

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

2024年2月

岡村 誉之
Takayuki OKAMURA

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

2024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 循環器医工学研究

岡村 誉之
Takayuki OKAMURA

目次

略語一覧.....	6
第1章 序章 本研究の背景と目的.....	7
1.1 緒言.....	8
1.2 左冠動脈主幹部分岐部病変.....	8
1.2.1 左冠動脈主幹部の解剖学的・生理学的特徴.....	8
1.2.2 左冠動脈主幹部分岐部病変の特徴.....	9
1.2.3 自然予後.....	9
1.3 左冠動脈主幹部病変に対する治療.....	9
1.3.1 治療の歴史的変遷.....	9
1.3.2 経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の位置づけ.....	10
1.3.3 分岐部ステントングテクニック.....	11
1.3.4 2-ステント治療の課題.....	13
1.3.5 イメージングガイドへの期待.....	13
1.3.6 大血管用ステントの可能性.....	14
1.4 本研究の目的.....	15
1.5 本論文の構成.....	16
第2章 左冠動脈主幹部の形態学的特徴と 医工学モデル作製.....	18
2.1 背景.....	19
2.2 目的.....	19
2.3 方法.....	19
2.4 結果.....	21
2.4.1 研究対象.....	21
2.4.2 LMの平均的形態.....	21
2.4.2 心運動を模した分岐部血管モデルの作製.....	22
2.5 小括.....	23

第3章	ステント強調3次元光干渉法の開発と分岐部ステント治療への応用	24
3.1	光干渉断層法を用いたステント強調3次元再構成画像の開発	26
3.2	ステント強調3D-OCTの冠動脈分岐部病変ステント治療への応用	26
3.2.1	分岐部形態の観察と分類	26
3.2.2	ステントにジェイルされた側枝入口部の経時的变化	27
3.2.3	側枝拡張に影響を及ぼす因子	27
3.2.4	分岐部の非圧着ストラットが遠隔期に及ぼす影響	29
3.3	3D-OCTガイドによるガイドワイヤー通過位置のコントロール	29
3.3.1	透視ガイド下での側枝へのガイドワイヤー通過の精度	29
3.3.2	3D-OCTを用いた側枝拡張前のガイドワイヤー通過位置のコントロールが側枝拡張後の非圧着ストラットに及ぼす影響(前向きランダム化比較試験)	30
3.3.3	Online 3D-OCTのfeasibilityと診断精度	31
3.4	LM分岐部におけるガイドワイヤー通過の精度に関する医工学的検証	31
3.4.1	背景・目的	31
3.4.2	方法	31
3.4.3	結果	32
3.4.4	考察	33
3.5	小括	34
第4章	3D-OCTガイドが2-ステント法において分岐部非圧着ストラットに及ぼす影響の検討	35
4.1	背景	37
4.2	目的	37
4.3	方法	37
4.3.1	心運動を模したLM分岐部モデル	37
4.3.2	DK-Culotte 2-ステント法の実施	39
4.3.3	ステントシステム	39
4.3.4	OCT撮像と3D-OCT評価	40
4.3.4	マイクロCT撮像と評価	41

4.3.5	サンプルサイズの根拠	42
4.4	結果.....	42
4.4.1	3D-OCT ガイドが分岐部のストラット圧着に及ぼす影響	42
4.5	考察.....	50
4.5.1	DK-Culotte 法の特徴と限界	50
4.5.2	至適ガイドワイヤー通過の重要性	51
4.5.3	3D-OCT ガイドの課題	52
4.5.4	本研究の限界	52
4.6	小括.....	53
第 5 章	左冠動脈主幹部の形態を考慮した ステント選択の重要性.....	54
5.1	背景.....	55
5.2	目的.....	55
5.3	方法.....	55
5.3.1	本邦承認ステントシステムを用いて 3D-OCT ガイドの DK-Culotte 法 ..	55
5.3.2	使用したステントシステム	55
5.4	結果.....	56
5.5	考察.....	57
5.6	小括.....	58
第 6 章	総括.....	59
6.1	本研究の成果	60
6.2	本研究のレギュラトリーサイエンスとしての意義.....	61
6.3	医学的意義：LM 分岐部 2-ステント治療の期待と課題.....	64
6.4	社会的意義.....	64
6.5	今後の展望	65
6.6	結語.....	66
参考文献	67

謝辭	74
研究業績	75

略語一覧

PCI, 経皮的冠動脈インターベンション(Percutaneous coronary intervention)

CABG, 冠動脈バイパス手術(coronary artery bypass graft)

LM, 左冠動脈主幹部(Left main coronary artery)

LAD, 左前下行枝 (Left anterior descending coronary artery)

LCx, 左回旋枝(left circumflex coronary artery)

IVUS, 血管内超音波法(Intravascular ultrasound)

OCT, 光干渉断層法(Optical coherence tomography)

OFDI, Optical Frequency Domain Imaging

DES, 薬剤溶出ステント(Drug eluting stent)

RCT, 無作為化比較試験(Randomized controlled trial)

TLR, 標的血管再治療(Target lesion revascularization)

MACE, 主要心血管イベント(major adverse cardiac event)

POT, 近位部最適化法(proximal optimizing technique)

KBI, キッシングバルーン同時拡張法(kissing balloon inflation)

ISA, 非圧着ストラット(incomplete stent apposition)

HuPaSS, ヒト病態模擬試験システム(Human Pathological Simulator and System)

第1章 序章 本研究の背景と目的

1.1 緒言

1.2 左冠動脈主幹部分岐部病変

1.1.1 左冠動脈主幹部の解剖学的・生理学的特徴

1.1.2 左冠動脈主幹部分岐部病変の特徴

1.1.3 自然予後

1.3 左冠動脈主幹部病変に対する治療

1.3.1 治療の歴史的変遷

1.3.2 経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の位置づけ

1.3.3 分岐部ステントニングテクニック

1.3.4 2-ステント治療の課題

1.3.5 イメージングガイドへの期待

1.3.5 大血管用ステントの可能性

1.4 本研究の目的

1.5 本論文の構成

1.1 緒言

心疾患は日本人の死亡原因の第 2 位に位置しており、そのうち虚血性心疾患による死亡者数が約 33%を占めている。虚血性心疾患に対しては冠動脈バイパス術やステントという医療器具を用いた低侵襲な経皮的冠動脈インターベンション (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) が行われている。PCI の治療成績は向上してきているものの、慢性完全閉塞や分岐部など特定の病変については課題も残されている。左冠動脈主幹部分岐部病変はその一つで、その解剖学的特徴からステント治療が困難な場合もある。左冠動脈主幹部は全 PCI の 4-5%を占め、血管径が大きく、治療デバイスであるステントに高い拡張性能が要求される。また分岐部病変においては複雑な手技を行わなければならない、その煩雑さも治療成績に影響を与えていると考えられる。本研究は、左冠動脈主幹部分岐部治療に要求されるステント性能と手技的要因を解明する評価システムを開発し、それぞれの因子を解明し、将来、左冠動脈主幹部分岐部病変に対するステント治療の成績向上を目指すことを目的とする。

1.2 左冠動脈主幹部分岐部病変

1.2.1 左冠動脈主幹部の解剖学的・生理学的特徴

左冠動脈は上行大動脈接合部 (sino-tubular junction, STJ) の下方、左バルサルバ洞から起始し、肺動脈幹と左房の間を左心耳に被われて走行し、左前下行枝(left anterior descending coronary artery, LAD)と左回旋枝(left circumflex coronary artery, LCx)に分岐(bifurcation)するが、約 30%の頻度で高位側壁枝 (high-lateral branch, HL, 欧米では ramus intermedius artery とよばれる)を有する 3 分枝(trifurcation)となる (1)。起始部から分岐部までが左冠動脈主幹部 (left main coronary artery, LM) とされ (2)、入口部 (ostium)、幹部(shaft)、遠位部(distal segment)の 3 つの部分に分けられる。LM の長さは平均 10mm(2-23mm)で、血管径は男性で $4.5 \pm 0.5\text{mm}$ 、女性で $3.9 \pm 0.4\text{mm}$ である (3)。組織学的には、幹部と遠位部は他の心外膜血管と同様に内膜、平滑筋に富む中膜、外膜からなる 3 層構造を呈する筋性動脈であるのに対し、入口部付近は大動脈に近い性状で弾性線維に富む中膜の弾性動脈である。そのため弾性リコイルを生じやすいとされている (4)。

左冠動脈は左心室への血流の 75%を供給するとされ (5)、血流量は約 200ml/min/100g に達する。この時、LM の血流速度は拡張期に最大で 40-60cm/s となる (6)。

1.2.2 左冠動脈主幹部分岐部病変の特徴

LM 病変は、冠動脈造影上、内腔径で 50%以上の狭窄率を有する病変と定義される (7)。LM に 50%以上の狭窄病変は、侵襲的冠動脈造影検査の 4-9%で認められる (8)。器質的 LM 病変の原因としては動脈硬化病変のほか、冠動脈解離、TypeA 大動脈解離、血管炎、れん縮、医原性や外的圧迫などが知られている (9)。動脈硬化性病変の進展は血流動態に影響を受ける。すなわち分岐部においてはカーリーナ部分のずり応力が最大となり、カーリーナ部分の対側で血管内皮に与えるずり応力は低くなるため、動脈硬化性プラークはカーリーナの対側で進展する (10, 11)。血管内超音波法 (intravascular ultrasound, IVUS) を用いた研究では、LM の長さが 10mm 未満の場合、病変は分岐部よりも入口部の方が多く (55% vs 38%) みられ、10mm 以上の場合、分岐部に多い (18% vs 77%) と報告されている (12)。また、約 80%の症例で他の主要冠動脈枝に有意狭窄病変が合併するとされている (13)。

1.2.3 自然予後

1912 年 James Herrick が初めて、LM の狭窄病変によって急性心筋梗塞を発症しショック状態を呈して死亡した 55 歳男性について報告した (14)。LM 病変による心血管イベントは重篤な経過をとることが多い。LM を責任病変とする ST 上昇型急性心筋梗塞では、その灌流域の大きさから 40%以上の症例で心原性ショックを合併し、血行再建がなされても 30 日死亡率は 50%を超えるとされる (15)。Conley らの検討では、LM に 50-70%の狭窄を有する患者の 3 年生存率は 66%であったが、70%以上の狭窄を有する患者の 3 年生存率は 41%であり、LM の狭窄重症度は生命予後と関連があると報告されている (16)。

1.3 左冠動脈主幹部病変に対する治療

1.3.1 治療の歴史的変遷

LM 病変を有する患者に対して薬物療法のみで治療した場合の 3 年生存率は概ね 50%と予後不良である。1968 年に Cleveland Clinic の Rene Favalaro が Saphenous vein を用いた冠動脈バイパス手術 (coronary artery bypass graft, CABG) を開始 (17) して以来、1980 年代には LM 病変に対する薬物療法と CABG の優位性を比較する臨床試験が行われ、メタアナリシスでも CABG の生命予後改善が示された (18)。近年、CABG は動脈グラフトや Off-pump CABG などの技術的進歩もあり、さらなる生命予後改善効果が示されており、現在においても標準的治療と位置付けられている (19)。一方、1977

年に Gruentzig が冠動脈に対する経皮的バルーン拡張を報告 (20)して以来、冠動脈インターベンション(Percutaneous coronary intervention, PCI)は手術リスクの高い患者に対しての代替用法として検討されるようになった。しかし、LAD または LCx がバイパスで保護されていない非保護 LM 病変では、初期のバルーン拡張術の PCI は、遠隔期に再血行再建が 42%、死亡は 65%と高く許容できるものではなかった (21)。特に入口部病変では解剖学的に弾性組織が豊富で、弾性リコイルを生じやすいことが高い再狭窄率の原因の一つと考えられた。Sigwart らによって冠動脈に最初のカテーテル留置が報告 (22)されて以来、LM へのカテーテル留置はバルーン拡張後の合併症のペイルアウトやバルーン困難なハイリスク患者に対して用いられるようになった。非保護 LM 病変に対してベアメタルカテーテル留置を行った 140 例の検討では、初期成功率は 100%、6 ヶ月の再狭窄率は 23%、標的血管再治療 (Target lesion revascularization, TLR) 実施率は 17.4%であった (23)。その後、薬剤溶出カテーテル (Drug eluting stent, DES)の登場により再狭窄は劇的に減少し、LM に対するカテーテル留置はより安全にかつ良好な治療成績が期待できるようになり (24, 25)、LM 病変に対して PCI と CABG との無作為化比較臨床試験 (randomized controlled trial, RCT)が行われるようになった。それらのメタアナリシスでは、5 年の観察期間において CABG と PCI の生命予後は同等で、手術後早期の脳血管障害の頻度は CABG で高いが、心筋梗塞発症や再血行再建は PCI で多いとの結果であった (26)。SYNTAX 試験では、冠動脈病変の解剖学的複雑性をスコア化 (SYNTAX スコア) (27)し、点数によって low、intermediate、high に分類した。5 年間の追跡で low、intermediate では PCI は CABG に対して非劣勢であったが、high では CABGの方が優れていた (28)。また、CABG の手術リスクを評価するために、EuroScore、STS、本邦では JapanScore が提唱されている。SYNTAX スコア II (29)は SYNTAX スコアに患者の臨床的背景を考慮し、CABG、PCI において 4 年後の死亡率を予測し治療方針を決定するツールである。現在のガイドラインでは、これらの情報をもとに、個々の患者においてハートチームで討議し治療方針を決定することを推奨している (19)。

1.3.2 経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の位置づけ

LM 病変に対する DES の治療成績は分岐部病変を含むか否かで異なる。Valgimigli らは、第 1 世代 DES (G1-DES)による LM 治療において、分岐部病変が独立した主要心血管イベント (major adverse cardiac event, MACE)の予測因子であることを報告した (30)。再狭窄率は ostium、shaft では低く (<5%)、distal segment、特に 2 本のステントで治療 (2-ステント治療)した場合に高いとされている (31)。そのような背景から、現在のガイドラインで LM 病変に対する治療推奨クラスは、以下の様に定められている (19)。

			PCI		CABG	
			推奨クラス	エビデンスレベル	推奨クラス	エビデンスレベル
非保護 LM 病変	SYNTAX スコア low	2-ステント法 を要しない	I	B	I	A
		2-ステント法 を要する	IIb	B		
	SYNTAX スコア intermediate	2-ステント法 を要しない	IIa	B	I	A
		2-ステント法 を要する	IIb	B		
	SYNTAX スコア high		III	B	I	A

(安定冠動脈疾患の血行再建、冠動脈疾患の血行再建(2018年改訂版)2018年改訂版を改変)

本邦から報告された多施設後ろ向き研究である AOI-LMCA registry では、BMS(Bare metal stent)、G1-DES、第2世代 DES(G2-DES)がそれぞれ 20%、48%、33%含まれ、血管内イメージングの使用率は IVUS、光干渉断層法(Optical coherence tomography, OCT)、使用無しが 66%、3%、31%で、分岐部が含まれるか否かで5年間の MACE を比較したが、両者に差は無かった。一方、分岐部病変において、2-ステント法は1-ステント法に比し TLR 実施率(adjusted HR 1.76, 95% CI 1.23 to 2.52, p=0.002)とステント血栓症の頻度が高かった(crude HR 3.50, 95% CI 1.32 to 9.33, p=0.01)が、全死亡に差は無かった。以上の結果から、LM 病変の治療成績は病変部位による差は無く、分岐部ステントの留置方法によることが示された (32)。

1.3.3 分岐部ステンティングテクニック

多くの分岐部病変において、Provisional single stent technique (本稿では、1-ステント法とする)が推奨されている (33)。1-ステント法は本幹にステントを留置し、側枝に必要なに応じて追加治療を行う方法である。本幹にステント留置後は、分岐部から本幹近位部を近位部の血管径に合わせて拡張する proximal optimizing technique(POT)を行うことが推奨されている。POT 後、側枝にガイドワイヤーを再通過させ本幹と側枝を同時拡張する kissing balloon inflation(KBI)が行われることが多いが、近年、KBI の必要性は controversial になっている。1-ステント法で治療を行っても、側枝に閉塞や狭窄を残し、血流低下を来すことにより、側枝の血流を保護するために2-ステント法が必要になる場合が 20%程度ある (34)。この場合、T-stent や TAP、Culotte 法が用いら

れる。

最初から 2-ステント法で治療する場合には、側枝に先にステントを留置する T-stent、V-stent、Crush、Culotte などの方法が考案されている。病変形態や患者背景によって、適した方法が異なる。Japanese Bifurcation Club(JBC)と Korean Bifurcation Club(KBC)が合同で行った調査では、韓国では Crush 法が、本邦では Culotte 法が好んで用いられていた (35)。最近、以下に示す DEFINITION 基準を満たす病変に対しては Crush 法の改良法である DK-CRUSH(Double kissing-Crush)法の有用性が示されている (36)。

DEFINITION criteria (主項目+副項目 2 つ)

主項目(LM 病変)
側枝病変長 $\geq 10\text{mm}$ かつ 側枝狭窄率 $\geq 70\%$
副項目
・軽度以上の石灰化
・複数病変
・分岐角度 $< 45^\circ$ または $> 70^\circ$
・本幹の参照血管径 $< 2.5\text{mm}$
・本幹の病変長 $\geq 25\text{mm}$
・血栓を含む病変

文献(36)を改変

以下に Culotte 法と DK-CRUSH 法について概説する。

● Culotte 法

2本のステントを絡ませて行う留置方法で、分岐部をステントでフルカバーできる。Culotte 法は 1998 年に Chevalier らが報告し (37)、様々な改良を加えた手法が存在する。原法では、本幹にステント留置した後に、必要に応じて側枝にステント留置する Provisional approach であるが、2-ステント法を最初から行う場合は、側枝に先にステントを留置する "inverted" approach がとられることが多い。側枝にステントを留置し、POT を行った後、ステント内からジェイルされた本幹にガイドワイヤーを遠位側で再通過させ本幹入口部の拡張を行い、本幹にステントを留置する。再度、POT を行い、ステント内から側枝にガイドワイヤーを遠位側で再通過させ側枝と本幹で KBI を行う。したがって、近位部ではステントストラットのオーバーラップ部分が存在する。また、ステントの構造上、近位部と遠位部の血管径の差が大きい時や分岐角度によっては最適なステント留置に限界がある (38)。

● DK-CRUSH 法

Crush 法は Colombo らによって、側枝入口部を確実にステントでカバーするため T-stent の改良版として考案された (39)。Chen らは、Crush 法に対して DK-CRUSH 法が、8 ヶ月の中期の観察において、ステント血栓症、TLR の減少し MACE が少ないことを報告した (40)。以後、多くの RCT でその有効性が確認され、メタアナリシスにおいて複雑病変の対するステント留置法をして 1-ステント法よりも優れた結果であることが示されている (41, 42)。DK-CRUSH 法では、本幹に 2-3mm ステントを突出させて側枝にステントを留置し、本幹に待機させたバルーンで突出したストラットをクラッシュする。本幹からガイドワイヤーを側枝のステント内に非遠位側で通過させ、KBI を行う。その後、本幹にステントを留置し、再びガイドワイヤーを中央で側枝に通過させ、再度 KBI を行う (43)。本法は様々な血管径や分岐角度に対応できるが、本幹側面にステントストラットが 3 層になる部分ができステント血栓症の原因となることが危惧される。そのため本法を LM 病変で安全に正しく実施するには、多くの経験を必要とするとされる (36, 38)。

1.3.4 2-ステント治療の課題

前述のように 2-ステント法の手技は煩雑であり、全ての症例において最適なステント拡張を得ることは難しい。また、2-ステント法では 2 本のステントを組み合わせるため、使用するステントのデザインやサイズにも影響を受ける可能性がある。日本循環器学会 (2018 年改訂)、欧州心臓学会/欧州心臓胸部外科協会 (2018 年改訂) による安定冠動脈疾患の血行再建に関するガイドラインでは、非保護 LM 分岐部病変で 2-ステント法を必要とするものは推奨クラス IIb とされている (19, 44)。2-ステント法はステント血栓症のリスク因子と考えられており、長期の抗血小板薬 2 剤併用療法の継続が必要となることが多く、抗血小板薬が継続できない状況でも安全に休止できるような最適なステント留置方法の提唱が必要である。

1.3.5 イメージングガイドへの期待

PCI の手技は透視下、冠動脈造影をガイドとして行われるが、非保護 LM 病変では、IVUS を用いたイメージングガイドの有用性が示されており (45)、ガイドライン上もクラス I で推奨されている (19, 44)。手技のエンドポイントとしての最小ステント面積やステント圧着の達成指標の評価だけではなく、イメージングガイドによって手技途中で手技を修正、追加の必要性を判断できることが、ステントの至適拡張に影響している

