

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 11 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461071

研究課題名(和文)3D光干渉断層法を用いた冠動脈分岐部ステント治療の問題解明と新たな治療器具の開発

研究課題名(英文)Problem solving of the coronary bifurcation stenting using 3-dimensional optical coherence tomography and developing the dedicated bioresorbable scaffold

研究代表者

岡村 誉之 (OKAMURA, Takayuki)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70380011

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、冠動脈分岐部病変に既存の薬剤溶出ステントを留置した際の側枝入口部の経時変化を3次元光干渉断層法によって観察した。遠隔期の入口部面積は、入口部を覆うステントの構造が複雑なほど減少していた。側枝入口部をバルーンで拡大した場合、残存ストラットが多いと、遠隔期に入口部面積が減少しているものが多かった。側枝拡張後の残存ストラットの頻度は、入口部にステントの長軸方向の結合部が存在すると高くなっていた。既存の金属ステントの問題点を改善するために、分岐部に適した生体吸収スキャホールドを試作し、模擬血管で評価した。ステントの長軸リンクの切断と側枝入口部の良好な拡大が観察できた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the serial change of the side branch ostium jailed by drug eluting stent in the coronary artery bifurcation lesion by the three-dimensional optical coherence tomography. The response of the remote phase is different depending on the complexity of the stent covering configuration. The side branch ostial area decreased at the remote period when the stent covering configuration was complicated. In the case of side branch dilatation, when the number of remaining struts was large, the ostial areas often decreased in the remote period. The frequency of the remaining strut after side branch dilatation was higher when the longitudinal stent link was present at the carina. We developed a dedicated bioresorbable scaffold for the bifurcation lesion and evaluate them in the simulated phantom vessel. It was observed the cutting of the longitudinal link of the stent and that the side branch ostium was opened widely.

研究分野：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(PCI)が重要な役割を果たしているが、側枝を有する病変(分岐部病変)では非分岐部病変に比しステント血栓症や再狭窄の頻度が高いとされており、分岐病変の治療戦略の確立や至適ステントの開発が課題となっている。

分岐部病変は狭窄形態や狭窄部位、分岐角度など解剖学的に多彩であることに加え、心拍動に伴う3次元的な血管運動もあり、経験を積んだ術者でも長期的に期待できる治療結果を残すことは困難である。その理由の1つとしては、これまで冠動脈造影や血管内超音波法では複雑な形態の分岐部病変に留置されたステントを立体的に把握することが困難であったことがあげられる。我々は光干渉断層法(OCT)画像を3次元再構成(3D-OCT)することにより、分岐部に留置されたステントを立体的に視覚的に評価できることを報告してきた。この手法を用いて、分岐部に留置したステント内から側枝拡張のために側枝に正確にガイドワイヤーを再通過させることが可能であり、分岐部病変の治療成績の向上が期待されている。一方でステントを長軸方向に接続する結合部(以下、リンク)が分岐にかかると、ガイドワイヤーが至適位置を通過していても側枝入口部の拡張が制限されることが3D-OCTからわかり、従来の薬剤溶出ステント(DES)の限界と考えられた。

現在、PCI治療の主流として使用されているDESは金属性標準ステントに比べ再狭窄を劇的に減少させたが、留置後1年以上においても晩期再狭窄が発生することが知られている。その理由として血管壁の金属ストラットによる持続的な炎症の惹起や血管の拡大や血管運動反応を制限していることが考えられている。分岐部においては側枝入口部

を覆ったストラットが血管内腔に残存するため、再狭窄やステント血栓症の原因になることが考えられる。最近、本邦でも治験が開始され生体吸収性スキャフォールド(Bioresorbable Scaffold:BRS)は生体適合性の高いPLLAで構成されているため、留置後2~3年で水と二酸化炭素に分解され組織内からは完全に消失する。First-in-man試験の結果から留置後2年の血管内腔損失は金属製DESとほぼ同等、2年以上においてBRSが吸収後、血管径が増大し内腔が狭小化しないことが示され、さらに血管の収縮拡張反応が回復しており、長期における予後改善効果が期待されている。また、小さな側枝を含む血管にBRSを留置した際、留置直後はBRSストラットに側枝入口部が覆われているものの、2年後にストラット吸収されると側枝入口部は良好に開口することが示されており、分岐部病変においてもBRSの可能性が期待できる。

