

## 論文の内容の要旨

氏名：阿久津 尚 孝

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Effect of drug-coated balloon angioplasty on in-stent restenotic coronary lesions

analyzed with optical coherence tomography and serial coronary artery angiography

(光干渉断層法、冠動脈血管内視鏡を用いた冠動脈ステント内再狭窄部位への薬剤溶出性バルーンの効果の検証)

### 【背景】

薬剤溶出性ステント(DES: drug-eluting stent)による冠動脈血行再建は、ベアメタルステントでのそれと比較して、ステント内再狭窄(ISR: in-stent restenosis)の発生率を劇的に抑制させた。しかし、DES による治療後においても一定の割合で ISR が発生する(Eur Heart J.2003;24:66-273)。ISR に対する治療法として薬剤溶出性バルーン(DCB: drug-coated balloon)が近年使用されるようになり、欧州のガイドラインでもクラス 1 a となっている(Eur Heart J.2015;11:926-934)。DCB はバルーンの表面にパクリタキセルが塗布されており、バルーン拡張に加え、血管壁に接することでパクリタキセルが迅速に血管壁に塗布浸透され、新生内膜増殖抑制効果を示す。DCB による血行再建(DCBA: drug-coated balloon angioplasty)の有用性は先行文献で多数報告されているが、複数の冠動脈血管内イメージングを用いて ISR への DCB の影響を経時的に評価した報告はない。本研究では DCBA を行った ISR 部位の新生内膜性状の経時変化を光干渉断層法(OCT: optical coherence tomography)と冠動脈血管内視鏡(CAS: coronary angiography)の2つの冠動脈血管内イメージングを用いて評価・検討を行なった。

### 【方法】

本研究はオプトラウト方式で行なった後ろ向き観察研究であり、当院の臨床研究倫理審査委員会の許可を得て行なった。当院で2014年1月から2017年4月にISRに対してDCBによる治療を行い、治療時と慢性期(慢性期の冠動脈造影検査時)にOCTとCASを用いてDCB使用部位の新生内膜の経時的評価を行うことができた15症例を対象とした。OCTでは治療前、治療直後、慢性期でそれぞれステント体積・血管内腔体積・新生内膜体積と新生内膜性状を評価した。それぞれの体積はステント内を1mm毎に面積を測定し算出した。新生内膜性状は、Homogeneous pattern、Heterogeneous pattern、Layered patternの3つに分類した。Homogeneous patternは繊維性成分や適度な血管平滑筋細胞などで形成され、内部が均一で成熟し、安定した新生内膜であるとされる。Heterogeneous patternは増殖した血管平滑筋細胞・プロテオグリカンなどの粘液腫性細胞外基質・微小石灰化などで形成され、内部が不均一である。Layered patternはマクロファージの浸潤に伴うフィブリン血栓などで形成される。Heterogeneous pattern、Layered patternは共に未熟で不安定な新生内膜とされる。CASでは治療直後と慢性期にステント内遠位部、中部、近位部の新生内膜被覆度(grade 0-3)と黄色度(grade 0-3)とそれぞれのgradeの分布を評価した。新生内膜被覆度はgrade 0から3に分類され、被覆度に比例してgradeが高くなり、黄色度はgrade 0から3に分類され、gradeが高いほど黄色色調が強くなり新生内膜不安定を示すとされている。統計手法は2群間の比較は正規分布の連続変数に対してt検定を行い、カテゴリー変数に対して $\chi^2$ 検定を行なった。p値<0.05を統計的に有意であるとした。

### 【結果】

OCTにおいて新生内膜体積は治療前( $77.1 \pm 36.2 \text{ mm}^3$ )からDCBA直後( $60.2 \pm 23.9 \text{ mm}^3$ )に有意に減少した( $p=0.0012$  vs.治療前)。慢性期には新生内膜体積は  $46.7 \pm 21.9 \text{ mm}^3$  となり、さらに減少していた( $p=0.0002$  vs.治療直後)。新生内膜体積が減少することに伴い、血管内腔体積は治療前( $88.8 \pm 56.9 \text{ mm}^3$ )から治療直後( $125.1 \pm 75.4 \text{ mm}^3$ )に有意に増加し( $p=0.0001$  vs.治療前)、慢性期には  $132.4 \pm 73.4 \text{ mm}^3$  とさらに有意に増加していた( $p=0.03$  vs.治療直後)。新生内膜性状に関しては、Heterogeneous patternが慢性期にHomogeneous patternに置換されていた症例が2例いたが新生内膜性状の分布に経時的な有意差は認めなかった(Chi-square test  $p=0.64$ )。また慢性期の新生内膜体積減少・血管内腔体積増大の現象は全ての

新生内膜性状で認められた。

CAS においては DCBA 直後と慢性期で新生内膜被覆度の平均値に有意差は認めず(grade  $1.69 \pm 0.87$  vs.  $1.60 \pm 0.88$ ;  $p=0.08$ )、被覆度の分布の経時的変化も同様に有意差は認めなかった(Chi-square test  $p=0.83$ )。しかし新生内膜不安定を示す黄色度は慢性期に治療直後と比較して有意に低下していた(grade  $1.79 \pm 1.03$  vs.  $0.76 \pm 0.82$ ;  $p<0.0001$ )。黄色度の分布の経時的変化に関しても有意差を認め(Chi-square test  $p<0.0001$ )、慢性期には grade 0 (調整残差 3.02)が増加し、grade 3 が減少する結果となった(調整残差 - 2.89)。

#### 【考察】

本研究では OCT、CAS の 2 種類の冠動脈血管内デバイスを用いて DCB によるステント内新生内膜性状への影響を経時的に評価した。OCT では慢性期に新生内膜体積が減少し、その結果血管内腔体積が増加し、CAS では黄色度が低下した。慢性期に新生内膜体積が減少し、血管内腔体積が増加する原理として、バルーンによる機械的圧力で物理的に新生内膜体積が減少することに加え、パクリタキセルによる平滑筋細胞遊走・増殖の抑制が過度な新生内膜生成を抑制するためと推測された。新生内膜体積の減少は血管内腔体積の有意な増大にも寄与しており、臨床的にも非常に意義のある変化であると考えられる。黄色度の低下は DCB での治療後に血管平滑筋細胞が再度遊走した結果、黄色プラークを被覆するように新生内膜の治療機転が働くことや、脂質降下療法に用いるスタチンの抗炎症効果によるプラークの退縮が要因として考えられた。また DCB はステントなど異物が残存しないため、新生内膜不安定性の原因とされる慢性炎症が遷延しないことやパクリタキセルによる薬理学的効果も黄色度低下の一因として考えられた。DCB は治療後の適度な新生内膜の被覆と黄色度を下げることで血管内膜の安定化をもたらす得ることを CAS により証明することができた。

以上本研究では DCB の有用性を臨床の現場での血管内画像所見から定量的に、また肉眼病理学的に証明することができた。本邦では食生活の欧米化に加え、今後超高齢化がますます加速し、冠動脈疾患の有病者の全体数は増加していくと予想されている。ISR をきたす難治性の冠動脈狭窄症の患者数もさらに増加すると考えられ、DCB の有用性を臨床の画像所見で証明した本研究の社会的な貢献度は高いと考える。

#### 【結論】

新生内膜体積と黄色度が減少することで慢性期の血管内腔拡大と内膜安定性が得られる DCB は、ISR に対する理想的な治療の一つであると考えられた。