

ミニ・レビュー —小西賞受賞者—

左冠動脈主幹部分岐部病変に対する2ステント治療の最適化：
ヒト病態模擬試験システムを用いた評価

岡村 誉之

山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学(旧第二内科) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words：左冠動脈主幹部分岐部，冠動脈ステント，光干渉断層法，医工学モデル

抄 録

本研究では，左冠動脈主幹部（LM）病変に対する2ステント治療の最適化を目指し，心血管疾患治療における新たなアプローチを検討した。LM病変は生命予後に直結する重大な病態であり，その治療には複雑な手技が求められる。本研究では，心運動を模したLM分岐部病変モデルを新たに開発し，3D-OCTガイドと最適なステント選択による手技の標準化を試みた。このヒト病態模擬試験システムは，臨床試験の代替手段として，治療戦略の安全性と性能を前臨床で評価する新たな方法論を提供するものである。その結果，2ステント治療手技の成熟度が低い現状において，最大拡張径を有するステントプラットフォームの使用や，3D-OCTなどの先進的なイメージング技術の導入が治療の成功率を高める要因となる可能性が示唆された。この医工学モデルを用いた治療戦略の安全性・有効性評価は，今後の医療技術の発展において重要な役割を果たすと考えられ，患者に対する治療の質が向上し，心血管疾患の予後改善に寄与することが期待される。

1. はじめに

心血管疾患の治療法は近年目覚ましい進歩を遂げているが，左冠動脈主幹部（Left main, LM）病変に対する治療戦略は依然として課題が多く残されて

いる。LM病変は，生命予後に関わる重大な病態であり¹⁾，その治療には高度な技術と慎重な判断が必要である。分岐部に対して2本のステントを交差させて留置する2ステント治療は，1本のステントでは治療困難な複雑病変に対して有効な可能性があるが，手技が複雑であり依然として課題が残されている。2ステント治療はステント血栓症や再狭窄の頻度が高く，患者の予後に大きな影響を与えるため²⁾，これらの問題を解決するための新たな治療戦略が求められている。しかし，倫理的な問題から臨床試験が困難な場合も多く，新たな評価手法の開発が求められており，医工学モデルを用いた治療戦略の有効性評価が重要である。

2. 研究の背景

2.1 LM病変に対する治療の特徴

LM病変は侵襲的冠動脈造影検査の4～9%において内腔狭窄率50%以上の病変が見られるとされ，その80%は分岐部に存在すると報告されている³⁾。薬剤溶出ステントの導入により，冠動脈インターベンションの治療成績は改善されてきた⁴⁾。その背景には数多くの臨床試験から得られた知見がある。すなわち，患者・病変選択，デバイスの改良，血管内イメージングガイドによる手技の改善，治療後の薬物療法の進歩である。しかしLM分岐部病変に対する治療は依然として多くの課題を抱えており，最適な治療戦略が確立されていない。その理由として，病変形態が複雑かつ多様なこと，手術視野となるX線血

管造影では装置の可動域制限のため短縮や血管の重なりが生じ分岐部の形態を完全に把握することが困難であること⁵⁾、灌流領域が大きくLMでのイベントは生命予後に直結^{1, 2)}することなどが挙げられる。

2.2 2ステント法の必要性和その課題

LM分岐部病変に対する1ステント法においては、3次元光干渉断層法(3 dimensional optical coherence tomography, 3D-OCT)ガイドを用いることでステント血栓症の原因とされる分岐部の非圧着ストラットの頻度を軽減できることが報告されている⁶⁾が、2ステント法における有用性は明らかではない。1ステント法では治療困難な複雑病変が存在する一方、ガイドラインでは、LM分岐部病変に対する2ステント治療の実施には慎重な判断が求められている⁷⁾。メタ解析の結果からも2ステント法は1ステント法に比べ約3年の観察期間での全死亡の割合が有意に高い(4.2% vs 2.9%, $p=0.049$)ことが報告されている⁸⁾。治療手技の成熟度が低く、リスクや倫理的課題が大きいため、臨床試験の実施が困難であることが、普及の妨げとなっている。