2. 研究の目的

DESが留置された側枝入口部をバルーンで拡張した際、側枝入口部に残存するストラットは入口部を覆うストラットのパターンに依存する。ポリマーストラットの場合、過拡張すると金属ストラットと異なり、断裂することがわかっているが、入口部に位置した結合部を意図的に切断することができれば、バルーン拡張により恒常的に残存ストラットを最小限にすることが可能で、かつ残存ストラットも遠隔期には消失することが期待できる。本研究の目的は分岐部病変に適したBRSを3D-OCTのデータを蓄積することによって考案することである。

3. 研究の方法

(1) 分岐部病変に留置された金属製DESと血管壁との遠隔期の関連を調べるため、当院で分岐部病変に金属製DESを用いて治療したス

テント留置後および遠隔期の OCT 画像を用いて 3 次元再構成を行い、側枝入口部を覆ったステントのパターン、ガイドワイヤーの再通過部位、側枝入口部に残存するストラットの定量化、ステント面積などを経時的に解析する。

(2) 分岐部に至適なステントのデザインを探求する。単施設では症例数が限られるので他施設と協同し 100 例程度の症例の収集、解析を行う。側枝入口部を拡張後の残存ストラットに関する因子を探索する。

(3) 分岐部用 BRS のプロトタイプを 3D-OCT で得られた知見と分岐部病変の PCI 治療経験とポリマー加工技術などの観点も踏まえ設計する。シリコンファントムの模擬分岐部病変を用いて、in vitro 実験を行い生体に経カテーテル的に留置可能かを検証する。

4. 研究成果

(1) 金属製薬剤溶出ステントによって覆われた側枝入口部の経時変化を、OCT を用いて評価した。2011 年 9 月から 2013 年 1 月までにエベロリムス溶出性ステント (EES) あるいはバイオリムス溶出性ステント (BES) を用いて冠動脈治療を行い、ステント留置後および慢性期に OCT を施行した 32 病変を抽出し、解析対象とした。OCT 画像から 3D-OCT を再構築し、側枝入口部にかかるステントストラットの形状 (複雑性) から以下の 3 群に分類した。

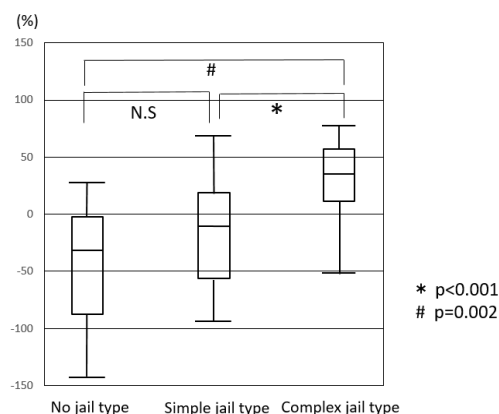
No-jail type 側枝入口部にストラットがかかっていないもの

Simple-jail type 側枝入口部にストラットはあるが、link がないもの

Complex-jail type 側枝入口部にストラットがあり、link があるもの

Medis 社製 QAngioOCT を用いて側枝入口部の cut-plane を作成し、側枝入口部の面積を計測し、Side branch flow area (SBFA) と定義した。また側枝入口部がステントストラット

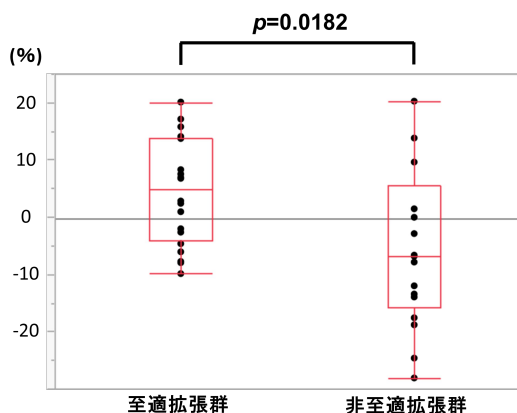
により分割される区画 (compartment) 数をカウントした。No-jail type では SBFA は慢性期に有意に増加 ($p=0.018$) したのに対し、Simple-jail type では変化はなく Complex-jail type では有意に減少した ($p=0.002$)。



