

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文概要

論文題目

心運動を模した左冠動脈主幹部分岐部病変モデルを用いた3次元光干渉断層法ガイドによる2ステント治療法に関する研究

Study on 3D optical coherence tomography-guided 2-stent treatment using a left main artery bifurcated lesion model simulating a cardiac motion

申請者

岡村 誉之
Takayuki OKAMURA

共同先端生命医科学専攻 循環器医工学研究

2023年11月

左冠動脈主幹部（LM）病変に対して行われる経皮的冠動脈インターベンション（PCI）のうち、2本のステントを組み合わせて行う2-ステント法が必要となる例が約20%みられ、その治療成績は未だ十分ではない。本研究は、LM病変に対して低侵襲かつ安全に血行再建を行うために、3次元光干渉断層法（3D-OCT）ガイドの2-ステント法の有用性を心運動を模した非臨床実験モデルで検証し、臨床研究デザインの立案に繋げる科学的根拠を取得することを目的とする。本論文は、以下の6章で構成されている。

第1章では、LM病変に対するステント治療の現状について調査した。虚血性心疾患において、50%以上の内腔狭窄を有するLM病変は冠動脈造影検査の4-9%に認められ、その約80%が分岐部病変である。薬物治療の予後は不良で、冠動脈バイパス術またはPCIによる血行再建が必要となる。虚血性心疾患に対する薬物療法と早期の血行再建を比較したISCHEMIA試験では、LM病変はエントリー段階のCTを用いたスクリーニングで除外された。分岐部病変に対するPCIでは、シンプルに1本のステントで行う1-ステント法と分枝両側に治療対象となる病変があり2本のステントを組み合わせて留置する2-ステント法がある。日本循環器学会（2018年改訂）、欧州心臓学会（2018年改訂）による安定冠動脈疾患の血行再建ガイドラインでは前者が推奨されている。しかし、複雑病変では2-ステント治療が必要となる場合があり、その治療成績改善が課題である。2-ステント法での問題点は、分岐部で2つの筒状ステントが複雑に拡張されるため、2つのステントが交差する部位でステントの十分な拡張と血管壁への圧着が得られず、1-ステント法に比べて再狭窄やステント血栓症を起こすリスクが高く生命予後に影響することである。血管内超音波法（IVUS）やOCTなどの血管内イメージングガイド下でのLM病変に対するPCIは、生命予後を改善することが示されているが、どのような基準でガイドすれば良いかは判っていない。特に、OCTはIVUSの10倍の解像度を有し、3次元再構成画像でステントの状態を評価できることから、2-ステント法においての有用性は高いと着想した。本研究の目的は、心運動を模したこれまでにない非臨床実験モデルを用いてOCTガイドの有用性、及び適正なガイド方法に係る基準を提案し、2-ステント法の適正使用に寄与することである。

第2章では、LM分岐部病変の非臨床モデルを開発した。本研究では、これまでにない心拍動による運動を考慮したLM分岐部病変モデルを作製することとした。まず、日本人の平均的なLMの形態とその心拍動による動きを定量化するため、210例の心臓造影CTデータから、LM近位部、左前下行枝（LAD）、回旋枝（LCx）の平均的な血管径、LM、LAD、LCxの分岐角度を計測した。また、拡張期と収縮期のCTデータから心拍動によるLM、LAD、LCxの空間的変位を求めた。以上のデータから日本人の平均的なLM分岐部病変モデル及び心運動モデルを作製した。

第3章では、1-ステント法における3D-OCTガイドの有用性を調べた。OCTの連

続断層像からステントを検出・強調し、3次元再構成することにより、ステントやガイドワイヤーと血管壁の関係を明瞭に描出することができる。側枝を跨いでステント留置した後、ステント内からガイドワイヤーを側枝方向に再通過させて、ステントに塞がれた側枝をバルーンで拡張することがある。近位側再通過と比較して遠位側を再通過させてバルーン拡張を行うことで、側枝入口部に残存する非圧着ストラット (ISA) を減少できることが報告されている。しかし、これまでの報告では、側枝への遠位側での再通過成功率は 55-67%と報告されている。1-ステント法において 3D-OCT ガイドの有用性を調べたランダム化比較試験 (OPTIMUM 試験) では、血管造影ガイドのみよりも 3D-OCT ガイドを併用して行った方が、側枝拡張後の側枝入口部の ISA が少ないことが示されている。LM 分岐部病変の 2-ステント法において 3D-OCT ガイドが有用かどうかは示されていない。日本では 90% 以上の症例で血管内イメージングが用いられており、LM 分岐部病変で血管造影ガイドと比較することは難しい。また、2-ステント法において、3D-OCT ガイドをどのように行うと良い結果に結びつくかの明確な指針がない。したがって、本研究では、開発した非臨床モデルを用いて 3D-OCT ガイドでの 2-ステント留置試験を行い、2-ステント法の安全で有効な OCT ガイド法を開発することとした。