2.3 医工学モデルを用いた有効性評価

このような状況下では医工学モデルを用いたアプローチが重要である。特に、LM病変に対する2ステント治療の最適化には、ヒト病態を模擬した実験システムの開発が不可欠である。これにより、臨床経験では到達できないリスクの高い病変に対する治療戦略を評価し、より安全で効果的な治療法を確立することが可能となる。

3. 研究の目的

本研究の目的は、LM分岐部病変に対する2ステント治療の成績を向上させるための新たなアプローチを確立することである。心拍動による運動を模した新たなLM分岐部病変モデルを開発し、3D-OCTガイドを用いて最適なステント選択と手技の標準化を図ることを目的とする。

4. 方法

4.1 心運動を模したLM分岐部モデルの開発

LM分岐部の収縮期と拡張期のCTデータから求められた日本人の平均的なLM分岐部の形態、心運動による変位の調査結果をもとに、血管の形状や分岐角度を再現し、心拍動による動きを考慮した設計を行い、心運動を模したLM分岐部モデルを開発した(図1)。分岐部血管モデルはOCTで血管壁が観察できるように半透明のシリコーン樹脂で作製し、台座に着脱可能とした。台座はX線透視装置の寝台に設置した時に、装着した分岐部血管モデルが、心臓の位置と同じになるように設計した。また、モーター駆動装置と制御プログラムにより、1分間に70回の心拍動を模した動きを実現した。これにより、実際の治療環境に近い条件での手技評価が可能となり、ステント留置時のガイドワイヤー操作や心拍動の影響を詳細に分析した。

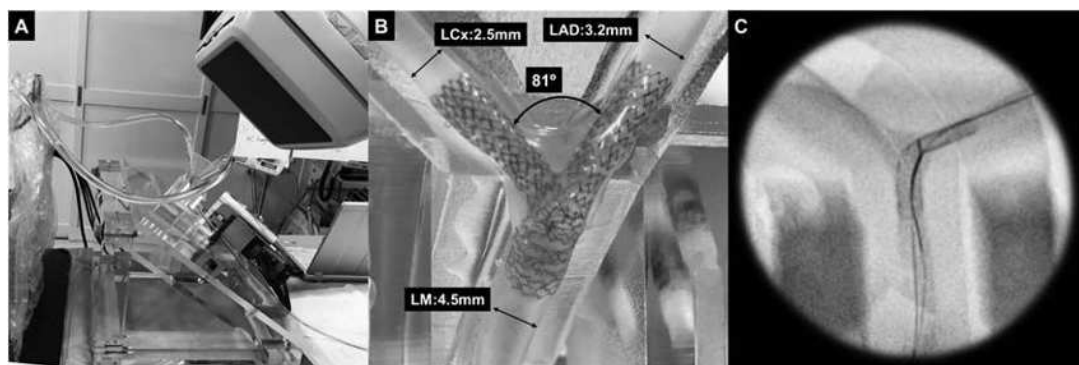


図1 心運動を模した左冠動脈主幹部分岐部モデル

A, X線血管造影撮影装置に設置した左冠動脈主幹部分岐部モデル。B, モデルにCulotte法でステント留置した状態。LM; left main (左主幹部), LAD; left anterior descending artery (左前下行枝), LCx; left circumflex artery (左回旋枝)。C, X線透視で観察時。

4.2 使用したステントシステム

本研究では、Boston Scientific社製のMegatronステントシステム⁹⁾を使用した。このステントは、12ピーククラウンを持ち、クラウンの円周方向で120度おきに3つのリンクで接続された構造を有している。ステントのサイズは3.5mmで、最大拡張限界径は6mmであり、分岐部における圧着性を考慮した設計がなされている。なお、Megatronステントは実験当時、日本国内では未承認（執筆時は承認済み）であった。このため、臨床で使用している標準的なステントシステムであるBoston Scientific社製のSYNERGYステントシステムとの比較も行った。