3D-OCT では慢性期にいくつかの compartment が組織によって埋まっているのが観察されており、compartment 数は慢性期に有意に減少していた ($p < 0.001$)。Complex-jail type では小さな compartment が組織により埋まることにより SBFA が有意に減少していることがわかった。ステントによるジェイルの複雑さが側枝入口部の狭窄進行に関連すると考えられた。上記の結果から、ステントによって複雑に覆われる側枝入口部では、可能な限り側枝入口部からステントストラットを除去した方が良いと考えられた。

(2) 側枝入口部からステントストラットを除去するため、側枝入口部をバルーンで拡張した群において、側枝入口部の経時変化を観察した。当院で施行した分岐部病変に対する冠動脈ステント留置した 37 病変について解析した。半数以上の病変で BES が使用されていた。3D-OCT で側枝入口部を覆うステントストラットのパターンを調べたところ、カーナ部分にリンクが掛かっているタイプ [Connecting to carina (CC 群)] が 16 例 (43%)、掛かっていないタイプ [Free carina (FC 群)] が 21 例 (57%) だった。ガイドワイヤーの通過位置を評価したところ、

FC 群では 95%の病変で至適セルを選択できていたが、CC 群で至適セルを通過できていた病変は 62.5%であった。FC 群で至適セルで側枝拡張ができた 20 例とその他の 17 例では、側枝入口部をバルーン拡張後の側枝入口部に残存する非圧着ストラットの頻度は非至適拡張群 22.8%に比し、至適拡張群では 0.4%と有意に少なかった。QAngioOCT を用いて側枝入口部面積の経時変化を評価したところ、至適拡張群では慢性期も側枝入口部の面積が維持されているか増大する傾向がある(治療直後 3.94 [2.63-5.55] mm² vs. 遠隔期 4.06 [2.98-6.37] mm², p=0.0199)のに対して、非至適拡張群では(治療直後 5.27[2.71 to 7.41] mm² vs. 遠隔期 4.82 [2.40-6.49]mm², p=0.2821)と減少傾向を認めた。

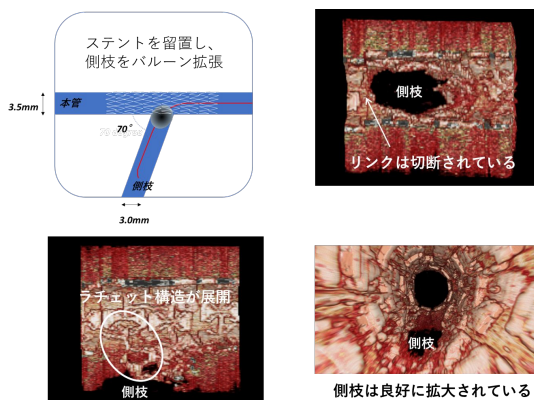


経時的に側枝入口部面積が減少していた症例の頻度は至適拡張群で 35%に対し、非至適拡張群では 71%で有意に多かった。これは非至適拡張群でバルーン拡張を行っても、側枝入口部に残存ストラットがのこるため、慢性期に入口部の残存ストラットに組織付着により面積が減少する者と考えられた。

(3)単一施設では使用ステントの種類や手技などに偏りがあるため、より至適なステントデザインを模索するために多施設で前向きレジストリーを行った。当研究の趣旨に合致した 105 例を解析した。ステントの種類は、現在、本邦で使用できる DES が平均的に使用されていた。結果は前述(2)での結果を踏襲するものであったが、側枝入口部の残存スト

ラットの頻度を規定する因子を多変量解析によって検討したところ、分岐部にステントリンクが存在すること、近位側からのガイドワイヤー通過、側枝分岐角度が深いことであった。また、ステントリンクが少ないステントほど、残存非圧着ストラットは少ないことが示された。以上の結果からステントのリンクが側枝拡張の妨げになっていること、慢性期の側入口部面積の減少の一因になっていることがわかった。

