

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461101

研究課題名(和文)冠動脈ステント留置後の心臓血管内視鏡検査に関する多施設共同研究

研究課題名(英文)Multicenter study of intra-coronary angiography after stent

研究代表者

石原 正治 (Ishihara, Masaharu)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：00574683

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：血管内視鏡の多施設共同研究を可能とする評価法を策定し、ステント治療後の血管内視鏡に関する多施設共同研究を行った。ステント留置後約1年に血管内視鏡検査を施行した264件を解析対象とした。DESはBMSよりも全体に被覆グレードが低かったが、第2世代DESでは最小被覆度が高く、heterogeneity indexはBMSと同等に良好であった。また第1世代DESで有意に黄色グレードが高く、血栓を多く認めたが、第2世代DESはBMSと差なく、第2世代DESではBMSと同等に良好な修復過程を示していた。

研究成果の概要(英文)：We constructed comprehensive grading system for multicenter evaluation of neointimal coverage (NC) and plaque yellow color (YC) after stent. A total of 264 stents were observed by coronary angiography 1 year after PCI. Although the Max-NC grade was similar, the Min-NC grade was significantly higher and heterogeneity index was lower for 2nd-generation DES than for 1st-generation, and similar to BMS. DES. Both the YC grade and the incidence of thrombus with 1st-generation DES were lower than with 2nd-generation DES and BMS. These findings suggest favorable healing process after 2nd-generation DES that is comparable to BMS.

研究分野：虚血性心疾患の診断と治療

キーワード：臨床心臓病 血管内視鏡 冠動脈ステント

### 1. 研究開始当初の背景

我が国において心疾患は死因の2位を占め、国民医療費の20%を占める。なかでも虚血性心疾患は、欧米先進諸国で減少傾向にあるのに対して、本邦では急激な高齢化と生活習慣の欧米化により、依然として増加傾向にある。その治療法である冠動脈インターベンション治療では薬物溶出性ステント(DES)が広く用いられ臨床成績が向上した反面、特に第1世代のDESでは新生内膜の被覆遅延と新生動脈硬化性変化(neoatherosclerosis)による遅延性ステント血栓症のリスクからDES留置後の抗血小板療法の最適化が問題となっているが、その解決にはステント表面のプラーク血栓と血栓の付着の有無、およびその性状の評価が不可欠である。

血管内視鏡検査は本邦のみで臨床応用することに成功した世界の他に類を見ない本邦オリジナルの先進的画像診断法である。その特徴は冠動脈内面を直視下に観察することにより、プラークの脆弱性と関係するとされる血管壁の色調(黄色度)、血栓の有無とその色調、ステントの被覆状況などを評価することができることがある。しかし過去の血管内視鏡を用いたステント後の冠動脈を観察する臨床研究はいずれも単施設からの少数例の報告であり、多施設からの共同研究の報告はほとんどみられない。その理由の1つとして、血管内視鏡の所見が定性的ないし半定量的であり従来、血管内視鏡検査ではプラークの性状を正常な白色と2段階から3段階の黄色に分類し、ステントの被覆も3から5段階に分類されてきたが、その定義はあいまいで施設毎・報告者毎に一定していなかった。このように血管内視鏡所見における色調やステント被覆のグレード評価法が一定していないため、施設間での比較が困難であったことがあげられる。

### 2. 研究の目的

(1)過去の報告等を精査・検討し血管内視鏡検査の所見評価について、血管内視鏡のエキスパートにより一定のコンセンサスを得て、今後の臨床研究のための基準となる評価法を提唱することである。

(2)前記(1)の方法により策定された評価法に基づく血管内視鏡検査に関する多施設での登録研究システムを構築する。

(3)前記(2)に登録されたデータから新しいステント治療後の血管内視鏡所見を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1)主任研究者(石原)が共同代表世話人を務める研究会を基盤とした、日本心臓血管内視鏡学会の専門医・理事から構成される多施設共同研究(MICASA)グループを形成し、今後の臨床研究の基準となりうる血管内視鏡

