小泉　智三　(Cardiovascular Medicine Division,　Stanford University)
【留学先】Cardiovascular Medicine Division,　Stanford University
【テーマ】血管内超音波法による薬物溶出ステントの治療効果の解析

【経過報告書】

私は2003年6月よりスタンフォード大学に留学しております。

スタンフォード大学は、米国カリフォルニア州サンフランシスコ市から南へ30マイルのところにある私立の総合大学です。広大なキャンパス内に点在するロマネスク様式の美しい建物、乾いた空気と緑の木々に囲まれた最高の環境で、世界的な研究業績をあげています。

私が所属させて頂いている Cardiovascular Medicine では、心臓移植の第一人者である(1968年全米で初めてヒト心臓移植を行った) Norman Shumway 先生や、大動脈解離のスタンフォード分類が有名です。私は、Peter J. Fitzgerald 先生が Director である Center for Research in Cardiovascular Intervention で研究をしております。ここの研究室は、全米およびヨーロッパ、ブラジル等、世界各国より、大規模臨床試験の血管内超音波(IVUS)のデータが集められており、Core Analysis Laboratory として機能しています。私は現在、TAXUS V という、パクリタクセル溶出ステントに関する全米の前向き多施設無作為臨床試験の IVUS の解析を担当しております。TAXUS V とは、ステント内再狭窄病変に対するパクリタクセル(卵巣腫瘍などに使用する抗腫瘍薬)溶出ステントの効果を、従来の血管内放射線治療(日本では行われていない)と比較する試験です。その他にも、日本でも昨年より認可のおりたシロリムス溶出ステント等、いろいろな種類の薬物溶出ステントのトライアルの評価がここの研究室で行われております。定期的に Core Laboratory Meeting が開かれ、Fitzgerald 先生を中心に薬物の冠動脈病変に対する効果の比較検討を IVUS の視点から行っております。

貴学会より助成を頂く事により、このようなすばらしい環境で研究が出来る事を心より御礼申し上げます。

【帰国報告書】

私は、2003年6月より、2006年11月まで、スタンフォード大学の心血管インターベンション研究センターに、貴学会助成金の援助を受けて留学しておりました。当センターでの研究内容を帰国報告といたします。

研究テーマ

冠動脈ステント内再狭窄の治療において、冠動脈内放射線療法とパクリタクセル溶出ステントによる治療効果の違いを、血管内超音波法を用いて比較検討する。

背景

冠動脈内放射線療法は、ステント内再狭窄病変に対する治療として、現在、唯一認可されている治療法である。同病変に対する治療において、パクリタクセル溶出ステントは、冠動脈内放射線療法と比較して、治療9ヵ月後の臨床および血管造影上の再狭窄が減った、と TAXUS V (ISR) トライアルは示している。しかし、ステント内再狭窄病変にパクリタクセル溶出ステントを植え込むことによる血管の反応は、充分に調べられていない。

目的

血管内超音波法(IVUS)を用いて、ステント内再狭窄病変の治療において、パクリタクセル溶出ステント植え込みと冠動脈内放射線療法の、9ヵ月後の血管反応の違いを検討する。

方法

TAXUS V (ISR) トライアルの血管内超音波のデータを使った。

TAXUS V (ISR) トライアルとは、全米の前向き、多施設、無作為試験で、過去の冠動脈ステント(薬物の載っていない金属ステント)の再狭窄病変患者を、1:1で冠動脈内放射線療法とパクリタクセル溶出ステント植え込みに分けて、9ヵ月後の主な心事故と、血管造影上の血管径遅延損失を比較する試験である。そのうち、IVUS を治療直後と9ヵ月後に行った病変のデータを使った。

TAXUS V(ISR)トライアルでは、396人のステント内再狭窄患者が無作為に振り分けられ、342人(86. 4%)が9ヵ月後の血管造影を施行した。そのうち IVUS を行ったのが162人で、冠動脈内放射線療法が80人、パクリタクセル溶出ステントが82人であった。

IVUS の計測方法

IVUS の Cross-Sectional 画像で、ステント、血管内腔をマニュアルでトレースし、(新生)内膜面積をステント面積から血管内腔面積を引いてもとめた。そして、Simpson 法を用いそれぞれの Cross-Sectional 画像を積分して計算し、これら血管のパラメーターの容積を求めた。患者それぞれのステント長の違いを調整するために、容積値をステント長で割って、容積データを容積インデックスとして示した。

結果

治療直後のステント内の IVUS データ

ステント内の最小内腔面積は有意にパクリタクセル溶出ステントの方が血管内放射線治療群よりも大きかった(血管内放射線治療 4.2 ± 1.5 mm2 vs. パクリタクセル溶出ステント 5.3 ± 1.5 mm2, $p<0.01$)。血管内腔容積インデックスも同様にパクリタクセル溶出ステントの方が血管内放射線治療群よりも大きかった(血管内放射線治療 5.4

