

## 「血管内イメージングの最前線」

## OCTによる薬剤溶出性ステントの評価

大竹 寛雅\* 新家 俊郎 志手 淳也 平田 健一

Hiromasa OTAKE, MD, PhD\*, Toshiro SHINKE, MD, PhD, FJCC, Junya SHITE, MD, PhD, FJCC,

Ken-ichi HIRATA, MD, PhD

神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野

## 要約

1980年代後半に冠動脈ステントが導入されて以来、さまざまな因子がステント留置後の血管反応に影響を及ぼしていることが明らかになった。しかし、従来使用されてきた血管内超音波はその解像度の面で限界があり、これらの因子が薬剤溶出性ステント (DES) 留置後の血管反応に及ぼす微細な影響を検討するには不十分であった。そこで今回われわれは、OCTを用いることにより、ステントプラットフォームと血管反応の関係やステント留置後のshear stressが、血管治癒過程に及ぼす影響について検討を行った。その結果、均一な薬剤溶出を目的にデザインされたTaxus Libertéのプラットフォームは、Taxus Expressに比べて長軸方向、短軸方向ともに有意に低い新生内膜厚のバラツキを示しており、均一かつ効果的な新生内膜抑制をもたらしていることが示唆された。一方、今回われわれはOCTと冠動脈CTをfusionさせることによりshear stressを定量的に評価する検討を行い、Cypher sirolimus-eluting stent留置後の新生内膜増殖や血栓の消褪にshear stressが関与していることを明らかにした。OCTを導入することにより、より詳細な検討が可能となり、今後さらに新たな知見を明らかにすることができる可能性が示唆された。

<Keywords> 薬剤溶出性ステント  
OCT

Shear stress

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 129 – 135

## はじめに

1980年代後半に冠動脈ステントが導入されて以来、ステントデザイン<sup>1)</sup>、ストラット厚<sup>2,3)</sup>、素材<sup>4)</sup>、wall shear stress (WSS)<sup>5)</sup>などをはじめとしたさまざまな因子が、ステント留置後の血管反応に影響を及ぼしていることが明らかになってきた。しかし、従来使用されてきた血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS) はその解像度の面で限界があり、これらの因子が血管反応に及ぼす微細な影響を検討するには不十分であった。近年、使用可能となったoptical coherence tomography (OCT) はIVUSの約10倍以上の解像度を持ち、従来困難であった、ステント治療に伴うさまざまな変化の描出を可能にした。そこで今回われわれは、OCTを用いることにより、今まで実臨床では明らかにされなかったステントプラ

ットフォームと血管反応の関係や、ステント留置後のshear stressが血管治癒過程に及ぼす影響について検討を行った。

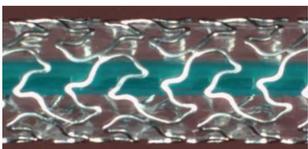
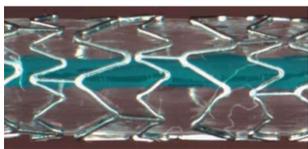
## ステントプラットフォームが慢性期血管反応に与える影響：2種類のpaclitaxel-eluting stentの比較

## 1. 対象

Taxus Express paclitaxel-eluting stent (Taxus Express PES: Boston Scientific Corporation, Natick, MA) とTaxus Liberté PES (Taxus Liberté PES: Boston Scientific Corporation) は、使用薬剤、金属、ポリマーなど数多くの共通点をもつが、そのプラットフォームは明らかに異なる。表1に示すように、Taxus LibertéのプラットフォームはTaxus Expressと比べ約2/3のストラット厚を呈し、より均一な薬剤の溶出を目的にデザインも工夫されている。われわれは、神戸大学OCTデータベースの中からTaxus ExpressおよびTaxus Liberté PESにより治療された連続54例 (各27人、27病

神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野  
650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1  
E-mail: hotake@med.kobe-u.ac.jp

表1 Taxus ExpressとTaxus Libertéの比較.

