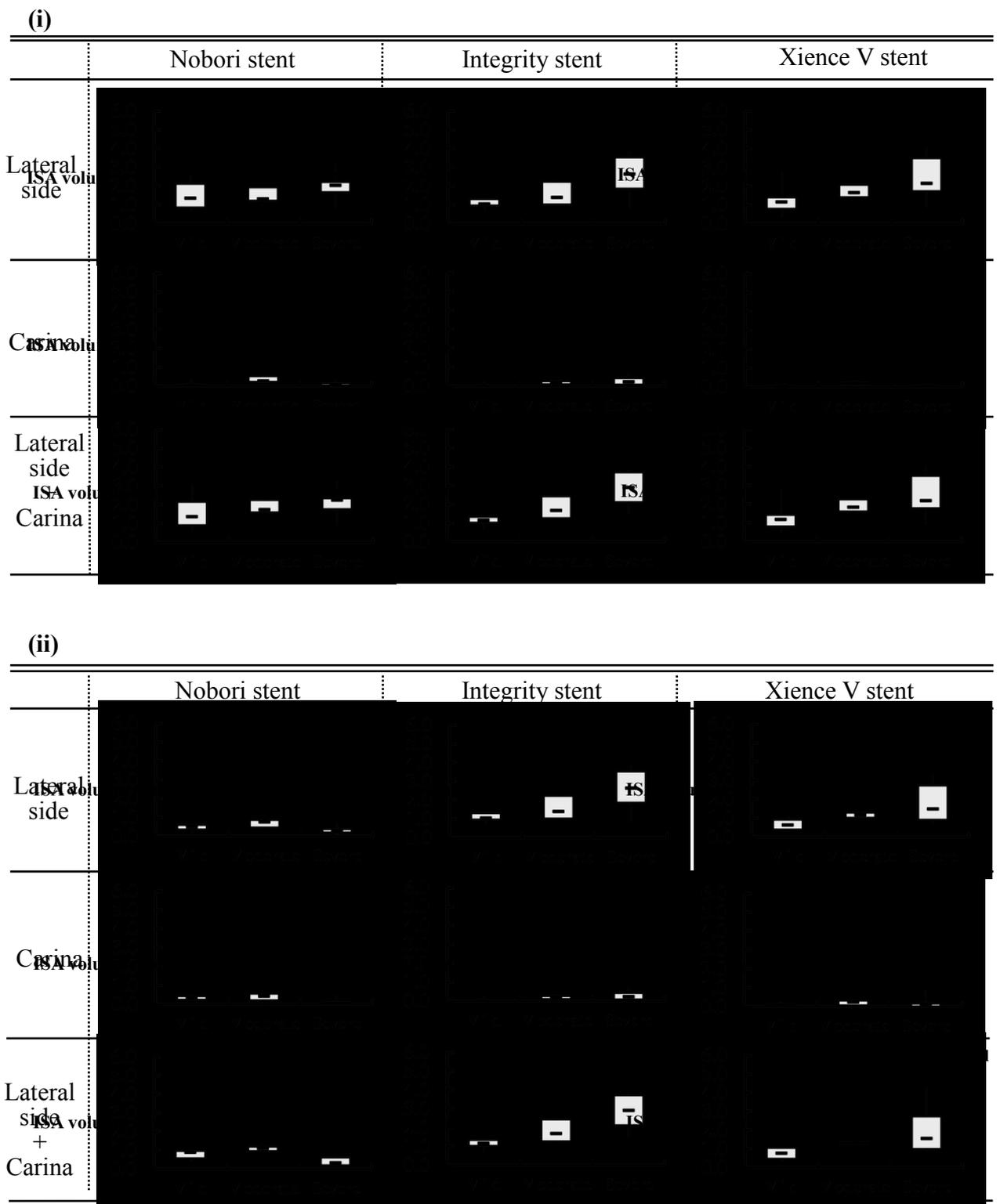


Figure 3.6 ISA volume: Effect of left main bifurcation angles between LMT and LCx. (i) Use of 3.0-mm-diameter stent for LMT–LCx with 3.0-mm reference diameter. (ii) Use of 3.5-mm-diameter stent for LMT–LCx with 3.0-mm reference diameter. ISA: incomplete stent apposition, LMT: left main trunk, LCx: left circumflex

3.3.4 左冠動脈主幹部から回旋枝に向けたステントサイズの違いによる影響

Integrity は先にも述べたように径 3.0mm ステントと径 3.5mm ステントのデザインが同じで有る。その為ここでは比較対象から除外した。

選択するステント径の違いによる不完全圧着容積の変化は2-link 構造の Nobori の方が 3-link 構造の Xience よりもより顕著であった。

(i) 左冠動脈主幹部から回旋枝に向けて径 3.0mm の Nobori を留置するよりも径 3.5mm の Nobori を留置したほうが、左冠動脈主幹部-回旋枝の角度に関係なく血管側壁部における不完全圧着容積が小さくなる (3.0-mm-diameter vs.

3.5-mm-diameter: mild, $1.52 \pm 0.78 \text{ mm}^3$ vs. $0.47 \pm 0.18 \text{ mm}^3$, $p=0.02$; moderate, $1.66 \pm 0.74 \text{ mm}^3$ vs. $0.70 \pm 0.26 \text{ mm}^3$, $p=0.02$; severe, $2.00 \pm 0.78 \text{ mm}^3$ vs.

$0.32 \pm 0.21 \text{ mm}^3$, $p<0.01$) (Figure 3.7 (A)-(C))。分岐点近傍における不完全

圧着容積は分岐角度 mild モデルで径 3.5mm の Nobori を選択した場合に大きく

なる (3.0-mm-diameter vs. 3.5-mm-diameter: mild, $0.09 \pm 0.14 \text{ mm}^3$ vs.

$0.32 \pm 0.12 \text{ mm}^3$, $p=0.01$) (Figure 3.7 (D))。分岐点近傍における不完全圧着

容積は分岐角度 moderate-, sever-モデルでは径 3.0mm ステントと径 3.5mm ステ

ント間で有意差はない (3.0-mm-diameter vs. 3.5-mm-diameter: moderate,

$0.36 \pm 0.19 \text{ mm}^3$ vs. $0.39 \pm 0.28 \text{ mm}^3$, $p=N.S$; severe, $0.12 \pm 0.13 \text{ mm}^3$ vs. 0.10

$\pm 0.18 \text{ mm}^3$, $p=N.S.$) (Figure 3.7 (E), (F))。総 不完全圧着容積 も径 3.5mm

の Nobori を選択した場合が径 3.0mm の Nobori を選択した場合よりも低い傾向

にある (3.0-mm-diameter vs. 3.5-mm-diameter: mild, $1.61 \pm 0.88 \text{ mm}^3$ vs.

