

光干渉断層計による冠動脈ステント留置部新生内膜の 性状分析

薬剤溶出性ステントとベアメタルステントの比較

辻本俊和 藪下博史 林孝浩 宮崎俊一

近畿大学医学部内科学教室 (循環器内科部門)

抄 録

薬剤溶出性ステント (drug eluting stent ; DES) 留置後の晩期ステント血栓性閉塞はしばしば致命的であり、臨床的問題となっている。しかし発生機序として新生内膜が被覆不十分であることが問題となっているものの、その組織性状分析は、病理検討でしかなされていない。我々は光干渉断層計 (intravascular optical coherence tomography ; OCT) を用い DES 留置後の新生内膜性状をベアメタルステント (baremetal stent ; BMS) 留置後と対比し検討した。対象は慢性期にステント留置部を OCT で観察できた患者36例 (留置から観察まで7.5±2.1カ月)、41ステント (DES 21例, BMS 20例) であった。OCT 画像を分析し、新生内膜性状を表層側と深層側でわけ、シグナルの輝度を高輝度 (high signal ; H)、低輝度 (low ; L) に分けて、表層・深層がともに高輝度な HH、表層が高輝度・深層が低輝度な HL、表層が低輝度・深層が高輝度の LH、表層・深層ともに低輝度な LL の4パターンに分類した。この4パターンの分布を DES 群, BMS 群で比較したところ、DES 群は HH 14.3%, HL 19.0%, LL 66.7%, BMS 群では HH 45%, HL 45%, LL 10%であった (p<0.01)。本検討から新生内膜組織性状は BMS と DES で差異があることを明らかにした。

Key words : ステント内再狭窄, 薬剤溶出性ステント, 光干渉断層計, 新生内膜

緒 言

経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention ; PCI) においてベアメタルステント (baremetal stent ; BMS) 留置後もなお約10%から40%程度に生じるステント内再狭窄という問題が長年にわたり課題となっていた¹。その課題を克服すべく開発された薬剤溶出性ステント (drug eluting stent ; DES) は、ステント内再狭窄を大幅に減少させた²。しかしながら Virmani ら³ が DES 留置後18カ月後の遅発性ステント血栓症の1例を報告し、その後 DES 留置後の亜急性および晩期ステント血栓症が大きな問題となっている⁴⁻⁶。ステント血栓性閉塞はしばしば致命的であり、その発生機序解明が重要である⁷。しかし in vivo での新生内膜に対する画像評価は一層の極薄い内皮細胞を検出するために高度な画像空間分解能を必要とすることか

ら、現在までは血管内視鏡による視覚的評価のみで行われてきた⁸⁻¹⁰。

一方で近年開発された血管内光干渉断層計 (intravascular optical coherence tomography ; OCT) は、生体内において高解像度で冠動脈内の断層像を描出することが可能な画像診断装置である^{11,12}。我々は OCT が、その光学的特性をもって動脈硬化病変の組織性状解析に高い能力を有することを報告した¹³。OCT は既存の画像診断装置の画像分解能の約10倍の10 μm という同軸性画像分解能を有する為、特に血管内超音波では不可能な DES 留置後の抑制された薄い新生内膜の評価が可能と推察される。

本研究は高解像度の OCT を用いて、DES の代表である sirolimus eluting stent (SES) 留置後の新生内膜の組織性状を BMS と対比して検討した。

方 法

1) 症例

2005年9月から2007年9月までに近畿大学医学部内科学教室循環器部門に入院し、OCT 研究に同意を得ることができた全ての症例のなかで、ステント留置7カ月後の慢性期にステント留置部をOCTで観察できた36症例（男性33例，女性3例，平均66.6±8.03歳，41ステント（BMS 20例，DES 21例）を対象とした。ステント内再狭窄のためステントを追加して留置された症例は初回ステント挿入が新生内膜性状に影響を及ぼす可能性があり対象から除外した。近畿大学医学部倫理委員会の認可を得たOCT研究に対するインフォームドコンセントを全ての患者，あるいは家族から事前に得た。

2) 冠動脈造影法装置及び手技

X線撮影装置はX線高電圧装置KXO-100G（東芝），天井走行式Cアーム型保持装置CAS-8000V（東芝），デジタルフルオログラフィ装置DFP-2000A（東芝），X-RAY TELEVISION CAMERA MTV-32D（東芝）を用いた。

冠動脈造影検査は右または左大腿動脈を穿刺し，シースイントロデューサー挿入後，Judkinsカテーテルを用いて行った。冠動脈造影検査前にヘパリン5,000単位を静脈投与し，硝酸イソソルビド（ニトロール®：エーザイ）を2.0mgずつ左右冠動脈内に投与後，造影剤（iopromide 350）5.0-8.0mlを手動注入することで左右冠動脈造影を施行した。

3) 光干渉断層計

OCTシステムはM2 OCTシステム（Light Lab Imaging, Inc. Westford, Massachusetts）を使用した。OCTカテーテルはOCT Image Wire（Light Lab Imaging, Inc. Westford, Massachusetts）を使

