

# 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

荒木 正より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2684 号

学位申請者 : 荒<sup>あら</sup>木<sup>き</sup>正<sup>ただし</sup>

学位審査論文: Characterization of in-stent neointimal tissue components following drug-eluting stent implantation according to the phase of restenosis using a 40-MHz intravascular ultrasound imaging system

(冠動脈薬物溶出性ステント留置後のステント内新生動脈硬化を 40MHz 血管内超音波により観察し再狭窄の時期によって認められた特徴について)

著 者 : Tadashi Araki, Masato Nakamura, Kaoru Sugi

公 表 誌 : Journal of Cardiology 64(6):423-429, 2014

論文内容の要旨 :

【背景と目的】

薬物溶出性ステント (Drug eluting stent; DES) の登場によりステント再狭窄 (in-stent restenosis; ISR) は減少の一途を辿っているが、過去の報告の多くは観察期間が 1 年以内であることが多く、長期の成績に関してはいまだ不確かである。DES 留置後の ISR にはステントの薬理的な要素、機械的な要素、手技要素などが関連しているとされており、DES 留置後 1 年を超えて再狭窄を生じる“late catch-up 現象”が臨床において問題となっているが、その時期や機序については十分に研究されていない。我々は詳細に組織性状を評価できるカラーコード血管内超音波 (Intravascular Ultrasound; 以下 IVUS) の一種である iMAP-IVUS (ポストンサイエンティフィック社製) を用いて、再狭窄を生じた病変はその時期により、どのような組織性状に違いがあるかを調べた。

【方法】

2009 年 7 月～2013 年 9 月までの間にステント再狭窄のために経皮的冠動脈形成術を施行した狭心症患者 53 人のうち、再々狭窄 6 人、ステントフラクチャー 4 人、ステント血栓症 2 人、最小径バルーン拡張においても IVUS 不通過例 2 人、無症候性で再

狭窄確認造影において病変を認めた1人、IVUSの画像不鮮明例1人の16人を除外した37人の患者、37病変を研究の対象とした。患者を1年未満で再狭窄を来した早期再狭窄群 (E-ISR群) と1年を超えて再狭窄を来した遅発再狭窄群 (L-ISR群) に分別した。iMAP-IVUSではプラークの組織性状をfibrotic (線維性)、lipidic (脂質)、necrotic (壊死性)、calcified (石灰化) の4つに分類可能であり、再狭窄を生じた病変の面積、体積、割合、病変長をそれぞれ算出した。

#### 【結果】

E-ISR群は18例、L-ISR群は19例であり、E-ISR群の平均観察期間は $8.0 \pm 2.2$ ヵ月間、L-ISR群の平均観察期間は $40.4 \pm 23.9$ ヵ月間であった。ほとんどの患者背景に両群間で差はなかったが、eGFR値のみE-ISR群においてL-ISR群より大きな値であった。再狭窄を生じたステントの種類はE-ISR群と比較しL-ISR群で有意差をもってCypher挿入後の患者が多かったが、他のステントに関して有意差はなかった。血管内超音波施行前に前拡張を必要とした症例がE-ISR群で22.2%、L-ISR群で52.6%であった ( $P=0.11$ )。冠動脈造影所見ではL-ISR群の方が、TIMI0ならびに完全閉塞の所見を多く認めた。さらに、L-ISR群の方がE-ISR群と比較してlipidic (脂質) ならびにnecrotic (壊死性) の割合が多かった ( $5.77 \pm 1.81\%$  vs.  $4.51 \pm 1.71\%$ ,  $p < 0.05$  and  $12.20 \pm 2.97\%$  vs.  $8.61 \pm 2.33\%$ ,  $p < 0.001$ , respectively)。また、L-ISR群においては留置後の期間とnecrotic (壊死性) の割合との間に正の相関を示した ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.05$ )。

#### 【結論】

DES留置後の再狭窄部位における組織性状は再狭窄時期により違いを認めた。過去の病理報告ではDES留置後の再狭窄例では慢性期に”neoatherosclerosis”というステント留置後の病変に新生動脈硬化を生じることが知られており、本研究でもこれらの現象をIVUSで認識しているものと推測された。DES留置後の再狭窄症例では観察期間が長くなるとともに病変部位の動脈硬化が不安定化していることは、今後DES再狭窄の機序を理解する一助に成りえると思われた。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

|  |     |         |
|--|-----|---------|
| 学位番号乙第 2684 号  | 氏 名 | 荒 木 正   |
| 学位審査担当者  | 主 査 | 池 田 隆 徳 |
|  | 副 査 | 渡 邊 善 則 |
|  | 副 査 | 東 丸 貴 信 |
|  | 副 査 | 杉 山 篤   |
|  | 副 査 | 尾 崎 重 之 |
| <p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>狭心症患者の心血管インターベンション治療において、薬剤溶出性ステントが登場したことでステント留置後の再狭窄は減少している。しかし、第2世代の薬剤溶出性ステントが主流となった現在においても、早期あるいは遅発期にステント再狭窄が生じることがある。血管内の組織性状とステント再狭窄との関連性が、近年になって議論されるようになった。本研究で申請者は、冠動脈内の組織性状をカラーコード化して評価できる血管内超音波（iMAP-IVUS）を用いて、ステント再狭窄を生じた狭心症患者において、発症時期により冠動脈プラークの組織性状に違いがあるかを評価した。ステント留置後1年未満に再狭窄を来した早期再狭窄群と1年を超えて再狭窄を来した遅発期再狭窄群の2群に分別し、iMAP-IVUSを用いてプラーク性状をfibrotic（線維性）、lipidic（脂質性）、necrotic（壊死性）、calcified（石灰化性）の4つに分類して評価したところ、遅発期再狭窄群の方が早期再狭窄群よりも脂質性と壊死性の割合が有意に多いことが示された。さらに、遅発期再狭窄群においては留置後の期間と壊死性との間で正の相関関係が示された。以上のことから、留置後の再狭窄部位における組織性状は再狭窄時期、すなわち早期と遅発期で異なることが明らかとなった。</p> <p>平成27年5月25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。質問として、早期群と遅発期群の間での血液データや使用薬剤の違い、基礎疾患としての糖尿病の関与、腎機能の結果への影響、スタチンによるコントロール状態の差、sirolimus-eluting stent 使用例の結果への影響、sirolimus-eluting stent 使用例を除いた場合での結果の普遍性、iMAP-IVUSとは異なる方法（VH-IVUSあるいはOCTなど）を用いた場合の結果の変化、早期と遅発期を1年で区切ったことの妥当性などが、主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切かつ論理的に返答した。以上のことから、冠動脈薬物溶出性ステント留置後のステント内新生動脈硬化を血管内超音波により観察し、再狭窄の時期によって組織性状が異なると結論づけた本研究の意義は大きく、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。</p> |     |         |