$0.80 \pm 0.27 \text{ mm}^3$, $p=0.07$; moderate, $2.01 \pm 0.63 \text{ mm}^3$ vs. $1.09 \pm 0.20 \text{ mm}^3$, $p=0.01$;

severe, $2.12 \pm 0.77 \text{ mm}^3$ vs. $0.42 \pm 0.25 \text{ mm}^3$, $p<0.01$) (Figure 3.7 (G)-(I))。

Xience の場合には左冠動脈主幹部-回旋枝の角度に関係なく、左冠動脈主幹部から回旋枝に向けて径 3.0mm あるいは 3.5mm を選択した場合における、血管側壁部 (Figure 3.7 (J)-(L))、分岐点近傍 (Figure 3.7 (M)-(O)) あるいは総 不完全圧着容積 (Figure 3.7 (P)-(R)) 共に有意差を認めなかった。

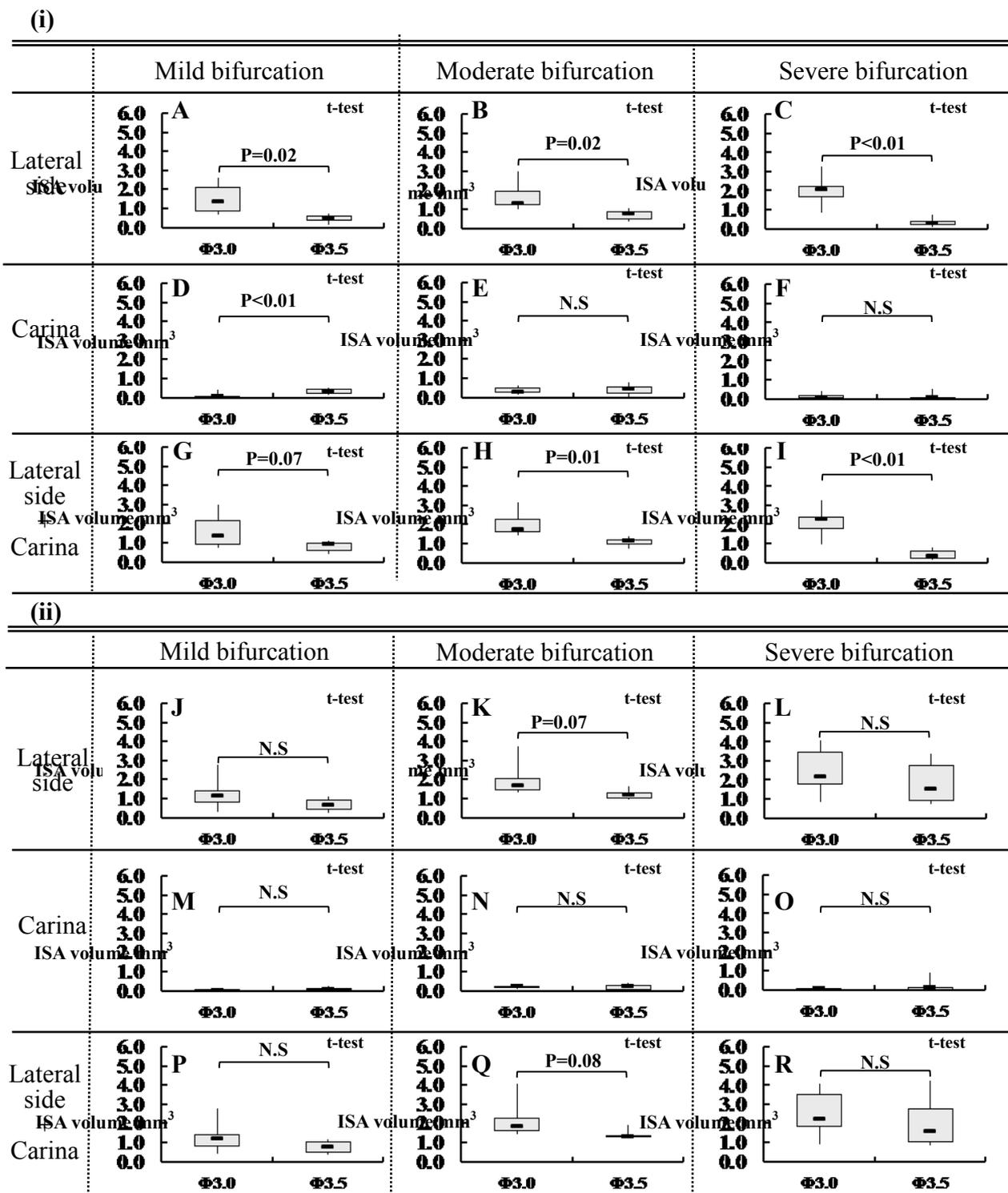


Figure 3.7 ISA volume: Effect of stent-diameter selection for side branch. (i)

Nobori stent, (ii) Xience V stent. ISA: Incomplete stent apposition

3.4 考察

薬剤溶出性ステントは薬剤が血管壁に放出されて初めてその効力を発揮する。従って不完全圧着の状態では薬剤溶出性ステントの効力が発揮されず再狭窄の原因となる。更に不完全圧着が晩期ステント血栓症の原因となることも第2章で述べた。

一方で、左冠動脈主幹部分岐部病変における Culotte stent 法を用いた薬剤溶出性ステント留置時に不完全圧着を低減する方法についての検討はこれまでなかった。今回の実験で同一デザインのステントを使用する場合でも、1回 KBI 法と比較して3回 KBI を行った場合に不完全圧着容積を低減できた。また、左冠動脈主幹部から回旋枝に向けて留置するステントを選択する際に、末梢血管径に合わせて3.0mm 径を選択した場合には、ステントデザインの違いにかかわらず不完全圧着容積の差は生じなかった。しかし、同条件下で、左冠動脈主幹部から回旋枝に向けて留置するステントとして3.5mm 径の Nobori を選択した場合においてのみ不完全圧着容積を低減できる事もわかった。

また、左冠動脈主幹部と回旋枝の成す角度について注目した場合、いずれのステントデザインにおいても、回旋枝に向けて3.0mm 径の薬剤溶出性ステントを選択した場合には左冠動脈主幹部と回旋枝のなす分岐角度が mild から severe に変化しても不完全圧着容積の差を生じなかった。しかし、3.5mm 径の薬剤溶出性ステント選択した場合には左冠動脈主幹部と回旋枝のなす分岐角度が mild から severe に変化した場合 Nobori の不完全圧着容積は変化しなかったが、Integrity、Xience V の不完全圧着容積は増加あるいは増加傾向を示し、分散も大きくなることがわかった。

以上の結果は、3.0mm 径のステントを選択した場合にはその後には拡張回数を増やしても不完全圧着容積が低減されないことは、ステントサイズの影響がいかほど重要であることを示している。3.0mm 径の各ステントの最大拡張径が左冠動脈主幹部分岐部病変を治療するには限界を超えているためと推察される。

その一方で、3.5mm 径のステントを選択した際には Nobori のみが条件の変化にかかわらず不完全圧着容積の増加を来さなかった。これは 3.5mm 径の Nobori がクラウンの総伸展距離が長くかつ 2-link 構造であるため左冠動脈主幹部と回旋枝のなす分岐角度の変化に対して大弯側の strut が開大して追従したためと推察する。

