

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

矢部敬之より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 548 号

学位申請者 : 矢 部 敬 之

学位審査論文 : Same or different drug-eluting stent re-implantation for drug-eluting stent restenosis: An assessment including second-generation drug-eluting stents

(薬剤溶出性ステント再狭窄に対する同一もしくは異なった薬剤溶出性ステント再留置 : 第二世代薬剤溶出性ステントを含めた検討)

著 者 : Takayuki Yabe, Mikihiro Toda, Rine Nakanishi, Daiga Saito, Ippei Watanabe, Ryo Okubo, Hideo Amano, Takanori Ikeda

公 表 誌 : Journal of Interventional Cardiology 29 (3) : 311-318, 2016

論文内容の要旨 :

現在、狭心症に対する経皮的冠動脈形成術は主に薬剤溶出性ステント(Drug-eluting stent : 以後 DES)の時代でありベアメタルステント(Bare metal stent : 以後 BMS)よりステント内再狭窄(In-stent stenosis : 以後 ISR)や標的病変再血行再建術(Target lesion revascularization: 以後 TLR)を有意に減らし治療の幅がさらに広がっている。しかし少なからず DES の再狭窄(DES-ISR)は存在しておりその治療成績は BMS-ISR より不良であることが知られている。近年、本邦でも ISR の再治療として薬剤コーティングバルーン(Drug-coated balloon : 以後 DCB)の使用が承認され使用可能となっている。DCB は ISR に対してステントを 2 重に留置することを防ぎステント血栓症の発症も抑えられると考えられてきたが、最近の randomized clinical trials の結果からは DES-ISR に対する DES 再留置と DCB 使用の治療成績には有意差がなくステント血栓症発症率も有意差は認められていないのが現状である。このことから DES-ISR の治療戦略は未だ確約されたものではなく議論され続けている。一方で現在の DES は第一世代 DES が終焉し第二世代 DES の時代である。現在までに DES-ISR にステント再留置を施行する際に同一もしくは異なった第二世代 DES を留置すべきかを議論した長期成績の報告はないため今回我々は第二世代 DES を含めた長期成績の検討を行った。2006 年 1 月から 2013 年 5 月に当院で DES-ISR に DES を再留置した連続 80 症例 89 病変を対象とし、そのうち同一の DES を留置した

24 症例 25 病変 (Homo-stent group) と異なった DES を留置した 56 症例 64 病変 (Hetero-stent group) の 2 群に群分けし比較検討した (観察期間: 45.1 ± 21.2 ヶ月)。評価項目は患者背景、病変背景、手技背景、定量的冠動脈造影 (Quantitative coronary angiography: 以後 QCA)、そして心血管死、標的血管再血行再建 (Target vessel revascularization: 以後 TVR)、非致死的心筋梗塞を含めた主要心血管イベント (Major adverse cardiac event: 以後 MACE) とステント血栓症とした。さらに DES-ISR に対して同一の第二世代 DES を留置した群 (12 症例 12 病変) と異なった第二世代 DES を留置した群 (36 症例 40 病変) でサブ解析を施行した。患者背景に 2 群間に有意差は認めなかった。病変背景では第二世代 DES の ISR は Homo-stent group が 48.0%、Hetero-stent group が 26.6% と有意差なく ($P=0.053$)、その他再狭窄パターンや病変枝数、冠動脈石灰化の有無や慢性完全閉塞病変に 2 群間に有意差はなかった。手技背景において第二世代 DES 使用率は Homo-stent group で 48.0%、Hetero-stent group で 62.5% であり有意差は認めなかった ($P=0.212$)。QCA データでは術前、術後、遠隔期の最小血管径や狭窄率に有意差はなく、遠隔期の再狭窄率は Homo-stent group で 27.7%、Hetero-stent group で 13.2% と有意差は認めなかった ($P=0.154$) が、遠隔期内腔損失 (Late lumen loss) は Hetero-stent group で有意に良好であった ($0.38 \pm 0.74\text{mm}$ vs. $0.86 \pm 1.03\text{mm}$, $P=0.036$)。ステント血栓症は観察期間中に発症なく 1 年、2 年の TVR 発生率は Homo-stent group で有意に多く認めた (1 年: 28.0% vs. 9.3%, $P=0.025$; 2 年: 32.0% vs. 10.9%, $P=0.017$) が、70 ヶ月観察期間内の Kaplan-Meier 法における MACE 発生に有意差は認めなかった (Log rank $P=0.165$)。DES-ISR に対して第二世代 DES のみを用いて治療したサブグループにおけるサブ解析では 30 か月観察内の Kaplan-Meier 法における MACE 発生は Homo-stent group で有意に高く (Log rank $P=0.036$)、Late lumen loss も有意差は認めないものの Hetero-stent group で良好な傾向を認めていた ($0.35 \pm 0.75\text{mm}$ vs. $0.65 \pm 1.37\text{mm}$, $P=0.452$)。