	Taxus® Liberté®	Taxus® Express®
		
Stent Pattern	316L stainless steel	316L stainless steel
Metal strut thickness	0.0038"	0.0052"
Polymer	Translute	Translute
Drug	Paclitaxel	Paclitaxel
Loading dose/stent	112 μg/3.0×16 mm	108 μg/3.0×16 mm
Release Kinetics (% released in 28 days)	10% (10% : 30 days)	10% (10% : 30 days)
Drug : polymer ratio	1 : 9	1 : 9

(文献6より引用)

変)を対象に6カ月後のOCT所見をもとにその血管反応性を比較検討することで、ステントプラットフォームが慢性期の血管反応に与える影響について検討した。

## 2. 検討項目

Taxus Libertéのプラットフォームが、より均一な薬剤の溶出を目的にデザインされたことを考慮し、通常のOCTによる評価項目に加え、新生内膜のvariabilityについても検討を行った。まず、各cross-sectionにおいて新生内膜のareaを計測し、そのareaを専用のソフトを用いて360個の小区画に分割した。これにより得られた各小区画から平均の新生内膜厚を自動的に算出し、各ステントに対し長軸、短軸方向における新生内膜厚の標準偏差 (standard deviation:SD) を計算し、各方向におけるvariabilityとした(図1)。

## 3. 結果と考察

ステント留置6カ月後のOCTにおいて、Taxus LibertéはTaxus Expressに比べて有意に薄い平均新生内膜厚を示した(120 ± 59 μm vs. 198 ± 129 μm, p = 0.006)。しかしながらuncovered strutsの頻度は両群で同等であった(4.5 ± 7.8% vs. 4.3 ± 8.2%, p = 0.93)。このことはTaxus Libertéの薄く、新しくデザインされたプラットフォームが機能し、均一な薬物溶出を行うことでより効果的な新生内膜厚の抑制を達成した可能性を示唆していると考えられた。現に、新生内膜厚の

variabilityに関しても、Taxus LibertéはTaxus Expressに比べて長軸方向、短軸方向ともに有意に低値を示しており、過剰な新生内膜の抑制を伴うことなく均一かつ効果的に新生内膜を抑制していることが示唆された(図2)。また、ステント内血栓の頻度についても同様に、Taxus LibertéはTaxus Expressに比べて統計的有意差はないものの少ない傾向にあり、Taxus Libertéのプラットフォームがより高い安全性を有する可能性を示唆するものと考えた。以上のことから第一世代薬剤溶出性ステントであるpaclitaxel-eluting stentにおいて、そのプラットフォームは血管治癒過程に大きく影響を及ぼすことが明らかになった。近年新たに登場したTaxus Elementは、より薄いプラットフォームを導入し、かつ均一な薬剤溶出を可能としたステントデザインを搭載している。今回の検討結果から、これまで以上に、より効果的で安全性の高い新生内膜抑制効果をもたらすことが期待される。

## shear stressが薬剤溶出性ステント留置後の血管反応に与える影響

近年WSSは、ステント留置後の血管反応に影響を与え得る因子として注目されている。最近の動物実験によると血管局所におけるWSSの分布はその後の新生内膜の増殖過程と関連があるということが明らかにされた<sup>5,7,8)</sup>。WSSはその可視化および定量的解析が困難であるため、過去の検討においては個々の患者における詳細な血管の3Dモデルを用いたcompu-