3.5 本章の小括

1. 左冠動脈主幹部分岐部病変に対して Culotte stent を行う際には KBI 回数を 1 回から 3 回に増やすことで分岐部における不完全圧着容積を低減できる。
2. 回旋枝に向けたステント径に 3.0mm を選択した場合、その後の手技の追加にかかわらず不完全圧着容積は低減できない。
3. 回旋枝に向けたステントに 3.5mm 径の Nobori を選択した場合にのみ、分岐角度の変化にかかわらず不完全圧着容積を低減できる。

左冠動脈主幹部分岐部病変は心筋支配領域が最も広く、急性閉塞を来した場合には高率で患者を死に至らしめる疾患であるため、急性期・慢性期にステント血栓症を来す危険性を極力排除できる PCI を行う事が必要不可欠である。ここで作製した 3 次元左冠動脈主幹部分岐部モデルは分岐角度の違いという解剖学的特徴についても比較検討することが可能である。第 1 章で述べた SYNTAX Score が上昇する一因には分岐角度の変化も含まれており、この 3 次元左冠動脈主幹部分岐部モデルを用いて行う評価系が PCI の治療成績を向上させるためにも、現実的で有り有用であることを示している。

第4章 ステンント留置時の3回拡張法の有用性の検証

4.1 本章の目的

4.2 方法

4.2.1 3次元左冠動脈主幹部分岐部モデル作製

4.2.2 ステンントとステンントサイズの選択

4.2.3 ステンント留置

4.2.4 jailed stent を原因とした不完全圧着の定量化

4.2.5 統計解析

4.3 結果

4.3.1 3回ステンント拡張法と1回ステンント拡張法の比較

4.3.2 ステンントデザインの影響

4.4 考察

4.5 本章の小括

4.1 本章の目的

第2章で示した如く、薬剤溶出性ステントを用いた冠動脈分岐部病変治療は late-, very late-ST の危険因子とされており、分岐部におけるステントの不完全圧着 (incomplete stent apposition: ISA) が一因とされている。本章では左冠動脈主幹部に対する治療法として一本のステントのみを留置する single stent 法における、1回 kissing balloon inflation (KBI) 法と3回 KBI 法の手技要因と、3-link の Xience および2-link の Nobori というステントのデザインの要因が回旋枝入口部における不完全圧着面積に及ぼす影響について検証し、不完全圧着を低減させるより良い薬剤溶出性ステント留置方法を探索することを目的とした。

4.2 方法

4.2.1 3次元左冠動脈主幹部分岐部モデル作製

209症例の64列ヒト冠動脈CT検査結果[55]から得られたデータを用い、左冠動脈主幹部、前下行枝(LAD)、回旋枝(LCx)がなす三分岐の分岐角度に着目して、3次元冠動脈分岐血管モデルの作製を行った。209症例の冠動脈CTデータから得られた分岐角度の平均を採用し、 \angle 左冠動脈主幹部-左前下行枝: 129.0° 、 \angle 左冠動脈主幹部-回旋枝: 122.2° 、そして \angle 左前下行枝-回旋枝: 76.4° とした。さらに対照血管径をMurray's lawに従いそれぞれ左冠動脈主幹部径: 5.0mm、左前下行枝径: 3.75mmそして回旋枝径: 3.5mmとした。

血管モデルは、光造形による型の作製、ロストワックス法、シリコンによるディッピング法で作製した。左冠動脈主幹部から左前下行枝にかけての、側壁側にはせん断応力の観点から動脈硬化性病変の好発部位である分岐部とは対側の血管壁に、左冠動脈主幹部末梢に75%、左前下行枝入口部に80%の連続する狭窄を作製した (Figure 4.1-A)。作製した左冠動脈主幹部分岐部モデルをヒト心臓の隆起に模した3次元の土台に設置することにより、3次元左冠動脈主幹部

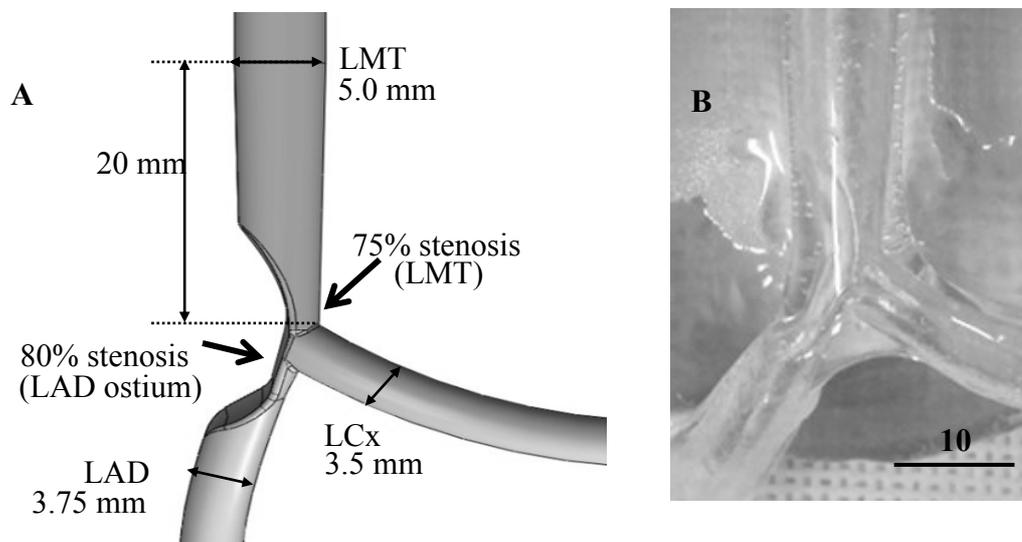


Figure 4.1 The three-dimensional elastic left main bifurcated coronary artery model. A: The dimensions of the left main bifurcation model. B: The elastic left main bifurcation models employed in the bench test.

分岐部モデルを完成させた (Figure 4.1-B)

4.2.2 ステントとステントサイズを選択

比較する薬剤溶出性ステントとして、2-link 構造の Nobori (Biolimus A9-Eluting Stent, Terumo, Tokyo, 日本国内のみで販売) サイズ径 3.5mm×長さ 24mm、および 3-link 構造の Xience-Xpedition (Xience) (Everolimus-Eluting Stent, Abbott vascular, Illinois) サイズ径 3.5mm×23mm を選択した。

4.2.3 ステント留置

ステントの留置は血管造影装置を用いてウォーターバス内に 3 次元左冠動脈主幹部分岐部モデルを設置し、透視下で実臨床の PCI と同じ条件で行った。手技のばらつきを防ぐために、単独の PCI 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) によって全ての手技を行った。