DES-ISR の原因としてはステント拡張不十分や過拡張、ステントフラクチャー、血管壁への不十分圧着といったメカニカルな要因とポリマーの破壊や薬剤抵抗性といった薬剤特有の因子が考えられている。薬剤特有の因子が ISR の原因と考えるならば再治療に対しては同一の DES よりも異なった DES を留置することにより新生内膜が抑制され再狭窄を防げる可能性があり、本研究においても薬剤の変更によって新生内膜抑制のための代替機構が生じ、遠隔期の Late lumen loss が有意に抑えられたと考えられる。同様の多くの研究は主に第一世代 DES を再留置した検討であり臨床成績に統計学的有意差は示されていない。本研究では DES-ISR 全症例の 60% に第二世代 DES を用いて再治療を施行していた。第二世代 DES はステントのプラットフォームやポリマー、薬剤の改良を得て炎症性変化や慢性過敏反応、内皮機能障害の減少をもたらし、第一世代 DES より臨床成績を良好にさせた。その結果、本研究において我々は DES-ISR に対して異なった DES 再留置は Late lumen loss や TVR が同一の DES 再留置より有意に良好な結果が得られ、さらにサブ解析において世代の違う DES、さらに異なった第二世代 DES 再留置が同一のステント再留置よりも長期の MACE 発生率を有意に抑えると報告した。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 548 号	氏 名	矢 部 敬 之
学位審査担当者	主 査	渡 邊 善 則
	副 査	中 村 正 人
	副 査	東 丸 貴 信
	副 査	本 村 昇
	副 査	諸 井 雅 男

学位審査論文の審査結果の要旨 :

本論文は、DES-ISR連続80症例89病変を対象とし、同一のDESを留置した24症例25病変(Homo-stent group)と異なったDESを留置した56症例64病変(Hetero-stent group)の2群に分け、患者背景、病変背景、手技背景、定量的冠動脈造影(QCA)、そして心血管死、標的血管再血行再建(TVR)、非致死的心筋梗塞を含めた主要心血管イベント(MACE)とステント血栓症を評価項目として比較検討している(観察期間:45.1±21.2ヶ月)。また、同一の第二世代DESを留置した群(12症例12病変)と異なった第二世代DESを留置した群(36症例40病変)における臨床成績についてもサブ解析を行っている。

病変背景と手技背景、術前、術後、遠隔期の最小血管径や狭窄率、遠隔期の再狭窄率いずれも両群間に有意差は認めなかったが、遠隔期内腔損失(Late lumen loss)はHetero-stent groupで有意に良好であった(P=0.036)。ステント血栓症は観察期間中に発症なく、TVR発生率はHomo-stent groupで有意に多く認めた(1年:P=0.025;2年:P=0.017)が、70ヶ月観察期間内のKaplan-Meier法におけるMACE発生に有意差は認めなかった(Log rank P=0.165)。第二世代DESのみを用いて治療したサブグループにおける解析では、30か月観察内のKaplan-Meier法におけるMACE発生はHomo-stent groupで有意に高く(Log rank P=0.036)、Late lumen lossは有意差は認めないもののHetero-stent groupで良好な傾向を認めた(0.35±0.75mm vs. 0.65±1.37mm, P=0.452)。この結果、DES-ISRに対する異なったDES再留置は、Late lumen lossやTVRが同一のDES再留置より有意に良好な結果が得られ、世代の違うDES、さらに異なった第二世代DES再留置が、同一のステント再留置よりも長期のMACE発生率を有意に抑えると結論付けている。

平成28年8月22日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。第二世代DESのみの検討はされたのか、ISRのパターンによる検討はされたのか、ISRの時期が早期と晩期では異なるのか、再治療の方法に違いは無かったのか、MACEの原因がISR以外の病変であった可能性が無いのか等の質問が、主および副査から投げかけられた。申請者は、全ての質問事項に対し適切かつ論理的に返答した。

以上より、DES-ISRに対し、世代の違うDES、異なった第二世代DES再留置が、同一のステント再留置よりも長期のMACE発生率を有意に抑えることを証明した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を修了した。