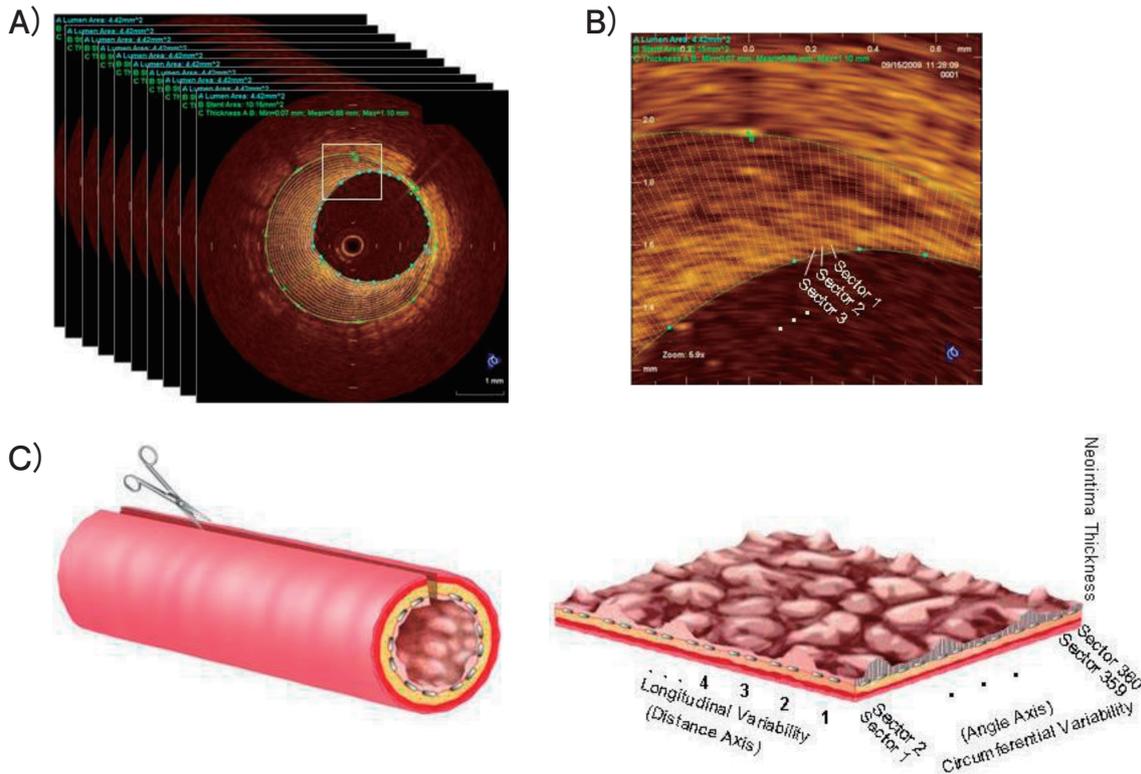


図1 3D assessment of neointimal distribution.  
(文献6より引用)

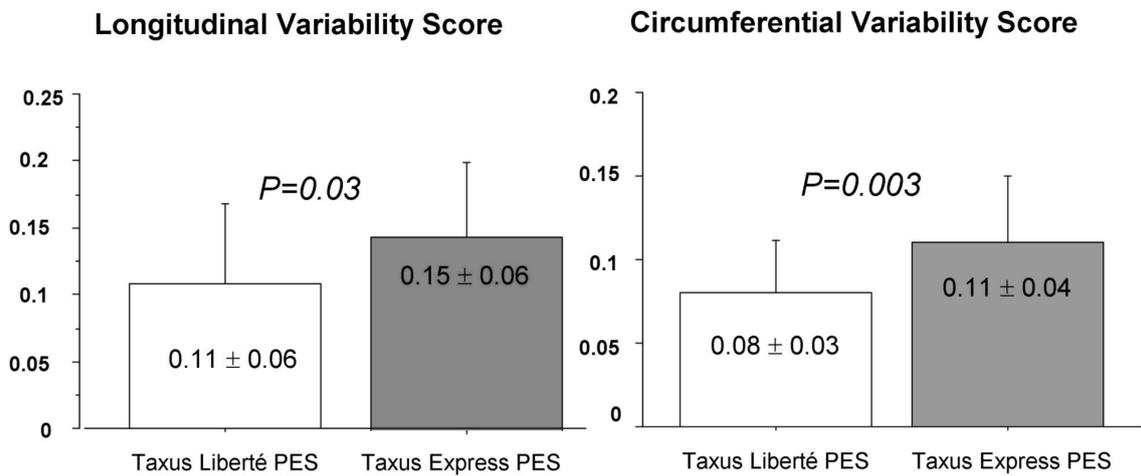


図2 長軸、短軸方向における新生内膜のvariabilityの比較。  
(文献6より引用)

tational fluid dynamics (CFD) simulationが重要な役割を担ってきた。しかしこれまでのCFDモデルは血管造影と血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS)<sup>9,10)</sup>の組み合わせ

