

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461073

研究課題名(和文) PETによる冠動脈ステント留置部位の炎症反応の非侵襲的評価

研究課題名(英文) Noninvasive Assessment of Inflammatory Response after Coronary Stenting by 18F-

研究代表者

高野 仁司 (Hitoshi, Takano)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90277533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：[目的]ステント留置部の炎症反応の評価におけるFDG-PETの有用性を検討した。[方法]左冠動脈前下行枝近位部に薬剤溶出性ステントが留置された患者に対し、2か月後にFDG-PETを10か月後に冠動脈造影と光干渉断層法(OCT)を施行し、FDG-PETがステント内膜被覆の予測に有用かを検討した。[結果]FDG集積症例とFDG非集積症例において平均のステント内の新生内膜の厚みに有意な差はなかったが、被覆されていないストラットと圧着不良となっているストラットの観察頻度がFDG集積例で有意に高かった。[結論]ステント留置後のFDG-PETによる炎症評価の有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：[Background] Inflammatory response has been considered to play an important role in the development of adverse events in patients who receive coronary stenting. This study aimed to determine the usefulness of 18-F fludeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) in evaluating the regional inflammatory process after coronary stent implantation. [Method] Patients who received drug-eluting stent (DES) at proximal LAD lesion were enrolled. They underwent FDG-PET 8 weeks later and follow-up coronary arteriography with optical coherence tomography (OCT) 10 months later. [Results] There was no significant difference in NIH thickness between the patients with FDG uptake and those without. However, the incidences of uncovered strut as well as malapposed strut were significantly higher in FDG positive than in FDG negative patients. [Conclusion] FDG-PET is useful for evaluating the regional inflammatory response after DES implantation.

研究分野：医学

キーワード：冠動脈ステント ステント血栓症 炎症反応

1. 研究開始当初の背景

心疾患は、癌などの悪性新生物に次いで本邦の死因第 2 位に位置し、2010 年には 18 万 9192 人 (15.8%) が本疾患により命を落とした。心疾患の中でも、特に心不全や急性心筋梗塞が死因となる主な疾患である。心不全の多くは冠動脈疾患の終末像であり、急性心筋梗塞は突然発症することが多い急性の冠動脈疾患の代表である。従って、冠動脈疾患に関連した疾患で死亡した人口は、悪性新生物のトップである肺がんと同程度、あるいはそれを上回る数字であることが推定され、その治療の重要性は高い。冠動脈疾患の治療は主に、薬物療法、経皮的冠動脈インターベンション (PCI)、冠動脈バイパス手術 (CABG 術) が選択されるが、本邦では PCI がその主流となっている。1993 年 Palmaz-Schatz stent の上市以降、冠動脈ステントは弾性リコイルの問題を克服し手技を簡易化させる最も有能なツールであり PCI の主役デバイスとして広く使用されている。従来の金属ステントは、遠隔期に 20% 近い高い再狭窄率を呈することが最大の欠点と言われていたが、2004 年から登場した薬剤溶出ステントは、細胞の増殖周期を抑制する薬物がステントに塗布され、ポリマーにより速度がコントロールされて薬剤が放出される。その結果、再狭窄の主因とされていた内膜過剰増殖を抑制することにより著しく低い再狭窄率により 1 年後の遠隔期の成績が改善することが報告されている。

薬物溶出ステント時代の PCI において、解決すべき問題は主に 2 つある。1 つめは、ステント留置後にステント内に血栓が形成され急激な冠血流の遮断・低下により致命的な心事故を引き起こす可能性があるステント血栓症、2 つめに低下したとは言え完全に克服できていない再狭窄の問題である。前者は、従来の金属ステントでは 1 か月以内に血管内皮が留置したステントを乗り越えてステントを被覆するのに対し、薬剤溶出ステントでは内膜増殖が抑制されていることからステントの被覆に時間を要し長時間ステントが血管内に露出していることになる。そこに、何等かの原因で血栓が形成され閉塞に至ると考えられている。後者は、薬剤溶出ステントを持ってしても糖尿病患者や透析患者などでは再狭窄が十分に抑制できない点、薬剤溶出ステント登場以後もそれを使用できずに従来の金属ステントを留置することが望ましい患者が実臨床では 20% 以上おりそれらの患者では依然再狭窄のリスクが高くある点、薬剤溶出ステント留置後患者を数年に渡り追跡するといずれ金属ステント同率で再狭窄が出現し得ることが判明した、いわゆる "late catch up" などが起因している。この、ステント留置後の主要な 2 つの問題に共通して関与しているのが、"炎症" である。Virmani らは薬剤溶出ステント留置に polymer に過剰反応し冠動脈が瘤状化した結

果ステント血栓症を引き起こす可能性を報告しており、Finn らはステント血栓症で死亡した剖検例の病理学的検討によりステント留置部に炎症細胞の浸潤が高率で見られたと報告している。ステント血栓症は、被覆遅延によるステントの露出のみでは生じるものでなく、炎症などの付加因子により生じるものと考えられている¹。ステント内再狭窄の機序が主に炎症によるものであることに関してはより強固なエビデンスが蓄積されており、動物実験モデルにおいてもその機序が解明されており、その成果が今日の薬剤溶出ステント開発にも貢献されている。