(4)ステントを留置する際に留置方法でステントのリンクの位置をコントロールすることは困難である。また、リンクを無くすことはステントの構造上、長軸方向の支持力がなくなるため困難である。ポリマーで構成される生体吸収性スキャホールド(BRS)では分岐部のリンクがバルーンによる側枝拡張によって切断できる構造を考えた。プロトタイプでは側枝拡張を行っても BRS がリコイルしてしまい、入口部にストラットが残存しているのが観察された。ポリマーの外周方向へのラジアルフォースを保つ必要があると考えられ、改良版を作成した。ストラットの伸展にラチェット構造を加えることにより、支持力を保つことが出来るよう工夫した。35度と70度の側枝を有するシリコン製の模擬血管に留置し、側枝を拡張し、3D-OCT で評価した。



分岐角度が深くなっても十分な側枝拡張が確認された。一方で、支持力を維持するために、プロトタイプに比べストラット厚が厚く

なり、また、血管と接地面積が大きくなった。ストラットに関しては薄い方が、血管に対する接地表面積も小さい方が良いと考えられており、支持力を維持しつつ薄く、接地面積を小さくする改良が必要と考えられた。また、バルーンカテーテルに搭載できるように改良することが次の課題としてあげられた。

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 4 件)

Nakamura T, Okamura T, Fujimura T, Yamada J, Nao T, Tateishi H, Maeda T, Oda T, Shiraishi K, Nakashima T, Nishimura S, Miura T, Matsuzaki M, Yano M. Serial changes in the three-dimensional aspect of the side-branch ostium jailed by a drug-eluting stent assessed by optical coherence tomography. Int J Cardiovasc Imaging 査読あり 2017;33:797-806.

Nakao F, Okamura T, Suetomi T, Yamada J, Nakamura T, Ueda T, Oda T, Kanemoto M, Ikeda Y, Fujii T, Yano M. Differences of side branch jailing between left main-left anterior descending artery stenting and left main-left circumflex artery stenting with Nobori biolimus-eluting stent. Heart Vessels 査読あり 2016;31:1895-1903.

Okamura T, Onuma Y, Yamada J, Iqbal J, Tateishi H, Nao T, Oda T, Maeda T, Nakamura T, Miura T, Yano M, Serruys PW. 3D optical coherence tomography: new insights into the process of optimal rewiring of side branches during bifurcational stenting. EuroIntervention. 査読あり 2014 Dec;10(8):907-15. doi:10.4244/EIJV10I8A157.

[学会発表](計 13 件)

Okamura T, Impact of optimal side branch dilatation on residual jailed struts and clinical outcome at 9 month. 第 81 回日本循環器学会学術集会. 2017 年 3 月 19 日. KKR ホテル金沢等(石川県金沢市).
Fujimura T, Okamura T. Serial change of side branch ostial areas after

single crossover stenting with kissing balloon dilatation assessed by tree-dimensional optical coherence tomography. TCT2016. 2016 年 10 月 29 日. ワシントン、アメリカ.

岡村 誉之. Clinical usefulness of 3d-OCT for bifurcation stenting. CCT2016. 2016 年 10 月 21 日. 神戸国際会議場(兵庫県神戸市). 招待.

Suetomi T, Okamura T. Impact of jailing configuration and bifurcation angle on incomplete stent apposition after single crossover stenting with final kissing balloon dilatation, assessed by three-dimensional OCT. EuroPCR2015. 2015 年 5 月 19 日. パリ、フランス.

Nakamura T, Okamura T. Impact of the jailing configuration after bifurcational stenting on the side branch ostial stenosis at follow up. ESC congress 2014. 2014 年 8 月 30 日. スペイン、バルセロナ.

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・講師
研究者番号: 70380011

(2) 研究分担者

南 和幸 (MINAMI, Kazuyuki)
山口大学・創成科学研究科・教授
研究者番号: 00229759