により行われており、その正確性の点では満足いくものではなかった。そこで今回われわれは、より正確な立体的イメージングを可能とした冠動脈CT angiography (CTA) と、詳

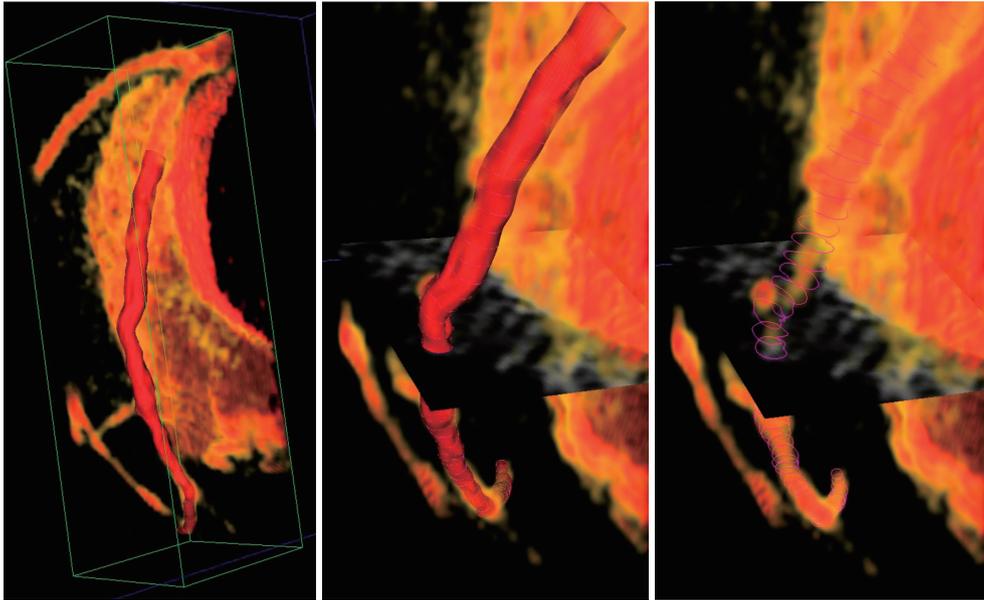


図3 CTAとOCT imageをfusionさせ構築した3D血管モデル.