4.3 3D-OCTガイドのCulotte法の詳細

Culotte法は、分岐部における2ステント法の一つであり、本邦の臨床で行われているステント留置方法である。本研究では、透視ガイドと3D-OCTガイドを用いて、Culotte法を実施した^{10, 11)}。5人の術

者がそれぞれのガイド下でステント留置を行い、ガイドワイヤー通過後と手技終了時にOCTを撮像した。透視ガイド群では、術者にOCTの情報を伝えずに手技を完了させ、一方で3D-OCTガイド群では、エキスパート判読者が3D-OCTの情報を評価し、術者にフィードバックを行いながら手技の最適化を図った。透視ガイドと3D-OCTガイドの2つの群を分岐部のストラット圧着に与える影響を比較した。過去の報告から透視ガイドと3D-OCTガイドでステント圧着の差を検証するためのサンプルサイズを算出し、片群10例で実験を行った¹²⁾。

5. 結果

5.1 心運動を模したLM分岐部モデル

日本人の平均的なLM分岐部形態と心運動による変位の調査結果¹³⁾を基に、これまでにない新しい評

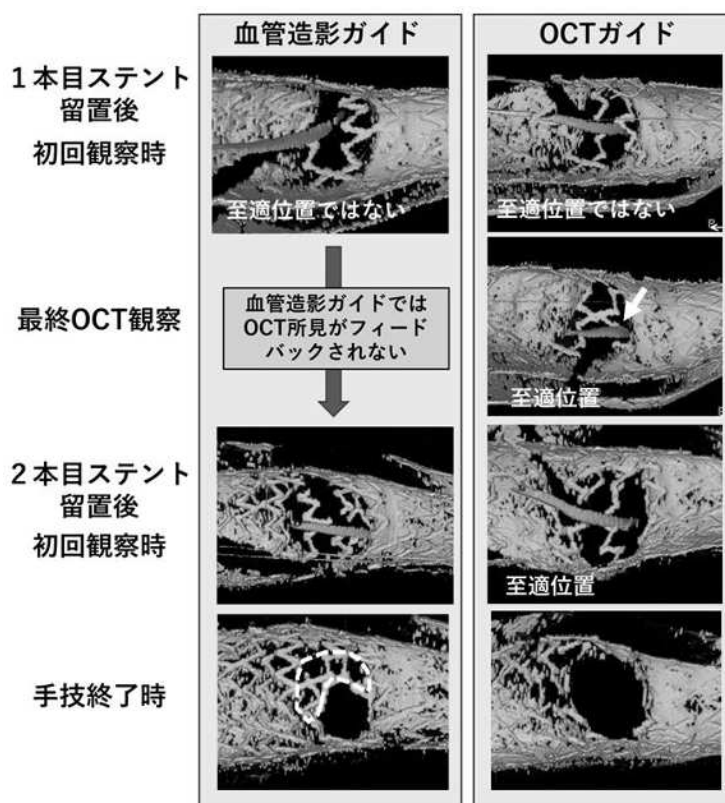


図2 血管造影ガイドとOCTガイドでのCulotte法によるステント留置過程

1本目ステント留置後の初回OCT観察では、どちらもガイドワイヤーは至適位置を通過していない。血管造影ガイドではOCT所見が手技に反映されないため、そのまま2本目ステントを留置された結果、手技終了時は分岐部に多くの非圧着ストラットが残存している（破線囲み）。一方、OCTガイドでは1本目ステント留置後にOCT所見をフィードバックし至適位置（矢印）に修正することにより、分岐部の非圧着ストラットが抑制され、良好な拡張が得られている。

価システム（ヒト病態模擬試験システム）を開発した。このモデルを用いて手技中のガイドワイヤー操作に与える影響を調査したところ、静止させた状態で正面から観察したモデルでは、すべて目的の位置にガイドワイヤーを通過させることができたが、心運動モデルではガイドワイヤーの正確な操作ができていたのは6/10例（60%）だった。