と考えられる。

OCT や OFDI(Optical Frequency Domain Imaging, 本文では OCT で統一する)は、IVUS の約 10 倍の解像度で冠動脈を観察でき、1 つ 1 つのストラットレベルでステントの観察が可能である(図 1)。PCI のガイドとして OPINION 試験では、OCT は IVUS に対する非劣勢が示され (46)、LM 病変でも有用性が示されている (47)。観察時には血管内腔から血球排除が必要なため、入口部の観察が困難であることなどの制約もあるが、分岐部ステントで行われる側枝へのガイドワイヤーの再選択においては、最適な選択部位を認識することができる (48)。2-ステント法のように 2 本のステントを組み合わせる場合、お互いのステントの関係を評価するためには、解像度の高い OCT が有用な可能性がある。しかし、2-ステント法における OCT の有用性については示されていない。

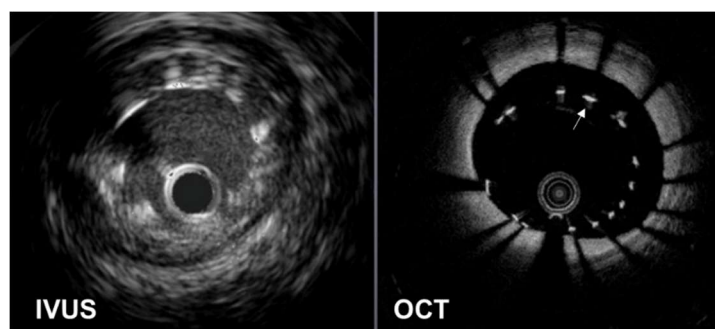


図 1 血管内超音波法(IVUS)と光干渉断層法(OCT)の比較

同一血管、同一部位を観察した画像。OCTの方が、解像度が高くステントストラット(矢印)の一つ一つが明瞭に観察され、血管壁に圧着していないことが良くわかる

本邦では 90%以上の PCI で IVUS または OCT が用いられるのに対して、欧米の EBC MAIN 試験では約 40%でしか用いられておらず、その結果がそのまま本邦の PCI に当てはまるのか疑問である。一方、本邦において、LM 分岐部病変に対して 2-ステント法の治療で透視ガイドとイメージングガイドを無作為に割り付けるような前向き試験を行うことは困難と考えられる。実際、レジストリー研究では約 40%の LM 分岐部病変が含まれていたことに対し (49)、無作為化比較臨床試験では 10%に満たなかった (48)。

1.3.6 大血管用ステントの可能性

前述のように LM は、血管径が大きく組織構造も冠動脈末梢血管と異なるため、ステ

ントにはより高度な血管外膜方向への支持力、長軸方向への強度、最大拡張限界が必要とされている。しかし、現在、本邦で承認されているステントデバイスは十分ではない可能性がある。近年、欧米では大血管用ステントとして、Boston Scientific 社製 SYNERGY Megatron ステントシステムが承認され、LM を含む臨床試験でも良好な成績を示している (50)。2-ステント法においてもこのような大血管用ステントを用いることによって治療成績が改善する可能性がある。

1.4 本研究の目的

非保護 LM 分岐部病変に対する 2-ステント法の治療成績向上が求められる。一般的な病変に対する PCI は、ステントデバイスや手技の改善により治療成績が向上してきた。2-ステント法においても、最適なステント拡張に関わる因子として、ステント留置の対象となる病変形態、デザインやサイズ選択によるステント性能の違い、手技の最適化が関連していると考えられる。臨床試験では、一定の組み込み基準は設定されるものの様々な病変形態が存在し、それらの因子の関連を詳細に評価することは難しい。特に分岐部病変は、非分岐部病変に比べて形態が多様であり一層困難である。そのため、デバイス性能や手技の影響を検証するため、モデルを用いた実験的検証が行われてきた。しかし、手技の評価においては、単純化されたステント留置における理想的な実験環境と実際の治療環境の違いが大きく、モデル実験で得られた結果がそのまま臨床に反映できていない可能性が考えられる。特に、LM 分岐部病変は、解剖学的特徴からその違いが顕著になっていると推察される。手技面からはイメージングガイドによる成績向上が期待されるが、2-ステント法での治療中にイメージングから得られた所見をどのように治療に反映させるか、明確な指針はない。大血管用ステントにおいても 2-ステント法における有用性は示されていない。また、これまで動物実験以外で心拍動を模した実験環境はなされていない。

したがって、課題解決のためには、病変形態をモデルで固定し、手技やステント性能について評価することで、将来の臨床試験構築への知見を得る必要がある。一方、複雑な手技の評価には、実際の治療環境に近い実験環境が必要である。そこで、本研究の目的は、

- ① LM 分岐部病変を模した試験システムを開発し、2-ステント法の最適化において OCT ガイドが透視ガイドよりも優れているか医工学的に検証すること
 - ② ①で得られた医工学的知見をもとに LM 分岐部病変に対して 2-ステント法の治療成績向上に何が必要か明らかにすること
- である。

この研究目的を達成するために、対象となる LM の標準的形態を調査し、実臨床に近い治療が実施できる心拍動を模したモデルを開発する。そのモデルを用いて手技における問題点を洗い出し、解決策を考案、検証する。次に、その解決策が 2-ステント法においても有効か検証し、また、そのために必要なステント性能を調査することによって、2-ステント法における手技の標準化を目指す。

1.5 本論文の構成

本博士論文は 6 章で構成される (図 2)。

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、2-ステント法の課題と本研究の目的について論じた。第 2 章では CT データを用いて日本人における平均的な LM 分岐部形態を調査し、心拍動による運動を模した新たな LM 分岐部病変モデルを開発した。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査し、2 章で作製した医工学モデルを評価した。第 4 章では、3D-OCT ガイドで DK-Culotte 2-ステント法を行う際の至適ガイドワイヤー通過位置を定義することにより手技の標準化を目指した。さらに、新たな LM 分岐部病変モデルを用いて、血管造影ガイドとこの定義に従った 3D-OCT ガイドで DK-Culotte 法を行い、分岐部のステントの圧着状態について比較した。第 5 章では、第 4 章とは異なるステントシステムを用いて同様の実験を行い、ステントシステムによる差を検証した。第 6 章では本研究を総括した。

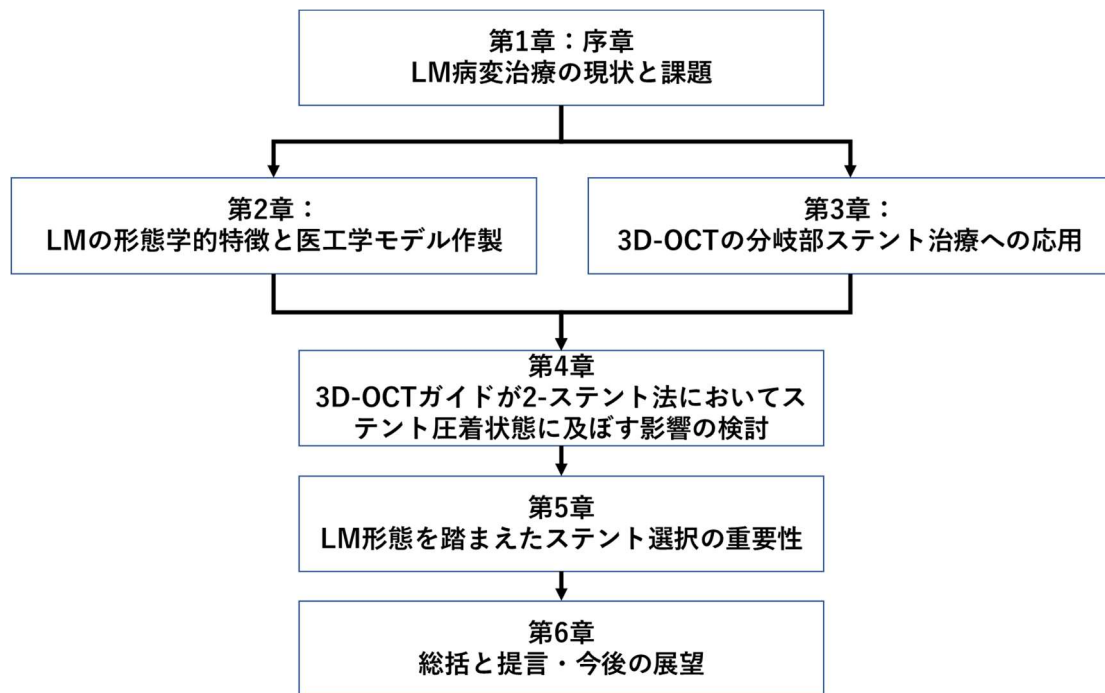


図2 博士論文のフローチャート

第1章では、LM病変に対するステント治療の現状と課題について調査し、第2章では、課題を解決するための実験を行うため、CTデータから心拍動による運動を模した新たなLM分岐部病変モデルを開発した。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。第4章では、3D-OCTガイドでDK-Culotte 2-ステント法を新たなLM分岐部病変モデルを用いて行い、分岐部のステントの圧着状態について比較した。第5章では、別のステントシステムを用いて同様の実験を行い、ステントシステムによる差を検証した。第6章では本研究を総括した。

第 2 章 左冠動脈主幹部の形態学的特徴と 医工学モデル作製

2.1 背景

2.2 目的

2.3 方法

2.4 結果

2.4.1 研究対象

2.4.2 LM の平均的形態

2.4.3 心運動を模した分岐部血管モデルの作製

2.5 小括

2.1 背景

冠動脈分岐部病変に対するステント留置テクニックの特性を調査するため、医工学モデルが有用である。しかし、冠動脈の走行を3次元で再現し心拍動の動きを模した分岐部モデルはない。

2.2 目的

本章では、

- (1) 2-ステント法の特性を調査するためどのような医工学モデルが使われているか網羅的に調べる
- (2) 日本人におけるLMの平均的な形態学的特徴を調査し
- (3) 透視ガイドで2-ステント法の手技を再現できる医工学モデルを作製する

2.3 方法

文献サーチによりこれまでどのような医工学モデルが使われているか調べた。2021年4月13日にPubMedで以下の検索式を用いて

検索式：((coronary bifurcation) AND (left main)) AND ((((((crush stent) OR (culotte stent)) OR (T-stent)) OR (two-stent)) OR (2-stent)) OR (double stent))

文献を調査した。167件の論文が抽出され、医工学モデルを用いた論文は9件であった(図3)。HikichiらがCardiovasc Interv Ther誌に2017年に報告したLMの3D病変モデル(51)が最も臨床に近いと考えられたが、冠動脈の走行を3次元で再現しかつ心拍動の動きを模した分岐部モデルはなかった。

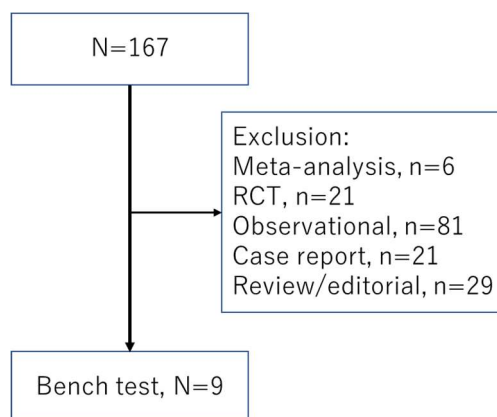


図3 文献調査結果

山口大学医学部附属病院で 2016 年 1 月 1 日から 2020 年 8 月 31 日の間に撮像された冠動脈 CT 検査のうち、拡張期と収縮期の両方のデータが画像サーバー上に残っている症例をすべて抽出した。マテリアライズ社製 Mimics を用いて、各症例の拡張期と収縮期 CT データ上で左冠動脈起始部から LAD と LCx の末梢まで（分岐部から 20mm 以上）をセグメンテーションし 3 次元モデルを作製した。3 次元モデル上で LM 分岐部から LAD, LCx 内に 5mm, 10mm, 20mm のポイントで図 4 に示す項目を計測した。内腔狭窄や石灰化が高度なものは除外した。本研究は、山口大学医学部附属病院倫理委員会での承認を得ている。

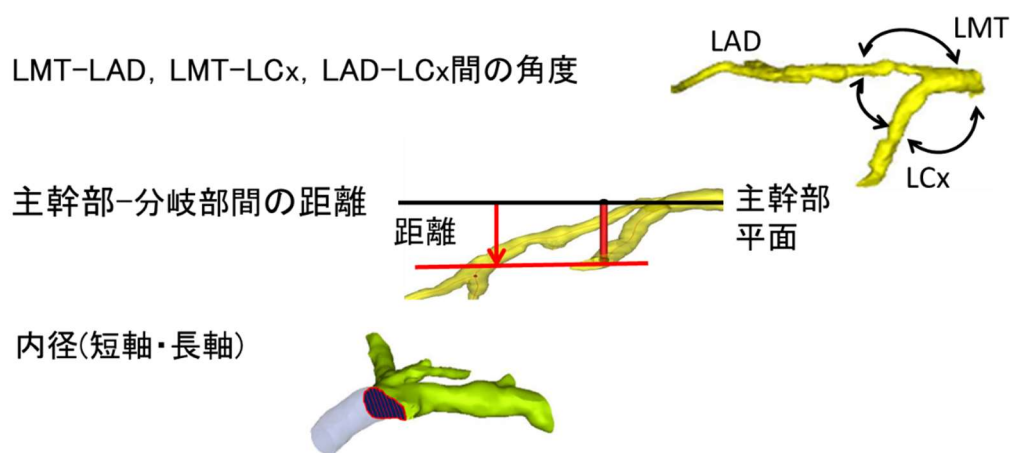


図 4 冠動脈の形態に関する計測

計測結果から、平均的な分岐角度、主幹部と分岐部間の距離、内径を算出した。計測値をもとにワックスモデルを作製、シリコンを流し込んで分岐部血管モデルを作製した。また、左冠動脈の心拍動による変位を調査するため、拡張期と収縮期での変位ベクトルと回転角度を図 5 のように計測し、平均的な変位方向と変位量、回転角度を算出した。

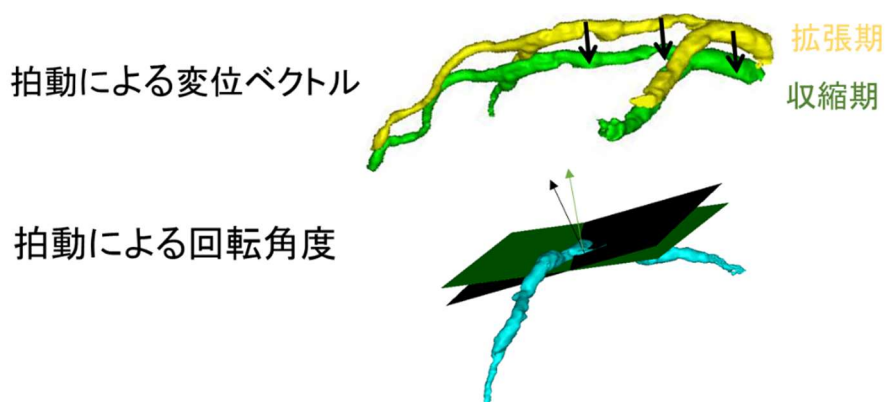


図 5 冠動脈の心拍動による運動に関する計測

計測値をもとに心拍動を模擬する機構を3Dプリンターで作製した。機構に分岐部血管モデルを固定し、LM形状および心拍動による変位を模擬した装置を作製した。

2.4 結果

2.4.1 研究対象

心臓CT検査のうち、拡張期と収縮期のCTデータ両方が画像サーバー上に保存されていたのは230例であった。すべて大動脈弁狭窄症の大動脈弁輪部の評価を目的に行われていた。このうち起始部からLAD、LCx分岐10mm以内に高度狭窄を有する症例、石灰化が高度で解析困難な症例を除外した202例を解析対象とした。平均年齢は 82.2 ± 7.5 歳、女性が133例(65.8%)であった。

2.4.2 LMの平均的形態

分岐部からLAD、LCx方向へ5mm、10mm、20mmの位置での \angle LM-LAD、 \angle LM-LCx、 \angle LAD-LCxおよび、LM平面への垂直距離の平均値を表1に示す。

表1

		5mm	10mm	20mm
分岐角度(°)	\angle LM-LAD	138.3	140.2	138.1
	\angle LM-LCx	128.1	125.8	124.8
	\angle LAD-LCx	81.8	76.4	76.0
LM平面からの距離(mm)	LM plane-LAD	1.15	2.90	7.11
	LM plane-LCx	1.22	2.87	5.04

また、血管径の平均値を表2に示す。

表2

	LM	LAD	LCx	Bifurcation center
長径(mm)	5.04	3.73	2.85	5.88
短径(mm)	3.64	2.90	2.24	3.56
平均径(mm)	4.27	3.22	2.52	4.56

拡張期と収縮期での変位量は3.7mmで心拍動による回転角度は 7.4° だった。

2.4.2 心運動を模した分岐部血管モデルの作製

前述の計測結果から、図6に示すような分岐部血管モデルをシリコンで作製した。

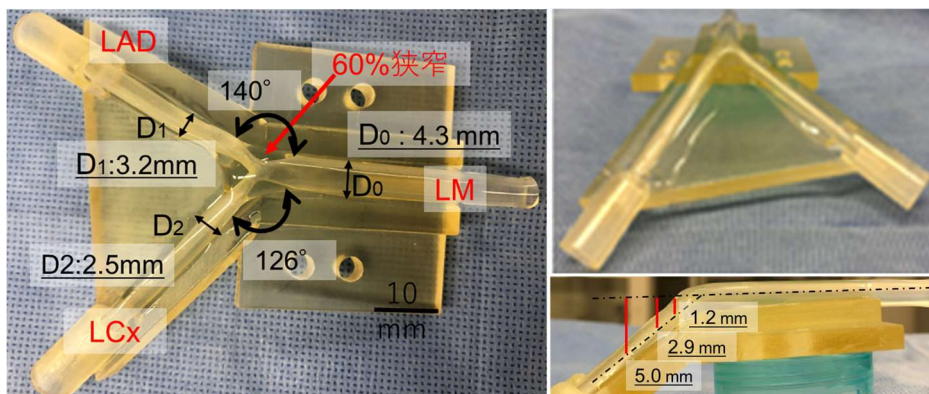
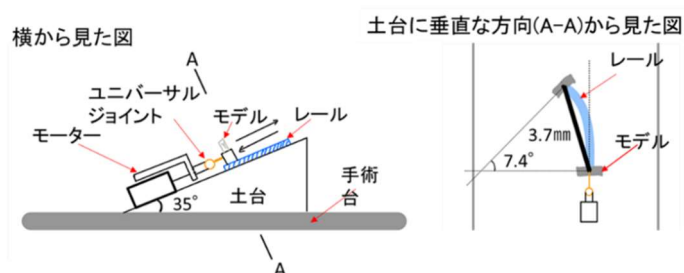


図6 3D分岐部血管モデル

分岐部血管モデルを心拍動による運動を模して動かす機構を開発した。その設計図と完成図を図7に示す。手術台に対して35°の土台を置き、機構を土台の上に固定した。分岐部血管モデルはユニバーサルジョイントでモーターに接続し、レール上で変位量3.7mm、回転角度7.4°の往復運動が出来るようにした。

CTデータによりモーターの制御は拡張期から収縮期0.55秒に基づいて、心拍数72bpm（拍動一回あたり0.83秒）で心拍をシミュレートし、モーターの動きを決定した。モーターは0.55秒に1回往復運動した後、0.28s停止し、往復運動を繰り返すよう設定した。

心拍動を模擬する機構の設計図



機構の完成図

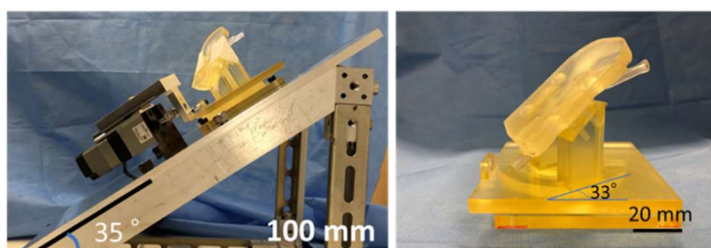


図7 心拍動を模擬する機構

2.5 小括

CTデータを用いて日本人の平均的なLM分岐部形態と心拍動による動きが明らかになった。この結果をもとに、心臓カテーテル室でステントを留置できるヒトLM分岐部血管の形態と心運動を模したこれまでに無い試験システムを開発した。本モデルによって、実際の治療環境に近い実験環境を構築でき、治療手技の評価ができる可能性がある。

第3章 ステント強調3次元光干渉法の開発と 分岐部ステント治療への応用

3.1 光干渉断層法を用いたステント強調3次元再構成画像の開発

3.2 ステント強調3D-OCTの冠動脈分岐部病変ステント治療への 応用

3.2.1 分岐部形態の観察と分類

3.2.2 ステントにジェイルされた側枝入口部の経時的变化

3.2.3 側枝拡張に影響を及ぼす因子

3.2.4 側枝拡張後非圧着ストラットが側枝入口部面積に及ぼす影響

3.3 3D-OCTガイドによるガイドワイヤー通過位置のコントロー ル

3.3.1 透視ガイド下での側枝へのガイドワイヤー再通過の精度

3.3.2 ステント強調3次元光干渉法を用いた側枝拡張前のガイドワイ ヤー通過位置のコントロールが側枝拡張後の非圧着ストラット に及ぼす影響（前向きランダム化比較試験）