-High shear-

Post-stent

6-month follow-up

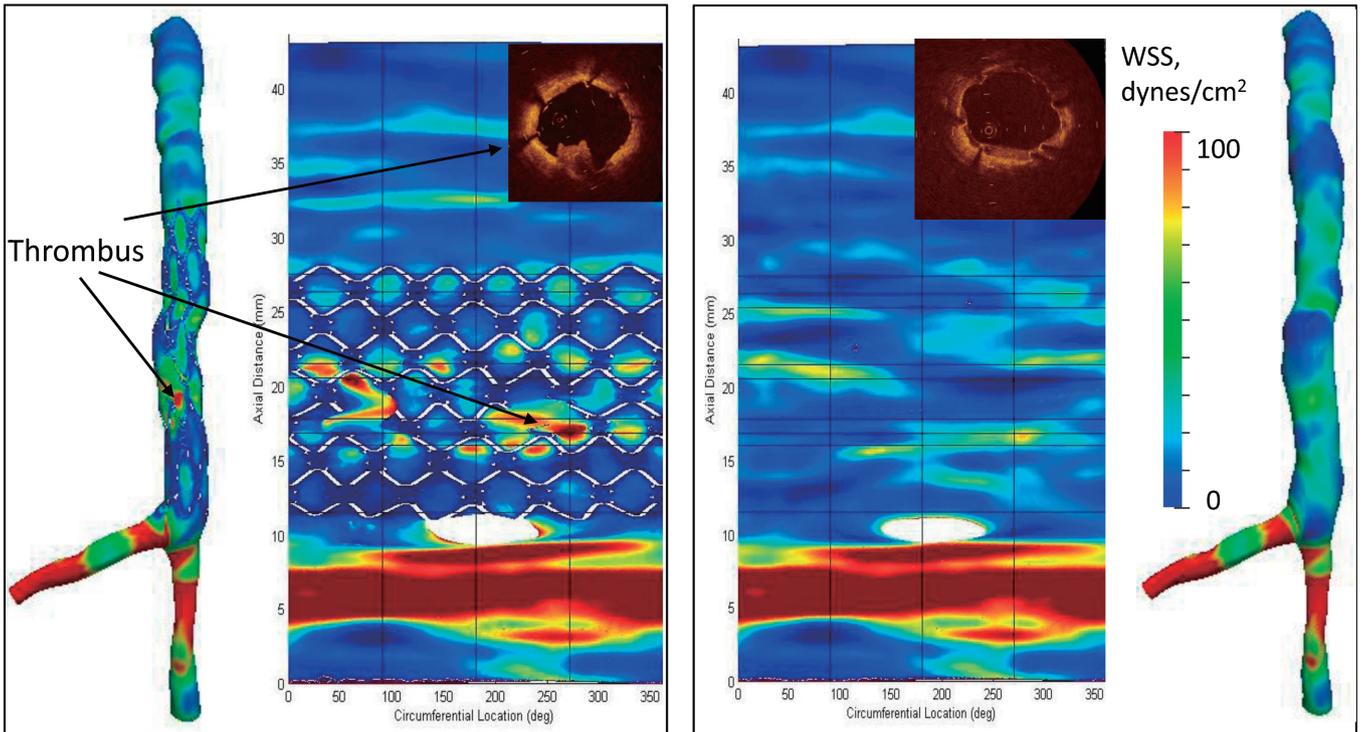


図4 スtent留置直後と6カ月後のhigh wall shear stress areaの分布.

Stent留置直後は  $100 \text{ dyn/cm}^2$  以上の高いWSS領域が散見されたが、6カ月後には血管の治癒過程に伴い、そのような高いWSS領域は消失した。一方、Stent留置直後のOCTにて血栓像が描出されたが、非常に高いWSS ( $> 100 \text{ dyn/cm}^2$ ) にさらされたため、慢性期には有意な縮小傾向を認めていた。(文献11より引用)

