

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591045

研究課題名(和文) 光干渉断層法の3次元再構成画像を用いた新たなステント留置後評価法の確立

研究課題名(英文) Novel evaluation method using 3D OCT for safety of drug eluting stent

研究代表者

岡村 誉之 (OKAMURA, Takayuki)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70380011

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では薬剤溶出ステント留置後のOCT3次元再構成画像からステント被覆程度の新たな分類法を考案し、従来の定量解析と比較し良い相関があることを示した。バイオリムス溶出ステント、エベロリムス溶出ステント留置後の新生内膜の被覆度をOCT3次元再構成画像で評価した。両ステント共、留置後1年後の新生内膜被覆状態は良好であった。また、OCT画像上で心筋梗塞や晩期のステント関連イベントに関連している薄い線維性皮膜を有するプラークを検出するアルゴリズムを開発した。さらに3次元再構成画像上にカテー表示することにより、血管のどの部分にそのようなプラークがあるか把握するソフトウェアを開発した。

研究成果の概要(英文)：We have developed a novel method to evaluate the tissue coverage using 3-dimensional optical coherence tomography. It had a good correlation to the standard quantitative analysis. The tissue coverage after biolimus- and everolimus-eluting stent were evaluated by this method and good tissue coverage was revealed at 1-year follow-up. Furthermore, it has been reported that a lipid rich plaque with thin-fibrous cap related to occurrence of acute coronary syndrome and stent-related events. We have developed novel software which demonstrates such vulnerable plaque on 3-dimensional vessel model to facilitate understanding its location.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：虚血性心疾患 冠動脈ステント 光干渉断層法 動脈硬化 画像診断

1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患の血行再建治療としてステント留置術に代表される冠動脈インターベンションが重要な役割を果たしている。薬剤溶出ステントは従来の金属ステントの問題点であった 20-30%の再狭窄を 7-10%にまで抑制した。一方で晩期ステント血栓症や晩期再狭窄など新たな問題点がクローズアップされ、その病態解明と克服が課題となっている。

晩期ステント血栓症は日本で行われた j-Cypher レジストリーでも約 0.2%/年の発生頻度と報告されている。予防には抗血小板薬の 2 剤併用療法が有用だが、外科手術や内視鏡治療の際に中止を余儀なくされることもあり安全に中止可能なのかなど定まった見解はない。病理所見の詳細な研究からステント血栓症の病態にはステント金属の不完全な被覆や断裂、血管壁の治癒の遅延、ステント周囲の炎症の持続や過敏反応などが考えられ、ステントが留置された局所においても単一の因子ではないことが予測を難しくしており、病理所見に近い所見が得られる評価法の確立が望まれる。

光干渉断層法 (Optical Coherence Tomography:OCT) は解像度が 10-20 μm と生体内で病理組織に近い画像が得られるのが特徴で、薬剤溶出ステント留置後の新生内膜被覆や血管壁の微細な変化を検出可能である。新しい薬剤溶出ステントの臨床試験では頻度の少ないステント血栓症を短期間で比較するのは困難である。新たな薬剤溶出ステントの評価には OCT による新生内膜の被覆程度やステントストラットの血管壁へ非圧着の有無などが代用評価項目に用いられるようになってきている。しかし現在の定量評価法では解析のためのサンプリング間隔が不十分な可能性があり、またストラットの前後フレームとの相互関係や血管壁との空間的位置関係が反映されていないなど、新たな評価法の確立が望まれる。

2. 研究の目的

本研究の目的は OCT で取得された断層像をもとにステント留置後の血管内構造の組織性状を加味した 3 次元評価法の確立と臨床応用である。

当院で所得したステント留置後の OCT 画像を用いて 3 次元再構成を行い、ステント被覆程度の新たな分類法を提唱する。その分類法と従来のコアラボ定量解析を比較し相関を調べる。また、自動でステントストラットを検出しステント背後のプラークの性状のカラーマッピングを可能とするプログラムの開発に着手する。現在、保険償還されている 2 種類の異なる薬剤溶出ステントの留置後 1 年目の OCT フォローアップデータを用いて、3 次元分類と定量解析結果の差を比較検討する。