5.2 Culotte法の評価

Megatronステントシステムを用いた実験では、3D-OCTガイドで行ったCulotte法が、透視ガイドに

比べて分岐部におけるステント圧着の改善に寄与することを示された。3D-OCTガイド群では、分岐部のストラット圧着状態が有意に向上し、ステントの適切な拡張が確認された（図2）。さらに、3D-OCTガイドを用いることで、ガイドワイヤーの通過位置が最適化され、手技の成功率が向上したことが示された（表）。これにより、3D-OCTガイドがCulotte法における手技の標準化において重要な役割を果たすことが示唆された。一方、標準的なステントシステムを用いた実験では、側枝入口部ではステント

表 ガイドワイヤー通過位置の比較

	標準ステント			Megatron ステント		
	血管造影		p 値	血管造影		p 値
	ガイド	OCT		ガイド	OCT	
	N=10	N=10		N=10	N=10	
1 本目ステント留置後						
初回 OCT 観察時：至適位置	6(60)	6(60)		5(50)	7(70)	
追加ガイドワイヤー操作回数	0	8		0	4	
最終 OCT 観察時：至適位置	6(60)	10(100)	0.08	5(50)	10(100)	0.33
2 本目ステント留置後						
初回 OCT 観察時：至適位置	5(50)	4(40)		1(10)	5(50)	
追加ガイドワイヤー操作回数	1	5		2	5	
最終 OCT 観察時：至適位置	5(50)	10(100)	0.0325	1(10)	8(80)	0.0055
1 本目、2 本目ステント留置後ど						
ちらも至適位置	3(30)	10(100)	0.0031	1(10)	8(80)	0.0055

血管造影ガイド、OCTガイドとも、1 本目ステント留置後の初回OCT観察での至適位置の頻度は50～70%だった。OCTガイド群ではガイドワイヤー操作の修正が試みられ、最終OCT観察時は100%至適位置となっている。2 本目ステント留置後は、血管造影ガイド、OCTガイドとも、初回OCT観察での至適位置の頻度は半数以下だったが、OCTガイド群では通過位置の修正が試みられ、最終観察時は標準ステントで100%、Megatronステントで80%となった。最終的に1 本目、2 本目ステント留置後どちらも至適位置を得られた頻度は、血管造影ガイドよりもOCTガイド群で有意に改善されている。数値は数（頻度%）を示す。p値はカイ2乗検定で算出した。