3.3.3 Online 3D-OCTのfeasibilityと診断精度

3.4 LM分岐部におけるガイドワイヤー通過の精度に関する医工

学的検証

3.3.1 背景・目的

3.3.2 方法

3.3.3 結果

3.3.4 考察

3.5 小括

3.1 光干渉断層法を用いたステント強調 3次元再構成画像の開発

光干渉断層法[OCT(OFDIとも呼ばれる)]は血管内超音波法(IVUS)の約10倍の解像度で、冠動脈内を観察できるイメージング装置である。カテーテル型のオプティカルファイバーを血管内で高速掃引することにより心拍動の影響の少ない連続断層画像を取得することができる。OCTの連続断面画像を3次元再構成することにより血管内腔を立体視することが可能である。しかし、連続断面画像を3次元再構成するだけでは、ステントは明瞭に描出されない(図8左)。我々はステントを検出し強調画像を作成したのちに3次元構成する方法(ステント強調3D-OCT)を独自開発し、明瞭なステント像を描出することに成功した(図8右)。約5分で画像作成が可能であり、これを用いてPCI術中に冠動脈内に留置されたステントと血管壁の様子を観察し報告した(52)。

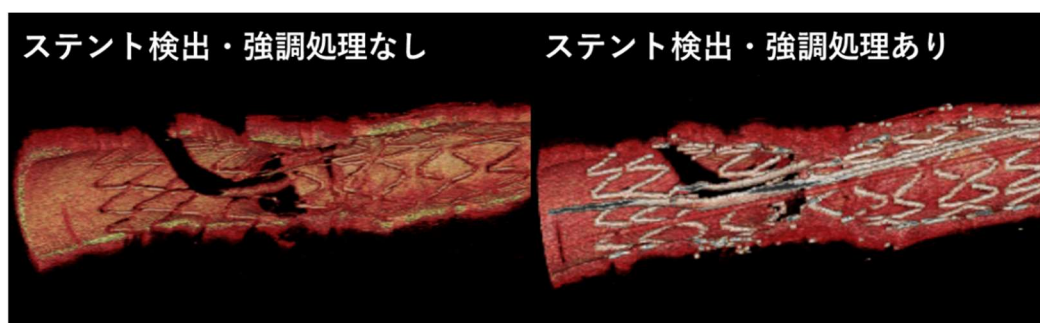


図8 光干渉断層法の3次元再構成画像(3D-OCT)

現在、我々が考案したステント強調3DOCTと同等の機能がOCT/OFDI装置上に装備され、OCT撮像後瞬時に3D画像を表示可能となり、日常臨床で使用可能となっている。

3.2 ステント強調3D-OCTの冠動脈分岐部病変ステント治療への応用

3.2.1 分岐部形態の観察と分類

ステント強調3次元光干渉断層法(3D-OCT)は、分岐部の形態観察、血管壁とステントストラットとの相互関係を視覚的に理解するのに有用である。Farooqらは、3D-OCTで観察した分岐部の形態を平行型(Parallel type)と垂直型(Perpendicular type)に分類した。側枝入口部を血管内腔から垂直方向に観察し、側枝対側の壁が観察されその先の走行がカーナによって遮蔽されているものを平行型、側枝入口部が楕円形に抜けて

観察されるものを垂直型と定義した (53)。この分類は側枝と本幹で構成される角度を視覚的に評価するのに有用である。

Okamura らは 3D-OCT による分岐部形態分類と 2D-QCA での分岐角度の関係を報告している。3D-OCT を用いて分岐部治療を行った多施設共同前向き観察レジストリー (3D-OCT Bifurcation Registry) に登録された 105 例で平行型、垂直型の本幹遠位側と側枝の角度の平均はそれぞれ $54 \pm 18^\circ$ 、 $77 \pm 23^\circ$ ($p < 0.001$) であった (49)。Nishimura らは 3D-QCA で計測した分岐角度との関係を調査した。本幹近位側-遠位側、本幹近位側-側枝、本幹遠位側-側枝の 3 つの角度のうち、3D-OCT による分岐部形態分類は本幹遠位側-側枝と最も関連があり、平行型と垂直型を分離するカットオフは 51° で AUC0.773、感度 0.80、特異度 0.67 と報告している (54)。QCA による分岐角度の計測の正確性は検証されているが、後ろ向き研究では必ずしも至適分岐角度で CAG が撮像されていない可能性がある。小野寺らは冠動脈 CT 造影で計測した分岐角度との関係を検討し、これまでの報告と同様に本幹遠位側-側枝のなす角度と最も関連があり、AUC0.910、カットオフは 60.3° で LM と non-LM でカットオフ値に差はなかったとしている (小野寺ら、第 27 回日本心血管インターベンション治療学会 中国・四国地方会)。

3.2.2 ステンントにジェイルされた側枝入口部の経時的変化

Nakamura らは、ステントによって覆われた側枝 (25 症例 48 本) 入口部の経時変化を観察した。3D-OCT 画像から側枝入口部のステント形態を分類し、ステント留置直後と遠隔期 (6-12 ヶ月) で側枝入口部面積の変化を比較した。側枝入口部を覆うステントの形状が複雑になるほど留置直後から遠隔期にかけて、側枝入口部面積は減少していた。その原因として、ステントによって区画された小さなセルが、血栓や組織の付着によって閉塞しているためとしている (55)。数値流体力学解析では側枝入口部がステントに覆われることによって側枝血流が低下することが示されている (56)。臨床転帰との明確な関連は示されていないが、側枝入口部再狭窄の原因となる報告もあり (57, 58)、大きな側枝の入口部を覆ってステントを留置する際は、側枝入口部からステントを除去するのが理想的であると考えられる。

3.2.3 側枝拡張に影響を及ぼす因子

分岐部病変の PCI では、一般的には 1-ステント法が推奨されている。側枝入口部に狭窄を生じたり、側枝の血流低下を来したりする場合は、側枝拡張が行われる。我々は Kissing Balloon Inflation (KBI) によって側枝を拡張した際にステントが側枝入口部に残

存する因子を検討した。多施設共同前向き観察研究である 3D-OCT Bifurcation Registry に登録され 1-ステント法で治療を行われた 118 例を解析対象とした。そのうち、オフラインのステント自動検出による 3D-OCT は、89%の症例にあたる 105 例で解析できた。側枝拡張後の側枝入口部の非圧着ストラットの頻度に関係する因子を検討したところ、ガイドワイヤー通過位置、カーリーナ部分でのリンクの有無、側枝の分岐形態（垂直型、平行型）であった。側枝入口部にリンクが存在せず、遠位部でガイドワイヤー通過ができた群は、それ以外に比べて側枝拡張後の残存ステントを有意に減らすことができ(図9)、遠隔期の側枝入口部の再狭窄も少ない傾向にあることがわかった (49)。

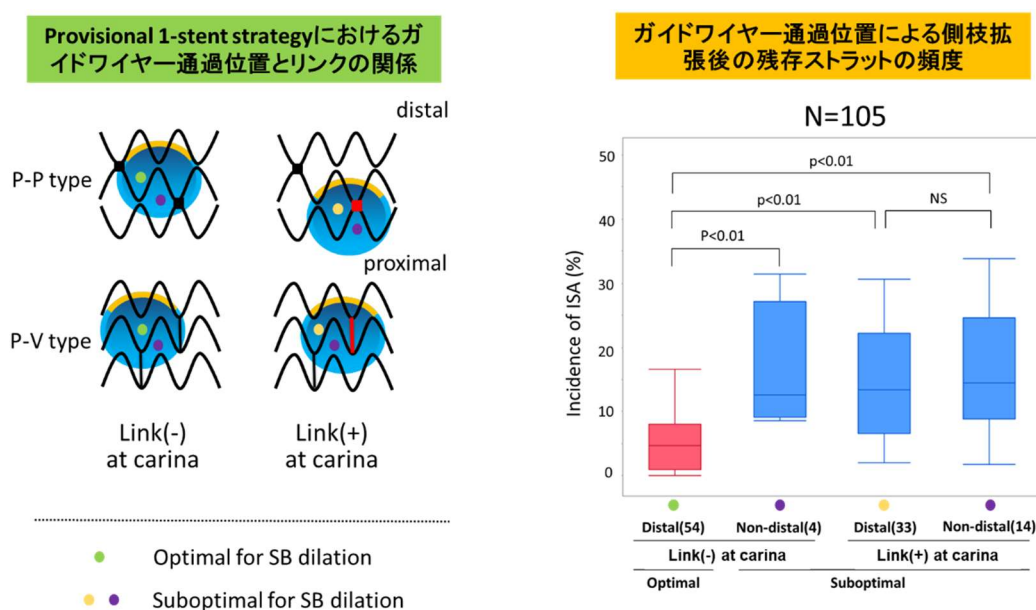


図9 1-ステント法での至適ガイドワイヤー通過位置(左)と KBI 後の側枝入口部の残存ストラットの頻度の関係 (右)、文献 (49) を改変

右図において、青い楕円は側枝入口部、黄色の弧はカーリーナ、赤い点と線は側枝入口部に存在するステントをつなぐリンクを示す。緑点の位置にガイドワイヤーが通過していれば最適な側枝拡張が得られる。左図に示すように側枝入口部の非圧着ストラット (ISA) の頻度が少ない。一方、黄色や紫の位置では、非圧着ストラットが多いことがわかる。

3D-OCT は側枝へのガイドワイヤーの通過位置の評価に有用で、ガイドワイヤーとステントリンクとの位置関係の理解が容易になる。3D-OCT を用いると遠位側セルのうちリンクで区画化されたセルの大小を評価可能で、ガイドワイヤー通過位置が遠位側であってもリンクがある場合には大きいセルを通過させる方が良好な側枝拡張が得られる。カーリーナ部分にリンクがない場合に遠位側通過が達成できると、それ以外に比べ

側枝入口部の非圧着ストラットを減少できた (49)。また、2D-OCT で行う場合と 3D-OCT で行う場合では、3D-OCT でガイドワイヤー通過位置の確認を行った方が側枝入口部の非圧着ストラットの頻度は少なく、特に LM で、その傾向は顕著であった (59)。

3.2.4 分岐部の非圧着ストラットが遠隔期に及ぼす影響

3D-OCT Bifurcation Registry の結果では、側枝拡張を行っても約半数で側枝入口部に非圧着ストラットが残存していた。入口部に非圧着ストラットが残存した症例と側枝入口部から非圧着ストラットを無くせた症例で遠隔期 (6-12 ヶ月) の入口部面積の変化を比較したところ、遠隔期の入口部面積は、非圧着ストラットがない例の多くは側枝入口部面積が拡大したのに対して、残存例では 6 割の症例で入口部面積は狭小化していた。側枝拡張を行っても非圧着ストラットが残存すると側枝狭窄の原因になることが示された (60)。

Mori らは、LM にステントが留置された 46 剖検症例について、病理学的に検討した。23 例で病理学的 Stent failure (ステント血栓、ステント閉塞、再狭窄) がみられた。病理学的 Stent failure を生じた病変では、一断面あたりの非圧着ストラットの頻度が 20% 以上と多く、側枝入口部の非圧着ストラットの頻度が 30% よりも大きかった。多変量解析では分岐部での非圧着ストラットの頻度が 20% 以上 (Odds ratio 8.0, 95%CI 1.8-45.4, $P < 0.01$)、次いで 30% 以上の側枝入口部の非圧着ストラット (Odds ratio 4.2, 95%CI 0.8-24.7, $P = 0.09$) が病理学的 Stent failure の予測因子であった (61)。

3.3 3D-OCT ガイドによるガイドワイヤー通過位置のコントロール

3.3.1 透視ガイド下での側枝へのガイドワイヤー通過の精度

側枝拡張を行う際、ステント内から側枝にガイドワイヤーを通過させる必要があり、ガイドワイヤー通過の位置が側枝拡張を行うセルとなる。この時、ステント内から側枝方向へカーリーナに近い遠位側のセルにガイドワイヤーを通過させることが推奨されている。ガイドワイヤー通過の操作は透視下で行われるが、一回目のガイドワイヤー通過後に OCT で確認すると 67% しか遠位側で通過していなかった。OCT で遠位側通過を確認できるまで通過操作を繰り返して行うことで、側枝拡張後の側枝入口部の非圧着ストラットを減少できることが報告されている (62)。

3D-OCT Bifurcation Registry では、1 回目のガイドワイヤー通過後に OCT で通過位置を確認したところ、遠位側セルでの通過率は全体では 67.5% で、Non-LM 病変では 85% であったのに対して LM 病変では 55% しか達成できていなかった。透視下でガイ

ドワイヤー通過を繰り返し OCT で確認することにより 100%近い症例で遠位側通過を達成できていた。

3.3.2 3D-OCT を用いた側枝拡張前のガイドワイヤー通過位置のコントロールが側枝拡張後の非圧着ストラットに及ぼす影響 (前向きランダム化比較試験)

現在、ステント強調 3D-OCT と同等の機能が OCT/OFDI 装置上に装備され、OCT 撮像後直ちに 3D 画像を表示可能となった。我々は、血管造影ガイドと 3D-OFDI ガイドで側枝拡張後の分岐部の非圧着ストラットに対する影響を検討する無作為ランダム化多施設共同前向き試験(OPTIMUM 試験)を行った (63)。110 例 111 病変が血管造影ガイド 54 例 54 病変と 3D-OFDI ガイド 56 例 57 病変に無作為に割り当てられた (図 10)。3D-OFDI ガイド群では 100%ガイドワイヤー通過位置を評価できていた。LM 分岐部は 8.1%(9/111 例)が登録された。この試験では 3D-OFDI ガイドでガイドワイヤー通過位置をコントロールした方が、血管造影ガイドに比べ有意に側枝拡張後の分岐部の非圧着ストラットを軽減(19.5±15.8% vs 27.5±14.2%, p=0.008)できていた (48)。側枝拡張する際には、3D-OFDI ガイドでガイドワイヤー通過位置をコントロールすることにより、より最適なステント治療が行える可能性が示唆された。

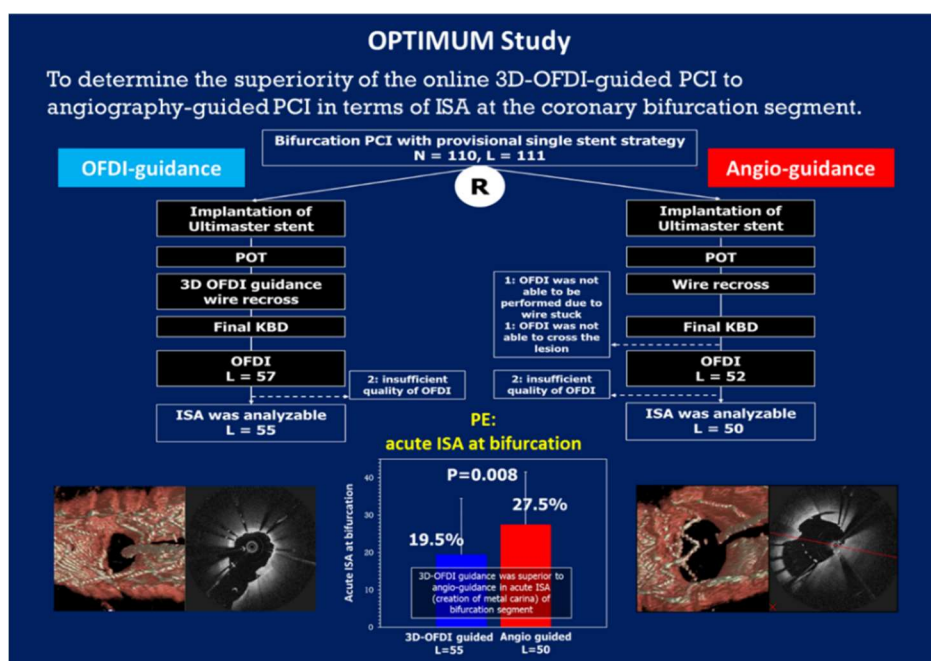


図 10 OPTIMUM 試験概要

3D-OFDI ガイドで予め定義した至適通過位置にガイドワイヤー通過をコントロールすることにより側枝入口部の残存ストラットを低減できることを示した。

3.3.3 Online 3D-OCT の feasibility と診断精度

3D-OCT Bifurcation Registry では、118 例の 1-ステント法による PCI が行われた症例のうち、106 例(89.8%)で側枝へのガイドワイヤー通過位置のオフライン解析が可能であったと報告している。解析できなかった理由として、ガイドワイヤーシャドーアーチファクトによるものが 75%、non-uniform rotational distortion (NURD、回転ムラによる画像の歪み)によるものが 25%だった。ガイドワイヤー通過位置の判定についての検者内、検者間の一致率はそれぞれ 0.9093 と 0.8638 であった (49)。

3D-OFDI についてはステント検出のアルゴリズムが改良され、より高精度にステントを強調表示出来るようになった。改良後のアルゴリズムによる Feasibility は 92.9%で検者内、検者間の判読一致率はそれぞれ 0.94、0.85 と報告している (64)。この機能を用いて行った OPTIMUM 試験では、98.2%の症例で評価可能であったと報告している (48)。LM については、血管径が大きく入口部に近いため OCT/OFDI 撮像に必須の血球除去が難しく feasibility の低下が危惧されるが、3D-OCT bifurcation Registry のサブ解析では 97.6%で評価可能だった。

3.4 LM 分岐部におけるガイドワイヤー通過の精度に関する医工学的検証

3.4.1 背景・目的

3.3.1 の項で示したように、血管造影ガイドのみでは遠位側セルでのガイドワイヤー通過は 55%しか達成できてなかった。LM 分岐部は血管造影装置の可動域制限のため、約 40%の症例で最適な観察角度での評価ができないことが知られている。また心拍動による動きがガイドワイヤー操作に与える影響も考えられる。血管造影装置での見え方や心拍動の影響がどのようにガイドワイヤー操作に影響を及ぼすか分かっていない。本項では医工学モデルを用いて検証を行うことを目的とする。

3.4.2 方法

第 2 章で制作した LM 分岐病変モデルを台座に非装着の状態に血管造影装置の検査台上に静置させた場合 (静置モデル群) と台座に装着し、1 分間に 72 回の周期で運動させ、それを LM-LAD の長さが 10%短縮しかつ LAD と LCx が最も分離される角度 (代用観察角

度)で観察しながらガイドワイヤー操作を行った場合(運動モデル群)で、遠位側にガイドワイヤー通過成功率を比較した。LM-LCxにステント留置を行い、LM部分を至適バルーンで拡張(proximal optimization technique, POT)し、透視下で留置したステント内から側枝方向へガイドワイヤーの遠位側通過を試みた。試行回数はそれぞれ10回とした。通過位置の判定は3D-OCTで行い、近位側に通過したもの以外は全て遠位側とした。

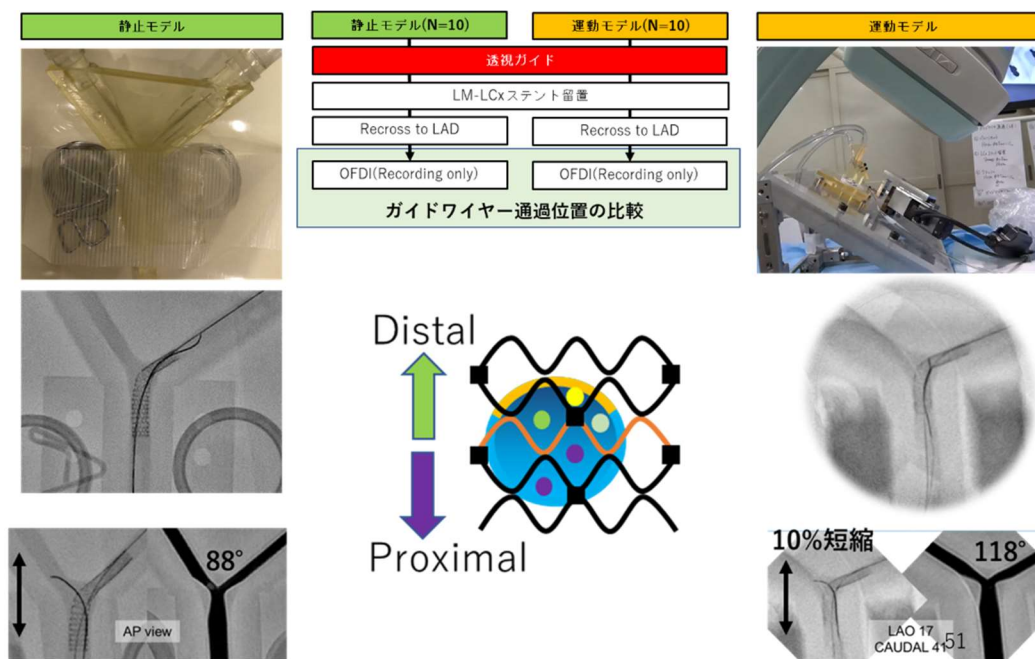


図 11 静置モデルと運動モデルでの側枝へのガイドワイヤー通過精度の違い
1-ステント法後側枝拡張を行う際は、遠位側での側枝への再通過が推奨されている。静置モデル(左)と運動モデル(右)において、透視下でガイドワイヤーを操作し、遠位側通過の成功率を評価した。静置モデルでは透視上、本幹と側枝がなす角は 88° と設計値に近かったが、運動モデルでは代用観察角度(RAO17°、CAUDAL46°)で観察し、本幹と側枝がなす角は 115° と大きく血管長も 10%短く観測されている。橙色のクラウンよりも Distal 側で通過している場合(緑点、黄点、薄緑点)は遠位側通過、Proximal 側にある場合(紫点)は近位側通過とした。