3. 研究の方法

(1) 3 次元再構成での新たな分類 OCT 動画の全フレームを静止画で出力し、ステントストラットを検出する。検出後の静止画を汎用ボリュームレンダリングソフトで 3 次元再構成し、以下のように被覆度を分類する (以下、3D-OCT 分類)。Grade 0: すべてのステントストラットが明瞭に描出されている。Grade 1: 50%以上のステントストラットが透過して見える。Grade 2: 50%以下のステントストラットが透過して見える。Grade 3: すべてのストラットが完全に被覆されている。

(2) 定量解析との比較 3 次元分類法と従来の定量解析を比較し相関を調べる。定量解析項目はストラットごとの新生内膜の厚さ、ストラットの圧着 (ストラットと血管壁の距離を計測)、血栓の付着の有無、隣り合う 2 つのストラット間のステント外内腔面積とした。

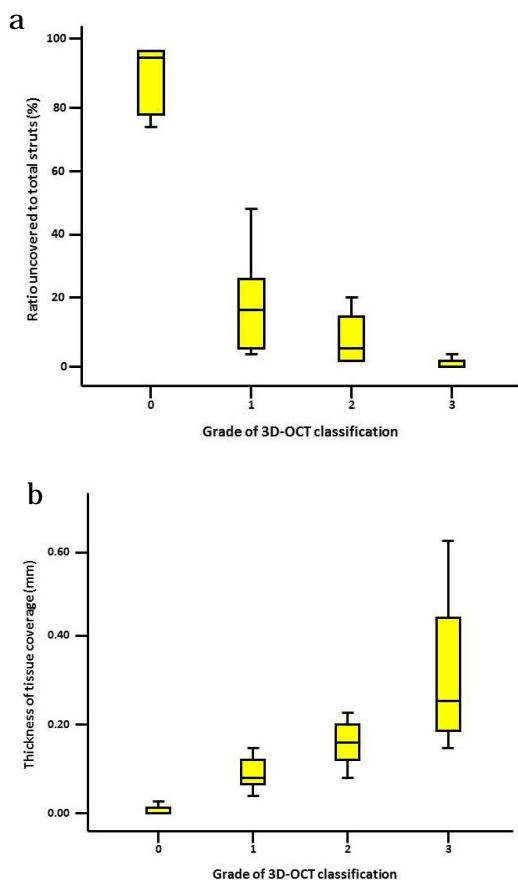
(3) 自動でステントストラットを検出しステント背後のプラークの性状のカラーマッピングを可能とするプログラムの開発を行う

た。

(4)臨床でのステント評価 現在、保険償還されている異なる 2 種類の薬剤溶出ステント (バイオリムス溶出ステントとエベロリムス溶出ステント) の留置後 1 年目の OCT フォローアップデータを比較した。

4. 研究成果

(1)3D-OCT 分類と定量解析の相関 当院の OCT データベースより、ステント留置された 30 患者 30 病変を抽出した。5,857 ストラットについて定量解析した。Spearman の順位相関分析で、3D-OCT 分類は、露出ストラットの割合と有意な負の相関があり ($r=-0.864$, $P<0.001$, Fig.a)、組織被覆厚と有意な正の相関があった($r=0.905$, $P<0.001$, Fig.b)。観察者間および同一観察者内での一致は良好だった(前者 $=0.82$, 後者 $=0.87$)。



3D 画像上 4 つの Grade 間で、露出ストラットの割合と組織被覆厚に有意差を認めた(露出ストラットの割合; Grade 0, $88.3 \pm 11.0\%$, Grade 1, $19.2 \pm 15.2\%$, Grade 2, $11.1 \pm 13.2\%$,