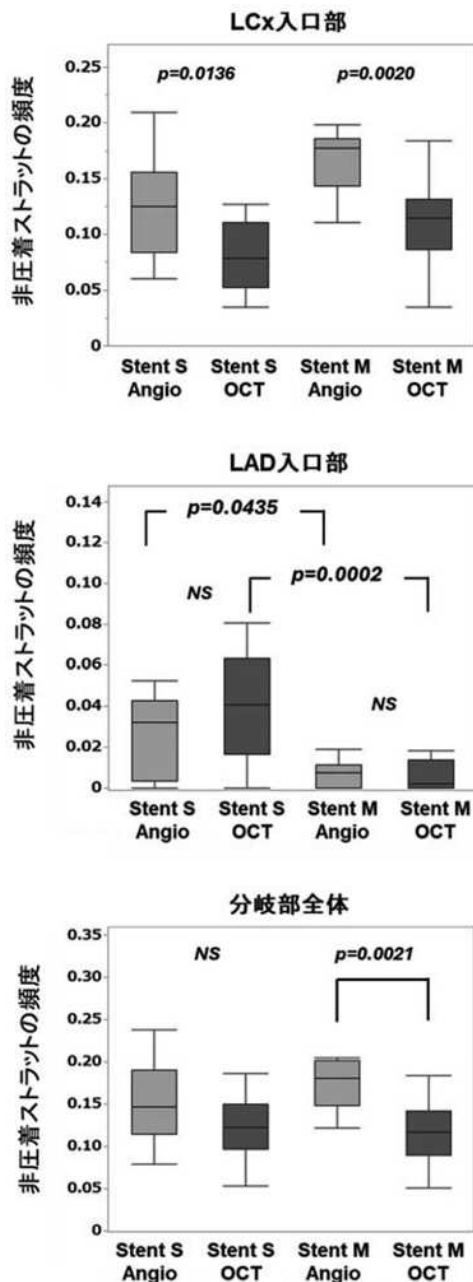


図3 非圧着ストラットの定量的評価結果
標準ステント (Stent S), Megatronステント (Stent M) での血管造影ガイド (Angio) 群, OCTガイド群の非圧着ストラットの頻度を比較した。非圧着ストラットの頻度はOCTで観察される非圧着ストラットの個数を分岐部に存在するステントストラットの個数で除して求めた。左回旋枝 (LCx) 入口部では, Stent S, Stent Mとも, OCT群で減少していた。一方, LAD入口部では, Stent Sでは有意差は無いもののOCT群で増加する傾向がみられたが, Stent Mでは増加していなかった。この結果, 分岐部全体では, Stent Sでは非圧着ストラット頻度はAngio群, OCT群で差が付かないのに対し, Stent MではOCT群で減少していた。Stent Sに比べStent Mの拡張限界が大きいことが影響している。p値はWelchの検定で算出した。

圧着が抑制されたが, 分岐部全体ではステント圧着の程度に統計的な有意差は認めなかった (図3)。

6. 考 察

本研究で得られた知見は以下の通りである。① LM分岐部病変において, ステントのデザインやサイズ選択が治療成績に影響することが示された。② X線血管造影での観察制限下での複雑な手技が治療結果に影響を与えており, 3D-OCTガイドにより修正できることが確認された。③心運動を模した評価システムが開発され, 治療因子の解明が進んだ。これらの結果を基に, 治療戦略の改善が期待され, 今後の治療成績向上に寄与する可能性がある。

6.1 研究結果の解釈

Culotte 2 ステント治療法は, LM分岐部病変を理想に近い形で治療できることが, 理論的, また過去の体外実験に示されている¹⁰⁾。しかし, 臨床試験でその優位性を示した報告はない¹⁴⁾。本研究は, Culotte法施行時に最も重要であるガイドワイヤー操作手技と治療環境に着目し, 臨床試験で優位性が示せていない原因をこれまでにない心運動を模した新しいモデルを開発し調査した。その結果, 血管内から観察できる3D-OCTガイドを用いたCulotte法が, 従来の透視ガイドに比べて分岐部におけるステント圧着の改善に寄与することを示した。血管造影で観察不可能な微細な血管内構造を3D-OCTで可視化し手技に反映させることで手技の誤差を低減できたことによると考えられる。LM治療に対する血管内イメージングの有用性は近年になって報告されるようになった¹⁵⁾が, 欧米では血管内イメージングの使用率が低く, これまでの臨床試験では3割程度しか使われていない¹⁶⁾。また, ステントシステムの性能によっても違いがあることが明らかとなった。従来, 臨床で使用されていた標準的ステントシステムでは, 3D-OCTガイドの有用性は限定的であり, 大きな拡張限界を有するMegatronステントシステムでLM分岐部におけるステント圧着率の改善が観察された。これは側枝入口部をバルーン拡張した際に側枝対側にステントの変形を生じるためと考えられる。一方, Megatronステントシステムは, 本実験で使用した日本人の平均的血管サイズのモデルでも拡張限界に余裕があるためステント変形が抑制さ

れ、分岐部のステント圧着改善につながったものと考えられた。ステントは筒状構造の医療器具であるため、分岐のない血管に対しては本来の性能を発揮できるが、大きな合流部を有する分岐部では、より高いステント性能が求められるのかもしれない。本研究では日本人の平均的なLM分岐部を模したモデルを使用した。分岐部の形態は患者ごとに異なるため、個別の患者でどの程度の拡張限界が必要か基準となる指標が必要である。