3.4.3 結果

静置モデルでは全モデルで遠位側に通過していたのに対して、運動モデルでは 4 モデルで近位側に通過していた(遠位側通過成功率: 100% vs 60%, $p=0.0867$)。

3.4.4 考察

臨床では、透視下操作で側枝に遠位側からガイドワイヤー通過を試みた場合、OCT/OFDI で評価すると 55-67%の成功率と報告されている(48,49,62)。本実験では、静止モデルではすべて遠位端を通過できたが、運動モデルではコンセンサスドキュメントで推奨されるとおり POT 後にガイドワイヤー通過を行ったにもかかわらず 40%で近位側を通過していた（遠位側通過成功 60%）。その要因について考察した。

Tu らは、X線血管造影装置の可動域制限のため約 40%の LM 分岐部では、最適な観察角度で描出できなかつたと報告している (65)。このような場合には、血管の短縮や重なりを考慮した代用観察角度で手技を行うことになる。本研究の運動モデルでは、代用観察角度では LM から LAD 近位までの距離の短縮を 11%認めた。Green らの報告(66)によると、3D-QCA で求めた最適観察角度と代用観察角度との間の平均的な距離の短縮は、近位 LAD と LCx で 10-15%であり、これは我々の運動モデルとほぼ同じであった。図 12 上段のように側面からガイドワイヤーの走行を観察すると、LM-LAD、LCx へは心外膜に沿って弧を描いているため、ガイドワイヤーは弧の大湾側に沿って走行しやすい。加えて透視画面上では図 12 下段のように傾いて見えているため、術者が透視画像上で最遠位と認識しているところ（矢印）は側枝入口部の側面になっていると考えられる。

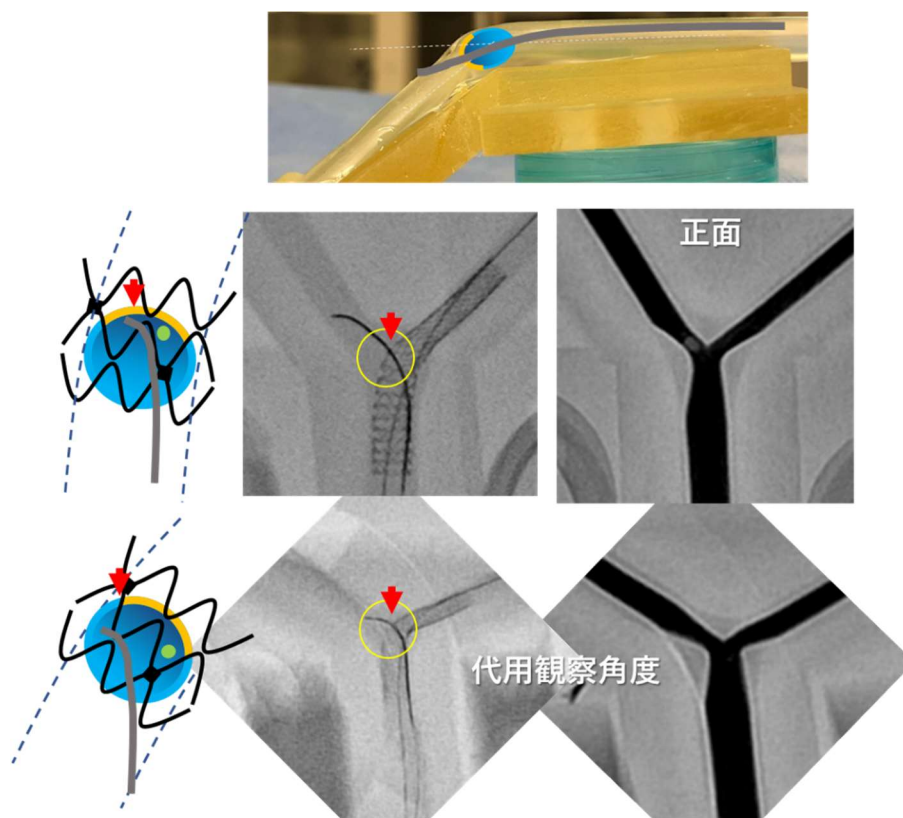


図 12 正確なガイドワイヤー操作を妨げる理由に関する考察

上段からモデル側面、中段は正面静止状態を X 線透視で観察、下段は台座に乗せ代用観察角度で X 線透視で観察した状態。代用角度での観察では分岐角度が大きくなっていることがわかる。赤矢印は透視画像上でのガイドワイヤーが通過すべき遠位を示している。代用角度では、モデルの傾きによってガイドワイヤーの位置が側枝入口部の遠位部（黄色の弧）から離れている。

また、心拍動による LM 分岐部の運動の影響も考えられる。本研究の運動モデルは 0.8 秒周期で心拍動を模倣し運動している。透視画像は臨床と同じ状態の 10 フレーム/秒の速度で撮影されており、心拍の動きによって、ステントの構造が不明瞭となり、加えて患者の体格、臓器、上肢や呼吸の動きは、臨床でのガイドワイヤー操作の際に、透視下でステント構造の明瞭な可視化を妨げる可能性がある。これらの違いが透視下での最適なガイドワイヤー通過操作を妨げている可能性が考えられる。

3.5 小括

OCT データからステントを検出、強調表示し、3 次元再構成することにより、血管内に留置されたステントと血管壁構造の空間的関係の理解が容易になる。

第 2 章で開発した LM 分岐部病変モデルが臨床と同様の手技を実施できることを明らかにした。心運動モデルでは、ガイドワイヤーの遠位側通過率は 60%と過去の臨床研究の報告と同等であり、実臨床に即した試験システムであることが示された。透視下での見え方や心拍動による動きが、ガイドワイヤー操作に影響することが明らかとなった。

3D-OCT は、分岐部病変の評価に有用で、1-ステント法においてガイドワイヤー通過位置を確認し、至適部位にコントロールすることで、ステントの予想外の変形や、分岐部内の圧着状態を改善できることが示されている。2-ステント法において、同様に有効なのか調べた研究はなく、第 4 章では、医工学モデルを用いてその検討を行う。

第4章 3D-OCTガイドが2-ステント法において 分岐部非圧着ストラットに及ぼす影響の検討

4.1 背景

4.2 目的

4.3 方法

4.3.1 心運動を模した LM 分岐部モデル

4.3.2 DK-Culotte 2-ステント法の実施

4.3.3 ステントシステム

4.3.4 OCT 撮像と 3D-OCT 評価

4.3.5 マイクロ CT 撮像と評価

4.3.6 サンプルサイズの根拠

4.4 結果

4.4.1 3D-OCT ガイドが分岐部のストラット圧着に及ぼす影響

4.5 考察

4.5.1 DK-Culotte 法の特徴と限界

4.5.2 至適ガイドワイヤー通過の重要性

4.5.3 3D-OCT ガイドの課題

4.5.2 本研究の限界

4.6 小括

4.1 背景

LM 分岐部病変において、DEFINITION 基準を満たすような複雑病変では 2-ステント法の有効性が示されているが、その臨床成績は未だ十分ではない。1-ステント法においては、3D-OCT ガイドにより分岐部の非圧着ストラットの頻度を軽減できることが示された (48)が、2-ステント法での有用性は明らかではない。

本邦のガイドライン (19)では 2-ステント法を用いた LM 分岐部の治療は Class IIb となっていることや 90%以上の症例で血管内イメージングが用いられている背景から、LM 病変に対する 2-ステント法において、血管造影ガイドとイメージングガイドを比較するような無作為試験は実施困難であると考えられる。

4.2 目的

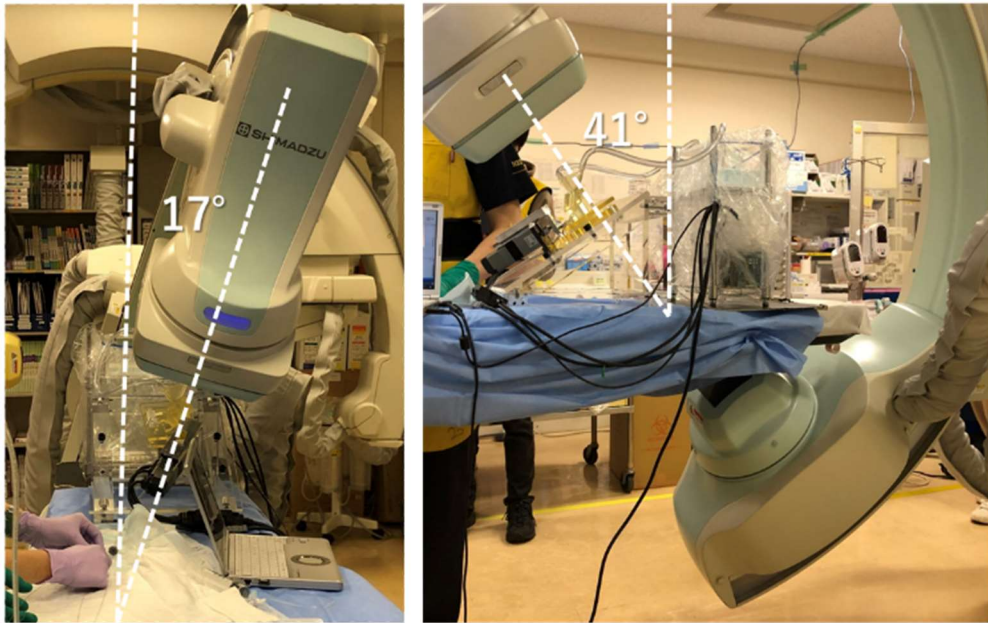
第 2 章で作製した LM 分岐部を模した医工学モデルを使って、2-ステント法において、3D-OCT ガイドによるガイドワイヤー通過位置のコントロールが、留置後のステント形態にどのような影響を及ぼすか検証する。

4.3 方法

4.3.1 心運動を模した LM 分岐部モデル

第 2 章で作製した心運動を模した LM 分岐部モデルを、SHIMAZU 社製血管造影装置の検査テーブル上に配置し、X 線管球の可動域範囲内でモデルの分岐部が最も分離できる撮影角度 (LAO17°、Caudal41°) で観察しながら手技を行った (図 13)。

手技中はモデルを毎分 72 回 (0.55 秒に 1 回往復運動、0.28 秒停止) で往復運動させた。モデルの管腔内部は潤滑液で満たした。



LAO 17° CAUDAL 41°

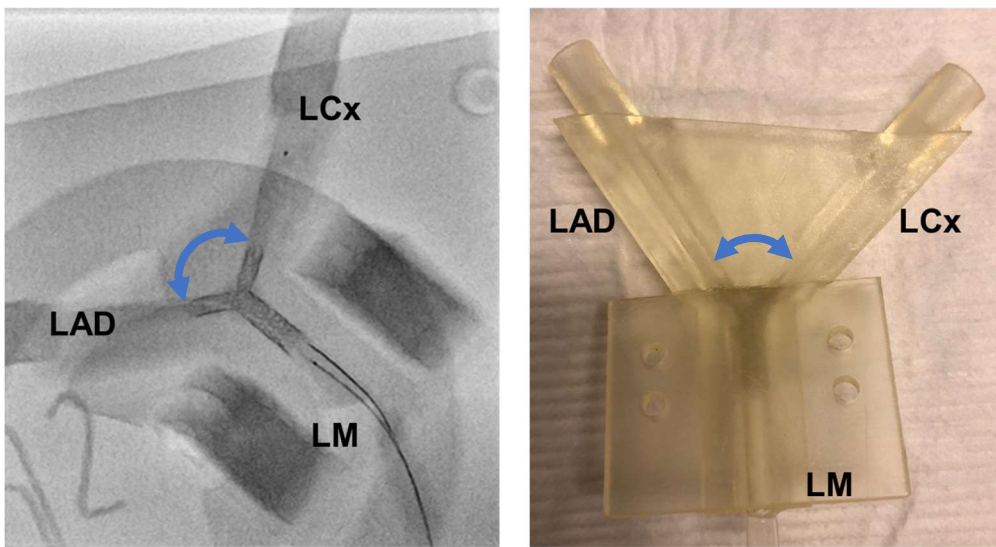


図 13 X線透視装置上に配置された医工学モデルと観察角度での見え方
 第2章で作製した医工学モデルをX線透視装置上に配置しLAO17°、
 CAUDAL41°の角度（代用観察角度）で観察し実験を行った（上段）。下段左
 は代用観察角度で見たときの透視画面上の医工学モデルの見え方、下段右に医
 工学モデルを正面から観察したときの見え方を示す。下段左では実際のLAD-
 LCxの分岐角度（両矢印弧）よりも大きく見えていることがわかる。

4.3.2 DK-Culotte 2-ステント法の実施

本邦では、2-ステント法のうち Culotte 法が好まれることから、DK-Culotte 法を European Bifurcation Club が推奨する一般的手順でステント留置を行った(図 14) (38)。5 人の術者が透視ガイドと 3D-OCT ガイドでステント留置を実施、どちらの群もガイドワイヤー通過後と終了時に OCT を撮像した。透視ガイド群は OCT の情報を術者に伝えず手技を完結した。一方、3D-OCT ガイド群では、エキスパート判読者が 3D-OCT の情報を評価し、術者に知らせ手技の最適化を試みた。

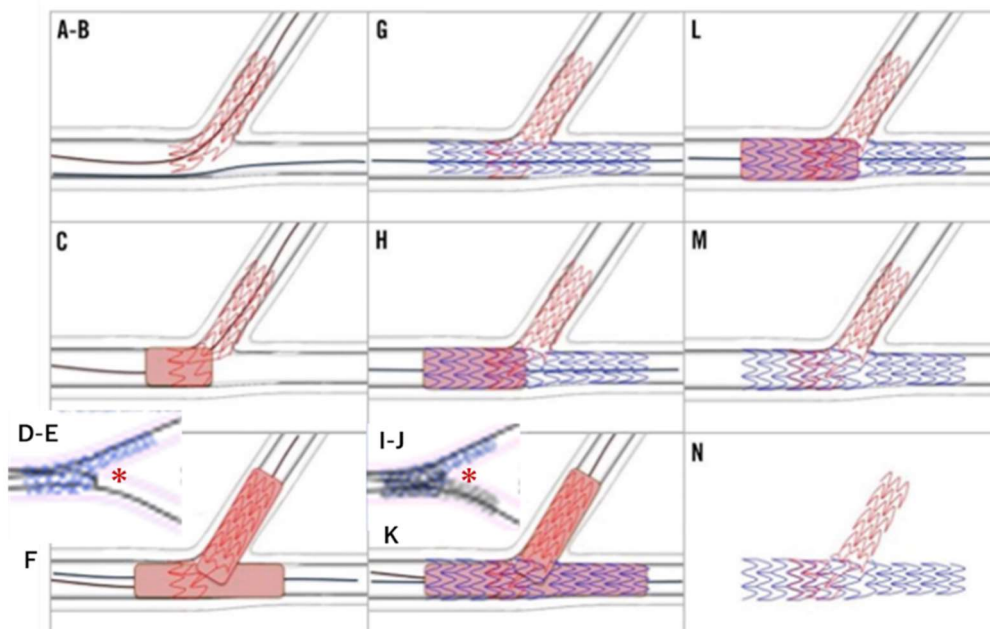


図 14 DK-Culotte 法の手順 文献(38)を改変

(A-B)側枝にステントを留置、(C)近位側を POT、(D-E)ガイドワイヤー通過操作、*はカリーナを示す、この近傍でガイドワイヤーを通過させる遠位側通過が推奨、(F)KBI、(G)本幹にステント留置、(H)POT、(I-J) ガイドワイヤー通過操作、(K)KBI、(L)re-POT、(M-N)Culotte 完成

4.3.3 ステントシステム

本研究には、Boston Scientific 社製 Synergy Megatron ステントシステム（本邦未承認）を使用した。Synergy Megatron ステントは、12 ピーククラウンで、クラウンの円周方向で 120 度おきの 3 つのリンクで接続した構造になっており、3.5mm サイズのス

テントで 6.0mm まで拡張可能である(50)。現在、冠動脈用に使用できるステントシステムで最も大きな拡張限界径を有している。X 線透視下でも他のステントと同様にその構造を視認することができる。実験実施時、本邦で未承認のステントシステムだが、欧米ではすでに承認されており、最も大きな拡張限界径を有していることから本システムを用いることとした。

4.3.4 OCT 撮像と 3D-OCT 評価

OCT システムは Terumo 社製 OFDI と FastView OFDI イメージングカテーテルを使用した。ステント遠位端から 5mm 以上末梢から、10mm/秒の速度でプルバックし、160 フレーム/秒の速度で記録した。屈折率は生理食塩水に設定した。LCx-LM ヘステント留置しガイドワイヤー通過後、KBI 施行後、LAD-LM ヘステント留置しガイドワイヤー通過後、終了時に OCT の撮像を行った。

3D-OCT 画像の評価は OFDI 装置上で行った。Cut-plane 表示を用いて、入口部を垂直方向に観察し、ガイドワイヤー通過位置を評価した。至適ガイドワイヤー通過位置は図のように定義した。側枝入口部を被うステントストラットのうち、遠位側の頂点が側枝入口部内にあるクラウンを基準とし、基準となるクラウンよりも遠位側を通過している場合、遠位側通過とした (図 15)。

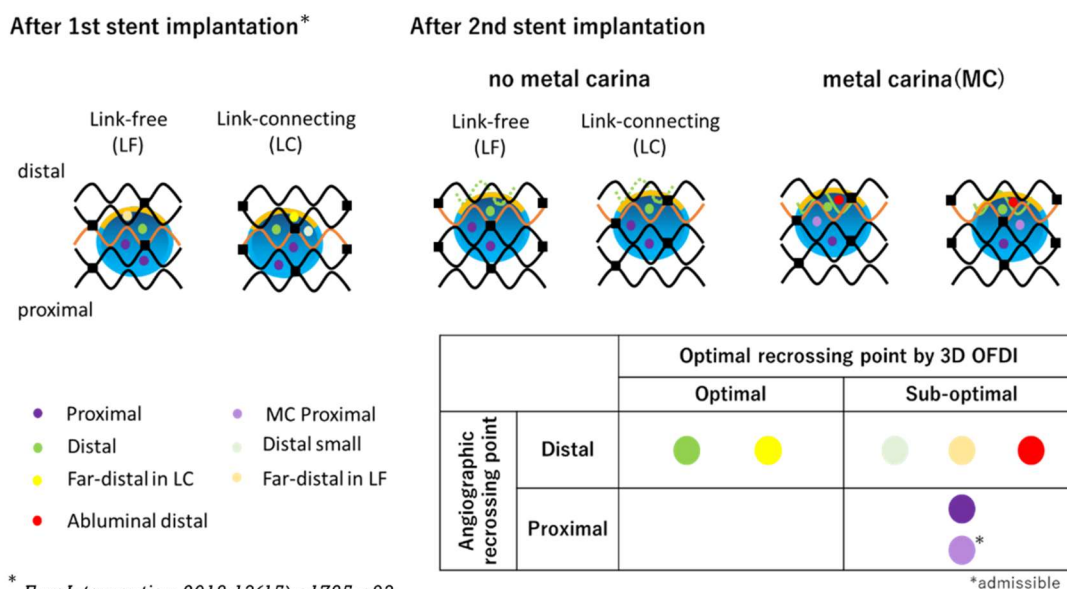


図 15 2-ステント法における至適ガイドワイヤー通過位置の定義

図左は1本目のステント留置後の至適ガイドワイヤー通過位置を示している(文献(67)を改変、図9参照)。図右に2本目のステントを留置後の至適ガイドワイヤー通過位置を新たに定義した。1本目のステントストラットが1クラウン以上カーリーナから側枝入口部に突出しているものをメタルカーリーナ(MC)と定義し、MCの有無で分けた。クラウンの遠位側の頂点が側枝入口部にあるオレンジで示すクラウンを基準とし、オレンジでクラウンの遠位側にあるセルを遠位側通過とし、そのうち緑丸、黄丸のセルを至適位置とした。紫丸、薄紫丸は近位側通過と定義した。MCが存在し遠位側セルを通過できないときは薄紫丸のセルを許容しうるセルとした。文献(68)を改変