検査の評価法を策定し、提唱する。

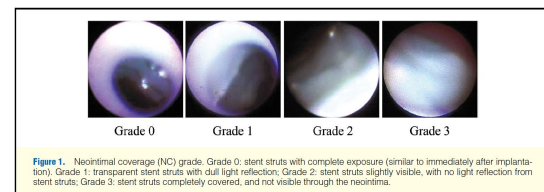
(2)上記の評価法に基づく調査票を作成し、日本心臓血管内視鏡学会認定の教育施設である広島市民病院、愛媛県立今治病院、済生会松山病院、岡山赤十字病院の4施設から、ステント留置後の追跡冠動脈造影時に血管内視鏡検査を施行した症例を後向きに登録し、データベースを作成する。

(3)後ろ向きに登録されたデータベースから、ステント留置後約1年に血管内視鏡検査を施行した症例を抽出し、薬物を塗布されていないステント(BMS)、第1世代DES、第2世代DESにおける血管内視鏡所見を比較検討する。

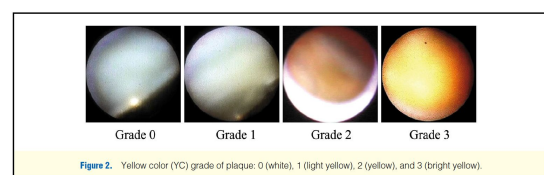
(4)上記の評価法に基づき、研究開始以降にステント留置後追跡時に血管内視鏡検査を施行した連続症例を登録し、前向き研究のデータベースを作成する。

### 4. 研究成果

(1)血管内視鏡検査所見の評価法を以下の通り策定した。すなわちステント被覆4段階に分類し、最大被覆度・最小被覆度・主要被覆度を評価した(Figure 1)。



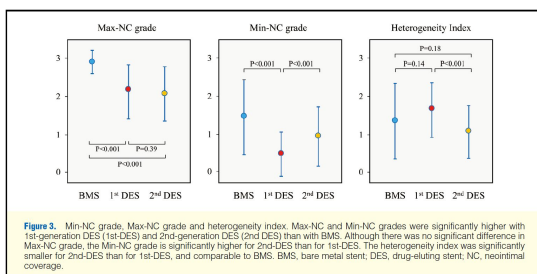
またステント被覆の不均一性の指標として最大被覆度と最小被覆度の差をheterogeneity indexと定義した。プラーク色調は黄色調4段階に分類し、最大色調度をその病変の色調とした。(Figure 2)。



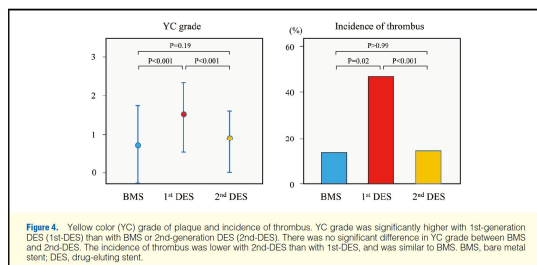
(2)患者基本情報(demographic data)、病歴、前回ステント治療所見、血管内視鏡検査所見を記載するための調査票をFilemaker Proをベースに作成した。同調査票を用いて、平成26年7月31日以前の457件を後ろ向きに登録した。

(3)後ろ向きに登録された457件のうち、ステント留置後約1年に血管内視鏡検査を施行し、かつ必須項目の欠損がない264件を抽出した。内訳はBMSが15件、第1世代DES(1st-DES)が90件、第2世代DES(2nd-DES)が159件であった。

最大被覆度 (Max-NC grade) と最小被覆度 (Min-NC grade) は第1世代DESと第2世代DESでBMSに比べ有意に低かった。最大被覆度は第1世代DESと第2世代DESで同等であったが、最小被覆度は第2世代DESで有意に高かった。第2世代DESのheterogeneity indexは第1世代DESに比べ有意に低値で、BMSと差を認めなかった (Figure 3)。