- ①左冠動脈主幹部から左前下行枝に向けて狭窄部を拡張するようにステントを留置した。拡張圧はNoboriを14気圧、Xienceを16気圧としステントデリバリーバルーンを用いて各拡張時間を20秒間として3回くり返した(Figure 4.2-A)。
- ②径5.0mmバルーンを用いて、回旋枝入口部に近接する左冠動脈主幹部内において13気圧でproximal optimization technique (POT)を追加した(Figure 4.2-B, C)。
- ③POT後、側枝にガイドワイヤーを通過させた。その際に通過ポイントを最も分岐点に近いステントストラット側面路とした。側枝にガイドワイヤーを通過させる際に目標の通過ポイントをガイドワイヤーが選択できるようにCrusadeカテーテルを使用した。更に側枝にガイドワイヤーが通過した後にCrusadeカテーテルを軽く押し進めることで透視下においてガイドワイヤーが至適ポイントを通過していることを確認した(Figure 4.2-D)。
- ④それぞれの拡張時間は20秒として、kissing balloon inflation (KBI)を1回あるいは3回行う。二本の径3.5mm長さ15mmのノンコンプライアントバルーンを用いて同時拡張を行い、左冠動脈主幹部から左前下行枝に向けては12気圧、左冠動脈主幹部から回旋枝に向けては6気圧に拡張圧を設定した(Figure 4.2-E)。

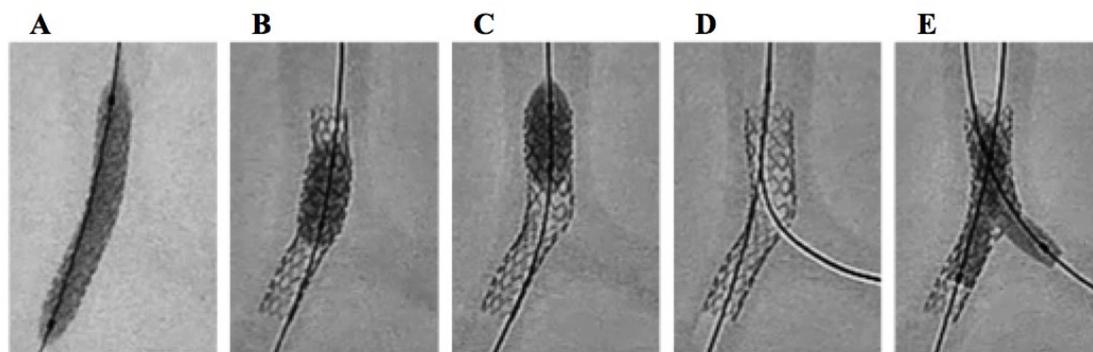


Figure 4.2 Stent deployment procedures. A: stent deployment along LMT-LAD, B,C: Proximal optimization technique, D: Advancement of guidewire through a distal stent cell accessing the LCx, E: Kissing balloon inflation

Table 4. 1: Balloon Size, Duration, Pressure for Procedure

	Balloon inflation pressure (atm)	Stent or balloon size Diameter/Length (mm)	Duration (sec)	Balloon inflation time Number of time
<u>Stent deployment</u>				
Nobori	14	3.5/24	20	3
Xience Xpedition	16	3.5/23	20	3
POT	13	5.0/8.0	20	1
<u>Kissing balloon inflation</u>				
Main branch	12	3.5/15	20	1 or 3
Side branch	6	3.5/15	20	1 or 3

ステント留置時に使用したバルーンサイズと拡張圧力について Table1 にまとめた。

4.2.4 jailed strut による不完全圧着の定量化

ステントを留置した各 3 次元左冠動脈主幹部分岐部モデルに 70 wt% の血管造影剤 (Baritop Sol 150, Sakai Chemical Industry Co., Ltd., Japan) を充填し、三次元計測マイクロフォーカス X 線 CT 装置 (TDM1300-IS, ヤマト科学株式会社) を用いて測定を行った。空間分解能を 0.048mm に設定し 512 スライス of 撮像を行い、3 次元像を再構築した (Figure 4.3-A, B)。この 3 次元像を用いて回旋枝起始部に接する面で観察を行い (Figure 4.3-C)、回旋枝入口部を strut が jail している領域を不完全圧着面積として計測した (Figure 4.3-D)。

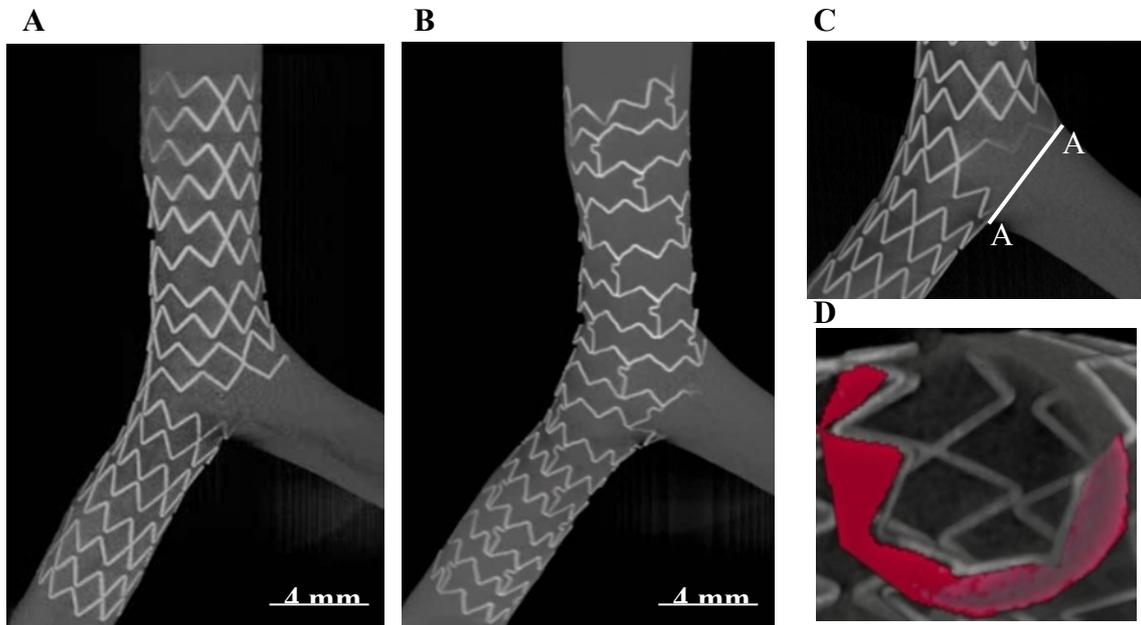


Figure 4.3 The micro-CT analysis of the incomplete stent apposition (ISA) area yielded by jailed struts at LCx ostium. A: The two-link Nobori stent deployed in the bifurcation model, B: The three-link Xience-Xpedition stent deployed in the bifurcation model, C: The direction of view to analyze the ISA area, D: A typical view from the distal flow tract of LCx; red color shows the ISA area.