第 4 章では、第 2 章で作製した心運動を模した LM 分岐部病変モデルに対して、日本でよく行われる double kissing (DK) culotte 法による 2-ステント法を実施した。LM 分岐部の長径よりも大きな最大拡張限界を有する Megatron ステントシステムを用いた。DK-Culotte 法では 2 回のガイドワイヤー再通過の操作が必要となる。DK-Culotte 法でステント留置後の側枝入口部の ISA の割合を OCT 解析で、ISA 容積をマイクロ CT で計測した。事前にガイドワイヤー通過の至適部位を定義し、その指針に従って 3D-OCT ガイドでガイドワイヤー通過位置をコントロールした群と血管造影ガイドのみで行った群で比較した。過去の報告から、サンプルサイズ計算を行い、片群 10 モデルの計 20 モデルで実験を行った。至適位置へのガイドワイヤー通過率は、血管造影ガイド 20% に対して、3D-OCT ガイドでは 80% だった。分岐部セグメントの ISA の割合は 3D-OCT ガイド群で有意に減少した ($11.6 \pm 3.8\%$, vs $17.4 \pm 2.8\%$, $p=0.0010$)。また、ISA 容積は 3D-OCT ガイド群で有意に小さく ($1.67 \pm 0.49 \text{ mm}^3$ vs. $2.79 \pm 0.76 \text{ mm}^3$, $p = 0.0010$)、LCx 入口部の最小ステント面積は有意に大きかった ($5.8 \pm 1.1 \text{ mm}^2$ vs. $4.2 \pm 0.7 \text{ mm}^2$, $p = 0.0012$)。一方、手技時間は 3D-OCT ガイド群で長かった。本研究で、予め定められた至適位置にガイドワイヤーを通過させる 3D-OCT ガイド DK-Culotte 法でのステント留置は、血管造影ガイドに比べて至適留置を行えることが示された。

第 5 章では、LM 分岐部病変モデルに対してコンセンサスドキュメントで推奨されている一般的なステントサイズ選択、すなわち遠位側の参照血管径でのサイズで実験を行った。LCx 側に SYNERGY ステント 3.5mm、LAD に同 4.0mm を DK-Culotte

法で留置し、血管造影ガイド(N=10)と3D-OCTガイド(N=10)で、LCx入口部とLCx対側、分岐部セグメント全体のISA頻度を比較した。LCx入口部では、ISAは3D-OCTガイド群で少なかったが、LCx対側ではISAは増加傾向で、分岐部セグメント全体でのISAの頻度は、血管造影ガイド群と3D-OCTガイド群で差がなかった。第4章で使用したMegatronステントでは傾向が異なり、LCx入口部は減少、LCx対側は増加せず、分岐部セグメント全体でISA容積は減少した。本研究から、3D-OCTガイドで至適位置にガイドワイヤーをコントロールすることによって、LCx入口部ではISAは減少するが、ステントの変形によってLCx対側のストラットは内腔側に引っ張られISAを生じると考えられた。ステントの最大拡張限界が分岐部の大きさに対して十分であれば、ISAは生じにくくなり、逆に分岐部の大きさに対してステントの最大拡張限界が小さければ、ISAを増大させ、結果として分岐部セグメント全体では3D-OCTガイドによるISAの低減効果は消失し、ステントの変形のみ起こしてしまうことを実験モデルで明らかにした。