ブランク色調の黄色グレード (YC grade) は第2世代DESとBMSで差なく、第1世代DESで有意に高かった。ステントに付着する血栓は第2世代DESとBMSで差なく、第1世代DESで有意に多かった (Figure 4)。



多変量解析において第1世代DESは黄色ブランクと血栓の独立した予測因子であった。

(4) 平成26年8月1日から平成29年3月31日までにステント留置後の追跡冠動脈造影時に血管内視鏡検査を施行した181件を前向きに登録した。現在、データクリーニングを行い、データベースを作成中である。

#### <引用文献>

Dai K, Matsuoka H, Kawakami H, Sato T, Watanabe K, Nakama Y, Ishihara M. Comparison of Chronic Angioscopic Findings of Bare Metal Stents, 1st-Generation Drug-Eluting Stents and 2nd-Generation Drug-Eluting Stents - Multicenter Study of Intra-Coronary Angioscopy After Stent (MICASA). *Circ J.* 2016; 80(9): 1916-1921.

#### 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 2 件)

Dai K, Matsuoka H, Kawakami H, Sato T,

Watanabe K, Nakama Y, Ishihara M. Comparison of Chronic Angioscopic Findings of Bare Metal Stents, 1st-Generation Drug-Eluting Stents and 2nd-Generation Drug-Eluting Stents - Multicenter Study of Intra-Coronary Angioscopy After Stent (MICASA). *Circ J.* 査読有. 2016;80(9):1916-1921.

DOI:10.1253/circ.j.CJ-16-21

Dai K, Ishihara M, Yamaji T, Oono M, Morita Y, Hashimoto H, Harima A, Ooi K, Oka T, Nakama Y, Sairaku A, Nishioka K, Miura F, Shimatani Y, Inoue I. In-stent Neointerthrombosis 10 Years after Bare Metal Stent Implantation Observed by Coronary Angioscopy. *Angioscopy.* 査読有. 2015;1:32-34.

DOI:10.15791/Angioscopy.cr.15.0003

[学会発表](計 4 件)

Tsushima R, Sato T, Dai K, Nakama Y, Watanabe K, Kawakami H, Matsuoka H, Ishihara M. Differences in chronic angioscopic findings with and without diabetes mellitus: Sub-analysis of MICASA. 日本循環器学会学術集会, 2017.3.17-19, 石川県立音楽堂(石川県金沢市)

Sato T, Dai K, Nakama Y, Watanabe K, Matsuoka H, Ishihara M. Differences in chronic angioscopic findings with and without diabetes mellitus: Sub-analysis of MICASA. American College of Cardiology(国際学会), 2017.3.17-19, Washington, USA.

Dai K, Matsuoka H, Kawakami H, Sato T, Watanabe K, Nakama Y, Ishihara M. Comparison of chronic angioscopic findings of BMS, 1st-generation DES and 2nd-generation DES: A report from Japanese multicenter registry (MICASA). American College of Cardiology(国際学会), 2016.4.2-4, Chicago, USA.

Dai K, Matsuoka H, Kawakami H, Sato T, Watanabe K, Nakama Y, Ishihara M. Comparison of chronic angioscopic findings of BMS, 1st-generation DES and 2nd-generation DES: A report from Japanese multicenter registry (MICASA). 日本循環器学会学術集会, 2016.3.18-20, 仙台国際センター(宮城県仙台市)

[図書](計 1 件)

Dai K, Ishihara M. Prei-stent Contrast Staining. *Coronary Angioscopy.* Springer. 2015, pp. 181 - pp. 187.

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石原 正治 (ISHIHARA Masaharu)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：00574683

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

松岡 宏 (MATSHUOKA Hiroshi)

愛媛県立今治病院・副院長

渡辺浩毅 (WATANABE Kouki)

済生会松山病院・副院長

佐藤哲也 (SATO Tetsuya)

岡山赤十字病院・部長

臺 和興 (DAI Kazuoki)

広島市立広島市民病院・副部長