

園田 信成（門司労災病院循環器内科）

【留学先】Stanford University, Medical Center, Cardiovascular Division

【テーマ】冠動脈内超音波診断法による急性冠症候群の病態及び発症機転の解明

【経過報告書】

私は本年 6 月末より、米国スタンフォード大学医学部循環器内科内の Center for Research in Cardiovascular Interventions (CRCI) という研究室に留学しています。本研究所は血管内超音波を中心に心血管イメージング領域における研究や新技術開発、さらには多施設共同研究の中心として様々な大規模臨床研究の解析を行っています。渡米してから約 2 ヶ月が経過し、言葉の壁をはじめとした様々なトラブルに直面しながら、ようやく私の研究生活がスタートしつつあります。私の研究テーマである血管内超音波を用いた冠動脈硬化プラーク性状解析に関しては装置の開発や臨床応用に向けた動物実験が現在行われており、今後の更なる発展に向けて貢献出来るようにしっかり頑張っていきたいと考えています。今年日本は猛暑、激暑と聞いていますが、この辺りの気候は西海岸の中でも抜群に良く、非常に快適な日々を送らせていただいております。しかし反面、家賃は全米一高く、ご存じのごとくエネルギーショックのため電気、ガス代は高騰しているため、非常に苦しい生活事情となっています。今回の留学を通じて、心血管イメージングの研究だけでなく、語学学習や異文化体験をしつつ、生涯の糧になるような人生経験が出来れば幸いと考えています。最後に貴学会からの海外留学助成によりこのような貴重な経験をさせていただくことに対して、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

【帰国報告書】

私は平成 13 年 6 月から平成 16 年 3 月まで米国カリフォルニアにあるスタンフォード大学循環器科で臨床研究を行ってきました。研究内容は主にカテーテルインターベンションのニューデバイスに関する大規模試験のデータ解析に携わり、特に血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS) の研究をして参りました。私が留学した時期は薬物溶出性ステントの研究開発が始まったばかりの頃で、当然私自身の研究もこれに関するものが中心となりました。ご存じのように、同時多発テロ、イラク戦争、SIRS、狂牛病と世界と米国の中でいろいろな事件が起こった時期で、何度も途中帰国しようかと思いつつも、計約 3 年間をがんばって参りました。その間に日本心エコー学会様より海外留学助成金を頂き、米国での大変厳しい生活事情に対して補助をしていただきましたことに深く感謝申し上げます。現在すでに日本での臨床業務に戻っていますが、米国で得た知識、研究成果は今日の日本における日常臨床に非常に役立っております。また学会、ライブ、講演などを通じて得られた研究データなどの発表も行って参りました。

循環器領域での臨床雑誌である、Journal of the American College of Cardiology (JACC)に研究内容の一部をパブリッシュしておりますのでご参照いただければ幸いです(J Am Coll Cardiol 2004;43:1959-63)。以下にその研究内容を簡単に報告いたします。

