

令和元年6月5日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09473

研究課題名(和文) 新世代冠動脈デバイスの血管機能に及ぼす効果及びその臨床における意義についての研究

研究課題名(英文) The effect of new generation drug-eluting stent on coronary vasomotion

研究代表者

圓谷 隆治 (Tsuburaya, Ryuji)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：30599882

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究開始にあたり、当院の倫理委員会より非無作為の観察研究での条件付き承認となった。これにより当施設でステント留置後も胸痛がありアセチルコリン負荷試験を行った症例を対象に、後ろ向きに血管反応を解析し、ポリマー吸収性ステント(BP-DES)と非吸収性のステント(DP-DES)での比較を解析を行った。OCTの検討において、留置後の冠動脈過収縮反応に関与しているVasa vasorumの変化量は、BP-DES群はDP-DES群に比較して有意に大きかった。内腔や血管径を含む形態学的指標は2群で同等であった。また前向き無作為割り付け試験について審議を重ね2018年に承認され、現在患者登録中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

第四世代薬剤溶出性ステントはポリマーが残存するEESと比較しDES留置後の冠動脈過収縮反応が軽減されうるかを検討することにより、臨床的に問題となっているステント留置後の胸痛の抑制につながり、ひいてはカルシウム拮抗薬の追加などが不要となり医療費の削減にもつながる可能性があり、その意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：Although I applied for this research proposal to the ethics committee of our hospital, the ethics committee gave suggestion to start non-randomized observational research. Based on the suggestion, we retrospectively analyzed the vascular response and compared the polymer-absorbable drug-eluting stent (BP-DES) with the non-absorbable drug-eluting stent (DP-DES) for patients who underwent stent deployment in our institution and subsequent coronary spasm provocation testing with acetylcholine after 6-12 months. In the study using OCT, the BP-DES group had a significantly smaller change in Vasa vasorum after placement compared with the DP-DES group. Interestingly, the morphological characters, including lumen and vessel diameter, were similar in the two groups. In addition, we discussed the protocol about the prospective randomized trial, the ethics committee gave us approval in 2018. We have just started patient registration.

研究分野：循環器

キーワード：薬剤溶出性ステント 冠動脈過収縮反応 Rho-kinase Vasa vasorum ポリマー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、虚血性心疾患に対する冠動脈インターベンション(Percutaneous coronary intervention, PCI)が普及している。ステント治療はバルーンのみでの拡張よりも慢性期の再狭窄を減らしたが、約2割は依然として再狭窄を起こし、また急性冠閉塞も1割程度に合併した。急性冠閉塞に対してはアスピリンに加えチクロピジンを併用することにより劇的に改善し、今日では副作用のより少ない後継の抗血小板薬が用いられている。2000年代に入り、薬剤溶出性ステント(Drug-eluting Stent, DES)が登場し、再狭窄率も減少させることができた(Morice MC, et al. *NEJM* 2002)。しかしながらDESの留置後も胸痛症状が改善されない例や、新たに胸痛が出現する症例の存在が判明し(Maekawa K, et al. *Circulation* 2006)、PCI後も約2-4割の症例に胸痛が残存することが報告されている(Crea F, Shimokawa H, et al. *EHJ* 2019)。第二世代となったDESについても、遅発性血栓症の問題はほぼクリアできたが、やはりPCI後も胸痛が残存する症例は同程度であることが報告されており(Serruys PW, *Lancet* 2015)。OngらはDES留置後の冠動脈過収縮反応は、DES留置症例の約5割に認められると報告している(Ong P, et al. *Clin Res Cardiol* 2014)。我々はDES留置後の冠動脈収縮反応の詳細な病態を解明するため、ブタモデルで第一世代DESであるSirolimus-eluting stent (SES)がベアメタルステントと比較し、冠動脈ステント留置部位のセロトニンに対する過収縮反応が増強され、またその病態に炎症やRho-kinaseの活性化が関わっていることを報告した(Shioto T, Shimokawa H, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009)。また同様に狭心症患者にSESを留置し、慢性期にアセチルコリン冠注に対する冠動脈収縮反応が増強されることも報告した(Aizawa K, Shimokawa H, et al. *Circ J* 2012)。この過収縮反応が惹起される一因としてポリマーによる炎症が考えられ、留置後9か月で生体に完全に吸収される第3世代BiolimusA9-eluting stent (BES)留置群はSES留置群と比較して、冠動脈過収縮が軽減されることからポリマーが深く関与していることを証明した(Nishimiya K, et al. *Circ J* 2015)。さらに光干渉断層装置を用いた冠動脈の栄養血管であるVasa vasorumのヒト生体内画像化手法を開発し、BESでは第二世代Everolimus-eluting stent (EES)に比較して、Vasa vasorum増生が少ないことを報告した(Nishimiya K, et al. *Circ J* 2014, 2015)。さらに第二世代であるEESを留置した症例に対して長時間作用型カルシウム拮抗薬ニフェジピンの長期投与が抗炎症作用を介してEES留置後の血管機能異常を改善させることを多施設前向き無作為割り付け臨床研究で証明した(Tsuburaya R, et al. *Eur Heart J* 2016)。以上から、ステント留置による血管機能異常を引き起こさにくいステントが期待され、2015年より本邦において市販開始となった3か月で生体に吸収されるポリマーを血管壁側にのみ塗布した第四世代DESがその期待に応える可能性がありうる。