4.2.5 統計解析

不完全圧着面積の連続データは分散分析を使って比較した。連続する非正規分布データの比較には Games-Howell test を、連続する正規分布データの比較には Tukey test を用いた。いずれの計算も SPSS バージョン 21 (IBM Corporation, Armonk, New York) を用いて行い、P 値 < 0.05 をもって有意とした。

4.3 結果

4.3.1 3回ステント拡張法と1回ステント拡張法の比較

micro-CT を用いた回旋枝入口部の全ての解析結果について Figure 4.4 に示す。

計測の結果不完全圧着面積は、Nobori を用いた際に1回 KBI よりも3回 KBI で有意に小さく、不完全圧着面積の分散が3回 KBI で顕著に小さかった (Figure 4.5-A)。Xience-Xpedition を用いた際には不完全圧着面積は、有意差はないものの1回 KBI よりも3回 KBI で小さくなる傾向を示した (Figure 4.5-B)。(Nobori: $1.00 \pm 0.28 \text{ mm}^2$ vs. $2.49 \pm 1.44 \text{ mm}^2$, $p=0.05$; Xience: $4.07 \pm 1.04 \text{ mm}^2$ vs. $5.21 \pm 0.93 \text{ mm}^2$, $p=0.07$)。

4.3.2 ステントデザインの影響

2-link の径 3.5mm の Nobori を使用した場合が、3-link の径 3.5mm の Xience-Xpedition を使用した場合よりも、1回 KBI、3回 KBI のいずれでも回旋枝入口部の不完全圧着面積を有意に低減できた (one-time KBI: $2.49 \pm 1.44 \text{ mm}^2$ vs. $5.21 \pm 0.93 \text{ mm}^2$, $p=0.003$; three-times KBI: $1.00 \pm 0.28 \text{ mm}^2$ vs. $4.07 \pm 1.04 \text{ mm}^2$, $p=0.001$) (Figure 4.5-C, D)。

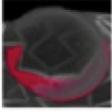
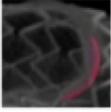
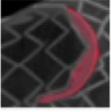
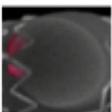
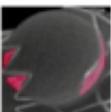
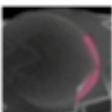
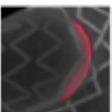
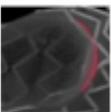
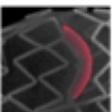
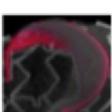
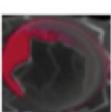
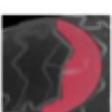
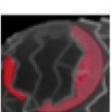
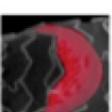
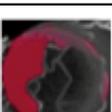
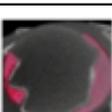
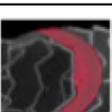
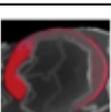
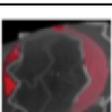
Stent	KBI time	ISA of LCx ostium					
Nobori	1						
	3						
Xience Xpedition	1						
	3						

Figure 4.4 The incomplete stent apposition areas detected by the micro-CT analysis. For each condition, six stents were tested.

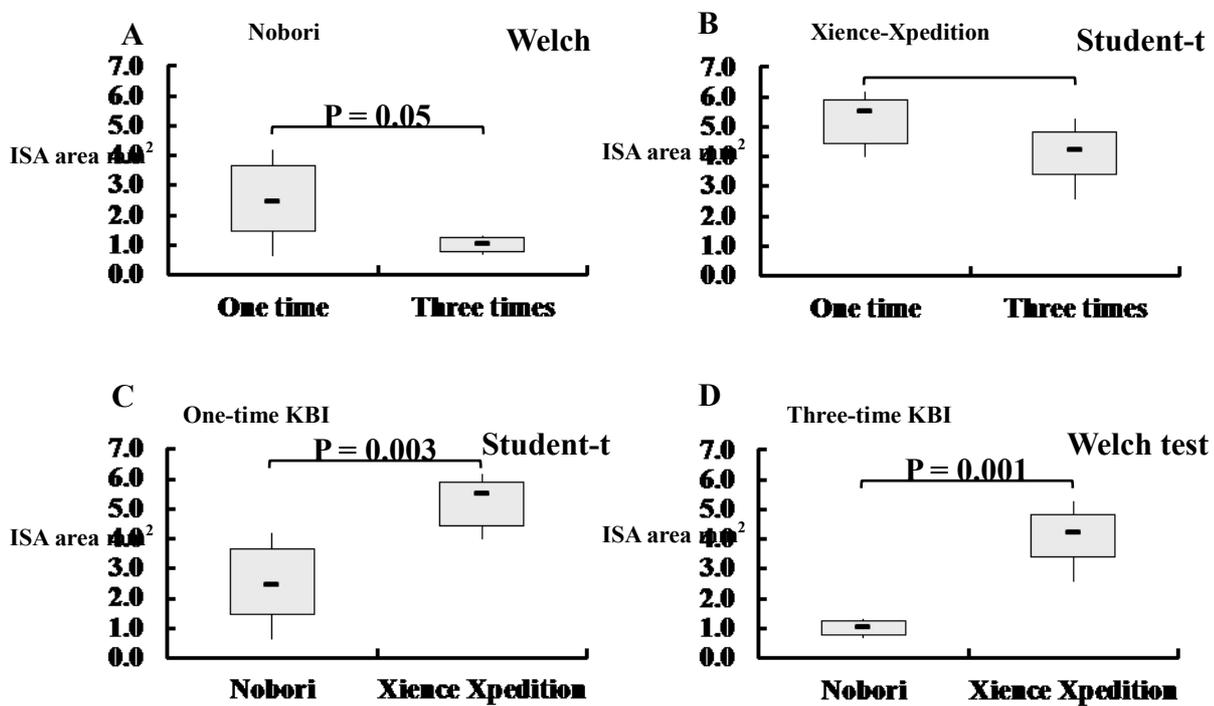


Figure 4.5 Effects of multiple kissing balloon inflation (KBI) and stent platform design

on the incomplete stent apposition (ISA) area yielded by jailed struts at LCx ostium. A: Comparison between one-time and three-times KBI using the two-link Nobori stent, B: Comparison between one-time and three-times KBI using the three-link Xience-Xpedition stent, C: Comparison between the two-link Nobori and the three-link Xience-Xpedition stent with one-time KBI, D: Comparison between the two-link Nobori and the three-link Xience-Xpedition stent with three-times KBI.

4.4 考察

今回の実験から以下のことが明らかになった。

- ①. 同一デザインのステントを使用する場合でも、1回 KBI 法と比較して3回 KBI を行った方が不完全圧着を低減できる、あるいは低減できる可能性が高い。
- ②. 選択するステントデザインの違いにより不完全圧着は大きく変化する。

第4章における実験では、左冠動脈主幹部分岐部病変に対するより有効で安全な KBT を行うために必要な因子として第3章と同じく「不完全圧着の低減」をあげ、ステント留置方法と、ステントデザインの選択に注目して実験系の構築を行った。今回の実験に用いた3次元左冠動脈主幹部分岐部モデルは左冠動脈主幹部から左前下行枝に向けて回旋枝入口部の対側側に高度狭窄を設定しており、分岐部病変分類である Medina の分類では(1. 1. 0)に相当する[57]。分岐部病変ではあるが回旋枝側には病変を有しておらず回旋枝方向に向けたステントの追加留置を行わない事が一般的である。更に左冠動脈主幹部から左前下行枝に向けてステントを留置した後の KBI 追加の必要性については議論になったが、ステント留置後の KBI 追加が側枝入口部の将来的な心血管イベントを予防する事も証明されておりこの実験は妥当であると考え[58]。