SIRIUS トライアルは米国で行われた多施設共同研究で、native coronary の新規病変を対象として、再狭窄予防における sirolimus eluting stent (SES)、いわゆる Cyper stent と bare metal Bx Velocity stent (BMS) の成績を比較したトライアルである。BMS 時代において、IVUS における post-procedural minimal stent area (MSA) はその後のステント再狭窄における重要な予測因子であることが示されてきた。しかし再狭窄過程における様々な生体的な要因(例えば糖尿病等の危険因子や病変性状等)によって影響を受けるため、その予後予測には限界があった。一方、drug-eluting stent (DES) は、stent 自身の持つ mechanical な拡張特性に加えて、薬物による新生内膜増殖抑制作用を併せ持っており、DES により、MSA はより正確に再狭窄を予測できる重要な因子となる可能性が考えられる。我々は、SIRIUS トライアルの IVUS サブスタディにおいて、SES 植え込み後の長期成績予測における final stent dimension、いわゆる MSA の有用性について BMS と比較検討を行った。狭心症患者をランダムに SES と BMS の 2 群に振り分け、Baseline 211 例と Follow-up 180 例に IVUS が行われ、その中で serial IVUS 解析ができたのが全 141 症例で、NURD 等の影響で定量評価の比較が困難であった 19 症例を除いた、計 122 例 (SES 72 例、BMS 50 例) が今回の解析の対象となった。IVUS はボストンサイエンティフィック社と Volcano 社製の 2 機種を使用した。Automatic pullback で記録を行い、ステント植え込み後と 8 ヶ月後の連続 IVUS データを比較した。IVUS での計測部位は、ステント植え込み後の最終の MSA と follow-up 時の minimal lumen area (MLA) で、また両側の reference area も計測した。Follow-up 時における十分なステント開存の指標として、以前の臨床データをもとに $MLA > 4\text{mm}^2$ を使用した。2D-IVUS における計測項目は、ステント面積、血管内腔面積と新生内膜面積、%stent expansion と %neointimal area をそれぞれ算出した。

臨床的、手技的な項目についての比較の結果は BMS 群、SES 群の 2 群間においてほとんど差はなかったが、final balloon size については BMS 群で有意に大きい傾向が認められた。ステント植え込み後の最終の IVUS 計測項目の結果は reference lumen area、MSA、%stent expansion は 2 群間で有意差は認められなかった。8 ヶ月フォローアップ時における IVUS 所見の結果では、MLA は BMS 群で 3.6 、SES 群で 5.3mm^2 と SES 群で有意に大きく、%neointimal area も BMS 群で 36.2% 、SES 群で 8.5% と SES 群で有意に少ない傾向が認められた。

植え込み時とフォローアップ時における Late lumen loss は、BMS 群で 2.4mm^2 、SES 群で 0.6mm^2 と SES 群で有意に少ない傾向が認められた。%neointimal area の分布は、BMS 群の新生内膜増殖抑制反応は多様で、ほぼ正規分布に従っており平均

32%であったが、SES 群の反応は一様でほとんどが 10%以下に抑制されていた。Post procedure MSA と follow-up MLA の相関については、両群ともに有意な正の相関が認められたが、SES 群では 1:1 に近い正の相関であり、個々の様々な病変においても一様に新生内膜増殖抑制作用が認められていることが示唆された。follow-up 時の MLA が 4mm² 以上を慢性期のステント開存と診断した場合、それを予測しうる post procedure MSA の至適 cutoff point は BMS 群では 6.5mm²、SES 群では 5.0mm² であった。それぞれの cutoff point における慢性期のステント開存の予測能は SES 群では 90%と非常に高値であったが、一方 BMS 群では 56%にしか過ぎなかった。また、ステント植え込み後の MSA の絶対値と、血管径との比から求めた相対ステント面積 (MSA/REFVA) の間で、慢性期のステント開存の予測診断能を比較検討するため ROC カーブによる解析を行った結果、MSA の絶対値の方がより精度の高い指標と考えられた。

reference vessel 径が 2.8mm 未満の小血管群において同様の解析を行ったところ、follow-up 時の MLA が 4mm² 以上を予測しうる post procedure MSA の至適 cutoff point は BMS 群では 6.0mm²、SES 群では 4.5mm² であった。

結論として、この SIRIUS IVUS サブスタディの結果、post procedure MSA は、DES 時代において、慢性期ステント開存を予測診断する上で、BMS より精度の高い指標となると考えられた。BMS で認められた再狭窄過程におけるさまざまな生体的な要因が drug により抑制されることにより慢性期ステント開存の予測における post procedure MSA の至適 cutoff point は SES では BMS よりも小さく、DES 時代においては、BMS 時代に求められた aggressive なステント拡張を追加する必要性は低いと考えられた。以上研究報告とさせていただきます。この度は誠にありがとうございました。