### 2. 研究の目的

ポリマーが残存するEESと比較し、第四世代薬剤溶出性ステントはDES留置後の冠動脈過収縮反応が軽減されうるかを検討することにより、臨床的に問題となっているステント留置後の胸痛の抑制につながり、ひいてはカルシウム拮抗薬の追加などが不要となり医療費の削減にもつながる可能性があり、その意義は大きいと考える。

### 3. 研究の方法

#### (1)後ろ向き研究

2013年4月から2018年12月まで東北大学病院で心臓カテーテル検査を受けた患者の内、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)施行前と6-12ヶ月の慢性期フォローアップカテーテル検査時の2回、冠攣縮誘発試験と光干渉断層イメージング(OCT)を施行された患者12名を、生体吸収ポリマー群6名(BP-DES; Sirolimus-eluting BP-stents/Everolimus-eluting BP-stents)と恒久ポリマー群6名(DP-DES; Everolimus-eluting DP-stents/ZES Zotarolimus-eluting DP-stents)に分けて検討した。評価項目は、冠攣縮反応の程度に関する血管造影評価(QCA)とOCTで観察されたVasa vasorumの定量的評価とした。

#### (2)前向き研究

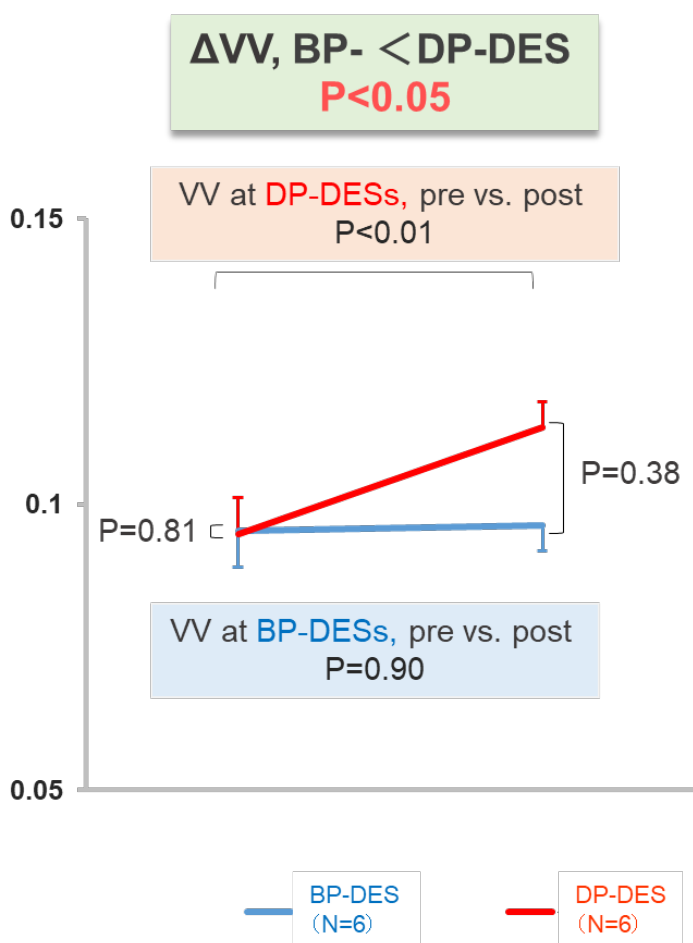
2019年2月以降東北大学病院に入院した安定狭心症患者のうち虚血が証明された冠動脈器質狭窄を認めた症を前向きに登録し、生体吸収ポリマーDESと恒久ポリマーDESを無作為に留置する。留置前と慢性期フォローアップカテーテル検査時の2点でアセチルコリンを用いた冠攣縮誘発試験とOCTを施行する。評価項目は、アセチルコリンに対する冠攣縮反応の程度に関する血管造影評価(Quantitative coronary angiogram, QCA)とOCTで観察されたVasa vasorumの定量的評価とする。

### 4. 研究成果

#### (1)

OCT を用いた検討において、DP-DES はステント留置後の Vasa vasorum は留置前と比較し優位に増加していたが、BP-DES は留置前後で増加は見られなかった。また、BP-DES 群は留置後の Vasa vasorum の変化量が、DP-DES 群に比較して有意に小さかった (図)。興味深いことに、内腔や血管径を含む形態学的指標は 2 群で同等であった。我々はこれまでに Vasa vasorum の増生が冠動脈外膜側より炎症を引き起こし冠動脈過収縮反応に寄与していることを、動物モデルやヒトで証明してきた。今回の検討から、BP-DES は留置後の過収縮反応を抑制する可能性があり、現在症例を追加し、アセチルコリンに対する冠攣縮反応の程度を QCA で評価している。

