京都大学	博士（　　医　　学）	氏　名	今井　逸雄
論文題目	Incidence, risk factors, and clinical sequelae of angiographic peri-stent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation. （シロリムス溶出性ステント留置後に生じるステント周囲の造影剤染み出し所見の発生率、危険因子および臨床経過）		

（論文内容の要旨）

虚血性心疾患の根本的な病態生理は，動脈硬化性病変による冠状動脈の狭小化によって心筋の需要を満たすに十分な血液供給ができないということにある。虚血性心疾患に対する治療としての経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の歴史は、1977 年に Andreas R.Gruzig が初めてバルーン血管形成術を行ったことに始まる。それ以来、今日までの 30 年間にさまざまなデバイスや薬剤が開発され、手技の工夫が行われ、PCI は虚血性心疾患の標準的治療法になった。そのなかで特に近年注目されているのが、ベアメタルステント（BMS）から薬剤溶出ステント（DES）への移行であい、確実に DES に重心が移ってきている。その中において世界で最初に上市されたシロリムス放出性ステント(SES)は劇的にステント留置後の再狭窄を低下させその臨床的なアウトカムの改善も多数報告されている。他方、留置後の重篤な合併症である、ステント留置後に生じるステント内の急性の血栓形成である遅発性ステント血栓症（VLST）、特に１年以降に生じる超遅発性ステント血栓症は致死的であり臨床的に大きな問題となっているが、いまだにその臨床的予測因子ははっきりしていない。いくつかの剖検症例から血管の炎症反応に伴う異常な血管の拡張所見が報告されており、また血管内超音波の報告からも血管のポジティブリモデリング（拡張）に伴うステント圧着不良（ISA）が薬剤溶出性ステントの 5-13%に認められると報告されている。また、VLST の症例の 73-77%に ISA を認めたとの報告もありその関連性についても報告されている。さらに、薬剤溶出性ステント留置部の冠動脈瘤（隣接する血管径からの５０％以上の拡張と定義）が 1.3%に認められ、その中の 20%に VLST を認めたとの報告もある。このように一連の報告は異常な血管の反応に伴う結果として VLST が起こっている可能性があるが、継時的な冠動脈の変化は少数の症例報告のみであり全体を包括した報告はされていなかった。このような血管の継時的な変化は今までの冠動脈瘤に分類できない DES 留置部のステント外への異常な造影剤の染み出し所見（Peri-Stent contrast Staining (PSS)）として今回、定義、分類を行いその頻度、危険因子、臨床経過について報告した。

Peri-Stent contrast Staining (PSS)はステント径の 20%以上の造影剤の染み出し所見を認めるものと定義され、その形態によって、mono focal, multi-focal, segmental smooth, segmental irregular と分類した。倉敷中央病院にて２００２年１１月から２００６年１２月の間までに留置された SES のみの症例で１２か月以内に冠動脈造影による follow-up のある、３０８１病変１９９８人が対象となった。PSS はその中の病変単位で５８病変（1.9%）と患者単位４９人（2.5%）に認めた。その中から１２か月以内に再血行再建をされた２６９病変を除いた、２８１２病変１７９３人の患者の中で PSS を生じたのは５１病変４２人、生じなかったのは２７６１病変１７５１人であった。その群を長期 follow-up 群として、２群を比較したところ、PSS 群と非 PSS 群では３年の時点での再血行再建およびステント血栓症はそれぞれ（15.0% vs 6.5%, 8.2% vs 0.2%）と明らかに多い傾向にあった。このことからも、PSS を有する患者は再血行再建などの臨床イベント、特に VLST の予知因子となりうることが示された。

（論文審査の結果の要旨）

臨床の場で薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent; DES)が使用されるに至り、DES が劇的に再狭窄、再治療率を低下させ、その有効性に関しては広く認識されている。しかし、ステント血栓症(ST)を始めその長期的安全性に関しては大きな問題が残っているが、いまだにその臨床的予測因子は明らかでない。ST の原因として剖検所見から DES に対する炎症反応が原因のひとつとして指摘されている。このような現象は冠動脈造影の際に DES 留置部のステント外への異常な造影剤の染み出し所見（Peri-Stent contrast Staining (PSS)）として認められ今回、定義、分類を行いその頻度、危険因子、臨床経過について報告した。

Peri-Stent contrast Staining (PSS)はステント径の 20%以上の造影剤の染み出し所見を認めるものと定義され、その形態によって、mono focal, multi-focal, segmental smooth, segmental irregular と分類した。倉敷中央病院にて２００２年１１月から２００６年１２月の間までに留置された SES のみの症例で１２か月以内に冠動脈造影による follow のある、３０８１病変１９９８人が対象となった。PSS はその中の病変単位で５８病変（1.9%）と患者単位４９人（2.5%）に認めた。その中から１２か月以内に再血行再建をされた２６９病変を除いた、２８１２病変１７９３人の患者の中で PSS を生じたのは５１病変４２人、生じなかったのは２７６１病変１７５１人であった。その群を PSS 群と非 PSS 群に分類したところ、３年の時点での ST は（8.2% vs 0.2%）と多い傾向にあった。このことからも、PSS を有する患者は ST の予知因子となりうることが示された。

以上の研究は ST の病態解明に寄与するところが大きい。したがって、本論文は博士（　医学　）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 2 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。