6.2 ヒト病態模擬試験システムの評価とその利点

本研究で提案されたヒト病態模擬試験システムは、実臨床に即した評価を行うための新たなアプローチである。従来の臨床試験では評価が難しい高リスクな治療法に対して、より安全かつ効果的な治療戦略を提供する可能性がある。

心運動を模したLM分岐部モデルを用いることで、実際の患者における治療環境を再現し、治療法の効果を評価することが可能となる。具体的には、3D-OCTガイドを用いた手技の標準化や、ステント性能の向上により、治療成績の向上が期待される。このような模擬試験システムは、臨床試験の前段階での評価を行うことで、治療法の安全性や有効性を事前に確認する手段として重要である。また、倫理的な観点からも、ヒトを対象とした試験を行う前に、模擬試験でのデータを収集することで、リスクを低減することができる。このシステムの他の利点は、治療法の開発における迅速なフィードバックを提供し、より安全で効果的な治療法の実現に寄与する点である。また、ガイドラインや手技の標準化が進むことで、教育やトレーニングの効率が向上し、医療の質全体が向上することが期待される。

6.3 今後の課題

本研究は医工学モデルを用いた非臨床研究であり、臨床試験を通じて、本研究で得られた知見を検証する必要がある。また、本研究は単一施設で実施されたため、結果の一般化可能性には限界がある。サンプルサイズも限られており、統計的な有意差の検出力が十分ではない可能性も考慮する必要がある。今後の研究では、これらの限界点を克服するために、より多くの症例を対象とした多施設共同研究を実施することが望まれる。また、個別化治療の実現に向けて、患者のデータを基にした治療戦略の開発や、ヒト病態模擬試験システムのさらなる改良が

求められる。例えば、患者ごとの分岐部形態の違いを考慮したモデルの開発や、ステント留置後の長期的な効果を評価するシステムの構築などが考えられる。これにより、LM分岐部病変に対してより安全で効果的なステント治療の実現に向けた道筋が開かれることが期待される。

7. 結 論

本研究は、LM分岐部病変に対する2ステント治療の最適化を目指し、医工学モデルを用いた治療戦略の有効性評価の観点から新たな知見を提供することを目的とした。ヒト病態模擬試験システムは倫理的な制約がある臨床試験の代替手段として、治療戦略の安全性と性能を前臨床で評価する新たな方法論を提供する有用性が示された。2ステント治療手技の成熟度が低い現状において、最大拡張径を有するステントプラットフォームの使用や、3D-OCTなどの先進的なイメージング技術の導入が、治療の成功率を高める要因となることを明らかにし、治療戦略の最適化に向けた新たなアプローチが提案された。本研究の成果は、今後のLM病変に対する個別化治療の道を開くものであり、このような医工学モデルを用いた治療戦略の有効性評価の視点からのアプローチは、今後の医療技術の発展において重要な役割を果たすと考えられる。これにより、患者に対する治療の質が向上し、心血管疾患の予後改善に寄与することが期待される。

引用文献

- 1) Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, et al. The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation* 1978 ; 57 (5) : 947-952.
- 2) Wiebe J, Kuna C, Ibrahim T, et al. Long-Term Prognostic Impact of Restenosis of the Unprotected Left Main Coronary Artery Requiring Repeat Revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* 2020 ; 13 (19) : 2266-2274.
- 3) Collet C, Capodanno D, Onuma Y, et al. Left main coronary artery disease : pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2018 ; 15 (6) : 321-331.