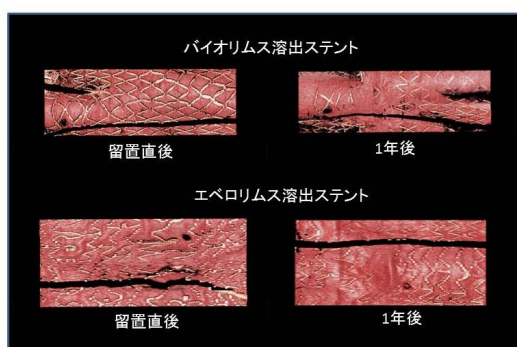
Grade 3, $1.1 \pm 1.2\%$, $P<0.001$, 組織被覆厚; Grade 0, $0.01 \pm 0.01\text{mm}$, Grade 1; $0.09 \pm 0.04\text{mm}$, Grade 2; $0.16 \pm 0.05\text{mm}$, Grade 3, $0.33 \pm 0.20\text{mm}$, $P<0.001$)。

(2)臨床例での評価 エベロリムス溶出ステントが留置された 10 病変(10 人)を対象に経時的評価を行った。平均年齢 67.1 ± 12.5 歳で、8 人が男性だった。標的病変は、左前下行枝が 5 例、左回旋枝が 3 例、右冠動脈が 2 例だった。10 症例各ステントを 10mm ごとに分割し 46 分節において、3D-OCT の Grade 分類で評価した。このうち 41 分節(89.1%)で評価可能であったが、残りの分節では、画質が不十分で評価出来なかった。フォローアップ時のステント内腔面積は、新生内膜増殖によりベースラインより縮小していた。組織被覆厚および組織被覆面積は、いずれもベースラインからフォローアップ時にかけて増加していた(前者; ベースライン $0.02 \pm 0.01\text{mm}$ vs. フォローアップ $0.11 \pm 0.04\text{mm}$, $P<0.001$, 後者; ベースライン $0.11 \pm 0.11\text{mm}^2$ vs. フォローアップ $0.69 \pm 0.33\text{mm}^2$, $P<0.001$)。フォローアップ時の露出ストラットの割合は、ベースライン時より有意に減少した(ベースライン $91.0 \pm 12.2\%$ vs. フォローアップ $12.1 \pm 13.1\%$, $P<0.001$)。さらに、3D-OCT での Grade は、ベースライン時より増加した(ベースライン 0.2 ± 0.4 vs. 1.4 ± 0.5 , $P<0.001$)。ステントの不完全圧着、ステント内解離、内腔陥凹形成、血栓について、2D および 3D-OCT で評価し、ベースラインとフォローアップで分類した。ステントの不完全圧着、ステント内解離、血栓は、フォローアップ時に減少しており、良好な内膜修復過程が示唆された。

(3)ソフトウェア開発 前述の結果からステント留置後の血管内腔の評価を OCT の 3 次元再構成画像を用いて行うことは、定量解析と良い相関があり、かつ全体像の把握がしやすい利点があると考え、3 次元再構成画像を自動的に作成するソフトウェアを開発した。

また、近年、薬剤溶出ステント留置後の晩期イベントに、心筋梗塞発症の原因とされる薄い線維性皮膜で覆われた脂質に富んだプラークが関連するとの報告があり、薄い線維性皮膜を検出するアルゴリズムを開発し、前述のソフトウェアに搭載した。そのソフトウェアを用いてイベントを起こしうる部分をカラー表示することを可能にした。

(4)異なる薬剤溶出ステントでの比較 当初、第1世代薬剤溶出ステントとされるシロリムス溶出ステントと第2世代薬剤溶出ステントとされるエベロリムス溶出ステントとを比較する予定であったが、シロリムス溶出ステントが発売中止となり使用できなくなったため、第2世代のバイオリムス溶出ステントと比較した。両群 8 例ずつ 5471 ストラットを比較し、新生内膜被覆は両群で同等であった(組織被覆厚:0.10±0.04 vs. 0.10±0.05 mm, p=0.713, 露出ストラットの割合:2.69±3.11 vs. 1.68±2.15 %, p=0.162)。3D-OCT での評価では両ステントとも留置一年後には一部で露出ストラットを認めるものの良好に被覆されていた。