± 1.8 mm3 /mm vs. パクリタクセル溶出ステント 6.5 ± 1.8 mm3 /mm, p<0.01)。
9ヵ月後のステント内の IVUS データ
ステント内の最小内腔面積および血管内腔容積インデックスは、パクリタクセル溶出ステントと血管内放射線治療群で差がなかった(血管内放射線治療 3.7 ± 1.7 mm2 vs. パクリタクセル溶出ステント 4.1 ± 1.7 mm2, p=0.35、血管内放射線治療 5.4 ± 1.8 mm3 /mm vs. パクリタクセル溶出ステント 5.6 ± 1.8 mm3 /mm, p=0.63)。ステント内の内膜の容積インデックス変化(9ヵ月後の内膜容積から治療直後のそれを差し引いた値)は、パクリタクセル溶出ステントの方が血管内放射線治療群よりも大きい傾向にあった(血管内放射線治療 0.3 ± 1.1 mm3 /mm vs. パクリタクセル溶出ステント 0.7 ± 0.7 mm3 /mm, p=0.06)。
治療直後から9ヵ月後にかけてのステント内の IVUS データ
治療直後および9ヵ月後、両時期の IVUS が計測可能であった例(血管内放射線治療群N＝30、パクリタクセル溶出ステントN＝34)で検討した。
治療直後は、血管内腔容積インデックスは、パクリタクセル溶出ステントの方が血管内放射線治療群よりも有意に大きかった(血管内放射線治療 5.6 ± 1.7 mm3 /mm vs. パクリタクセル溶出ステント 6.5 ± 1.7 mm3 /mm, p＜0.01)。パクリタクセル溶出ステントの血管内腔容積インデックスは治療直後から9ヵ月後にかけて有意に減少したが(治療直後 6.5 ± 1.7 mm3 /mm vs. 9 ヵ月後 5.4 ± 1.8 mm3 /mm, p＜0.01)、その時点(9ヶ月後)において、パクリタクセル溶出ステントと血管内放射線治療群に差はなかった(血管内放射線治療 5.4 ± 1.7 mm3 /mm vs. パクリタクセル溶出ステント 5.4 ± 1.8 mm3 /mm, NS)。

ステントのリフェレンス(ステントの両外側5mm)の解析
治療直後は近位部および遠位部とも、血管内腔容積インデックスに両群で有意差はなかった(ステント近位部:血管内放射線治療 6.6 ± 2.4 mm3 /mm vs. パクリタクセル溶出ステント 6.1 ± 2.2 mm3 /mm, p=0.20、 ステント遠位部:血管内放射線治療 6.1 ± 2.7mm3 /mm vs. パクリタクセル溶出ステント 6.0 ± 2.2 mm3 /mm, p=0.92)。
9ヵ月後は、パクリタクセル溶出ステントの近位部のリフェレンス血管内腔容積インデックスは、血管内放射線治療群よりも大きい傾向にあった(ステント近位部:血管内放射線治療 5.8± 1.6 mm3 /mm vs. パクリタクセル溶出ステント 6.6 ± 2.2 mm3 /mm, p=0.08)。遠位部のリフェレンス血管内腔容積は、両群で有意差はなかった(ステント遠位部:血管内放射線治療 5.1 ± 2.0mm3 /mm vs. パクリタクセル溶出ステント 5.8 ± 2.1 mm3 /mm, p=0.11)。

まとめ
・ 治療直後では、血管内放射線治療群と比較しパクリタクセル溶出ステントのステント

内血管内腔容積インデックスは大きかった。
・ パクリタクセル溶出ステントの方がステント内の内膜の増加が大きい傾向にあったが、その変化量は両群とも少ない量であった。
・ 9ヵ月後、ステント内血管内腔容積インデックスは両群に差はなかった。
・ 9ヵ月後、近位部のリファレンス血管内腔容積インデックスは、血管内放射線治療群と比較しパクリタクセル溶出ステントの方が大きい傾向にあった。
この研究の限界
・ この研究は、比較的対象数の少ない、IVUS が可能であった選ばれた患者に基づいているため、サンプル選択による偏りの可能性がある。
・ この研究は9ヵ月後の IVUS のデータであり、さらに長期に渡る経過観察が、このステント内再狭窄病変の治療法の永続性について判断する際に、必要である。

結語
この IVUS 研究では、ステント内の内膜の増加は、血管内放射線治療群とパクリタクセル溶出ステントの両群で微量であり、その結果、治療後9ヶ月において、この2つの治療法での血管内腔径は同等であった。
このデータは、2006 年の American Heart Association Scientific Session で口演した。