判読はエキスパートが行い、3D-OCTガイド群では術者に判読結果のみを伝え手技に反映させた。3D-OCTガイド群では、至適位置通過でない場合は、ガイドワイヤーの通過手技を繰り返し行った。

手技終了時のLADからのOCT撮像画像を用いて、分岐部の非圧着ストラット(Incomplete stent apposition, ISA)の割合を定量評価した。ISAはモデルの内腔表面からステントストラットの内腔表面までの距離が、LCxとLAD部分では $130\mu\text{m}$ 以上、LM部分では $250\mu\text{m}$ 以上をISAと定義し、分岐部内にある個々のストラットを1フレームずつ評価した。分岐部はカーリーナの1フレーム近位側から、血管内腔が正円になるフレームまでと定義した。また、側枝入口部側と対側側に半円ずつわけて評価した。

4.3.4 マイクロCT撮像と評価

マイクロCT(TDM 1300-IS, 大和科学株式会社, 日本)を用いて、分岐部のISA体積とステント面積を測定した。分岐モデルの内腔に70wt%のX線不透過性造影剤(Baritop Sol 150, 堺化学工業株式会社, 日本)を充填した。512枚のCTスライスをを用いてステントの3次元構造を 0.048mm の空間分解能で再構築した。ISA体積は、polygon of confluence(POC)の中心で遠位2mmから近位6mmまでの分岐部における非圧着ステントストラットと血管壁の間のボリュームとして定義した。分岐部をPOCの中心から2mm遠位のcarina、LAD入口部、LCx入口部、POCの中心から2~6mm近位のLMの4部分に分けた。ISA体積を4部位それぞれで測定した(図16)。

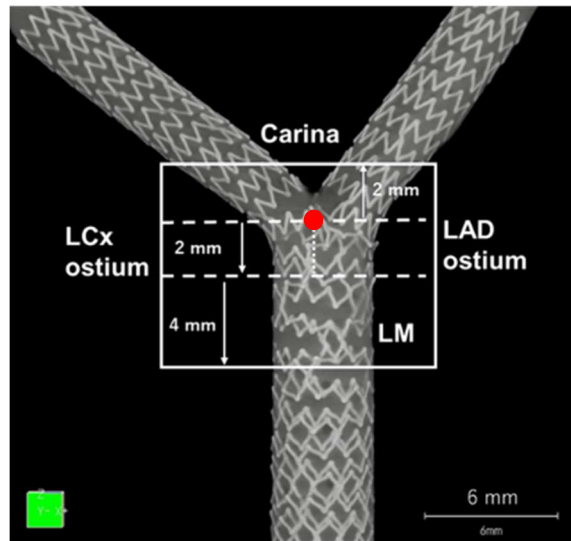


図 16 マイクロ CT での ISA 体積の測定部位

分岐部の中心（赤丸）から 2mm 分岐側を Carina、2mm 近位側の LCx 側、LAD 側をそれぞれ LCx ostium, LAD ostium、赤丸から 4-6mm までを LM とした。文献 (68) を改変

最小ステント面積は LM (POC から 5mm 近位測)、LAD (Carina から 5mm LAD 側遠位部)、LCx (Carina から 5mm LCx 側遠位部) のそれぞれの区間で最小となるステント面積とし、LAD 入口部、LCx 入口部でのステント面積も計測した。

4.3.5 サンプルサイズの根拠

過去のレジストリー研究結果に基づいてサンプルサイズ決定を行った。本実験では、前提として、1) 透視ガイドによる分岐部の ISA の発生率は 52% (69)、2) OCT ガイドにより ISA は 50% 減少、3) OCT ガイドによる分岐部の ISA 率は過去のベンチテスト (70) に基づき 24%、4) 共通の標準偏差は 15% (48) の前提から、OCT ガイド群の血管内治療群に対する優越性を示す検出力が 80% となるための実験サイズは片群 10 モデル、両群で 20 モデルとなった。

4.4 結果

4.4.1 3D-OCT ガイドが分岐部のストラット圧着に及ぼす影響

(1) 至適通過成功率と手技時間

LM-LCx にステント留置後に LAD へのガイドワイヤーの初回至適位置通過成功は透

視ガイド群で 50%、OCT ガイド群で 70%であった。OCT 群では最終的にはすべて遠位側通過に成功した。LM-LAD にステント留置後の LCx へのガイドワイヤー通過において、初回で至適通過に成功したのは、透視ガイド群で 10%、OCT ガイド群で 50%だった。LM-LC_x のステントがカーリーナ側に突出することにより、LM-LAD ステントの遠位側のセルを塞いでしまい、ガイドワイヤーが通過するスペースがないモデルがみられた。また、遠位側を通過したものの LM-LC_x のステントの血管壁側から通過している場合もあった。OCT ガイド群では再通過の操作を繰り返し、最終的には 80%のモデルで至適位置通過に成功した。したがって、両方至適位置通過に成功したのは、透視ガイド群で 10%、OCT 群で 80%であった。透視ガイド群と OCT ガイド群のガイドワイヤー通過位置を図に示す (図 17,18)。一方、手技時間と透視時間は OCT ガイド群で有意に長かった (下表)。

文献 (68)を改変

	透視ガイド N=10	OCT ガイド N=10	p
①LM-LC_x ステント留置後			
1 回目に至適通過成功, n(%)	5(50)	7(70)	
KBI 時に至適通過成功, n(%)	5(50)	10(100)	0.33
KBI 時通過位置			
Proximal	4	0	
Distal	5	10	
Distal small	1	0	
Far-distal	0	0	
追加試行回数, n	0	4	
②LM-LAD ステント留置後			
メタルカーリーナ形成	8(80)	5(50)	0.35
1 回目に至適通過成功, n(%)	1(10)	5(50)	
KBI 時に至適通過成功, n(%)	1(10)	8(80)	0.0055
KBI 時通過位置			
Proximal	7	2	
Distal	1	8	
Far-distal	0	0	
abluminal distal	2	0	
追加試行回数, n	2	5	
①②両方 KBI 時に至適通過成功, n(%)	1(10)	8(80)	0.0055
手技時間, median (range), 分	25(22-64)	44(36-61)	0.0036
透視時間, median (range), 分	10.4(7.5-23.4)	15.1(8.9-23.3)	0.0376

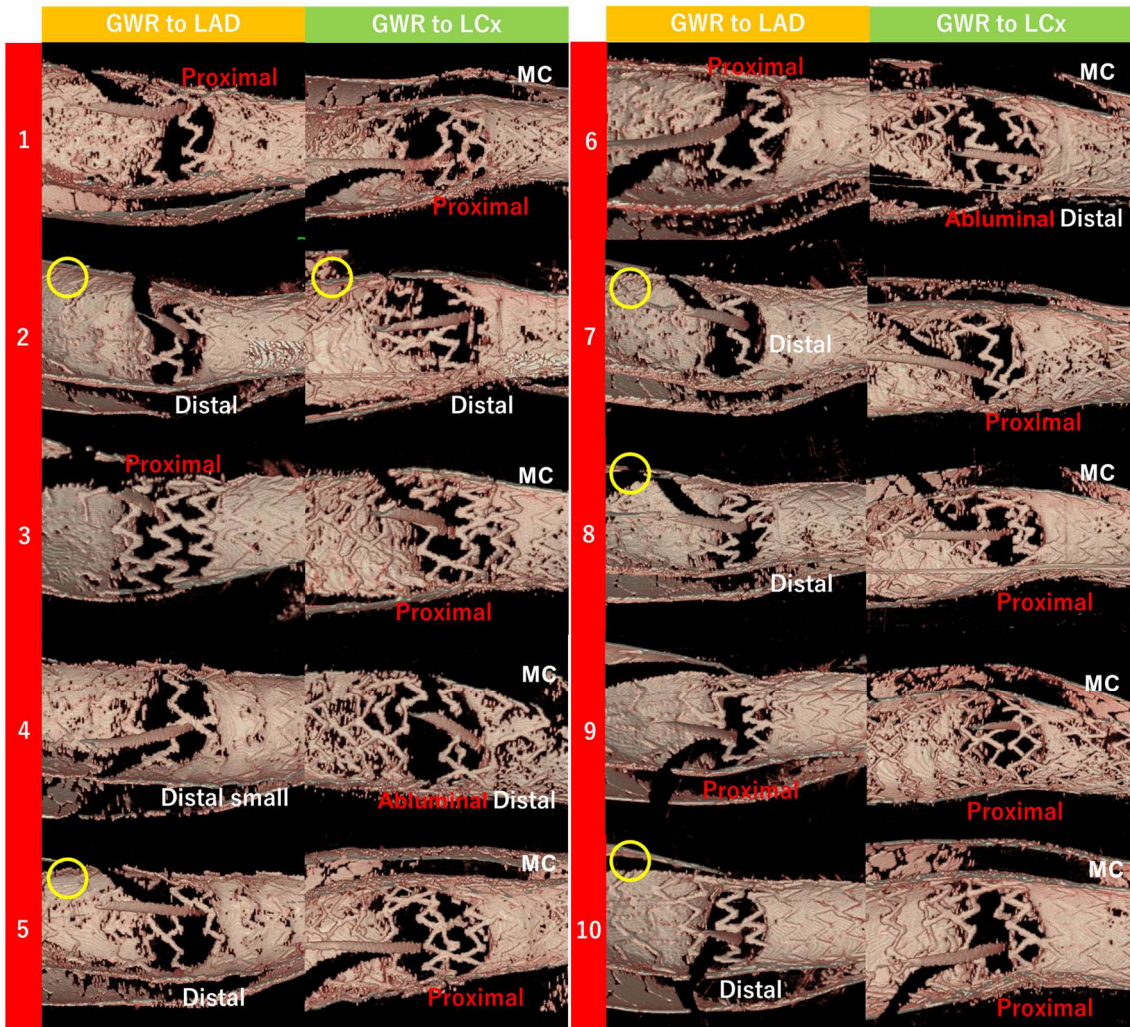


図 17 透視ガイド群のガイドワイヤー通過位置

赤背景に白抜き数字はモデル番号を示す。1 本目のステント留置後（GWR to LAD）ではモデル 1,3,6,9 で近位側通過(Proximal)になっており、2 本目のステント留置後（GWR to LCx）ではモデル 1,3,5,7-10 で近位側通過(Proximal)となっていた。モデル 1,3,5,6,8-10 でメタルカーリーナ(MC)が見られ、モデル 4,6 では、MC の遠位側 (abluminal distal) で通過していた。黄丸はそれぞれの至適通過を示す。2 回とも至適通過していたのはモデル 2 のみ。

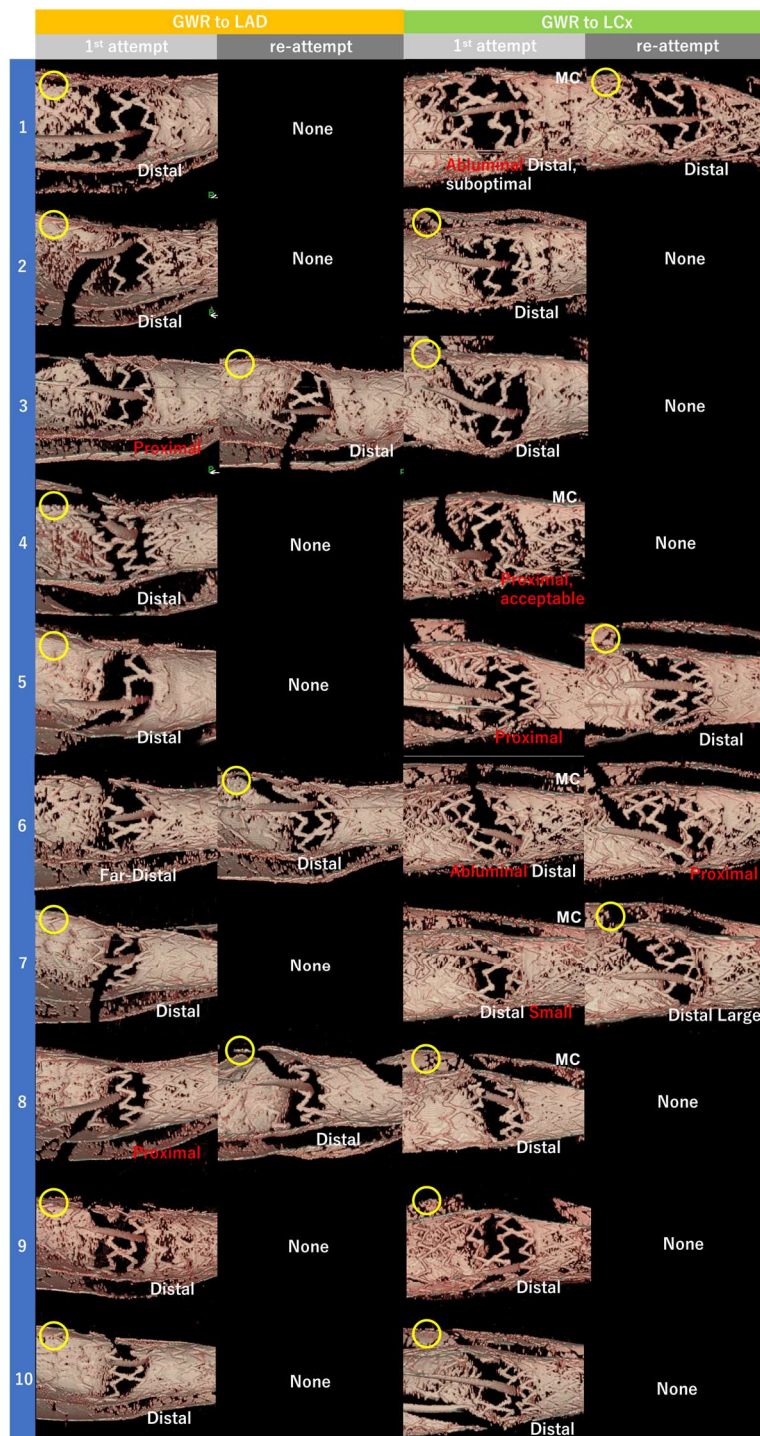


図 18 OCT ガイド群のガイドワイヤー通過位置

1 本目のステント留置後（GWR to LAD）ではモデル 3,8 で近位側通過、モデル 6 で Far-distal になっており、至適位置に修正できている。2 本目のステント留置後（GWR to LCx）ではモデル 1,3,5,7-10 で近位側通過となっていた。モデル 1,4,6-8 でメタルカーリーナ(MC)が見られ、モデル 1,6 では、MC の遠

位側 (abluminal distal) で通過していたため、モデル 1 は遠位側(Distal)、モデル 6 は近位側(Proximal)に変更した。モデル 4 は近位側通過だったが、MC あり修正困難と判断しそのままとした。モデル 5 は近位側から遠位側へ修正、モデル 7 は遠位側だが小さいセルを通過していたため、大きい方のセルに変更した。最終的に 8 例で至適部位を通過できた。

(2) DK-Culotte 法終了時の OCT 評価

DK-Culotte 法終了時の 3D-OCT 画像を図 19 に示す。透視ガイド群では LAD からのプルバックでは 8/10 例で LCx 入口部のカリーナ周辺にステントストラットの集積を認めた。一方、OCT ガイド群では 4 例で LCx 入口部のカリーナ周辺にステントストラットの集積を認めた。ストラット集積の程度も透視ガイド群で強い傾向にあった。

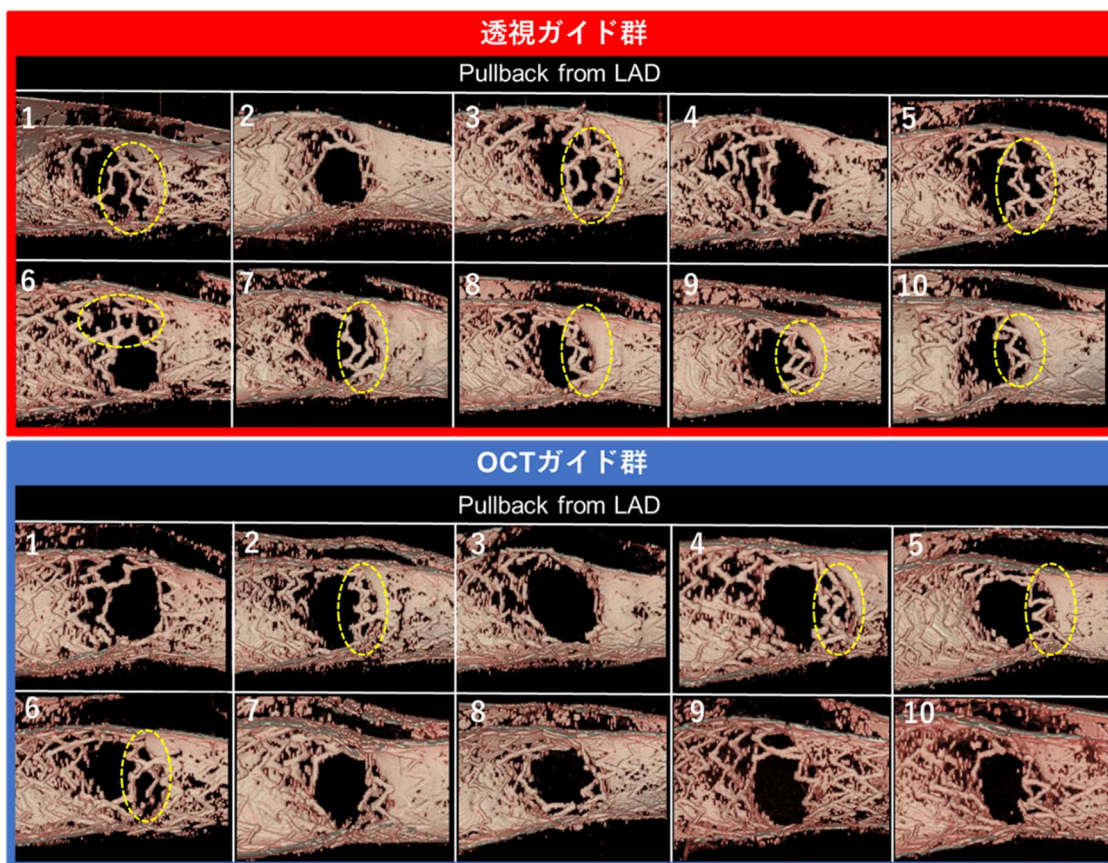


図 19 DK-Culotte 終了後の側枝入口部の 3D-OCT

透視ガイド群では側枝入口部にステントストラットの集積 (黄点線円) が見られる症例が OCT ガイド群に比べて多い。

分岐部における ISA の定量的評価の結果を示す (図 20)。分岐部全体では、透視ガイ

ド群に比し、OCT ガイド群で ISA の割合は有意に低かった ($17.3 \pm 2.8\%$ vs $11.6 \pm 3.8\%$, $p=0.0036$, 図 20A)、特に、LCx 入口部で ISA の頻度が減少しており ($32.8 \pm 4.7\%$ vs $22.2 \pm 8.0\%$, $p=0.0082$, 図 20B)、LCx 入口部の対側の ISA の割合は両群とも少なく、その程度も差はなかった ($1.4 \pm 1.2\%$ vs $1.1 \pm 1.5\%$, $p=0.6117$, 図 20C)。

