

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500536

研究課題名(和文)透析患者における薬剤溶出ステントの効果・再狭窄の原因及びその予知マーカーの検討

研究課題名(英文) Mechanism and prediction of restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with hemodialysis

研究代表者

園田 信成 (SONODA, Shinjo)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：90299610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：血管内超音波ガイドにて経皮的冠動脈ステント留置術を行った連続423症例中血液透析症例は25例で、計15例が対象となった。第1世代薬剤溶出性ステント群(D1)が7例、第2世代薬剤溶出性ステント群(D2)が8例で、慢性期ステント内再狭窄は各1例に認めた。慢性期新生内膜増殖は同等で、線維性成分が主体であった(D1:54%, D2:55%)。ステント周囲プラークはD1で9%増加し、D2で2%減少し、増加した組織は脂質が主体であった。以上より、透析患者に対する治療成績はD1とD2で同等であったが、慢性期の血管反応はD1に比べて、D2で良好である可能性が示唆された。炎症マーカーは今後症例を増やし検討を行う。

研究成果の概要(英文)：We examined 423 consecutive patients to treat with drug-eluting stents (DES) with intravascular ultrasound (IVUS) guidance. Serial IVUS analysis was performed after stenting and at 8 months follow-up in hemodialysis patients (N=15, 1st Generation DES, D1=7, 2nd Generation DES, D2=8). Tissue characterization of neointima and plaque outside stent struts were performed using integrated backscatter IVUS. In-stent restenosis occurred in each 1 patient. Neointima was mainly composed of fibrous tissue in each group (D1: 54%, D2:55%). Plaque outside stent struts increased in D1 (9%, mainly lipidic tissue), decreased in D2 (2%) at follow-up. Inflammation markers (CRP and PTX-3) were high at baseline, but did not associate with in-stent restenosis in both groups.

In conclusion, both DES showed similar outcome in restenosis. However, D2 showed favorable effects on plaque outside stent struts without positive vessel remodeling.

研究分野：人間医工学

科研費の分科・細目：医用生体工学、生体材料学

キーワード：血液透析 冠動脈治療 イメージング 炎症マーカー 再狭窄

1. 研究開始当初の背景

薬剤溶出ステント (DES) の登場により、経皮的冠動脈形成術 (PCI) 治療のアキレス腱であった再狭窄の頻度は減少した。しかし、透析患者においては依然ステント再狭窄の頻度は高く、遅発性ステント血栓症の頻度も多いことが報告され、第一世代 DES の有用性は十分ではない。DES 再狭窄の原因は、ステント拡張不良、ステントエッジ部位の損傷、ステントフラクチャー、薬剤抵抗性などがあるが、その他の要因としてステント周囲に存在している既存のプラーク内の炎症や DES の構成要素であるポリマーによるアレルギー反応が誘引となっている可能性があり、ポリマーの生体内における長期安全性が重要と考えられている。この考えを支持する所見として、ステント留置直後と慢性期においてステント周囲のプラーク量や組織性状の変化を第一世代 DES とベアメタルステントとを比較した研究結果が報告され、それによると第一世代 DES ではベアメタルステントと比較してステント周囲のプラーク量が増加し、その組織分画は脂質成分の割合が有意に増加していることが報告されている。ここで我々は、透析患者において第一世代 DES の治療予後が悪い理由として、ステント周囲の既存プラークと DES のポリマーによる強い炎症が関与して再狭窄が多くなるのではないかと考えた。

現在本邦では、第一世代と称される Cypher ステントと Taxus ステント、第二世代と称される ENDEAVOR ステントと Xience V ステントが使用可能であるが、薬物・ステント・ポリマーの組み合わせは各々の DES で異なっており、残存するステントとポリマーの材質に関しては第一世代 DES に比べて第二世代 DES では生体適合性が非常に高いのが特徴であり、炎症やアレルギーが少ないことが期待されている。ここで、次に我々は「透析患者においてステント留置後の慢性期の血管反応及び再狭窄は第一世代 DES と比べて、第二世代 DES でより良好ではないか」と考えた。