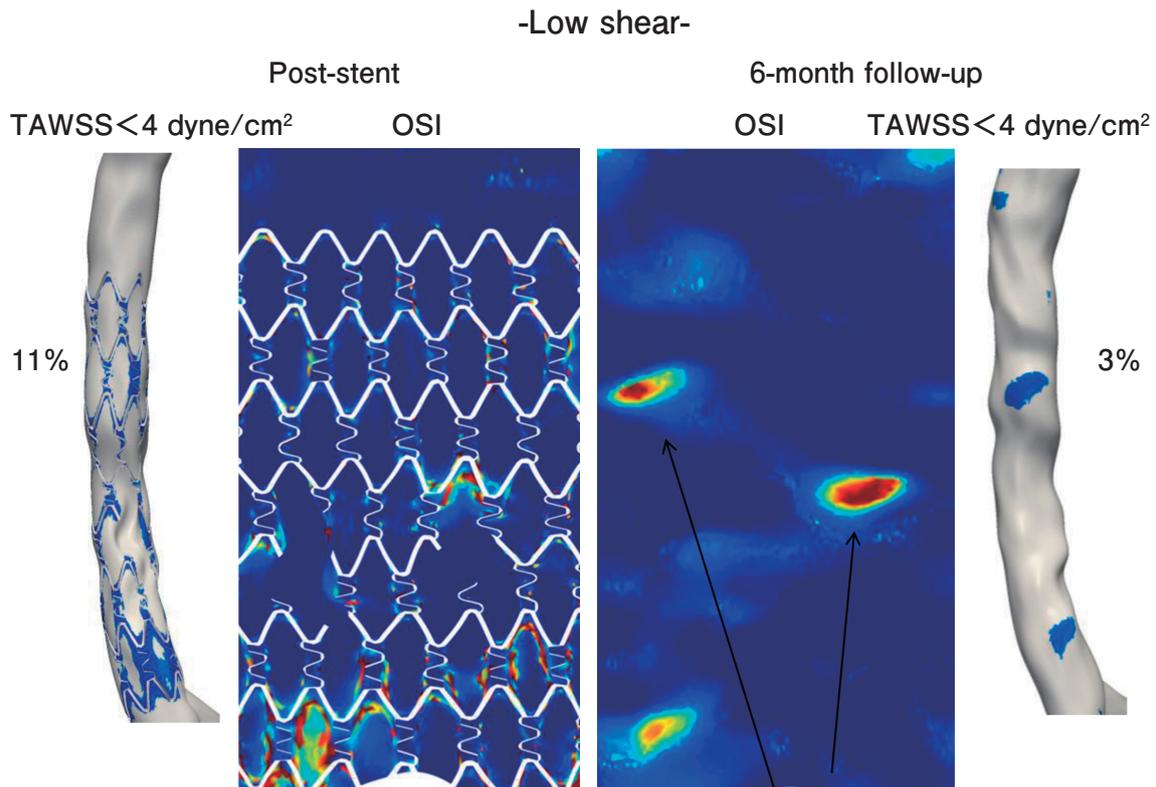


図5 スtent留置直後と6カ月後のlow wall shear stress areaとhigh oscillatory shear index areaの分布。新生内膜増殖や血栓形成のリスクといわれている低いTAWSS (<4 dyn/cm<sup>2</sup>)を示す領域は全stent領域中の11%であったのに対し、6カ月後のフォローアップモデルでは3%と著明に減少していた。このような低いTAWSS (<4 dyn/cm<sup>2</sup>)領域は、stent留置直後はほぼすべてのstentストラット周囲に認められたが、おそらく新生内膜の増殖や再内皮化に伴いほとんどの部分が10 dyn/cm<sup>2</sup>以上に改善した。同様に停滞した冠血流を反映する高いOSI領域は留置直後にはstentストラット周囲に多く認めていたが、6カ月後のフォローアップモデルでは血管の屈曲部位のみに限局して認められた。(文献11より引用)

細な血管内イメージングが可能なOCTを併用することで、より正確な3Dモデル、ひいてはより精密なCFD simulationを行い、Cypher sirolimus-eluting stents (Cordis Corporation, Bridgewater, NJ) 留置後の血管反応に及ぼす影響を検討した。

## 1. 対象

当院にてPCI施行前にCTAを用いて対象病変の評価を行われ、Cypher sirolimus-eluting stents留置直後および慢性期6カ月後にOCTを用いてstent内を観察しえた冠動脈疾患をもつ1症例を対象に6カ月後のOCT所見と、stent留置直後、慢性期のWSSの分布を比較することでその関連性につき評価検討を行った。

## 2. 検討項目

CTAおよびOCT画像をfusionし、3D modelを構築したのち(図2)、Simvascular (<https://simtk.org/home/simvascular>)を用いてtime averaged WSS (TAWSS) と oscillatory shear index (OSI) を定量評価した。OSIはWSSに方向性を加味したパラメーターで、低いOSI値は局所における一方向性の血流を表し、高いOSIは双方向性血流(乱流)の存在を示している。過去の検討によると、低いTAWSS (<4 dyn/cm<sup>2</sup>)と高いOSIを示す領域はベアメタルstent留置後、stent内新生内膜増殖や血栓形成のリスクとなりうることが報告されてきた<sup>5,10</sup>。しかし従来の血管造影とIVUSを用いた方法では、薬剤溶出性stent治療後の薄い新生内膜を評価するのに十分な解像度を有しておらず、薬剤溶出性stent留置後の経時的变化を観察することが困難であった。そこで今回われわれは、WSSの経時的变化とともに6カ月後の