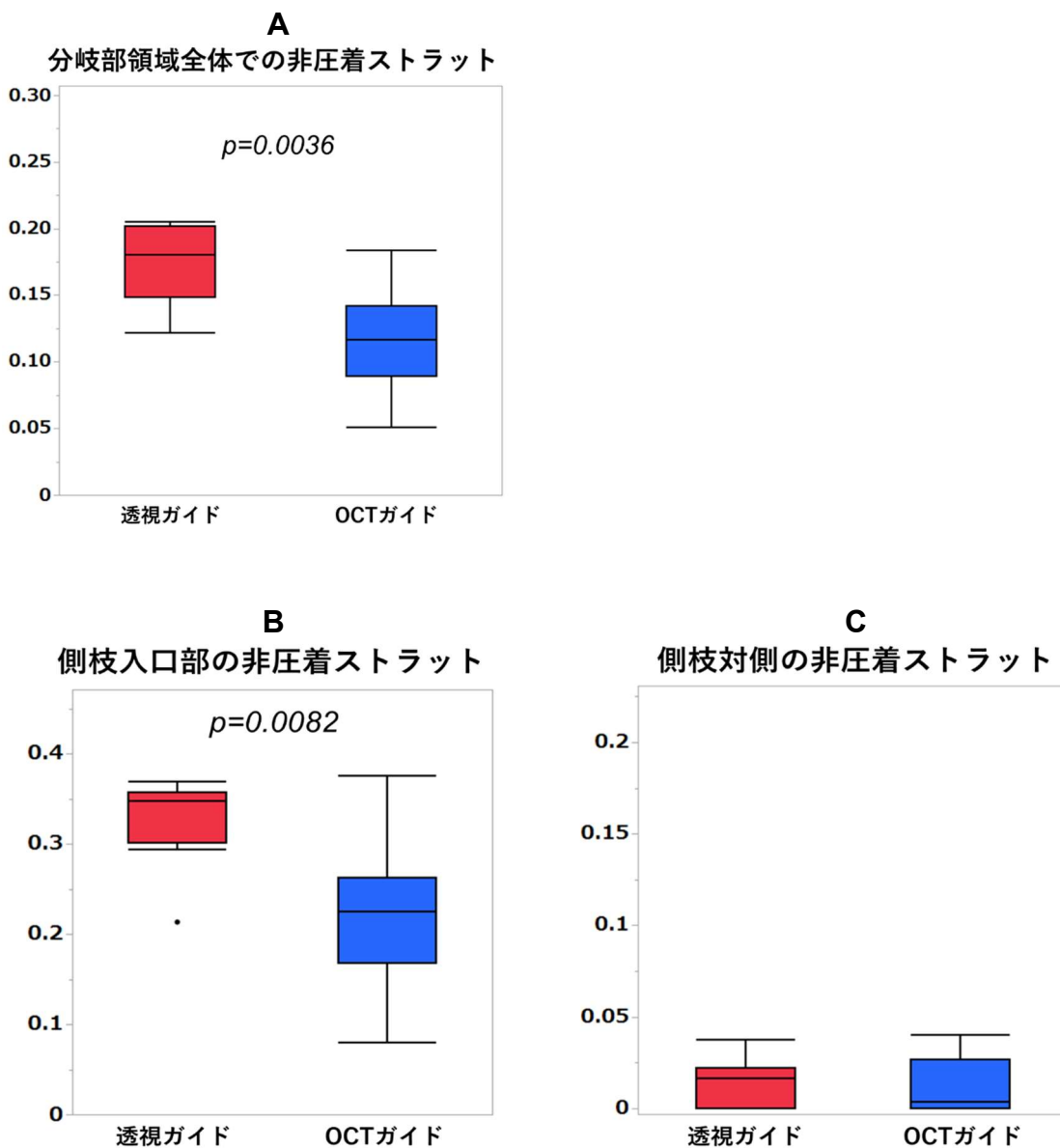


図 20 OCT による分岐部の非圧着ストラットの定量的評価

分岐部全体では透視ガイドに比べて OCT ガイドで非圧着ストラット (ISA) が有意に少ない (A)。特に側枝入口部で ISA は減少し (B)、側枝対側では差は認めない (C)。文献 (68) を改変

(3) マイクロ CT による評価

マイクロ CT 解析で検出された ISA 体積を図 21 に示す。分岐部での ISA 体積は、OCT ガイド群では透視ガイド群に比べ有意に小さく ($1.67 \pm 0.49 \text{mm}^3$ vs. $2.79 \pm 0.76 \text{mm}^3$, $p = 0.0010$, 図 21 左)、特に LCx ostium ($0.74 \pm 0.30 \text{mm}^3$ vs $1.42 \pm 0.71 \text{mm}^3$, $p = 0.0164$) と carina part ($0.47 \pm 0.10 \text{mm}^3$ vs $0.87 \pm 0.10 \text{mm}^3$, $p = 0.0099$, 図 20 右) で顕著である。代表例を図 22 に示す。

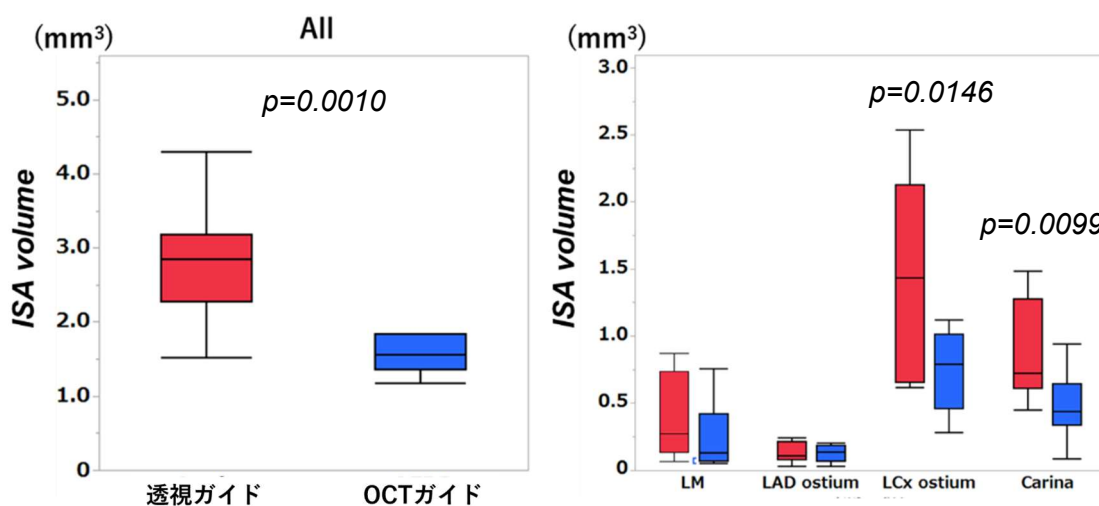


図 21 マイクロ CT による非圧着ストラット領域の体積評価

分岐部全体では透視ガイドに比べて OCT ガイドで非圧着ストラット (ISA) の体積が有意に少ない (図左)。4 つの領域で全体的に OCT ガイドの方で体積が小さいが、特に LCx 入口部と Carina 部分で顕著である (右)。

文献 (68) を改変

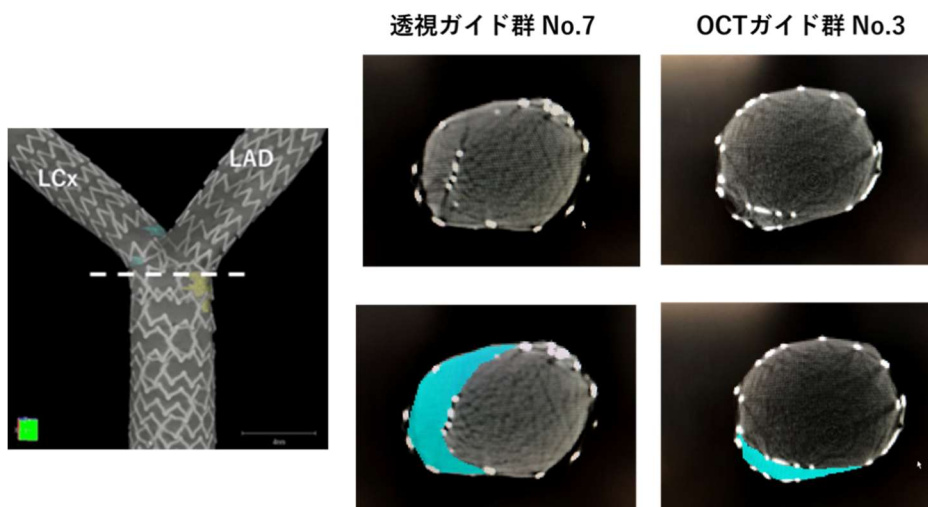


図 22 マイクロ CT による非圧着ストラット領域の体積の違いを示す代表例

点線部分での非圧着ストラット体積（水色）が OCT ガイド群で小さい。2つめに留置されたステント（内側）のストラットが浮いていることがわかる。

予め定義した至適部位の通過に成功した順序と ISA 体積の関係を図 23 に示した。LM-LCx ステント留置後および LM-LAD ステント留置後の両方(図 23 Both optimal)で至適部位での通過を達成することで、ISA の体積は他と比較して減少した。

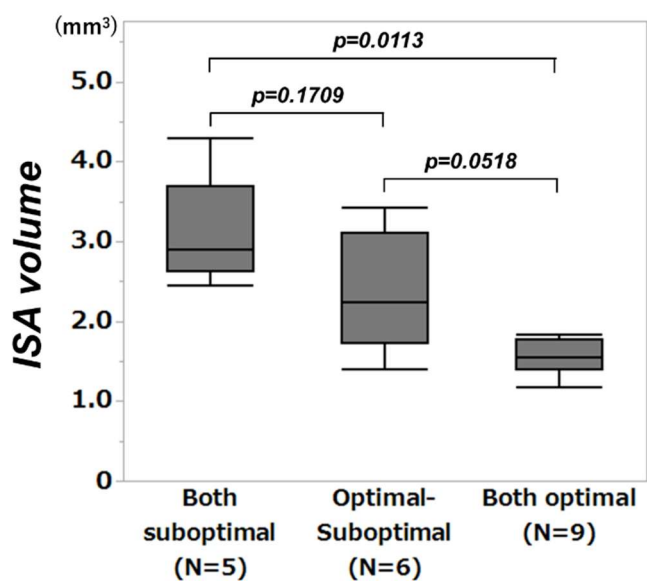


図 23 至適通過位置達成状況と非圧着ストラット (ISA) 領域の体積の関係
2 回とも図 15 に示す至適部位を通過できた Both optimal (N=9) では、2 回とも至適部位を通過していない Both suboptimal (N=5) に比べ、ISA 領域の体積は有意に少なく標準偏差も小さい傾向がみられる。

文献 (68) を改変

最小ステント面積においては、LM、LAD 入口部、LAD、LCx で差はなかったが、LCx 入口部では、OCT ガイド群で透視ガイドに比し、有意に大きかった(図 24)。

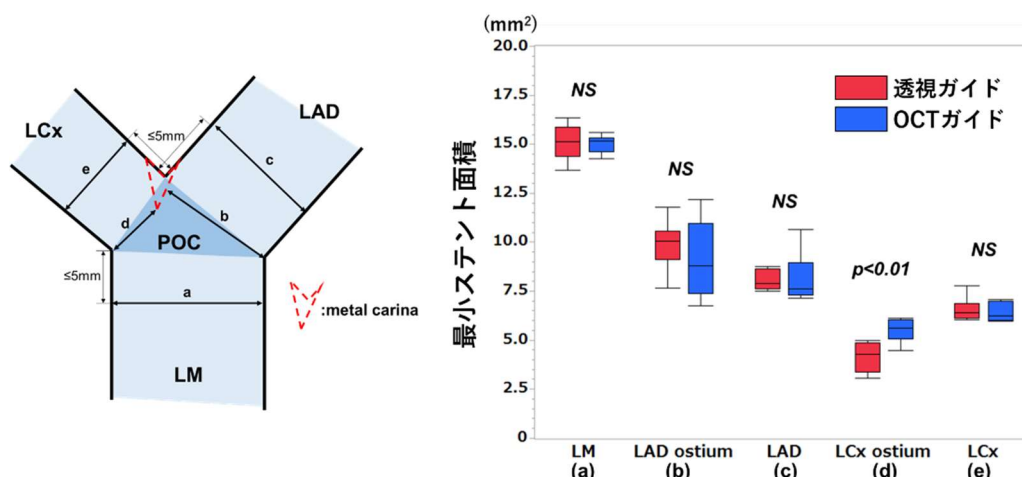


図 24 マイクロ CT による最小ステント面積

右グラフの(a)~(e)は左図の a~e に対応。それぞれの部位における最小ステント面積は(d)LCx 入口部でのみ差があったが、その他の部位では差がなかった。文献 (68)を改変

4.5 考察

本実験では、3D-OCT ガイドによりガイドワイヤー通過位置を確認し、予め定義した至適部位にコントロールすることによって、DK-Culotte 法後の分岐部の ISA 発生率と体積が減少し、LCx 入口部における最小ステント面積が増大することを示した。

LM 分岐部病変の治療方針を比較する無作為化試験が報告されているが、血管内イメージングガイドでの実施は 40~50%、特に OCT/OFDI の利用は 10% 以下である (34)。我々は、血管造影上の遠位部ガイドワイヤー再通過が必ずしも最適ではなく、事前に定義した至適通過位置に OCT ガイドでガイドワイヤー通過位置をコントロールすることで Culotte 法でのステント留置を最適化できる可能性があるかと仮定した。本研究は、Culotte 法によるステント留置時に 3D-OCT ガイド下で最適なガイドワイヤー通過を行うことの重要性を評価することを目的とした前臨床試験である。

4.5.1 DK-Culotte 法の特徴と限界

最近のメタアナリシスでは、2-ステント法のうち、DK-crush 法のみが他の術式 (culotte, crush, T/T and-protrusion) に比べて優れており (41)、複雑な分岐部に対しては 1-ステント法よりも有効であるとされる (36)。しかし、構造的な観点からは、Culotte 法の方が、チューブ状ステント構造を維持しつつ三層構造がなく分岐部を完全にカバーできるため、より「生理的」であると考えられている (70)。Viceconte らは、1-ステント法よりも 2-ステント法で ISA が増加することを示しており (69)、病理学的

検討では、分岐部での ISA がステント関連の臨床イベントに關与していることが示されている (61)。Toth らのベンチテストでは、DK-Culotte 法は、従来の Culotte 法や DK-crush 法よりも分岐部での ISA が少ない点で優れていることを示した (70)。そしてこのような構造的な利点を得るためには、DK アプローチで 1 本目のステントの側枝入口部を十分開くことが重要であるとしている。しかし、臨床においては、分岐部形態に応じた拡張を得るためのステント性能が十分でないことや kissing balloon inflation (KBI) 前の遠位部通過ができないことなど、技術的に制限されることが多い。我々は、DK アプローチでも不最適な位置でのガイドワイヤー通過をきたすリスクがあり、3D-OCT ガイドによって改善できると考えた。

4.5.2 至適ガイドワイヤー通過の重要性

本実験では、3D-OCT により最適なセルへガイドワイヤー通過を確認、必要に応じて修正することで、DK-culotte 法によるステント留置後の分岐部における ISA の発生を減少させることができた。DK アプローチにおいても、Culotte 法を最適化するための画像ガイダンスが重要であると思われる。

OCT/OFDI による 3 次元再構築は、分岐部の形態、側枝入口部を覆うステント形状、ガイドワイヤーの通過位置などの詳細な情報を提供する (52, 71, 72)。OPTIMUM 試験では、1-ステント法において、KBI 前のガイドワイヤーによる至適通過位置選択が、血管造影ガイドに比べ、分岐部の ISA を減少させることを示した (48)。Culotte 法の場合、遠位側への再通過操作は 2 回必要となる。本研究では、2 回とも最適な再通過を成功させることで、ISA の発生率が他と比較して有意に減少することが示せた。

2 回目のステント留置後、メタルカーリーナが存在する場合、至適セルが小さく、abluminal rewiring の可能性が高くなるため、至適セル通過が困難となる。メタルカーリーナの発生率は、血管造影ガイド群では 80% (8/10)、OCT ガイド群では半数 (5/10) であった。メタルカーリーナの形成は abluminal rewiring のリスクと関連し、側枝入口部でのステントによる支持力低下につながる。本実験で、1 回目の試行で abluminal rewiring が確認されたのは 4 例であった。透視ガイド群では血管造影上は遠位通過であったため、小さなバルーンで abluminal cell を拡張させたモデルがあった。透視ガイド群では abluminal rewiring が 2 例、メタルカーリーナ形成のため近位側通過を余儀なくされたものが 7 例であった。一方、OCT ガイド群では、3D-OCT の情報により、2 例で abluminal rewiring を回避することができた。さらに、他の 2 モデルでは、近位側通過や遠位側だが小さなセルから最適な通過位置へ変更することが可能であった。その結果、8 つのモデルで最適なガイドワイヤー通過が達成され、透視ガイド群に比べ、分岐部での ISA 体積が減少した。コンセンサスドキュメントでは、Culotte 法ではメタルカーリーナ形成を防ぐために、1 回目と 2 回目のステント留置後の両方で、血管造影上最も遠位

を選択することを推奨している (38)。しかし、ガイドワイヤー通過位置が最適かどうかは、血管造影だけでは判断しにくい。血管造影上の遠位には至適遠位、distal small、Far distal が含まれ、3D-OCT で評価した最適な通過位置が必ずしも血管造影上の遠位にあるとは限らない。これまでのところ、Culotte 法時の最適なガイドワイヤー通過位置を示す分類はないため、本実験では最適なガイドワイヤー通過位置を新たに定義した。3D-OCT ガイドにより、あらかじめ設定された定義に従って最適な通過が達成されれば、ISA の頻度は減少することを示せた。

4.5.3 3D-OCT ガイドの課題

3D-OCT ガイドにより最適なガイドワイヤー通過ができたとしても、ISA が残存する場合がある。その理由として、ステントのデザインや性能が LM 分岐部に完全に適合していない可能性がある。また、3D-OCT ガイドは ISA を減少させたが、透視時間、手技時間は血管造影ガイド群より長かった。この差は、ガイドワイヤー通過操作の試行回数が多いことに起因する (2.9 vs 2.2, $p=0.0399$) と考えられる。Toth らの報告では、DK-culotte 法の総手技時間は 18.3 分であった (70) が、本実験では 29.3 分であった。これは、OCT の取得 (各症例最小 4 回)、ステント留置と KBI のためにバルーン 3 回拡張を行ったことに起因すると思われる (51)。

ガイドワイヤー通過操作を繰り返し、3D-OCT で通過位置を確認するのは煩雑で時間がかかる。手技時間、透視時間の増加は放射線被ばくの増加にも繋がる。手技を簡略化し、時間を短縮するために、血管造影のみで最適な Culotte 法を実現する新しい専用デバイスの開発に期待がかかる。被ばく線量が増加しないように X 線線量の調整も改善していく必要がある。

4.5.4 本研究の限界

本研究はベンチテストであり、臨床環境を完全に再現するものではない。しかし、我々はこれまでにない新しいベンチシステムで研究を行った。LM 分岐部モデルは、CT で得られた日本人の平均的な形態を使用した。使用したステントは 1 種類のみで、ステントのデザイン、サイズ選択が結果に影響を与える可能性がある。

3D-OCT ガイドによる分岐部 ISA の減少や LCx 入口部でのステント最小面積の増大が臨床アウトカムに与える影響は、本研究では検討できていない。以前の病理学的報告では、分岐部や側枝入口部での ISA 発生率が臨床事象と関連していることが示されている (61)。3D-OCT ガイドの DK-culotte 法が臨床的アウトカムを改善するかどうかについては、さらなる研究が必要であろう。

4.6 小括

Culotte 2-ステント法における至適ガイドワイヤー通過位置を定義した。定義に従って3D-OCTガイドでガイドワイヤー通過位置を修正することにより、Culotte 2-ステント法においても非圧着ストラットの頻度やステント圧着不良部分の容積を減少させることができた。一方、手技時間は延長した。

第5章 左冠動脈主幹部の形態を考慮した ステント選択の重要性

5.1 背景

5.2 目的

5.3 方法

5.3.1 本邦承認ステントシステムを用いて3D-OCTガイドのDK-Culotte法

5.3.2 使用したステントシステム

5.4 結果

5.5 考察

5.6 小括

5.1 背景

第4章では、SYNERGY Megatron ステントシステムを用いて実験を行い、3D-OCTガイドでの分岐部へのステント圧着改善を示した。現在のコンセンサスドキュメントでは、分岐後の遠位側の血管径を考慮してステントサイズ選択を行うことが推奨されている。また、SYNERGY Megatron ステントシステムは本邦未承認のため、現時点では実臨床では使用できない。現在、臨床で使用できるステントシステムで同様の結果が得られるかは不明である。

5.2 目的

本章では現在、本邦で承認されているステントシステムを用いて実験を行い、ステントによる違いがないか検討した。

5.3 方法

5.3.1 本邦承認ステントシステムを用いて 3D-OCT ガイドの DK-Culotte 法

第4章で行った DK-Culotte 法を本邦で承認され日常臨床で使用可能なステントシステムを使用して同様の手順で実験を行った。透視ガイドと 3D-OCT ガイドで各群 10 モデルずつ行い、分岐部領域におけるステント圧着を OCT で解析した。また、第4章で得られた SYNERGY Megatron ステントを用いて行った結果とも比較した。

5.3.2 使用したステントシステム

本実験では、本邦で承認されており、臨床で使用可能な Boston Scientific 社製 SYNERGY ステントシステムを使用した。LAD-LM に SYNERGY 4.0mm、LCx-LM に 3.5mm を留置した。SYNERGY ステントは血管径に合わせて 2.5mm 以下、3.0-3.5mm、4.0mm の 3 種類のデザインが存在する。3.5mm は 2 リンク、8 クラウン構造であり、4.25mm まで拡張できる。4.0mm は 2 リンク、10 クラウン構造で拡張限界は 5.75mm である。本実験で用いたモデルの LAD の内腔径は 3.2mm であり、LAD に低圧で 4.0mm を留置することは可能であるが、LCx の内腔径は 2.5mm であり、4.0mm を実臨床で留置することは困難である。LCx には 3.5mm のデザインのステントを留置することとした。

5.4 結果

LCx 入口部の ISA は透視ガイド $12.6 \pm 4.8\%$ に比べ、3D-OCT ガイドでは $8.2 \pm 3.2\%$ と有意に減少 ($p=0.0270$) した。LCx 対側では有意差を認めないものの、透視ガイドに比し OCT ガイドで ISA は増加傾向が認められた (透視ガイド $2.8 \pm 2.0\%$ vs 3D-OCT ガイド $4.0 \pm 2.6\%$, $p=0.2427$)。その結果、分岐部セグメント全体では、透視ガイドに比べ 3D-OCT ガイドで少ないものの有意差を認めなかった ($15.3 \pm 4.9\%$ vs $12.2 \pm 3.8\%$, $p=0.1262$)。