図3. ステントエッジ遠位部の Vasa vasorum [mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>]



(2)

当施設倫理委員会より非無作為化の観察研究での承認を頂いたが、後ろ向き観察研究結果などをもとに、前向き非無作為化試験の申請を行い受理されまで 2 年を要した。現在、患者を前向き登録中である。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件) 全て査読あり

1. Amamizu Hirokazu, Matsumoto Yasuharu, Morosawa Susumu, Ohyama Kazuma, Uzuka Hironori, Hirano Michinori, Nishimiya Kensuke, Gokon Yusuke, Watanabe-Asaka Tomomi, Hayashi Moyuru, Miyata Satoshi, Kamei Takashi, Kawai Yoshiko, Shimokawa Hiroaki. Cardiac Lymphatic Dysfunction Causes Drug-Eluting Stent Induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs In Vivo. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2019; 39:741-753.
2. Nishimiya Kensuke, Matsumoto Yasuharu, Wang Hongxin, Piao Zhonglie, Ohyama Kazuma,

Uzuka Hironori, Hao Kiyotaka, Tsuburaya Ryuji, Takahashi Jun, Ito Kenta, Shimokawa Hiroaki. Absence of Adventitial Vasa Vasorum Formation at the Coronary Segment with Myocardial Bridge -. An Optical Coherence Tomography Study. International Journal of Cardiology 2018;250:275-77.