また透析患者では、治療前から C 反応性蛋白 (高感度 CRP) 等の血管炎症マーカーが高値のことが多く、DES 留置後の予後予測因子であることが報告されている。しかし、DES 留置後の血管炎症マーカーの変化や、ステント周囲のプラークや新生内膜組織性状の変化との関連性は不明である。これらを踏まえて、我々は「透析患者では、DES 留置時から慢性期までの血管炎症マーカーの推移とステント周囲のプラーク・新生内膜組織性状の変化には関連があるのではないかと考えた。

生体内においてステント周囲のプラークや新生内膜組織性状を正確に捉える検査方法には血管内超音波法 (IVUS) と光干渉断層法 (OCT) がある。IVUS によるプラーク組織性状診断装置 (IB-IVUS) は経皮的冠動脈形成術後やフォローアップの冠動脈造影

時に施行でき、冠動脈内プラーク量やその組織性状の変化を詳細に観察できる。OCT は近赤外線を用いた画像診断装置であり、IVUS に比べて約 10 倍 (10 μ m) の高画像分解能を有しているため、プラークや新生内膜の組織性状をより詳細に観察することが可能である。これまでに DES 留置後のステント周囲プラークや新生内膜組織性状を IB-IVUS や OCT を用いて観察した研究結果が報告されているが、透析患者における報告は無く、DES の効果や再狭窄・ステント血栓症の原因について詳細は不明である。

2. 研究の目的

透析患者を対象に第一世代 DES (Cypher ステント)、第二世代 DES (Xience V ステント) を留置し、留置時及び慢性期の冠動脈造影検査からの再狭窄の評価を行う。同時に、ステント周囲のプラーク性状の変化と慢性期における新生内膜増殖の程度や組織性状を IB-IVUS、OCT を用いて検討する。さらに血管炎症マーカーとして高感度 CRP、Pentraxin-3 (PTX-3) を留置前後・慢性期にて計測し、それらの変化と組織との関連性について評価する。

3. 研究の方法

冠動脈疾患 (狭心症、不安定狭心症) の診断にて PCI を予定している透析症例のうち、DES 留置を行う症例を Cypher ステント群 (DES-1) と Xience V ステント群 (DES-2) の 2 群に無作為に分類して、それぞれ IVUS ガイド下に治療を行う。待機症例で抗血小板剤の認容性を確認できており、外科手術予定のない 3.5mm 以下の血管径をもつ症例が対象となる。バイパスグラフト病変、ステント再狭窄病変は除外とする。

定量的冠動脈造影評価 (血管内腔径、狭窄度) に加えて IVUS を用いてステント部の血管面積、プラーク面積、ステント面積を計測し、また同時に IB-IVUS 装置を用いてプラークの組織性状評価を行う。ステント植え込み直後においてステント留置部のステントストラット周囲にあるプラーク (ステントと血管外膜の間に挟まれた部分) の組織性状を判定し、そのプラーク量が最も多い部位で解析を行う。

慢性期 (8-12 ヶ月後) にも冠動脈造影と IVUS により同様の定量解析を行い、新生内膜増殖とステント周囲のプラークの変化を比較解析する。また IB-IVUS を用いて、ステント周囲のプラーク組織性状を同様に解析し、その連続性変化について評価する。また同時に OCT を行い、透析患者における DES 留置後の新生内膜の組織性状について検討する。

主要評価項目

ステント周囲プラーク面積の変化率 (IVUS): [ステント周囲プラーク面積の変化

率 = (慢性期のステント周囲プラーク面積 - ステント留置時のステント周囲プラーク面積) / ステント留置時のステント周囲プラーク面積 × 100]

