

令和 2 年 4 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15842

研究課題名（和文）薬剤溶出性ステント留置後の血管修復反応の観察（動物実験モデルでの検証）

研究課題名（英文）Validity of Shorter Dual Antiplatelet therapy in Polymer-free Drug Coated Stent: Evidence from Porcine Coronary Model

研究代表者

森 雅之（Mori, Masayuki）

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：30707526

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：BioFreedomステント8本、XIENCE Alpineステント8本を8頭のブタ冠動脈に留置し、5日後と14日後にイメージングと病理標本による評価を行った。5日後では、両ステント共に部分的に新生内膜様の組織で覆われていた。炎症細胞とフィブリンがステント周囲に沈着していたが、両ステントで沈着の程度に差はなかった。14日後では、両ステント共に新生内膜で被覆されていたが、一部被覆されてない箇所を認めた。BioFreedomはXIENCE Alpineと比較してフィブリンや炎症細胞の沈着は有意な低下を認めた。また新生内膜内に分化した平滑筋細胞を認め、血管修復反応が早く起こる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BioFreedomはその特徴からステント留置後の血管修復反応が早く起こると言われ、ステント留置後の抗血小板薬2剤の内服期間が短縮できると期待されている。今回の研究では、BioFreedom留置後の血管修復反応の過程を動物実験でXIENCE Alpineと比較評価し、抗血小板薬の内服期間の短縮の妥当性について検証した。動物実験ではBioFreedomはXIENCE Alpineと比較して、ステント留置後の血管修復反応が早く起こる事が示されたが、両ステントの一部に新生内膜で被覆されてない箇所を認めた。血管修復反応は完全には終了しておらず、抗血小板薬内服期間の短縮化は慎重に行うべきと考える。

研究成果の概要（英文）：Twelve BioFreedom and 12 XIENCE Alpine were implanted in 8 swine. Evaluation was performed on the 5th and 14th days after implantation. On the 5th day, histological and morphometric parameters were not significantly different between the two groups. On the 14th day, the inflammatory and intimal fibrin content scores were significantly lower in BioFreedom compared with XIENCE Alpine. In BioFreedom, smooth muscle cells were found and the neointimal layers were smooth. In contrast, inflammatory cells were observed surrounding the struts of XIENCE Alpine. Although the both type of stents were almost completely covered with neointima on the 14th day, there were still remained uncovered stents in both groups on the 5th day. The present results demonstrated that early neointimal healing with less inflammatory response is occurred after polymer-free drug coated stent. However, histological evaluation showed that 1 month of DAPT has the risk of in-stent thrombosis.

研究分野：循環器内科

キーワード：薬剤溶出性ステント 血管修復反応 抗血小板薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

狭心症・急性心筋梗塞などの冠動脈疾患(虚血性心疾患)の治療として、経皮的冠動脈ステント留置術はスタンダードな治療として普及している。当初はベアメタルステントが治療に使用されていたが、留置後の遠隔期に20~30%の確率でステント内再狭窄を認めることが明らかになった。ステント留置後にステントを被覆する内膜の過剰増殖が原因であると明らかになり、内膜の過剰増殖を抑制する薬剤が塗布された薬剤溶出性ステントが新たに開発された。現在、経皮的冠動脈ステント留置術に使用されるステントとして、薬剤溶出性ステントが主流となり多くの種類が発売されている。

薬剤溶出性ステントによりステント内再狭窄は10%未満まで減少したが(*Kastrati A, et al. Circulation. 2006.*)、薬剤溶出性ステント留置後に内皮化が遅延しステント内血栓症を認めたという報告が増加してきた(*Cook S, et al. Circulation. 2007.*)。これは、薬剤やポリマーによる炎症反応が遅延することで内皮化が遅延し、ステントが血管内に露出し続けることが原因とされている(*Joner M, et al. J Am Coll Cardiol. 2006.*)。この問題を解決するために、生体吸収型ポリマーでコーティングされた第2世代薬剤溶出性ステント、生体吸収型ポリマーの塗布の仕方を改良した第3世代薬剤溶出性ステント、ステントそのものが完全に生体内に吸収・分解される完全生体吸収型ステントが次々に開発・発売されてきた。時代とともに薬剤溶出性ステントも進化してきたが、内皮化遅延によるステント内血栓症の問題は解決されていない。さらに、ステント内血栓症を予防のために抗血小板薬2剤の内服が長期化し、それによる出血性合併症も問題となっている。

## 2. 研究の目的

BioFreedomはポリマーのない新しい薬剤溶出性ステントで、早期の内皮化により抗血小板薬の内服期間が短縮できると期待されている。しかし、そのメカニズムは明らかになっていない点が多く、本研究では大型動物(ブタ)を用いてBioFreedom留置後の早期内皮化の過程を他の薬剤溶出性ステントと比較することで明らかにすることを目的とする。

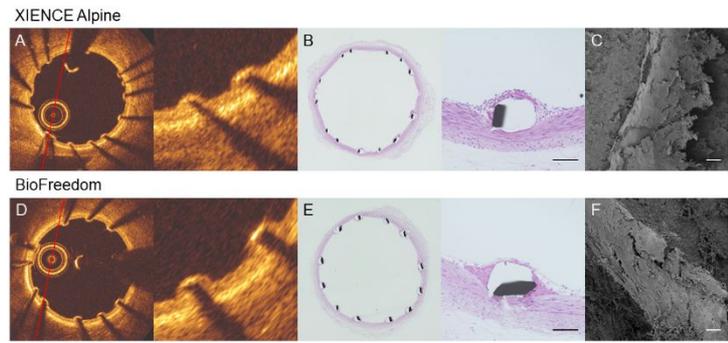
## 3. 研究の方法

BioFreedom12本、XIENCE Alpine12本(コントロール)を8頭のブタ冠動脈に留置し、留置後の炎症反応および内皮化の過程を観察した。XIENCE Alpineはポリマーがある第2世代薬剤溶出性ステントであるが、臨床での使用頻度が多く治療実績も確かなものとされている(*Natsuaki M, et al. J Am Coll Cardiol. 2013.*)。観察期間は、5日(BioFreedom 6本、XIENCE Alpine 6本)と14日(BioFreedom 6本、XIENCE Alpine 6本)とした。評価方法は、OCT検査による画像評価、HE染色標本と走査型電子顕微鏡写真による形態評価、炎症反応のスコアリング(炎症スコア、フィブリンスコア、損傷スコア)を行った。