拡張回数の違いについて：ステントを拡張させる因子として、拡張圧と拡張

時間があるが、拡張圧を大きく上昇させることは冠動脈解離・冠動脈破裂等の合併症発生率の上昇につながり、拡張時間を極端に延長させることは冠動脈血流遮断時間の延長と同義で有り、心筋虚血時間の延長に伴う合併症率の上昇につながる。拡張圧を上昇させることなく1回の拡張時間を20秒間に留めても、拡張回数を増やすことで「不完全圧着の低減」が得られることは臨床的に極めて望ましい方法である。このメカニズムについては拡張後の減圧でバルーンとステント strut が一度離れ、2回目以降の拡張時には血管壁に圧着出来ていない strut が先にバルーンと接触してその部分から拡張されるためであると推察される。

ステントデザインについて：今回、実験に用いた3.5mm径のNoboriは2-link 10crown構造であり180°毎に前後のクラウンを接合するlinkを有する。また3.5mm径のXience-Xpeditionは3-link構造であり120°毎に前後のクラウンを接合している。KBIを追加する際には側枝入口部とlinkの位置関係が重要であり[44]、良好なKBIの結果を得るためには側枝入口部にlinkが存在しない状態が歓迎されており[59]今回の実験はそれを裏付ける結果となっている。更に左冠動脈主幹部分岐部病変のように対照冠動脈血管径が大きい場合には選択したステントの最大拡張径の違いによる影響もおおきいと推察された。

4.5 本章の小括

1. KBI回数を1回から3回に増やすことで、左冠動脈主幹部分岐部におけるステントの不完全圧着を低減できる。

2. 選択したステントデザインの違いにより不完全圧着は大きく変化する。

使用する医療機器を熟知し、合併症の発生を予防しつつ、機器の持つ最大限の治療効果を発揮する事で長期にわたる治療効果を獲得することができる。

医師は対象とする病変の特性に鑑み、その医療機器の特性と限界を熟知した

うえで工夫された手技を行うことで理想とする治療結果に近づくことができる。

一方で、実臨床で厳密に評価することは困難で有り、今回の実験系の構築は左冠動脈主幹部分岐部病変に対する安全で有効な PCI を実施する上で有効であると判断した。

第5章 結論

5.1 本研究の成果

5.1.1 左冠動脈主幹部分岐部病変に対する PCI の現状評価と仮説の設定

5.1.2 左前下行枝と回旋枝の両方に狭窄のある左主幹部分岐部病変へのステント治療法

5.1.3 左冠動脈主幹部から前下行枝にかけて狭窄のある、左冠動脈主幹部分岐部病変へのステント治療法

5.2 本研究の意義

5.3 課題及び問題解決への提言

5.1 本研究の成果

本研究は、左冠動脈主幹部分岐部病変に対する薬剤溶出性ステントを用いた PCI を題材とし、臨床の場における治療成績向上の為に解決すべき課題をヒトを模した非臨床試験を用いて明らかにし、得られた結果を実臨床に生かすことを一つのテーマとした。

本研究の目的は、左冠動脈主幹部分岐部病変においてより良い治療法を医工学的に明らかにすることであり、また将来におけるより成功確率の高い臨床試験デザインを構築する上での根拠を探索することである。

5.1.1 左冠動脈主幹部分岐部病変に対する PCI の現状評価と仮説の設定

左冠動脈主幹部分岐部病変に対する血行再建術については、米国、ヨーロッパ諸国、日本のガイドラインではいずれも CABG を推奨している。理由として同部位に対する PCI 後の再狭窄やステント内血栓症等を原因とする心血管イベント発症率が CABG と比較して改善されていないためであった。文献的考察等から「不完全圧着の低減が同部位における PCI の治療成績を改善する」との仮説を設定し、評価項目としてステントデザイン、ステントサイズ、拡張方法および冠動脈の分岐角度に注目した非臨床試験モデルを考案し実験を行った。

5.1.2 左前下行枝と回旋枝の両方に狭窄のある左主幹部分岐部病変へのステント治療法

非臨床試験モデルの作製と評価方法を構築し、左冠動脈主幹部分岐部に対して Culotte stent 法を用いた際のステントの血管壁への不完全圧着に及ぼす因子を検証した。

第3章において、ヒト冠動脈 CT 検査結果から得られたデータを用い冠動脈のなす分岐角度に着目し、分岐角度の違う三種類の 3 次元冠動脈分岐部モデルを作製した。材質をシリコーンとし、分岐部とは対側の血管壁に隆起を付け狭窄

を作製し 3 次元左冠動脈主幹部分岐部病変モデルとした。この左冠動脈主幹部分岐部狭窄モデルに 3 種類の冠動脈ステントを Culotte stent 法を用いて留置し、左冠動脈主幹部分岐部モデルを 3 次元計測マイクロフォーカス X 線 CT 装置を用いて計測し不完全圧着容積を算出する方法を構築し実施することで以下のことを明らかにした。

- 同一デザインのステントを使用する場合でも、1 回 KBI 法と比較して 3 回 KBI を行った場合に不完全圧着容積を低減できた。
- 左冠動脈主幹部から回旋枝に向けて留置するステントを選択する際に、末梢血管径に合わせて 3.0mm 径を選択した場合には、ステントデザインの違いにかかわらず不完全圧着容積の差は生じなかった。
- 左冠動脈主幹部から回旋枝に向けて留置するステントを選択する際に、左冠動脈主幹部から回旋枝に向けて留置するステントとして 3.5mm 径の Nobori を選択した場合においてのみ不完全圧着容積を低減できる事を明らかにした。
- 左冠動脈主幹部と回旋枝の成す角度について注目した場合、いずれのステントデザインにおいても、回旋枝に向けて 3.0mm 径の薬剤溶出性ステントを選択した場合には左冠動脈主幹部と回旋枝のなす分岐角度が mild から sever に変化しても不完全圧着容積の差を生じなかった。
- 左冠動脈主幹部と回旋枝の成す角度について注目した場合、回旋枝に向けて 3.5mm 径の薬剤溶出性ステント選択した場合には左冠動脈主幹部と回旋枝のなす分岐角度が mild から severe に変化した場合 Nobori の不完全圧着容積は変化しなかったが、Integrity、Xience V の不完全圧着容積は増加あるいは増加傾向を示し、分散も大きくなることを明らかにした。

5.1.3 左冠動脈主幹部から前下行枝にかけて狭窄のある、左冠動脈主幹部分岐部病変へのステント治療法

左冠動脈主幹部病変に対し 1 本のステント留置し KBI を追加する際の、良好な側枝入口拡張結果を得るために行う 3 回拡張法の有用性について検討した。

第 3 章と同様の方法で 3 次元左冠動脈主幹部分岐部病変モデルを作製した。冠動脈血管径、狭窄の偏在位置を変更することで状況の異なる病態についても評価可能であることを確認した。ステント留置後に 3 次元計測マイクロフォーカス X 線 CT 装置を用いて計測し不完全圧着面積を算出する方法を構築し実施した。