Integrated backscatter (IB) IVUS により測定するステント周囲プラーク組織の変化

OCT により得られたステント留置後の新生内膜の組織性状の解析

血液炎症マーカー (CRP、PTX-3) の変化率とステント周囲プラーク面積の変化率、ステント周囲プラークの組織性状、OCT の新生内膜組織性状パターンとの相関

副次的評価項目

PCI 施行部位の最小血管径 (MLD)、% stenosis の変化量と変化率 (QCA)

主要心事故 (心臓死、Q 波あるいは非 Q 波心筋梗塞、経皮的冠動脈形成術あるいは CABG の施行と定義) の発生率

4. 研究成果

虚血性冠動脈疾患の診断にて血管内超音波 (IVUS) ガイド下に経皮的冠動脈ステント留置術を行った連続 423 症例中、血液透析 (HD) 症例は 25 例であり、非心臓死 3 例、フォローアップ CAG が施行出来なかった 1 例、高度石灰化による画像不良症例 6 例の計 10 例が除外され、最終的に 15 例が解析対象となった。

第 1 世代薬剤溶出性ステント (DES-1) が 7 例、第 2 世代薬剤溶出性ステント (DES-2) が 8 例に留置され、慢性期においてステント内再狭窄が DES-1 で 1 例、DES-2 で 1 例に認められステント再狭窄率には差が無かった (14% vs. 13%, P=NS)。その他の心臓死や心筋梗塞、CABG の発生は無かった。ステント植え込み後は、11 例全例で IVUS 解析が可能であったが、フォローアップ時は 1 例でステント内再狭窄のため IVUS が通過せず、10 例での評価となった。また、光干渉断層法 (OCT) は 4 例でのみ解析可能であった (ステント再狭窄の 2 例では OCT 解析出来ず)。

定量冠動脈造影の結果、PCI 前の狭窄度は DES-1、DES-2 で各々 68%、75% で、治療後に 5%、2% となり、フォローアップ時は 29%、14% であった (いずれも P=NS)。CRP、PTX-3 の値は DES-1、DES-2 で術前有意差はなく、フォローアップ時にも有意な変化は認めなかった。

IVUS 解析の結果、フォローアップ時の新生内膜増殖は、DES-1、DES-2 で各々、 $2.7 \pm 1.9 \text{ mm}^2$ 、 $2.0 \pm 1.5 \text{ mm}^2$ で同等であり、両群ともに組織性状は線維性成分が主体であった (DES-1: 54%、DES-2: 55%、P=NS)。ステント周囲プラークは DES-1 で 9% 増加し、DES-2 で 2% 減少しており、DES-1 で増加した組織性状は脂質成分が主体であった。

OCT による新生内膜組織性状は両群とも homogeneous high-signal band が主体であっ

た。

本研究の結果として、透析患者に対する治療成績は DES-1 と DES-2 で同等であったが、ステント留置後慢性期の血管反応は DES-1 に比べて、DES-2 で良好である可能性が示唆された。炎症マーカー (CRP、PTX-3) については対象が少なく、再狭窄症例も少なかったため今回関連については十分検討出来なかった。

今後症例を増やして更に検討を続けて行く必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

学会名: 第 61 回日本心臓病学会 (熊本市)
発表者名: 園田信成

課題名: PCI 後スタチン投与下における透析患者非責任病変の冠動脈プラーク変化について

発表年月日: 2013 年 9 月 20 日 ~ 2013 年 9 月 22 日

学会名: 第 57 回韓国心臓病学会 (Goyang, Korea)

発表者名: 園田信成

課題名: Accelerated coronary plaque progression in advanced-stage chronic kidney disease despite optimal medical treatment after percutaneous coronary intervention

発表年月日: 2013 年 11 月 29 日 ~ 2013 年 11 月 30 日

[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:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

園田 信成 (SONODA Shinjo)
産業医科大学・医学部・講師
研究者番号：90299610

(2) 研究分担者

尾辻 豊 (OTSUJI Yutaka)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号：30264427

岡崎 昌博 (OKAZAKI Masahiro)
産業医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40233316

(3) 連携研究者

()

研究者番号：