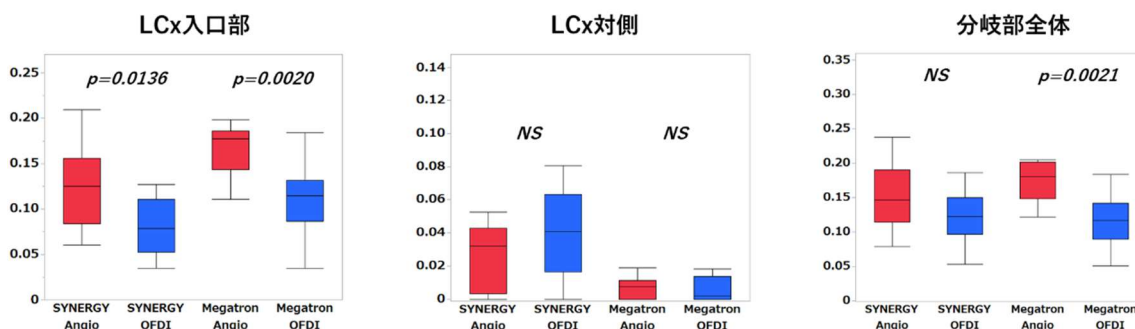


図 24 OCT での非圧着ストラット (ISA) 頻度

LCx 入口部ではステントの種類にかかわらず OCT ガイド (OFDI) の方が透視ガイド (Angio) に比べて有意に ISA が少なかった。LCx 対側では有意差はないが、SYNERGY ではむしろ ISA が増加する傾向が見られる。その結果、分岐部全体では、OCT ガイドによる ISA 低減効果は消失している。

ガイドワイヤー通過がどちらも至適位置で通過できたモデルは、Megatron で 9 モデル、SYNERGY で 13 モデルであった。この 2 群の比較では、図 25 で示すように LCx 入口部では Megatron 群で ISA は多いものの有意差無く (Megatron $10.9 \pm 4.3\%$ vs SYNERGY $8.5 \pm 1.0\%$, $p=0.1399$)、LCx 対側では Megatron $0.5 \pm 0.7\%$ に対して SYNERGY $4.0 \pm 2.3\%$ と有意に多かった ($p=0.0002$)。分岐部全体の 1 フレームあたりに観察された平均ストラット個数は SYNERGY 7.3 ± 0.8 個に対して Megatron で 21.7 ± 2.0 個と有意に多かった ($p<0.0001$)。

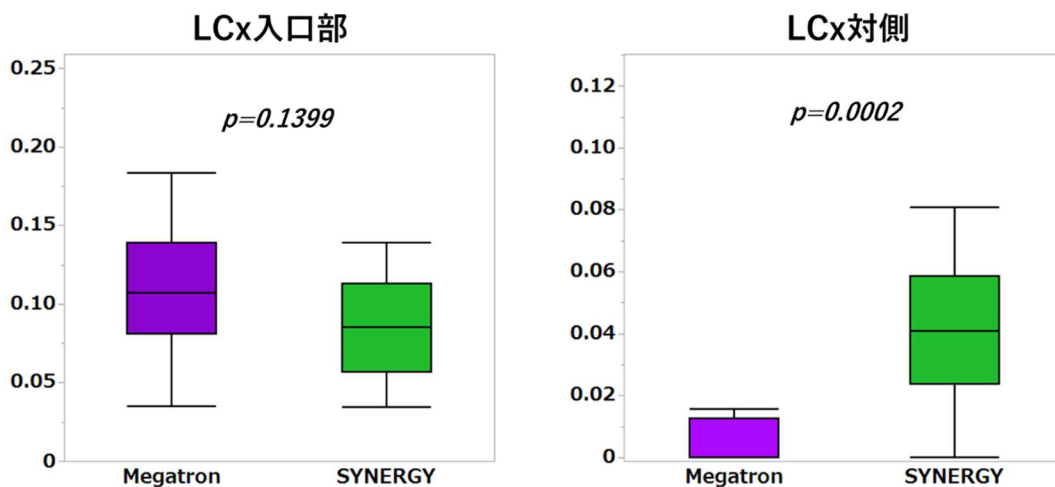


図 25 至適位置通過を確認したモデルのみでの ISA のステント間比較
 至適位置で KBI を行えば、LCx 入口部ではステント間に ISA 頻度に差は無いが、LCx 対側では Megatron に比し SYNERGY で ISA 頻度が多かった。

5.5 考察

3D-OCT ガイドで至適位置にガイドワイヤーを通過させ側枝拡張を行うことによって、ステントのデザインやサイズにかかわらず、側枝入口部の ISA は低減できることが示された。一方、SYNERGY ステントでは入口部対側の ISA は増加する傾向がみられ、分岐部全体としては、3D-OCT ガイドの ISA の減少には差はつかなかった。Meratron ステントとの比較では、入口部は Megatron において残存ストラットが多くなる傾向がみられ、3-link のためにリンクがかかる頻度が高いことや単位断面あたりのストラット個数が多いためと考えられた。一方、入口部対側では、SYNERGY ステントで ISA が増加しており、ステントの拡張限界径が関係しているものと考えられる。つまり、筒状構造のステントにおいて、拡張限界径が十分でない側枝入口部でカーリーナ直前から側枝方向にストラットを拡張した分、対側が引っ張られて血管壁から浮き上がり ISA を生じる可能性が考えられる。したがって、3D-OCT ガイドの優位性を発揮するためには、分岐部の大きさに合わせたステントサイズ選択が重要と考えられた。本実験で用いた LM 分岐部モデルの POC 部分の径は 5.88 x 3.36mm であり、長径方向では SYNERGY ステント 3.5mm、4.0mm の最大拡張径 4.25mm、5.75mm を超えている。特に最初に留置された LCx-LM は 3.5mm であるため、LAD-LM に留置されたステントも十分には広がらなかった可能性がある。臨床において、遠位血管の参照径でサイズ選択するとさらに拡張限界の小さいステントを選択する可能性があり、注意が必要である。一方、大きなサイズのステント選択はエッジの解離やストラット密度が高くなりすぎる可能

性もあり選択しづらい。LM 分岐部においては、遠位血管の径で安全に留置でき、かつ最大拡張径の大きいステントが必要と考えられる。そのような性能をもったステントを 3D-OCT ガイドで至適に留置することによって、更なる治療成績の向上が期待される。

5.6 小括

ステントのデザイン、サイズにかかわらず 3D-OCT ガイドで至適位置にガイドワイヤーを通過させ、側枝拡張を行うことにより、側枝入口部の ISA を低減できることが示された。一方、分岐部全体の ISA 低減には、分岐部に対して最大拡張径が十分あるステントを選択することが重要であることが示唆された。

第6章 総括

6.1 本研究の成果

6.2 本研究のレギュラトリーサイエンスとしての意義

6.3 医学的意義：LM分岐部2-ステント治療の期待と課題

6.4 社会的意義

6.5 今後の展望

6.6 結語

6.1 本研究の成果

本研究で得られた知見は以下のとおりである。

(1) 病態モデルの研究開発

- 日本人の平均的な左主幹部分岐血管の形態を CT データを用いて定量化し、心拍動に伴う動きを模したモデルを開発した。
- 開発した病態モデルを用いた実験から、臨床では、X線透視装置で LM 分岐部を最適方向から観察できないことがガイドワイヤー操作と至適ステント拡張に影響を及ぼしていることが明らかとなった。

(2) 3D-OCT ガイドの有用性を実証（治療に併用するモダリティ）

- DK-Culotte 2-ステント法において、至適ガイドワイヤー通過、側枝入口部の残存ストラットの減少に寄与することを実証した。

(3) LM 分岐部で 2-ステント法を行う際のステントに求められる性能を提案（デバイス）

- 分岐部の非圧着ストラットを抑制させるためには、対側に圧着する拡張性を有するステントデザインとすることが必須であることを示した。

(4) 治療手技

- 病態モデルを活用し、Culotte 法における至適ガイドワイヤー通過位置を定義した。

一方、本研究ではいくつかの限界もある。本研究で得られた知見が遠隔期成績に及ぼす影響については検証できていない。そのため過去の病理学的検討 (61) や血管内イメージングの研究 (73) で遠隔期予後と関連が示されている分岐部や側枝入口部の残存ストラットの頻度や最小ステント面積を代用評価指標とした。本研究ではこれまでになかった運動モデルを開発し実際の手技環境に近づけたが、実臨床に本研究で得られた結果をフィードバックする際にも課題はある。生体ではバルーン拡張やステント留置の際に虚血や不整脈を生じる可能性がある。バルーン拡張時間も臨床で許容できる範囲としたが、個々の患者や病態によって異なる。また、手技は術者の治療経験度合いによっても影響を受ける。本研究では術者を 5 人とし OCT 情報をブラインドしたが、複数回同じモデルで実施するため、学習によるバイアスを完全に排除できない。そして、単一のモデルで検証するため、臨床における病変の多様性への検証は困難である。したがって、患者選択や病変選択の検証は臨床試験に委ねられる。遠隔期予後を改善するか検証するためには無作為化比較試験を行うか膨大なリアルワールドデータを用いて解析する必要があり、今後の課題である。

6.2 本研究のレギュラトリーサイエンスとしての意義

本研究のレギュラトリーサイエンスとしての意義は以下の通りである。

- (1) ヒト LM 分岐血管の形態と心運動を模した実臨床に即した評価試験システムは、岩崎が提唱している[ヒト病態模擬試験システム HuPaSS (Human Pathological Simulator and System)]において、臨床試験が倫理的に実施困難な治療について、手技やデバイスに関わる治療ストラテジの安全性と性能を前臨床で評価する新たな方法論となる。
- (2) 不具合報告における原因の分析と安全対策に活用できる。
- (3) ステントで安全に LM 病変を治療する個別化治療の道を拓く先駆的研究である。
- (4) 新たに開発される LM 用ステントに必要な性能の提言となり得る。

冠動脈ステント治療は 2000 年初頭に薬剤溶出ステントが登場して以来、ステント血栓症などの課題を解決しながら、臨床成績を改善してきた。一般的な病変に対する PCI は 10 年間で、治療後 1 年後心臓死、再血行再建、ステント血栓症は、それぞれ 31%、40%、83% 減少した (74)。この進歩の背景には、SYNTAX スコアの開発や Fractional flow reserve (FFR) を指標にした患者・病変選択、血管内イメージングにより得られた知見のフィードバックや治療ガイドとしての活用による手技の改善、ステントストラットの菲薄化やポリマーの改良によるステントデバイスの進歩、基礎治療としての薬物療法の進歩などがある。冠動脈インターベンション治療が普及した今日においても、LM 分岐部病変は治療が困難で、安全で有効な治療が求められている。本研究では、手技因子の影響とステント性能の影響を心運動するヒト病態を模した試験システムで評価し、治療の適正化への道を拓いた初めての研究である。

これまで新しい技術やデバイスの有効性を検証するため、多くの RCT が実施されてきた。しかし、本研究が対象とした LM 分岐部病変の 2-ステント法については、治療や手技の成熟度が低くリスクや倫理的課題が大きく臨床試験を実施することが難しい課題である (図 26)。本研究で開発した心運動するヒト病態モデルは、臨床経験の蓄積では到達できないリスクの高い LM 分岐部病変に対する 2-ステント治療の最適化に必要な因子の総合的評価に有用である。また、安全に治療を行うために、ステント性能として病変に対して十分な最大拡張径を有するステントプラットフォームが必要であること、治療に併用するモダリティとして 3D-OCT などのイメージングプロトコルの最適化が重要であることを示した (図 27)。治療や手技の成熟度が低くリスクや倫理的課題が大きい段階では、臨床試験は実施できない。ヒト病態を模擬した実験システムと評価法の開発は、より良い治療ストラテジを検討する上で極めて有効であり、未来の治療を進歩させる方法論となると考えられる。

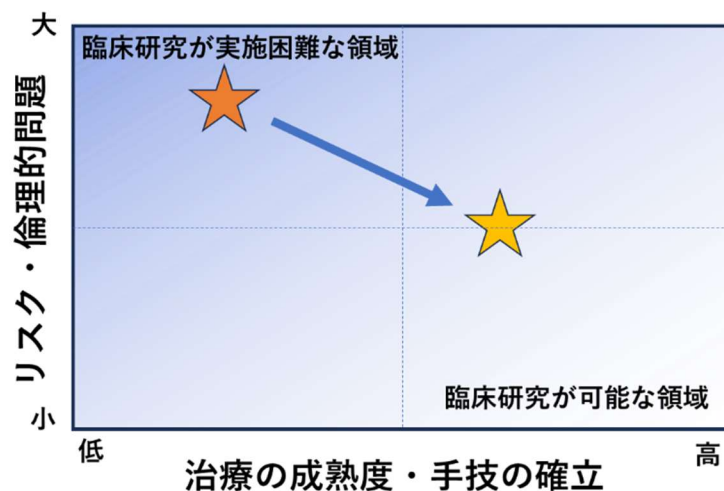


図 26 本研究のレギュラトリーサイエンスとしての意義

治療や手技の成熟度が低くリスクや倫理的課題が大きく臨床試験の実施が困難な領域から、本研究によってより良い治療ストラテジを確立させ、リスク・倫理的問題を小さくし臨床研究が可能な領域へ向かわせた。

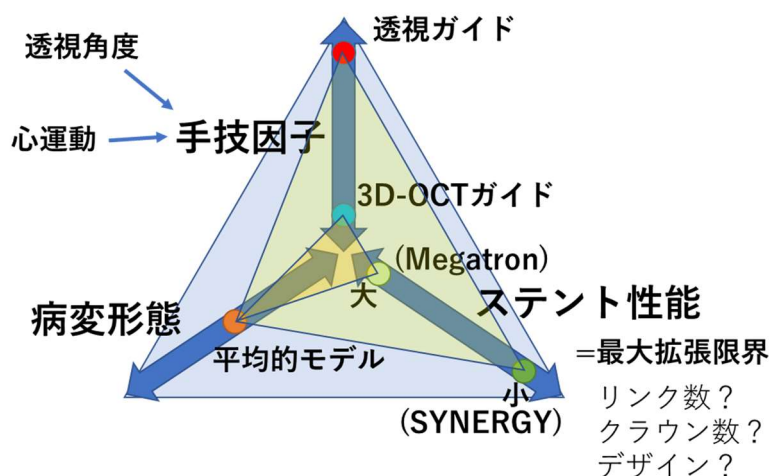


図 27 LM 分岐部病変に対する DK-Culotte 法の最適化に関連する因子

DK-Culotte 2-ステント法の最適化には病変形態、手技因子、ステント性能が関連しており、三角形の面積の大きさが分岐部の非圧着ストラットの頻度や体積を表し、小さいほどイベントリスクが少ないと考えられる。平均的モデルで検討した場合、3D-OCT ガイド、最大拡張限界が大きい性能を有するステントを使うと三角形の大きさが小さくなり、非圧着ストラットが少なくなることを示している。

本研究で用いた Megatron ステントは、血管径の大きな冠動脈用に開発された本邦未承認

デバイスである。岩崎らは、本邦未承認の先進的クラス IV 治療機器を対象とし、非病態動物では評価できず研究開発および実用化の隘路となる安全性と有効性を評価する革新的非臨床試験機器と評価方法を「ヒト病態模擬試験システム HuPaSS (Human Pathological Simulator and System)」と名付け、体内に植え込むクラス IV 治療機器に代表される先進医療技術の有効性・安全性等の非臨床評価における評価科学の学問体系の構築に取り組んでいる。本研究は、これまでにない心運動を模した LM 分岐部病変モデルを開発し、実験を行った。2-ステント法のように手技的要因が結果に影響しやすい手法においては、臨床での治療環境を再現する必要がある。理想的な環境下で得られたベンチテストの結果が、実臨床で再現出来るとは限らず、Culotte 法においてはその要素が大きいと考えられる。したがって、Culotte 法のような手技の有効性を検討するためには、本研究で用いたようなヒト LM 分岐血管の形態と心運動を模した実臨床に即した評価試験システムが有用であり、新治療法の開発や LM 分岐部専用ステント開発のための評価基盤 (HuPaSS) になると考えられる。

本研究に用いた SYNERGY ステントシステムの国内向けの添付文書 (75)には、警告事項に「保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者に対しては、緊急時等を除き、循環器内科医及び心臓外科医らで適用の有無を検討し、患者の背景因子から冠動脈バイパス手術が高リスクと判断され、且つ病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクと判断された場合に限ること」と記載されている。第 1 章で述べたとおり LM 病変に対しての薬物療法は予後不良で冠動脈バイパス術または PCI による血行再建が望まれる。その中で複雑病変のため 1-ステント法による PCI よりも冠動脈バイパス手術が望ましいが、患者背景から冠動脈バイパス手術が高リスクである場合が少なからずあり、冠動脈ステントのオフラベル使用による PCI を余儀なくされる場合がある。また、第 4 章と第 5 章の結果から、LM 分岐部病変の最適な 2-ステント法治療には、最大拡張限界が大きなステントデザインやサイズ選択が重要であることが示された。一方、最大拡張限界が大きなステントは遠位血管や側枝の血管内腔径に対して大きいすぎる傾向があり選択しづらい。また、低圧拡張での留置が必要になる場合がある。いくつかの医療機器のオフラベル使用で達成されるものであり、今後は専用の治療システムの開発が望まれる。本研究で得られた知見は、LM 分岐部病変専用のステント開発に有用と考えられる。また、不具合報告における原因の分析や安全対策にも活用できるであろう。

現在、LM 分岐部病変に対して 2-ステント法を一人の術者が行う機会は少なく、術者が 2-ステントの経験を十分に積むことは難しい。本モデルは、術者のトレーニングにも有用と考えられる。臨床での解析が困難な医療機器評価、新たな術式や方法論の開発、臨床的に遭遇する機会の少ない希少疾患の病態評価には医工学的アプローチが有用であり、本研究で開発した試験システムが今後の循環器治療の発展に活かされることを期待する。

6.3 医学的意義：LM 分岐部 2-ステント治療の期待と課題

非保護 LM 分岐部病変に対する 2-ステント法の実施は、日本循環器学会（2020 年改訂）、米国心臓病学会/米国心臓協会（2020 年改訂）、欧州心臓学会/欧州心臓胸部外科協会（2017 年改訂）による冠動脈疾患に対する血行再建のガイドラインでは、推奨度クラス IIb である。推奨度が IIb となっている背景には、2-ステント法後のステント血栓症や再狭窄の頻度が高いことが上げられる。しかし、DK-Crush 法のように他の手法に比べて成績も良いものもあり、全てにおいて均一ではない。Culotte 法はステントのチューブ状構造を維持しながら三層構造なく分岐部を完全にカバーできるため、より生理的と考えられているが、これまで Culotte 法の優位性は示されていない。本研究では 3D-OCT ガイドでより至適な DK-Culotte 法でのステント留置が行えることを実験的に示した。本研究で示した至適ガイドワイヤー通過位置の定義に従って行う 3D-OCT ガイド下 DK-Culotte 法が DK-Crush 法よりも臨床成績を改善できるか期待がかかる。

現在、2-ステント法を行うと抗血小板薬 2 剤併用療法を長期に継続することが推奨されているが、出血リスクも増加するため出血リスクの高い患者には問題となる。より生理的とされる DK-Culotte 法が確立できれば、この点も解決できる可能性がある。

一方、OCT ガイドは透視ガイドに比し、透視時間の延長や使用造影剤量の増加が危惧される。OCT 撮像には血管内腔から血球を除去する必要があり、撮像時のフラッシュに造影剤が使用されるのが一般的であるため、撮像回数に応じて造影剤使用量が増加する。OPINION 試験では IVUS ガイドに比べて約 30ml 増加していた (46)。造影剤量低減を目的に、造影剤の代わりに低分子デキストラン冠動脈内注入することにより、OCT 撮像での造影剤使用量を低減させる試みが為されている (76)。低分子デキストランの冠動脈内への急速注入はオフラベル使用であるが、腎機能が低下した患者においても腎機能を悪化させることなく OCT ガイドで PCI ができると示されている (77, 78)。

6.4 社会的意義

より安全に 2-ステント法をおこなうことができれば、これまで PCI で治療できなかった複雑病変に対して治療できるようになると考えられる。虚血性心疾患患者は高齢者が多く外科治療が負担になる患者もいる。長期の抗血小板薬 2 剤併用による出血リスク増大もなく、より低侵襲で治療が受けられるようになれば、患者負担の軽減と QOL 向上につながる。日本人の死因として第 2 位を占める心疾患の約 30%が虚血性心疾患であることを踏まえると社会的意義は大きいと考えられる。