3. Ohyama Kazuma, Matsumoto Yasuharu, Takanami Kentaro, Ota Hideki, Nishimiya Kensuke, Sugisawa Jun, Tsuchiya Satoshi, Amamizu Hirokazu, Uzuka Hironori, Suda Akira, Shindo Tomohiko, Kikuchi Yoku, Hao Kiyotaka, Tsuburaya Ryuji, Takahashi Jun, Miyata Satoshi, Sakata Yasuhiko, Takase Kei, Shimokawa Hiroaki. Coronary Adventitial and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients With Vasospastic Angina. Journal of American College of Cardiology 2018;71:414-25.
4. Ohyama Kazuma, Matsumoto Yasuharu, Amamizu Hirokazu, Uzuka Hironori, Nishimiya Kensuke, Morosawa Susumu, Hirano Michinori, Watabe Hiroshi, Funaki Yoshihito, Miyata Satoshi, Takahashi Jun, Ito Kenta, Shimokawa Hiroaki. Association of Coronary Perivascular Adipose Tissue Inflammation and Drug-Eluting Stent Induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs: 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging Study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2017;37:1757-64.
5. Uzuka Hironori, Matsumoto Yasuharu, Nishimiya Kensuke, Ohyama Kazuma, Suzuki Hideaki, Amamizu Hirokazu, Morosawa Susumu, Hirano Michinori, Shindo Tomohiko, Kikuchi Yoku, Hao Kiyotaka, Shioto Takashi, Ito Kenta, Takahashi Jun, Fukuda Koji, Miyata Satoshi, Funaki Yoshihito, Ishibashi Ueda Hatsue, Yasuda Satoshi, Shimokawa Hiroaki. Renal Denervation Suppresses Coronary Hyperconstricting Responses After Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs In Vivo Through the Kidney-Brain-Heart Axis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2017;37:1869-80.
6. Tsuburaya Ryuji, Takahashi Jun, Nakamura Akihiro, Nozaki Eiji, Sugi Masafumi, Yamamoto Yoshito, Hiramoto Tetsuya, Horiguchi Satoru, Inoue Kanichi, Goto Toshikazu, Kato Atsushi, Shinozaki Tsuyoshi, Ishida Eiko, Miyata Satoshi, Yasuda Satoshi, Shimokawa Hiroaki; NOVEL Investigators. Beneficial effects of long-acting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: The NOVEL study. Eur Heart J 2016; 37:2713-21
7. Nishimiya Kensuke, Matsumoto Yasuharu, Uzuka Hironori, Ogata Tsuyoshi, Hirano Michinori, Shindo Tomohiko, Hasebe Yuhi, Tsuburaya Ryuji, Shioto Takashi, Takahashi Jun, Ito Kenta, Shimokawa Hiroaki. Beneficial Effects of Novel Bioabsorbable Polymer Coating on Enhanced Coronary Vasoconstricting Responses after Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs in Vivo. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions 2016;9:281-91.

〔学会発表〕(計 1 件)

圓谷隆治 薬剤溶出性ステント留置後の冠攣縮と長時間作用型ニフェジピンを用いた血管保護戦略 NOVEL 試験からの知見。 日本循環器学会学術集会 2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：下川 宏明

ローマ字氏名：Shimokawa Hiroaki

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：00235681

研究分担者氏名：高橋 潤

ローマ字氏名：Takahashi Jun

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学病院

職名：講師

研究者番号（8桁）：00375081

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：松本 泰治

ローマ字氏名：Matsumoto Yasuharu

研究協力者氏名：羽尾 清貴

ローマ字氏名：Hao Kiyotaka

研究協力者氏名：西宮 健介

ローマ字氏名：Nishimiya Kensuke

研究協力者氏名：宇塚 裕紀

ローマ字氏名：Uzuka Hironori

研究協力者氏名：大山 宗馬

ローマ字氏名：Ohyama Kazuma

研究協力者氏名：天水 宏和

ローマ字氏名：Amamizu Hirokazu

研究協力者氏名：土屋 聡

ローマ字氏名：Tuchiya Satoshi

研究協力者氏名：菊地 翼

ローマ字氏名：Kikuchi Yoku

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。