冠動脈ステント留置後にその部位に炎症反応が遷延しているかを、非侵襲的に直接的に評価する方法は確立されていない。高感度 CRP などの炎症を反映するバイオマーカーは間接的評価方法として一助となるが、その反応の局在性を同定することは不可能であり、ステント留置部の局所的炎症を評価し得る modality の出現が期待されている。

2. 研究の目的

我々は PET に着目し、ステント留置部位の局所反応の評価が可能かの検討を目的とした。2-[¹⁸F]-fluoro-deoxy-D-glucose (FDG) は、glucose のアナログとして糖代謝が亢進している部位に集積することが知られており、動脈硬化病変におけるマクロファージの遊走と一致し、血管病変の炎症を検出することが可能である。本研究では、FDG-PET を用いステント留置部位のマクロファージ活性化の評価を経時的に評価し、遠隔期の冠動脈造影所見・血管内イメージング所見と対比させることにより、FDG-PET が再狭窄やステント血栓症の予測として有用か、留置したステントの vulnerability の非侵襲的な評価が可能かの検討を目的とした。

具体的には下記の 2 点について検討した

A. 冠動脈ステント留置部の FDG 集積の経時的变化

同一症例で FDG-PET を 2 ポイント行い、炎症を反映している FDG 集積の遷延がどの程度続くかあるかの検討

B. 残存する FDG 集積と遠隔期の冠動脈造影および血管内イメージング所見の対比

冠動脈ステント留置後のフォローアップ造影所見及びこの時に得る血管内視鏡及び光干渉断層法などの血管内イメージング所見と、FDG 集積の遷延の有無との関係を解析し、FDG-PET がステント再狭窄やステント血栓症を発症する stent の vulnerability を反映しているかの検討

3. 研究の方法

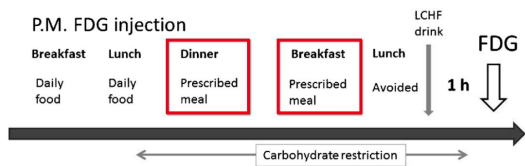
対象患者は当院にて左冠動脈前下行枝の近位部に薬剤溶出性ステント植え込み術を施行した冠動脈疾患患者計 30 例。初期 18 例に対しては、PET の至適撮像時期を検討するためにステント留置直後と遠隔期に 2 回 FDG-PET を撮像した。至適時期を決定した後期 12 例においては、ステント留置 2 か月後

にのみ FDG-PET/CT を撮像した。それぞれのプロトコルは以下の通りである。

A. 冠動脈ステント留置部の FDG 集積の経時的变化の検討 (初期 18 例)

冠動脈ステント留置直後 7 日以内と、留置 2 か月後・3 か月後・6 か月後のいずれか 2 ポイントの 2 回 FDG-PET/CT を撮像した (各群 6 例)。FDG-PET/CT の撮像方法は下記の通りである。

撮像前日夜と当日朝食に高脂肪低糖質食を摂取し以降絶食として午後から FDG-PET/CT を撮像。同期を行い撮像した FDG-PET データと、同一心位相の冠動脈 CT のデータとをコンピューターを用いて融合させることにより、冠動脈造影 CT 上で観察される冠動脈内ステント留置部位の FDG の集積の程度を評価。



B. 残存する FDG 集積と遠隔期の冠動脈造影および血管内イメージング所見の対比

プロトコル A にて、FDG-PET/CT 至適撮像時期を 2 か月後と決定し、プロトコル A における 2 か月群に加えさらに 12 例に対しステント留置 2 か月後に同様に FDG-PET/CT を撮像し融合像を得た。これら計 18 例にステント留置 10 か月後に冠動脈造影および光干渉断層法 (OCT) を行った。

2 か月めに撮像した FDG-PET にて集積が確認できた集積群と集積がなかった非集積群の 2 群に分け、以下を比較した。

- ✓ ステント血栓症の頻度
- ✓ 造影所見で評価したステント内再狭窄の頻度
- ✓ OCT にて 1mm 毎に断層像を解析し各ステントストラット毎に派生した新生内膜の厚みを算出しその平均 (Neointimal Hyperplasia: NIH)
- ✓ OCT にて 1mm 毎に断層像を解析し、新生内膜が被覆していないステントストラットの全ストラットに占める割合 (uncovered strut)
- ✓ OCT にて 1mm 毎に断層像を解析し、新たにステント圧着不良が生じていたステントストラットの全ストラットに占める割合 (malaposed strut)

統計手法は、定量的な指標に対してはカイ二乗検定、定量的な指標に対しては t 検定あるいはマン・ホイットニーの U 検定、頻度の比較に対してはカイ二乗検定を行った。