#### 4. 研究成果

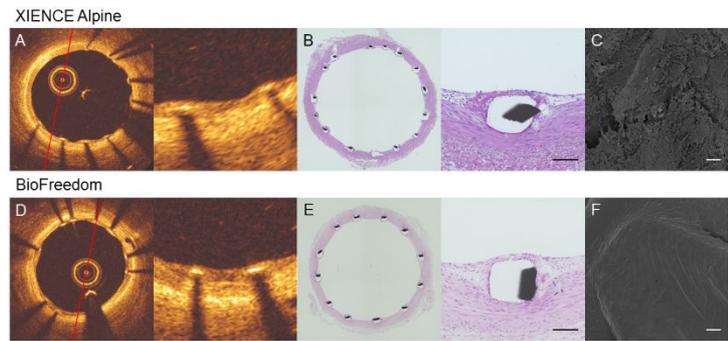
5日モデルでは、両ステントは新生内膜様の組織で部分的に覆われていた。新生内膜の組織は、フィブリンや炎症細胞が主体であった (Figure 1)。走査型電子顕微鏡写真では、新生内膜の表面は非常に粗いことが確認できた。14日モデルでは、両ステント共にほぼ新生

Figure 1



内膜で被覆されていたが、一部新生内膜で被覆されていない箇所を認めた (Figure 2)。XIENCE Alpine では新生内膜にフィブリンの沈着や炎症細胞の集簇が残存していた。BioFreedom ではフィブリンや炎症細胞を認めたが、新生内膜内

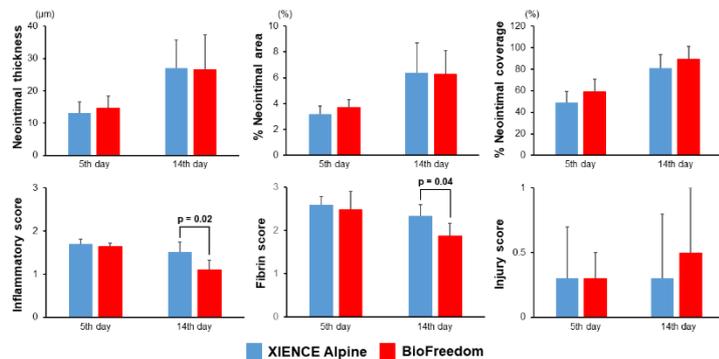
Figure 2



に平滑筋細胞を認めた。走査型電子顕微鏡写真では、XIENCE Alpine の新生内膜の表面は粗かったが、BioFreedom の新生内膜の表面は非常に滑らかであった。

5日モデルでは、炎症細胞の集簇やフィブリンの沈着の程度は両ステントで有意な差は認めなかった (Figure 3)。14日モデルでは、XIENCE Alpine は BioFreedom と比較して炎症細胞の集簇やフィブリンの沈着は有意に高

Figure 3



かった。一方で、ステントを被覆する新生内膜の厚みや新生内膜の被覆率は両ステントで有意な差は認めなかった。新生内膜がステントを被覆する現象は両ステントで差は認めなかったが、BioFreedom では炎症反応の程度

が低く平滑筋細胞の分化を認めており新生内膜の組織性状は両ステントで差を認めた。

BioFreedom は、ポリマーがなく塗布されている薬剤はステントの血管接地面のみの構造となっている。XIENCE Alpine はポリマーと薬剤がステントの全周性に塗布されている。ポリマーや薬剤は炎症反応を遷延させる原因と言われており、両ステントの構造の違いが血管修復反応に影響を与えたと考えられる。BioFreedom では、ステント留置後の血管修復反応の過程が早く進む可能性が示唆された。

ステント留置後の血管修復反応のスピードはブタとヒトでは異なり、ブタは5~6倍速く進む

とされている。本研究の5日と14日モデルは、ヒトにおける約1ヶ月と3ヶ月に相当すると考えられる。臨床では、BioFreedom 留置1ヶ月後に抗血小板薬を2剤から1剤に減量できるとされている。これは、BioFreedom の構造の特性（ポリマーがなく薬剤の塗布が血管接地面のみに限れている）に基づいている。臨床試験（出血リスクの高い患者にBioFreedom を留置）でも抗血小板薬2剤の短縮化（1ヶ月）の安全性は示されているが、中にはステント血栓症の合併も認められる。本研究の5日モデル（ヒトの約1ヶ月に相当）では、新生内膜によるステントの被覆は部分的であり、新生内膜の組織もフィブリンや炎症細胞を主体としている。また、臨床における OCT イメージングで新生内膜様の組織が確認されるが、留置後早期の段階では本研究が示すように新生内膜の主体はフィブリンや炎症細胞であり、ステントを被覆する組織に関して慎重に判断する必要がある。本研究の結果からは、BioFreedom 留置後の抗血小板薬2剤の1ヶ月への短縮化は慎重に検討すべきと考える。

本研究の結果は、論文としてまとめており近日投稿予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----