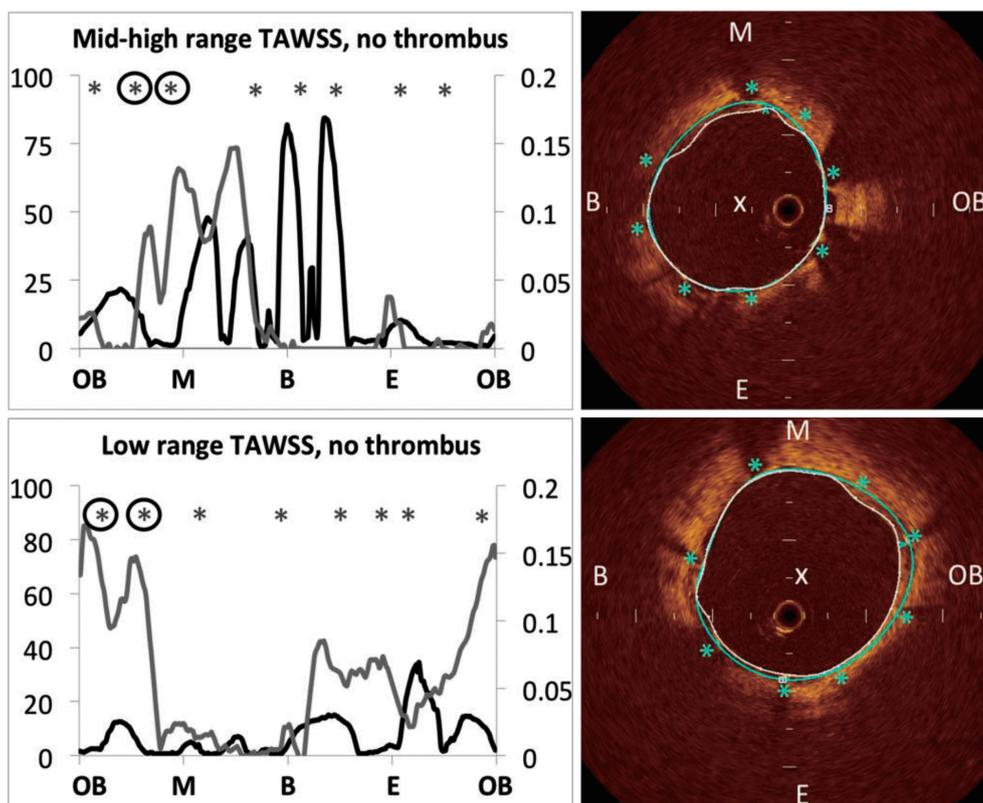


図6 TAWSSと新生内膜厚の関係。

円で囲まれた部分にみられるようにTAWSSの高い部分では強い新生内膜の抑制が観察された。Asterisk: stent strut, M: myocardial, B: branch (OM2), E: endocardial, OB: opposite side from branch. (文献11より引用)

OCTにおいて新生内膜厚を定量評価し、薬剤溶出性ステント留置後のWSSと新生内膜増殖との関連性について検討した。

### 3. 結果と考察

ステント留置直後、留置6か月後のTAWSSは図3のように示された。ステント留置直後のOCTにて血栓像が描出された部分では非常に高いWSS ( $>100\text{dyn/cm}^2$ ) が示された。一般的に新生内膜増殖や血栓形成のリスクといわれている低いTAWSS ( $<4\text{dyn/cm}^2$ ) を示す領域は全ステント領域中の11%であったのに対し、6か月後のフォローアップモデルでは3%と著明に減少していた。こういった低いTAWSS ( $<4\text{dyn/cm}^2$ ) 領域は、ステント留置直後はほぼすべてのステントストラット周囲に認められたが、おそらく新生内膜の増殖や再内皮化に伴い、ほとんどの部分が $10\text{dyn/cm}^2$ 以上に改善していた(図4)。同様に停滞した冠血流を反映する高いOSI領域