4. 研究成果

プロトコル A

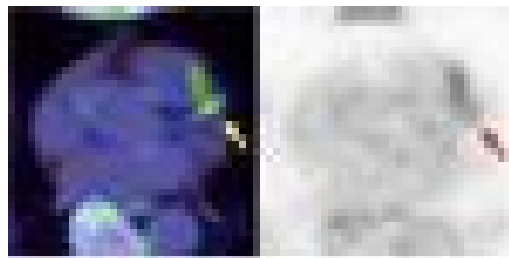
ステント留置 7 日以内に FDG-PET を施行した結果、18 例全例にステント留置部位に一致して FDG の集積を認めた。

2 か月後にステント留置部位に集積が残存して症例は 6 例中 1 例、3 か月後では 6 例中 0 例、6 か月後では 6 例中 0 例であった。

以上より、少なくとも 2 か月後までに FDG-PET/CT を撮像すれば集積残存症例をとらえることが可能であることが判明した。被爆の関係で同一患者で反復して PET/CT 検査を施行することは困難であり 2 か月目で集積があった症例が 3 か月後・6 か月でも集積が残存していたかは不明である。

プロトコル B

プロトコル A にて、2 か月目には集積例が観察され 3 か月目・6 か月目には集積例が確認できなかったことを基に、残り 12 例に関してはすべて冠動脈ステント留置後 2 か月後に FDG-PET/CT を施行しプロトコル A の 2 か月群 6 例と合わせ 18 例に対し冠動脈造影と OCT を施行し、PET 所見との照合を行った。ステント留置術 2 か月目に留置部に FDG の集積を認めたのは 3 例 (16.7%) であった。FDG に集積を認めた代表例の FDG-PET/CT 融合像 (左) と PET 画像 (右) さらにその下に集積群と非集積群の臨床背景の比較を下記



	FDG Positive (n = 3)	FDG Negative (n = 15)
Age, y/o	66 ± 5	63 ± 4
Gender, M:F	3:0	12:3
HTN, n (%)	2 (67%)	12 (86%)
DM, n (%)	1 (33%)	4 (27%)
Dislipidemia, n (%)	3 (100%)	12 (80%)
Current Smoker, n (%)	2 (67%)	6 (40%)
Statin, n (%)	3 (100%)	14 (94%)
Stent Diameter, mm	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.4
Stent Length, mm	21.4 ± 6.3	20.9 ± 8.3
Stent Type: Xience, n (%)	3 (100%)	14 (94%)
HS-CRP, mg/L	1.0 ± 0.6	0.8 ± 0.5

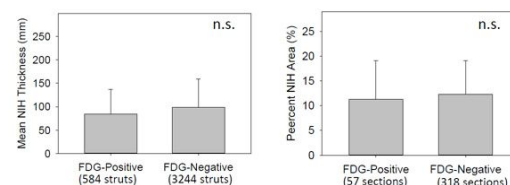
に示す。

1) ステント血栓症・ステント内再狭窄

FDG 集積例と非集積例のステント血栓症およびステント内再狭窄の頻度の比較を行ったところ、対象患者 18 例中ステント血栓症が発症した患者は一例もなく、10 か月後の冠動脈造影でも再狭窄症例はなかった

2) NIH

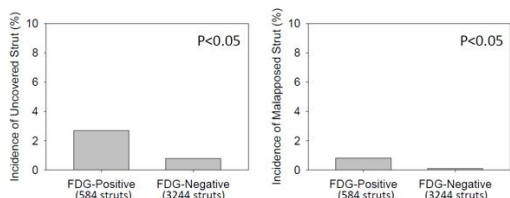
FDG 集積例と非集積例において、NIH の比較をおこなったが、下記の図の通り同等であっ



た。

3) Uncovered/Malaposed strut

FDGの集積の有無と Uncovered strut および新規の malaposed strut の頻度との関係を検討した結果、集積例は非集積例比し有意に uncovered strut および新規 malaposed strut



の頻度が高いことが判明した

結果をまとめると以下の通りとなった

- A) 冠動脈ステント留置術直後に FDG-PET/CT 融合像ではステント留置部に FDG の集積が認められるが、2 か月後には 80%以上の患者でその集積は消失していた。
- B) ステント留置 2 か月後にも FDG 集積を認めていた患者では、10 か月後に観察した OCT で uncovered strut または新規 malaposed strut が観察される頻度が、集積されていなかった患者に比し有意に高率であった。

結論：冠動脈ステント留置術後の局所炎症反応の非侵襲的評価として FDG-PET/CT は有用で、これを用いることでステント血栓症の高リスクな患者を把握でき、例えば二種抗血小板薬長期投与が必要な患者の選別等への応用など臨床的に有用な可能性が示唆された。

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 1 件)

Tomiyama T, Ishihara K, Suda M, Kanaya K, Sakurai M, Takahashi N, Takano H, Nitta K, Hakozaki K, Kumita S. Impact of time-of-flight on qualitative and quantitative analyses of myocardial perfusion PET studies using (13)N-ammonia. J Nucl Cardiol. 2015 Oct;22(5):998-1007.

〔学会発表〕(計 1 件)

第 80 回日本循環器学会シンポジウム

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 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 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

高野 仁司 (TAKANO Hitoshi)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90277533

(2) 研究分担者

汲田 伸一郎 (KUMITA Shinichiro)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：70234523

(3) 連携研究者

()

研究者番号：