- 4) Asano T, Ono M, Dai Z, et al. Temporal trends in clinical outcomes after percutaneous coronary intervention : a systematic review of 66,327 patients from 25 all-comers trials. *EuroIntervention* 2022 ; **17** (16) : 1318-1329.
- 5) Tu S, Jing J, Holm NR, et al. In vivo assessment of bifurcation optimal viewing angles and bifurcation angles by three-dimensional (3D) quantitative coronary angiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2012 ; **28** (7) : 1617-1625.
- 6) Okamura T, Nagoshi R, Fujimura T, et al. Impact of guidewire recrossing point into stent jailed side branch for optimal kissing balloon dilatation : core lab 3D optical coherence tomography analysis. *EuroIntervention* 2018 ; **13** (15) : e1785-e1793.
- 7) 安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018年改訂版), (2018).
- 8) Ford TJ, McCartney P, Corcoran D, et al. Single - Versus 2 - Stent Strategies for Coronary Bifurcation Lesions : A Systematic Review and Meta - Analysis of Randomized Trials With Long - Term Follow - up. *Journal of the American Heart Association* 2018 ; **7** (11) : e008730.
- 9) Samant S, Wu W, Zhao S, et al. Computational and experimental mechanical performance of a new everolimus-eluting stent purpose-built for left main interventions. *Scientific Reports* 2021 ; **11** (1) : 8728.
- 10) Toth GG, Sasi V, Franco D, et al. Double-kissing culotte technique for coronary bifurcation stenting. *EuroIntervention* 2020 ; **16** (9) : e724-e733.
- 11) Burzotta F, Lassen JF, Louvard Y, et al. European Bifurcation Club white paper on stenting techniques for patients with bifurcated coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020 ; **95** (5) : 1067-1079.
- 12) Okamura T, Iwasaki K, Lu H, et al. Importance of optimal rewiring guided by 3-dimensional optical frequency domain imaging during double-kissing culotte stenting demonstrated through a novel bench model. *Scientific Reports* 2023 ; **13** (1) : 13511.
- 13) Kitaba N, Iwasaki K. Left main bifurcation morphology based on CT. *EuroPCR* 2022 ; Paris2022.
- 14) Vescovo GM, Chiabrando JG, Zivelonghi C, et al. Comparison of Different Stenting Techniques in Left Main Bifurcation Disease : Evidence From a Network Meta-Analysis. *J Invasive Cardiol* 2022 ; **34** (4) : E334-E342.
- 15) Kinnaird T, Johnson T, Anderson R, et al. Intravascular Imaging and 12-Month Mortality After Unprotected Left Main Stem PCI. *JACC : Cardiovascular Interventions* 2020 ; **13** (3) : 346-357.
- 16) Hildick-Smith D, Egred M, Banning A, et al. The European bifurcation club Left Main Coronary Stent study : a randomized comparison of stepwise provisional vs. systematic dual stenting strategies (EBC MAIN). *European Heart Journal* 2021 ; **42** (37) : 3829-3839.

Optimization of Two-stent Treatment for Left Main Coronary Artery Bifurcation Lesions : A Human Pathophysiological Simulation Approach

Takayuki OKAMURA

Department of Medicine and Clinical Science (2nd Department of Internal Medicine), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

This study aimed to optimize two-stent treatment for left main coronary artery (LM) lesions and explore a novel approach in

cardiovascular disease therapy. LM lesions present a significant threat to patient prognosis and require complex interventional techniques. We developed a new LM bifurcation lesion model that simulates cardiac motion, and investigated the standardization of techniques using 3D optical coherence tomography (OCT) guidance and optimal stent selection. This human-like simulation system provides a new methodology for pre-clinical assessment of treatment strategies, serving as an alternative to clinical trials for evaluating the safety and efficacy of the treatments. The results

suggest that, given the current immaturity of two-stent procedures, the use of stent platforms with maximum expansion diameter, along with advanced imaging technologies such as 3D-OCT, can significantly improve treatment success rates. The evaluation of treatment strategies using this engineering-based model is expected to play a crucial role in the future development of medical technologies, improving the quality of care for patients and contributing to better outcomes in cardiovascular disease.