6.5 今後の展望

複雑な形態の LM 分岐部病変に対して 3D-OCT ガイド下 DK-Culotte 法が 1-ステント法よりも優れた臨床成績を示せるか、EBC MAIN 試験や DK-CRUSH V 試験のような無作為比較試験による検討が必要である。本研究では、日本人の平均的形態の LM 分岐部病変に対して、適切なステント選択を行い 3D-OCT ガイド下で DK-Culotte 法を行えば、最適なステント拡張が得られることを示したが、すべての LM 分岐部病変患者に適合できるわけではない（図 28）。残された患者・病変形態の選択については、十分な 3D-OCT ガイド下 DK-Culotte 法の実施症例があれば、リアルワールドデータを解析することにより検証できるかもしれない。現在、LM 治療を対象とした国内多施設共同レジストリー研究として、「虚血性心臓病の血行再建戦略-左主幹部病変 Revascularization strategy for coronary artery disease- left main trunk (RELIANCE - LMT)」試験(UMIN000050045)が進行中である。

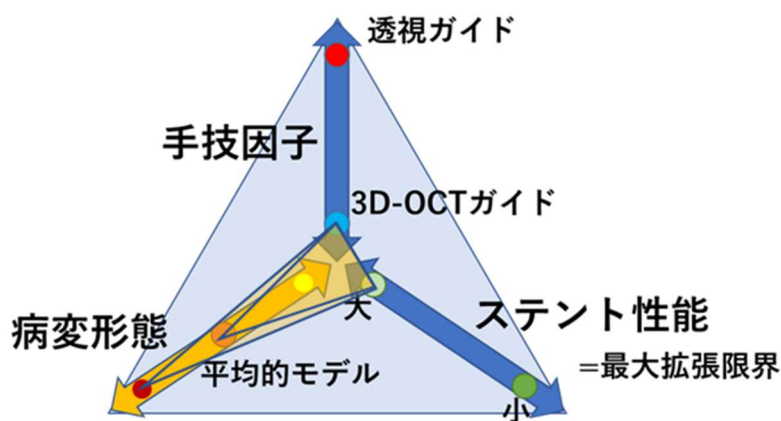


図 28 今後の研究展望

本研究では至適 DK-Culotte 2-ステント法を最適化に関わる因子のうち、病変形態を平均的モデルで固定し、手技因子やステント性能について検討を行った。今後はどのような病変形態が最適化に影響を与えるかについて調査する。

我々は、DEFINITION 基準を満たす LM 分岐部病変の患者の CT データを用いて、非臨床で検証する研究を計画している。すなわち、患者の CT データから 3D モデルを作製し、3D-OCT ガイド下で DK-Culotte 法を行い、OCT や μ CT を用いてステント拡張を評価する。その調査によって適切なステント選択の基準を調べ、臨床試験に組み込める形態学的特徴を調査する予定である。個々の患者の CT データからモデルを作製し、本研究で確立した 3D-OCT ガイドの方法で模擬治療を実施したデータを取得し、Pre-Clinical Randomized Trial という概念を提案していく。したがって、本研究はステントで安全に LM 病変を治療する個別化治療の道を拓く先駆的研究である。

6.6 結語

LM 分岐部病変を模した試験システムを開発した。LM 分岐部病変に対して、最適なステント選択及び OCT ガイドで事前に定めた手順に従って 2-ステント法を実施することにより治療成績の向上が期待できる。

参考文献

1. James TN. Anatomy of the Coronary Arteries in Health and Disease. *Circulation*. 1965;32(6):1020-33.
2. Austen W, Edwards J, Frye R, Gensini G, Gott V, Griffith L, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4):5-40.
3. Dodge JT, Jr., Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*. 1992;86(1):232-46.
4. Bergelson BA, Tommaso CL. Left main coronary artery disease: Assessment, diagnosis, and therapy. *American Heart Journal*. 1995;129(2):350-9.
5. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, Van Den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*. 1981;63(2):285-99.
6. Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ, St. Vrain JA, Segal J, Aguirre FV, et al. Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(2):308-16.
7. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary. *Circulation*. 2011;124(23):2574-609.
8. Collet C, Capodanno D, Onuma Y, Banning A, Stone GW, Taggart DP, et al. Left main coronary artery disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(6):321-31.
9. Chikwe J, Kim M, Goldstone AB, Fallahi A, Athanasiou T. Current diagnosis and management of left main coronary disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010;38(4):420-8.
10. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(25):2379-93.
11. Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJ, Schuurbijs JC, van der Wal AC, van der Steen AF, et al. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(8):401-7.
12. Oviedo C, Maehara A, Mintz GS, Araki H, Choi S-Y, Tsujita K, et al. Intravascular Ultrasound

- Classification of Plaque Distribution in Left Main Coronary Artery Bifurcations. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(2):105-12.
13. El-Menyar AA, Al Suwaidi J, Holmes DR, Jr. Left main coronary artery stenosis: state-of-the-art. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32(3):103-93.
 14. HERRICK JB. CLINICAL FEATURES OF SUDDEN OBSTRUCTION OF THE CORONARY ARTERIES. *Journal of the American Medical Association*. 1912;LIX(23):2015-22.
 15. Almodarra SS, Gale CP, Baxter PD, Fleming SJ, Brogan RA, Ludman PF, et al. Comparative Outcomes After Unprotected Left Main Stem Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(7):717-30.
 16. Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, Lee KL, McNeer JF, Rosati RA. The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation*. 1978;57(5):947-52.
 17. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg*. 1968;5(4):334-9.
 18. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70.
 19. 安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン(2018年改訂版), (2018).
 20. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1(8058):263.
 21. O'Keefe JH, Jr., Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol*. 1989;64(3):144-7.
 22. 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(12):701-6.
 23. Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, Bayet G, Simeoni J-B, Roquebert P-O, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(6):1543-50.
 24. Park S-J, Kim Y-H, Lee B-K, Lee S-W, Lee CW, Hong M-K, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(3):351-6.
 25. Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, Hoye A, Degertekin M, Saia F, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003;92(3):327-9.
 26. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, O'Gara PT, Smith PK, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass

- grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2021.
27. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
 28. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
 29. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381(9867):639-50.
 30. Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Polad J, Tsuchida K, et al. Distal Left Main Coronary Disease Is a Major Predictor of Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Intervention in the Drug-Eluting Stent Era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8):1530-7.
 31. Baim DS, Mauri L, Cutlip DC. Drug-Eluting Stenting for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):878-81.
 32. Ohya M, Kadota K, Toyofuku M, Morimoto T, Higami H, Fuku Y, et al. Long-Term Outcomes After Stent Implantation for Left Main Coronary Artery (from the Multicenter Assessing Optimal Percutaneous Coronary Intervention for Left Main Coronary Artery Stenting Registry). *Am J Cardiol*. 2017;119(3):355-64.
 33. Albiero R, Burzotta F, Lassen JF, Lefèvre T, Banning AP, Chatzizisis YS, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions, part I: implanting the first stent in the provisional pathway. The 16th expert consensus document of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2022;18:e362-e376.
 34. Hildick-Smith D, Egred M, Banning A, Brunel P, Ferenc M, Hovasse T, et al. The European bifurcation club Left Main Coronary Stent study: a randomized comparison of stepwise provisional vs. systematic dual stenting strategies (EBC MAIN). *European Heart Journal*. 2021;42(37):3829-3839.
 35. Murasato Y, Kinoshita Y, Shite J, Hikichi Y, Nam C-W, Koo B-K. Difference in basic concept of coronary bifurcation intervention between Korea and Japan. Insight from questionnaire in experts of Korean and Japanese bifurcation clubs. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*. 2022;37(1):89-100.
 36. Zhang J-J, Ye F, Xu K, Kan J, Tao L, Santoso T, et al. Multicentre, randomized comparison of

- two-stent and provisional stenting techniques in patients with complex coronary bifurcation lesions: the DEFINITION II trial. *European Heart Journal*. 2020;41(27):2523-36.
37. Chevalier B, Glatt B, Royer T, Guyon P. Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the "culotte" technique. *Am J Cardiol*. 1998;82(8):943-9.
 38. Burzotta F, Lassen JF, Louvard Y, Lefèvre T, Banning AP, Daremont O, et al. European Bifurcation Club white paper on stenting techniques for patients with bifurcated coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(5):1067-1079.
 39. 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(2):145-51.
 40. Chen SL, Zhang JJ, Ye F, Chen YD, Patel T, Kawajiri K, et al. Study comparing the double kissing (DK) crush with classical crush for the treatment of coronary bifurcation lesions: the DKCRUSH-1 Bifurcation Study with drug-eluting stents. *European Journal of Clinical Investigation*. 2008;38(6):361-71.
 41. Di Gioia G, Sonck J, Ferenc M, Chen SL, Colaiori I, Gallinoro E, et al. Clinical Outcomes Following Coronary Bifurcation PCI Techniques: A Systematic Review and Network Meta-Analysis Comprising 5,711 Patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(12):1432-44.
 42. Vescovo GM, Chiabrando JG, Zivelonghi C, Romeo FJ, Lombardi M, Del Buono MG, et al. Comparison of Different Stenting Techniques in Left Main Bifurcation Disease: Evidence From a Network Meta-Analysis. *J Invasive Cardiol*. 2022;34(4):E334-e42.
 43. Lassen JF, Albiero R, Johnson TW, Burzotta F, Lefèvre T, Iles TL, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions, part II: implanting two stents. The 16th expert consensus document of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2022;18:457-470.
 44. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
 45. Ye Y, Yang M, Zhang S, Zeng Y. Percutaneous coronary intervention in left main coronary artery disease with or without intravascular ultrasound: A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0179756.
 46. Kubo T, Shinke T, Okamura T, Hibi K, Nakazawa G, Morino Y, et al. Optical frequency domain imaging vs. intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): one-year angiographic and clinical results. *Eur Heart J*. 2017;38(42):3139-47.
 47. Amabile N, Rangé G, Souteyrand G, Godin M, Boussaada MM, Meneveau N, et al. Optical coherence tomography to guide percutaneous coronary intervention of the left main coronary artery: the LEMON study. *EuroIntervention*. 2021;17(2):e124-e31.
 48. Onuma Y, Kogame N, Sotomi Y, Miyazaki Y, Asano T, Takahashi K, et al. A Randomized Trial

- Evaluating Online 3-Dimensional Optical Frequency Domain Imaging-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Bifurcation Lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(12):e009183.
49. Okamura T, Nagoshi R, Fujimura T, Murasato Y, Yamawaki M, Ono S, et al. Impact of guidewire recrossing point into stent jailed side branch for optimal kissing balloon dilatation: core lab 3D optical coherence tomography analysis. *EuroIntervention.* 2018;13(15):e1785-e93.
 50. De Silva K, Li Kam Wa ME, Wells T, Mozid A, Ladwiniec A, Hynes BG, et al. The everolimus eluting Synergy Megatron™ drug - eluting stent platform: Early outcomes from the European Synergy Megatron™ Implanters' Registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2023;102(7):1222-8.
 51. Hikichi Y, Umezu M, Node K, Iwasaki K. Reduction in incomplete stent apposition area caused by jailed struts after single stenting at left main bifurcation lesions: micro-CT analysis using a three-dimensional elastic bifurcated coronary artery model. *Cardiovasc Interv Ther.* 2017;32(1):12-7.
 52. Okamura T, Yamada J, Nao T, Suetomi T, Maeda T, Shiraishi K, et al. Three-dimensional optical coherence tomography assessment of coronary wire re-crossing position during bifurcation stenting. *EuroIntervention.* 2011;7(7):886-7.
 53. Farooq V, Okamura T, Onuma Y, Gogas BD, Serruys PW. Unravelling the complexities of the coronary bifurcation: is this raising a few eyebrows? *EuroIntervention.* 2012;7(10):1133-41.
 54. Nishimura T, Okamura T, Fujimura T, Miyazaki Y, Takenaka H, Akase H, et al. Feasibility, reproducibility and characteristics of coronary bifurcation type assessment by three-dimensional optical coherence tomography. *PLOS ONE.* 2022;17(2):e0263246.
 55. Nakamura T, Okamura T, Fujimura T, Yamada J, Nao T, Tateishi H, et al. Serial changes in the three-dimensional aspect of the side-branch ostium jailed by a drug-eluting stent assessed by optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(6):797-806.
 56. Fujino Y, Attizzani GF, Tahara S, Naganuma T, Takagi K, Yabushita H, et al. Difference in vascular response between sirolimus-eluting- and everolimus-eluting stents in ostial left circumflex artery after unprotected left main as observed by optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2017;230:284-92.
 57. Burzotta F, Lassen JF, Lefèvre T, Banning AP, Chatzizisis YS, Johnson TW, et al. Percutaneous Coronary Intervention For Bifurcation Coronary Lesions. The 15th Consensus Document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention.* 2021;16:1307-1317.
 58. Tateishi H, Okamura T, Yamada J, Nao T, Maeda T, Oda T, et al. Sequel of jailed side branch. *Circulation journal.* 2014;78(3):772-4.
 59. Nagoshi R, Okamura T, Murasato Y, Fujimura T, Yamawaki M, Ono S, et al. Feasibility and usefulness of three-dimensional optical coherence tomography guidance for optimal side

- branch treatment in coronary bifurcation stenting. *Int J Cardiol.* 2018;250:270-4.
60. Fujimura T, Okamura T, Tateishi H, Nakamura T, Yamada J, Oda T, et al. Serial changes in the side-branch ostial area after main-vessel stenting with kissing balloon inflation for coronary bifurcation lesions, assessed by 3D optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(10):1117-25.
 61. Mori H, Torii S, Harari E, Jinnouchi H, Brauman R, Smith S, et al. Pathological mechanisms of left main stent failure. *Int J Cardiol.* 2018;263:9-16.
 62. Alegria-Barrero E, Foin N, Chan PH, Lindsay AC, Di Mario C. Choosing the right cell: guidance with three-dimensional optical coherence tomography of bifurcational stenting. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(5):443.
 63. Miyazaki Y, Muramatsu T, Asano T, Katagiri Y, Sotomi Y, Nakatani S, et al. On-line three-dimensional OFDI guided PCI vs. angiography guided in bifurcation lesions: design and rationale of the randomized OPTIMUM trial. *EuroIntervention.* 2021;16:1333-1341.
 64. Fujimura T, Okamura T, Furuya K, Miyazaki Y, Takenaka H, Tateishi H, et al. Comparison of diagnostic performance in assessing the rewiring position into a jailed side branch between online 3D reconstruction systems version 1.1 and 1.2 derived from optical frequency domain imaging. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020;35(4):336-342.
 65. Tu S, Jing J, Holm NR, Onsea K, Zhang T, Adriaenssens T, et al. In vivo assessment of bifurcation optimal viewing angles and bifurcation angles by three-dimensional (3D) quantitative coronary angiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2012;28(7):1617-25.
 66. Green NE, Chen SY, Hansgen AR, Messenger JC, Groves BM, Carroll JD. Angiographic views used for percutaneous coronary interventions: a three-dimensional analysis of physician-determined vs. computer-generated views. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64(4):451-9.
 67. 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(8):907-15.
 68. Viceconte N, Tyczynski P, Ferrante G, Foin N, Chan PH, Barrero EA, et al. Immediate results of bifurcational stenting assessed with optical coherence tomography. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81(3):519-28.
 68. Okamura T, Iwasaki K, Lu H, Zhu X, Fujimura T, Kitaba N, et al. 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;13(1):13511.
 69. Toth GG, Sasi V, Franco D, Prassl AJ, Di Serafino L, Ng JCK, et al. Double-kissing culotte technique for coronary bifurcation stenting. *EuroIntervention.* 2020;16(9):e724-e33.
 70. Farooq V, Serruys PW, Heo JH, Gogas BD, Okamura T, Gomez-Lara J, et al. New insights

- into the coronary artery bifurcation hypothesis-generating concepts utilizing 3-dimensional optical frequency domain imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(8):921-31.
71. Onuma Y, Katagiri Y, Burzotta F, Holm NR, Amabile N, Okamura T, et al. Joint consensus on the use of OCT in coronary bifurcation lesions by the European and Japanese bifurcation clubs. *EuroIntervention.* 2019;14(15):e1568-e77.
 72. Kang SJ, Ahn JM, Song H, Kim WJ, Lee JY, Park DW, et al. Comprehensive intravascular ultrasound assessment of stent area and its impact on restenosis and adverse cardiac events in 403 patients with unprotected left main disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(6):562-9.
 73. Asano T, Ono M, Dai Z, Saito A, Kanie T, Takaoka Y, et al. Temporal trends in clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a systematic review of 66,327 patients from 25 all-comers trials. *EuroIntervention.* 2022;17(16):1318-29.
 74. シナジーステントシステム添付文書. シナジーステントシステム添付文書.
 75. Ozaki Y, Kitabata H, Tsujioka H, Hosokawa S, Kashiwagi M, Ishibashi K, et al. Comparison of Contrast Media and Low-Molecular-Weight Dextran for Frequency-Domain Optical Coherence Tomography. *Circulation Journal.* 2012;76(4):922-7.
 76. Kurogi K, Ishii M, Sakamoto K, Komaki S, Kusaka H, Yamamoto N, et al. Optical Coherence Tomography-Guided Percutaneous Coronary Intervention With Low-Molecular-Weight Dextran — Effect on Renal Function —. *Circulation Journal.* 2020;84(6):917-25.
 77. Kurogi K, Ishii M, Sakamoto K, Kusaka H, Yamamoto N, Takashio S, et al. Minimum-Contrast Percutaneous Coronary Intervention Guided by Optical Coherence Tomography Using Low-Molecular Weight Dextran. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(10):1270-2.

謝辞

本研究を通じ、ご指導ならびにご支援頂いた多くの先生方、そして、遙々私の勤務地である山口県宇部市まで実験に来て頂いた学生のみなさまに心より感謝申し上げます。

私は、2010年にオランダ留学から帰国し、その後、OCTを用いた冠動脈分岐部病変治療の臨床研究を行ってまいりました。しかしながら、臨床研究だけではどうしても解明できない疑問もあり、先輩の挽地裕先生や指導教員である岩崎先生に背中を押していただき、2020年に一念発起し共同大学院に入学いたしました。あいにく入学年度にCOVID-19のパンデミックに遭遇し、楽しみにしていた久しぶりの学生生活を謳歌することは出来ませんでした。皆様のご指導、ご支援のおかげで何とか博士論文をまとめることが出来ました。本論文の主査である早稲田大学理工学術院教授 岩崎清隆先生には、コロナ禍でTWInsに通うことが困難な状況で、研究が進むよう研究計画の立案や進行にご配慮いただき大変感謝いたしております。本当に有り難うございました。副査である早稲田大学 宮田俊男教授、有賀淳客員教授、南部恭二郎非常勤講師、総合研究機構 医療レギュラトリーサイエンス研究所 顧問 笠貫宏先生にはご多忙な中、多大なるご指導とご助言を賜り、深く感謝申し上げます。また、専攻委員の先方におきましては、研究指導、予備審査会、公聴会において多くのご助言やご質問を頂き、心より感謝申し上げます。私の研究に興味を持って下さり大変光栄に思っております。

共同研究者である早稲田大学理工学術院 修士課程、岩崎研究室のステント班の皆さんには、モデルの作製、実験の遂行、結果の解析など研究全般において大変お世話になりました。皆さんと一緒に山口大学のカテ室でステント留置実験を行い、また楽しく食事をしたことは良い思い出です。学生さんたちの研究に対するモチベーションの高さに敬服いたしました。そして診療で忙しい中のせっかくの休日にもかかわらず、私のステント留置実験を手伝ってくれた山口大学医学部器官病態内科学講座の藤村達大先生、宮崎要介先生、松山哲也先生、中田祐樹先生に感謝申し上げます。

同期生のみなさまにおきましては、コロナウイルス感染症の世界的拡大を踏まえて、一度も、皆で顔を合わせることができなかったことが非常に残念には思いますが、何かの機会にお会いできることを楽しみにしております。

最後に、うちには大学生が4人いる（子供3人大学生と私）と言いながらも応援してくれた妻に心より感謝したいと思います。

この研究を新たな出発点として、循環器分野の将来に少しでも貢献できるよう、さらに精進して参りたいと存じます。

2023年12月
早稲田大学共同大学院
共同先端生命医科学専攻
岡村 誉之

研究業績

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) Optimal jailed side branch rewiring guided by 3-dimensional optical frequency domain imaging reduced incomplete stent apposition after double-kissing culotte stenting: insights from a novel bench test., Scientific Reports, 2023;13:13511, Okamura T, 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、岡村 誉之、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、岡村 誉之
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、岡村 誉之、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;13(12):e009183. 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, Okamura T
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;13(15):e1785-e93. Okamura T, 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;10(8):907-15. Okamura T, Onuma Y, Yamada J, Iqbal J, Tateishi H, Nao T, Oda T, Maeda T, Nakamura T, Miura T, Yano M, Serruys PW.
発表	8) Three-dimensional optical coherence tomography assessment of coronary wire re-crossing position during bifurcation stenting. EuroIntervention. 2011;7(7):886-7. Okamura T, Yamada J, Nao T, Suetomi T, Maeda T, Shiraishi K, Miura T, Matsuzaki M.