第6章では、本研究の成果と臨床での活用に関する提言、今後の展望を総括した。本邦でのLM病変に対するPCIは、全PCI約22万件の4%にあたる9千件である。その中の約20%で2-ステント治療が行われており、2-ステント法による治療の実施は年間約1800件と推定され決して多くはない。その理由として、遠隔期の有害事象の発生率が高く、その予防のため抗血小板薬2剤併用(DAPT)の継続が推奨され、その結果として出血性合併症の増加が危惧されることがある。ガイドラインでは1-ステント法が推奨されており、Upfrontの2-ステント法の実施が少ないこともある。本研究では、予め定義した至適位置に3D-OCTガイドでガイドワイヤーを通過させ、さらに、適切なステントサイズを選択すれば、分岐部全体のISAを低減出来ることを、これまでにない心拍動を模した実験システムを用いて非臨床試験モデルで明らかにした。したがって適正ステントサイズを選択してDK-Culotte法において3D-OCTガイドを行うことにより、ステントによる不完全拡張の低減と内腔拡大が得られ、より優れた遠隔期成績とDAPT期間の短縮が期待できる。本研究で得られた成果を基に臨床試験のデザインを作成して3D-OCTガイドの2-ステント法の有効性を示すことにより、本治療が必要なLM分岐部病変を有する患者への低侵襲治療の適応拡大が期待できる。また、本研究で作製した心運動を模したLM分岐部病変モデルは、術者のトレーニングや症例実施の際の事前シミュレーションに極めて有用であると考えられた。

本研究は、形態学的特徴と心運動を模した3次元モデルを作製し、2-ステント法を行う際の3D-OCTガイドの指針を示した初めての研究である。この新たな実験システムは臨床での評価が困難な2-ステント法の安全で有効な治療法の解明に極めて有用であり、適正使用を解明し指針として提示する評価科学研究の発展に寄与する研究であると考えられる。

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 岡村誉之 印

(2023年 10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	1. Importance of optimal rewiring guided by 3-dimensional optical frequency domain imaging during double-kissing culotte stenting demonstrated through a novel bench model. Sci Rep, 2023年8月、Page 13511-13522. <u>Okamura T</u> , Iwasaki K, Lu H, Zhu X, Fujimura T, Kitaba N, Murakami K, Nakamura R, Mitsui H, Tsuboko Y, Miyazaki Y, Matsuyama T.
発表	2. 左冠動脈主幹部分岐部病変に対する2-ステント治療における3次元光干渉断層法ガイドの有用性評価のための非臨床試験の考案、第22回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会、2021年8月21日、 <u>岡村誉之</u> 、岩崎清隆
発表	3. LMT Bifurcation stenting のヒトを模した非臨床研究：Angio vs OFDI、第7回 PCI Optimization by Physiology And Imaging、2022年9月10日、 <u>岡村誉之</u>
発表	4. 冠動脈左主幹部病変の治療戦略立案に向けた医工学研究：困難な臨床試験をデザインするための医工学研究、Alliance for Revolution and Interventional cardiology Advancement 2022、2022年11月16日、 <u>岡村誉之</u> 、岩崎清隆
論文	5. A Randomized Trial Evaluating Online 3-Dimensional Optical Frequency Domain Imaging-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Bifurcation Lesions. Circ Cardiovasc Interv、2020年12月、Page 355-365、Onuma Y, Kogame N, Sotomi Y, Miyazaki Y, Asano T, Takahashi K, Kawashima H, Ono M, Katagiri Y, Kyono H, Nakatani S, Muramatsu T, Sharif F, Ozaki Y, Serruys PW, <u>Okamura T</u> .
論文	6. Impact of guidewire recrossing point into stent jailed side branch for optimal kissing balloon dilatation: core lab 3D optical coherence tomography analysis. EuroIntervention、2018年2月、Page 1785-1793、 <u>Okamura T</u> , Nagoshi R, Fujimura T, Murasato Y, Yamawaki M, Ono S, Serikawa T, Hikichi Y, Norita H, Nakao F, Sakamoto T, Shinke T, Shite J.
論文	7. 3D optical coherence tomography: new insights into the process of optimal rewiring of side branches during bifurcational stenting. EuroIntervention、2014年12月、Page 921-931、 <u>Okamura T</u> , Onuma Y, Yamada J, Iqbal J, Tateishi H, Nao T, Oda T, Maeda T, Nakamura T, Miura T, Yano M, Serruys PW.
論文	8. Three-dimensional optical coherence tomography assessment of coronary wire re-crossing position during bifurcation stenting. EuroIntervention、2011年11月、Page 886-887、 <u>Okamura T</u> , Yamada J, Nao T, Suetomi T, Maeda T, Shiraishi K, Miura T, Matsuzaki M.