

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

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

2016年2月

狭窄した冠動脈血管を内腔から押し広げる医療機器である薬剤溶出型ステントは、国内でも年間 30 万個程度使用されており、急性心筋梗塞に対する治療法の第一選択となっている。その中で、50%以上の冠動脈血流を占める左主幹部冠動脈から前下行枝と回旋枝に分かれる分岐部病変は、冠動脈ステントによる治療が外科手術である冠動脈バイパスと比較して長期予後、再治療率の点で劣るという臨床データから、国内では禁忌となっていた。しかし、冠動脈ステントによる治療の 20%程度を占める分岐部病変は臨床ニーズが高く、2011 年に薬事・食品衛生審議会医療機器安全対策部会安全対策調査会での審議を経て、禁忌・禁止から警告となり、循環器内科医と心臓外科医らで適用の有無を検討して行うこととなった。本論文では、リスクが高い治療部位に対する医療機器の市販後の適用拡大において安全性、有効性に寄与する要因を、実臨床を模した非臨床 *in vitro* 試験方法を開発して明らかにすることを目的としている。

本論文は 5 章から構成されている。

第 1 章では、欧州、米国、日本における薬剤溶出型冠動脈ステントと冠動脈バイパス手術の治療のガイドラインの現状をまとめ、いずれの国でも左主幹部分岐部病変は薬剤溶出型冠動脈ステントと比較し冠動脈バイパス手術を推奨していることを示し、本論文の目的と構成を示している。

第 2 章では、臨床報告と冠動脈ステントのデザインを分析し、薬剤溶出型冠動脈ステントを用いた左主幹部分岐部病変治療における課題を抽出している。無作為化比較試験 3 報がこれまでに報告されており、冠動脈バイパス手術成績と比較し薬剤溶出型冠動脈ステントによる治療成績が劣るものの、比較臨床試験では第一世代の既に現在は臨床現場にないリンク数の多いステントが使用されていることが治療成績を下げた要因の 1 つであると分析している。第一世代のステントは血管壁への不完全圧着を起し、血栓症の要因となることを示す報告もあり、現在臨床で使用できる改善されたステントでは左主幹部分岐部に対するステントの圧着が改善される可能性があることをマイクロ CT を用いたステント構造分析で考察している。

第 3 章では、左主幹部分岐部においてそれぞれの分岐血管に狭窄を有するモデルを作製し、2 本のステントを用いて模擬治療を行ったステントの血管壁への不完全圧着量をマイクロ CT を用いて定量的に分析する手法を構築している。カテーテル室の X 線透視下で模擬治療を行い、血管モデル以外は臨床と同様の環境で試験を行っている。209 症例のヒト左冠動脈主幹部の分岐角度の計測結果をもとに 3 つの分岐モデルを作製し、分岐角度という病変の特徴、3 種類のデザインの異なるステントを用いて医療機器の性能の特徴、ステントを 1 回または 3 回拡張するという手技の特徴の 3 つの総合的要因がステント留置後の血管壁への不完全圧着量に及ぼす影響を体系的に明らかにしている。

第 4 章では、左主幹部分岐部において前下行枝側に狭窄を有するモデルを作製し、前下行枝側に 1 本のステントを用いて模擬治療を行った際の回旋枝入口部に突出するス

テントストラットによって生じる血管壁への不完全圧着面積をマイクロCTを用いて定量的に分析する手法を構築している。ステントの3回拡張法は、1回拡張法と比較して有意に不完全圧着面積を低減でき、かつ、不完全圧着面積を低減するために求められるステントのデザインについても異なるデザインを有するステントの比較試験データを基に示唆している。

第5章では本論文の成果と意義をまとめ、今後の展望について述べている。

なお、本論文は、主査、副査による指導、予備審査会、公聴会で得た指摘が反映されていることを主査、副査が確認している。

以上、本論文は、左冠動脈主幹部分岐部病変の治療という重篤な合併症のリスクの高い治療部位における薬剤溶出型ステントを用いた市販後の適用拡大において、患者の病変を模した *in vitro* 試験法を用いて安全性と有効性の向上に寄与する要因を明らかにした研究であり、臨床医の治療指針の基盤となるデータとなり、また、より高い安全性と有効性が期待できる臨床試験の治療プロトコル作成にも寄与するものと考えられる。さらに、本論文で提示した試験法は分岐部治療の安全性と有効性を高める新たなステント、治療法の開発にも活用が期待できる。医療機器の市販後における臨床での適用拡大および適正使用をすすめていくための根拠を非臨床 *in vitro* 試験をもとに提示する独創的な研究であり、市販後のベネフィット・リスク評価における非臨床試験の新たな位置づけを明確にした、レギュラトリーサイエンスにおける評価科学研究分野の発展に寄与する研究である。

以上により、本論文を博士（生命医科学）の学位論文として価値あるものと認める。

2016年1月

(主査) 早稲田大学教授 博士（工学）（早稲田大学）	岩崎清隆
早稲田大学教授 工学博士（早稲田大学） 医学博士（東京女子医科大学）	梅津光生
早稲田大学客員教授，東京女子医科大学教授 博士（医学）（東京女子医科大学）	有賀淳
早稲田大学特命教授 医学博士（東京女子医科大学）	笠貫宏