- 不完全圧着面積は、Nobori を用いた際に 1 回 KBI よりも 3 回 KBI で有意に小さく、不完全圧着面積の分散が 3 回 KBI で著明に小さかった。
- Xience-Xpedition を用いた際には不完全圧着面積は、有意差はないものの 1 回 KBI よりも 3 回 KBI で小さくなる傾向を示した。
- 2-link の径 3.5mm の Nobori を使用した場合が、3-link の径 3.5mm の Xience-Xpedition を使用した場合よりも、1 回 KBI、3 回 KBI のいずれでも回旋枝入口部の不完全圧着面積を有意に低減できる事を明らかにした。

5.2 本研究の意義

冠動脈ステントが登場して以来一貫して、冠動脈分岐部病変はステント留置を行う際の禁忌病変とされてきた。分岐部病変に対するステント治療の成績がそれを含まない病変と比較して成功率が低く、合併症率が高くなおかつ再血行再建率も高かったためである。一方で分岐部病変は PCI を行う冠動脈治療全体のほぼ 20%を占めるありふれた病態で有り、ステントを用いた PCI の禁忌病変と設定されていることを理解した上でも実際には、必要に迫られ左冠動脈主幹部分岐部病変に対して PCI を行う場面は少なくない。

薬剤溶出性ステントの登場後、非分岐部病変における治療成績は劇的に向上し、特に再狭窄予防効果は絶大であり、分岐部病変においても治療効果の向上

が大いに期待されたが、実際には再狭窄率/心筋梗塞発生率とも高いままで有り解決できない課題として残った。

強力な新生内膜増殖抑制効果もつ薬剤溶出性ステントが分岐部病変では有効性を示せない原因は血管壁に薬剤が十分到達できていないためであり、その原因が血管壁に対する薬剤溶出性ステントの不完全圧着であると推察した。

一方で、PCIは透視下で行う心臓の拍動下の手技であることから血管壁とステントとの圧着を正確に確認する事は困難である。近年ではOCT (Optical Coherence Tomography) や血管内視鏡検査法により血管内腔側からステントと血管壁の圧着についての確認が可能になりつつあるが未だ不十分であり、手技時間の延長、造影剤量の増加、高額な医療機器の使用などの問題から全分岐部病変に対して活用することは難しい。

薬剤溶出性ステントが血管壁に対して不完全圧着となる因子として、患者の持つ因子 (分岐角度)、ステントの持つ因子 (サイズごとに異なるデザイン)、術者側の因子 (ガイドワイヤーの通過点の選択、三回拡張法の実施、ステントサイズの選択) 等があり、いずれの因子も治療成績を改善させる上での重要性が認識されていたが実際にPCIを行う際に最良の方法を選択し実施しているかについては常に不安が残っていた。

第3章、第4章で実施したCulotte stent 法やsingle stent+KBI法は実臨床で頻繁に使用される治療法であり、今回の実験結果から得られた成果を実臨床でも実行することで、危険性が少なく有効性の高いPCIが実施できるものと期待できる。さらに、個々の冠動脈の解剖学的特徴である分岐角度の違いにより不完全圧着量に差が生じることも確認された。解剖学的にPCIには不向きな病変に対しては、CABG等の代替案を検討すべきである事も示している。

5.3 課題及び問題解決への提言

現在の医療機器開発の過程では新たな医療機器が認可されるまでには、開発から臨床試験完了までには膨大な時間と費用を必要とし、結果として臨床使用開始が遅くなり、医療費が膨らむ問題を抱えている。

市販前の開発過程で医工学技術を用いて臨床での使用環境を模した適正な非臨床試験法を開発して評価を実施することより機器のもつ利点・欠点を明らかにすることが可能となり、安全で有用な医療機器を短期間で臨床使用できる可能性があると共に、被験者の健康被害も回避し得る。

更に医療機器開発段階で適切な非臨床試験を用いた評価を行うことでより有効で安全な医療機器開発が期待される。

参考文献

1. Takagi S, Saitoh S, Nakano M, Hayashi Y, Obara F, Onishi H et al. Relationship between blood pressure level and mortality rate: an 18-year study conducted in two rural communities in Japan. *J Hypertens* 2000;18:139-44.
2. Whitworth JA, World Health Organization ISoHWG. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
3. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
4. Bezafibrate Infarction Prevention s. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-7.
5. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-8.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
7. Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective

- population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S14-6.
8. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
 9. Investigators B. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9.
 10. Knatterud GL, Klimt CR, Levin ME, Jacobson ME, Goldner MG. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VII. Mortality and selected nonfatal events with insulin treatment. *JAMA* 1978;240:37-42.
 11. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Gossios TD, Giouleme O, Anagnostis P et al. The impact of smoking on cardiovascular outcomes and comorbidities in statin-treated patients with coronary artery disease: a post hoc analysis of the GREACE study. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:779-84.
 12. Berndt N, Bolman C, Lechner L, Mudde A, Verheugt FW, de Vries H. Effectiveness of two intensive treatment methods for smoking cessation and relapse prevention in patients with coronary heart disease: study protocol and baseline description. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:33.
 13. Critchley JA, Capewell S. WITHDRAWN: Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003041.

14. De Bacquer D, Dallongeville J, Kotseva K, Cooney MT, Pajak A, Deckers JW et al. Residual risk of cardiovascular mortality in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE risk categories. *Int J Cardiol* 2013;168:910-4.
15. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
16. Newson JT, Huguet N, Ramage-Morin PL, McCarthy MJ, Bernier J, Kaplan MS et al. Health behaviour changes after diagnosis of chronic illness among Canadians aged 50 or older. *Health Rep* 2012;23:49-53.
17. Tam LM, Fonarow GC, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED et al. Achievement of guideline-concordant care and in-hospital outcomes in patients with coronary artery disease in teaching and nonteaching hospitals: results from the Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:58-65.
18. 長谷川卓志. 本邦人口動態統計からみた死亡割合とその地域差を決定する要因について. *社会医学研究: 日本社会医学会機関誌* 2015;32:41-45.
19. 厚生労働省. 平成 26 年度 人口動態統計特殊報告:「日本における人口動態: 外国人を含む人口動態統計」 の概況 (抜粋): 平成 27 年 1 月 29 日. *共済新報* 2015;56:56-60.
20. Group JCSJW. Guidelines for elective percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (JCS 2011) published in 2012--digest version. *Circ J* 2013;77:1590-607.
21. Favaloro RG. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery:

- a 30-year journey. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1B-63B.
22. Gruntzig A, Fischer M, Goebel N, Schlumpf M. Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Study of 147 patients. *Ann Radiol (Paris)* 1981;24:377-9.
 23. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994;331:1037-43.
 24. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
 25. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.
 26. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109:1942-7.
 27. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
 28. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*

- 2009;360:961-72.
29. Rademacher W, Knape A, Schumm J, Ferrari M, Lauten A, Mudra H et al. Acute and long-term outcome of unprotected left main coronary angioplasty compared to the anticipated surgical risk. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:871-7.
 30. Kim YH, Park DW, Kim WJ, Lee JY, Yun SC, Kang SJ et al. Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score for prediction of outcomes after unprotected left main coronary revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:612-23.
 31. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E266-355.
 32. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention* 2015;10:1024-94.
 33. Serruys PW, Farooq V, Vranckx P, Girasis C, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM et al. A global risk approach to identify patients with left main or 3-vessel disease who could safely and efficaciously be treated with percutaneous coronary intervention: the SYNTAX Trial at 3 years. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:606-17.
 34. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364:1718-27.

35. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetau C, Boeckstegers P, Pohl T et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:538-45.
36. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1426-32.
37. Al Ali J, Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with first-generation drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:497-506.
38. Liistro F, Colombo A. Late acute thrombosis after paclitaxel eluting stent implantation. *Heart* 2001;86:262-4.
39. Kerner A, Gruberg L, Kapeliovich M, Grenadier E. Late stent thrombosis after implantation of a sirolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:505-8.
40. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
41. Lasala JM, Cox DA, Dobies D, Baran K, Bachinsky WB, Rogers EW et al. Drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice: two-year outcomes and predictors from the TAXUS ARRIVE registries. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:285-93.
42. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ,

- Rensing BJ et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1399-409.
43. Nakazawa G, Yazdani SK, Finn AV, Vorpahl M, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological findings at bifurcation lesions: the impact of flow distribution on atherosclerosis and arterial healing after stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1679-87.
44. Hikichi Y, Inoue T, Node K. Benefits and limitations of cypher stent-based bifurcation approaches: in vitro evaluation using micro-focus CT scan. *J Interv Cardiol* 2009;22:128-34.
45. Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, Hayashi Y, Shiode N, Nishikawa H et al. Comparison of 5-year outcomes in patients with and without unprotected left main coronary artery disease after treatment with sirolimus-eluting stents: insights from the j-Cypher registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:654-63.
46. Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, Hayashi Y, Ueda H, Kawai K et al. Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: insights from the j-Cypher registry. *Circulation* 2009;120:1866-74.
47. Colombo A, Stankovic G, Orlic D, Corvaja N, Liistro F, Airolidi F et al. Modified T-stenting technique with crushing for bifurcation lesions: immediate results and 30-day outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:145-51.
48. Chevalier B, Glatt B, Royer T, Guyon P. Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the "culotte" technique. *Am J Cardiol* 1998;82:943-9.
49. Foin N, Sen S, Allegria E, Petraco R, Nijjer S, Francis DP et al.

- Maximal expansion capacity with current DES platforms: a critical factor for stent selection in the treatment of left main bifurcations? *EuroIntervention* 2013;8:1315-25.
50. 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.
51. Kosonen P, Vikman S, Jensen LO, Lassen JF, Harnek J, Olivecrona GK et al. Intravascular ultrasound assessed incomplete stent apposition and stent fracture in stent thrombosis after bare metal versus drug-eluting stent treatment the Nordic Intravascular Ultrasound Study (NIVUS). *Int J Cardiol* 2013;168:1010-6.
52. Samuels B, Schumann J, Kiat H, Friedman J, Berman DS. Acute stent thrombosis associated with exercise testing after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995;130:1120-2.
53. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.
54. Kristensen TS, Kofoed KF, Engstrom T. Acute stent thrombosis after bifurcation stenting with the crush technique visualized with 64-slice computed tomography. *J Invasive Cardiol* 2008;20:364-6.
55. Kawasaki T, Koga H, Serikawa T, Orita Y, Ikeda S, Mito T et al. The bifurcation study using 64 multislice computed tomography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:653-8.
56. Mylotte D, Routledge H, Harb T, Garot P, Hovasse T, Benamer H et al.

- Provisional side branch-stenting for coronary bifurcation lesions: evidence of improving procedural and clinical outcomes with contemporary techniques. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E437-45.
57. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:183.
58. Yu CW, Yang JH, Song YB, Hahn JY, Choi SH, Choi JH et al. Long-Term Clinical Outcomes of Final Kissing Ballooning in Coronary Bifurcation Lesions Treated With the 1-Stent Technique: Results From the COBIS II Registry (Korean Coronary Bifurcation Stenting Registry). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1297-307.
59. Okamura T, Onuma Y, Yamada J, Iqbal J, Tateishi H, Nao T et al. 3D optical coherence tomography: new insights into the process of optimal rewiring of side branches during bifurcational stenting. *EuroIntervention* 2014;10:907-15.

謝辞

2002年にヨーロッパ諸国で使用可能となった、2004年に日本で Cypher ステン
トが使用されるまでの約2年間、極めて多くの患者に対して使用され良好な結
果が得られておりました。その驚くべき再狭窄率の低さから「もう外科に送る
必要は無くなった、全ては Cypher を用いた PCI で完結する」と豪語する循環
器内科医もおりました。その当時も、今でも PCI の禁忌病変である左冠動脈
主幹部分岐部病変に対しても Cypher を用いた治療が盛んに行われ、特に回旋枝
側に留置した Cypher を前下行枝に留置したもう一つの Cypher で潰して治療を
完結させる Crush stent 法は、ネーミングの良さと、単純な手技で、血管造影
上は良好な結果が得られるために爆発的に普及し、日本でも多くの医師が採用
しました。しかし、片方ステントでもう片方を潰し、分岐部近位部には三枚
重ねの strut がのこり、側枝の血管壁にステントが圧着出来ているか定か出ない
方法を受け入れる気にはなりませんでした。

Crush stent の問題点を明らかにする方法として偶然出会ったのがマイクロ
CT を用いたベンチモデルの解析方法でした。しかし、私が行えたことはただの
観察で有り、科学ではありませんでした。

自分の実験に限界を感じていた時に、岩崎清隆先生と巡り会うことが出来ま
した。クリスマスイブの夜でしたが、地下の実験室では冠動脈ステントの耐久
性試験が行われており、学生さんが実験装置の横で観察を続けながら論文を書
いていました。この時、「冠動脈治療の未来を変えるのはここからだ」と確信し
共同大学院に加えて頂きたく、梅津光生先生をお願いいたしました。

指導してくださる先生方は皆様個性的で、医療倫理学、統計学をはじめとす
る様々な講義が鮮烈で、遠距離の通学も苦にはなりませんでした。

疑問を抱いてから、それを論文化するまでに10年以上かかってしまいましたが、
得られた知見を実際の臨床の場で活用することはもとより、世界に向かっ

て発信を続けております。

最後になりましたが、恐らく一生行く事のなかったはずの佐賀大学付属病院まで来て一緒に実験を下さった早稲田大学の多くの学生さん達と、浅学非才な私を粘り強くご指導頂いた岩崎清隆先生に心から感謝致します。

平成 28 年 1 月 29 日

挽地 裕

研究業績

(2016年1月 現在)

<p>○論文</p>	<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>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 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, Verhegghe 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>Fujiwara N, Nakamura T, Sato E, Kawagoe Y, <u>Hikichi Y</u>, Ueda Y, Node K. Renovascular protective effects of erythropoietin in patients with chronic kidney disease. <i>Intern Med</i>. 50(18):1929-34,2011.</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) J: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>
------------	---