(5)研究の限界と今後の展望 本研究において薬剤溶出ステント留置術後の3次元OCTを用いた新たな評価法を確立し、ソフトウェアを開発した。しかしながら症例数が限られているため、未だステント血栓症をはじめとした臨床的なステント関連イベントを予測するまでには至っていない。今後は3次元OCT評価でステント関連イベントとの関係を調査し、リスク評価や抗血小板薬休止の判

断基準になるよう更なる研究を行う予定である。

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4件)

Maeda T, Okamura T, Yamada J, Nao T, Tateishi H, Yoshimura M, Oda T, Shiraishi K, Nakashima T, Nakamura T, Miura T, Yano M. Serial three-dimensional optical coherence tomography assessment of strut coverage and intraluminal structures after drug-eluting stent implantation. *Cardiovasc Interv Ther.* 2014;29:31-9. doi: 10.1007/s12928-013-0209-5. 査読有り

Tateishi H, Okamura T, Yamada J, Nao T, Maeda T, Oda T, Nakamura T, Miura T, Matsuzaki M, Yano M. Sequel of jailed side branch. *Circ J.* 2014;78:772-4. doi: 10.1253/circj.CJ-13-0709. 査読有り

Okamura T, Matsuzaki M. Sirolimus eluting stent fracture detection by three-dimensional optical coherence tomography. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;79:628-32. doi:10.1002/ccd.23268. 査読有り

[学会発表](計7件)

Maeda T, Okamura T, Yamada J, Nao T, Oda T, Mochizuki M, Tateishi H, Shiraishi K, Nakashima T, Nakamura T, Nishimura S, Yano M. Three-dimensional assessment of Everolimus vs Biolimus eluting stent based on serial optical coherence tomography, 第78回日本循環器学会学術集会、2014.3.21-23、東京、東京国際フォーラム

Nakamura T, Okamura T, Yamada J, Nao T, Oda T, Mochizuki M, Tateishi H, Shiraishi K, Maeda T, Nakashima T, Nishimura S, Yano M. The usefulness of three-dimensional optical tomography quantification of fibrous cap; serial change of thin-cap fibroatheroma by statin therapy. 第78回日本循環器学会学術集会、2014.3.21-23、東京、東京国際フォーラム

Okamura T. Basics of 3-dimensional OCT assessment. CCT2013. 2013.10.16-18. 神戸、神戸国際会議場 招待

Nakamura T, Okamura T, Yamada J, Tateishi H, Maeda T, Oda T, Nao T, Shiraishi K, Yoshimura M, Nakashima T, Yano M. Impact of characterization of

tissue prolapse on neointimal formation after drug eluting stent implantation; a serial optical coherence tomography study. EuroPCR2013, 2013.5.21-24. Paris, France.

Maeda T, Okamura T, Yoshimura M, Oda T, Shiraishi K, Nakashima T, Nakamura T, Miura T, Yano M. Three-dimensional optical coherence tomography assessment for strut coverage of sirolimus vs everolimus eluting stent at follow-up. EuroPCR2013, 2013.5.21-24. Paris, France.

Okamura T, Maeda T, Yamada J, Nao T, Suetomi T, Yoshimura M, Hino A, Oda T, Nakashima T, Shiraishi K, Nakashima T, Nakamura T, Nishimura S, Miura T, Matsuzaki M. Novel Automatic Stent Strut Detection Technique for Rapid Three-dimensional Optical Coherence Tomography to Complex Stenting Procedure. 第76回日本循環器学会 2012.3.17、福岡、福岡国際会議場

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡村 誉之 (OKAMURA, Takayuki)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：70380011

(2) 研究分担者

松崎 益徳 (MATSUZAKI, Masunori)
山口大学・その他部局等・名誉教授
研究者番号：60116754