は留置直後にはステントストラット周囲に多く認めていたが、6か月後のフォローアップモデルでは血管の屈曲部位のみに限局して認められた(図5)。また興味深いことに、6か月後のOCTにより計測された新生内膜厚とステント留置直後のTWSSとの間には負の相関関係が示された(図6)。これらのことから、これまでベアメタルステントにおいて明らかにされてきたWSSと新生内膜の増殖の関係は、少なくともCypher sirolimus-eluting stent後の新生内膜増殖の過程に依然影響をもつことが示唆された。また、ステント留置直後に認めていた血栓像も、留置直後に認めたhigh TAWSSのため慢性期には有意な縮小傾向を認めており(図4)、ステント内血栓の形成や消褪にWSSが関与している可能性が示唆された。

### おわりに

OCTを導入しさまざまな検討を加えることで、これまで血管造影やIVUSにより積み重ねられてきた数々のevidenceを

再確認し、さらに先へと進めることが可能となってきた。今回示したように、詳細な検討や他のモダリティとの併用によって新たな知見が明らかになり、今後の冠動脈疾患治療の進歩に役立てばと考えている。今後も継続的な検討が望まれる。

## 文 献

- 1) Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995; 91: 2995-3001.
- 2) Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfaffert C, Seyfarth M, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001; 103: 2816-2821.
- 3) Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Muller M, Dirschinger J, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1283-1288.
- 4) Otake H, Ako J, Waseda K, Sakurai R, Hirohata A, Kaneda H, Hasegawa T, Honda Y, Fitzgerald PJ. Neointimal hyperplasia in a thin-strut cobalt-chromium stent: insights from detailed 3-D intravascular ultrasound analysis. *Int J Cardiol* 2010; 145: 125-126.
- 5) LaDisa JF Jr, Olson LE, Molthen RC, Hettrick DA, Pratt PF, Hardel MD, Kersten JR, Warltier DC, Pagel PS. Alterations in wall shear stress predict sites of neointimal hyperplasia after stent implantation in rabbit iliac arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2465-H2475.
- 6) Otake H, Shite J, Shinke T, Miyoshi N, Kozuki A, Kawamori H, Nakagawa M, Nagoshi R, Hariki H, Inoue T, Osue T, Taniguchi Y, Hiranuma N, Nishio R, Kinutani H, Hirata K. Impact of Stent Platform of Paclitaxel-Eluting Stents-Assessment of Neointimal Distribution on Optical Coherence Tomography -. *Circ J* (In press).
- 7) LaDisa JF Jr, Olson LE, Douglas HA, Warltier DC, Kersten JR, Pagel PS. Alterations in regional vascular geometry produced by theoretical stent implantation influence distributions of wall shear stress: analysis of a curved coronary artery using 3D computational fluid dynamics modeling. *Biomed Eng Online* 2006; 5: 40.
- 8) LaDisa JF Jr, Guler I, Olson LE, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC, Pagel PS. Three-dimensional computational fluid dynamics modeling of alterations in coronary wall shear stress produced by stent implantation. *Ann Biomed Eng* 2003; 31: 972-980.
- 9) Gijzen FJ, Migliavacca F, Schievano S, Socci L, Petrini L, Thury A, Wentzel JJ, van der Steen AF, Serruys PW, Dubini G. Simulation of stent deployment in a realistic human coronary artery. *Biomed Eng Online* 2008; 7: 23.
- 10) Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Vinke R, Schuurbiens JC, de Feyter PJ, Serruys PW, Slager CJ. Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries in vivo. Combining 3D reconstruction from angiography and IVUS (ANGUS) with computational fluid dynamics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2061-2065.
- 11) Ellwein L, Otake H, Gundert T, Koo BK, Shinke T, Honda Y, Shite J, LaDisa JF Jr. Optical Coherence Tomography for Patient-specific 3D Artery Reconstruction and Evaluation of Wall Shear Stress in a Left Circumflex Coronary Artery. *Cardiovasc Eng Technol* 2011; 2: 212-227.