用した。

OCTの検査直前にヘパリン5,000単位を静脈内へ追加投与した。その後7Frのガイドカテーテルを冠動脈に挿入し，硝酸イソソルビド2.0mgをガイドカテーテルから冠動脈に注入した後，対象冠動脈の標的ステント留置部の遠位側末梢まで0.014インチのガイドワイヤーを透視下で進め，そのガイドワイヤーに沿ってステント留置部の近位側までover-the-wireタイプの閉塞バルーンカテーテル（Helios®，Goodman co, Ltd, Aichi, Japan）を挿入した。その後0.014インチのガイドワイヤーとOCT Image Wireを交換し，対象冠動脈の標的ステント留置部の5mm以上遠位側までOCT Image Wireを透視下で進入させ，血流が完全に遮断されるまで二酸化炭素を用い閉塞バルーンを手動で膨張させた。閉塞バルーン膨張中に，閉塞バルーンカテーテルから37°Cに加温した乳酸化リンゲル液を自動注入機に0.5-0.8ml/秒の速度で注入した。OCTカテーテルの位置を確認するため自動牽引開始前に透視法を用い記録した。自動牽引装置を用いて1mm/秒の一定速度で標的ステント留置部の遠位側から閉塞バルーン部まで連続撮影しOCT像を得た。保存した画像はオフライン解析のために記録可能なコンパクトディスクに保存し，画像解析はM2 OCTシステムを用いて行った。

4) OCTを用いた新生内膜性状分類

ステント留置部全長に渡って新生内膜性状を観察した。ステント中央を評価の対象とし，分枝，血管径などで観察困難時には前後5mm変更した。評価断面におけるOCTワイヤーの最近接部からステントストラットを結んだ線上の新生内膜の最表面とストラット直上を計測点としてNIH Image（Ver1.63）を使用し，面積内のsignalを計測した。

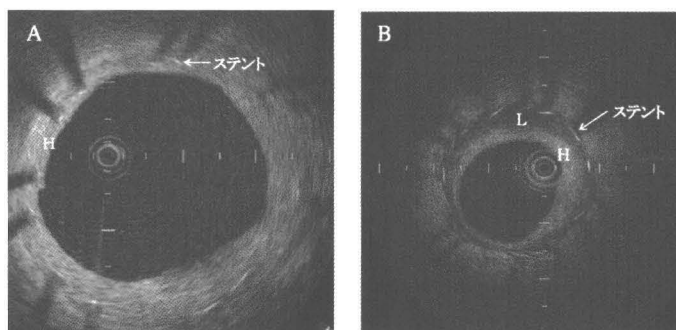


図1 BMS群のステント留置部の典型的OCT像

A：HH群の代表例。ステントストラットを覆うように一様の高輝度層の新生内膜を認める。

B：HL群の代表例。血管内腔に側した表面に一層の高輝度層を認め，その深層に低輝度なHL群の新生内膜を認める。

L：低輝度層，H：高輝度層

BMS：baremetal Stent，OCT：intravascular optical coherence tomography

そしてステント遠位部の正常内膜部位で OCT ワイヤーからの距離が前述の計測部位と同等の部位を探し、内膜と中膜の signal を計測した。この中間値を境界値とし中間値より小さいものを高輝度 (High Signal ; H), 大きいものを低輝度 (Low Signal ; L) と評価した。新生内膜性状を表層・深層がともに高輝度なものを HH, 表層が高輝度・深層が低輝度なものを HL, 表層が低輝度・深層が高輝度なものを LH, 表層・深層ともに低輝度なものを LL の 4 パタ

ーンに分類し, BMS 群, DES 群で比較した。BMS 群における新生内膜性状分類の典型的 OCT 像を図 1 に, DES 群のそれを図 2 に示す。

5) 統計学的分析

数値変数は平均±標準偏差で示し, 2 群間の平均値の差は non paired Student's t 検定, 各カテゴリー分類の比較は χ^2 検定し, $p < 0.05$ を有意性の基準とした。

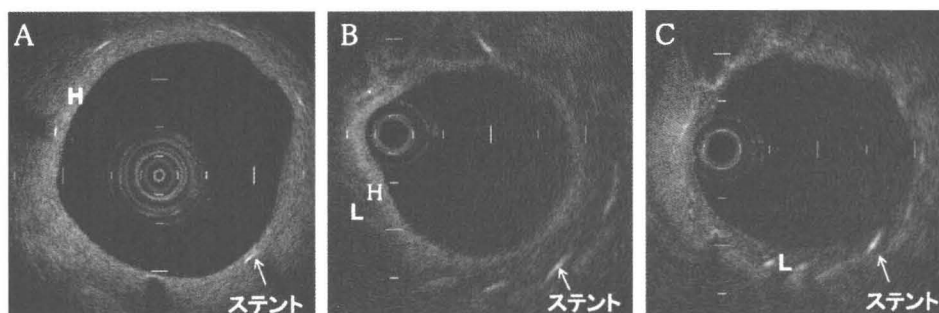


図 2 DES 群のステント留置部の典型的 OCT 像
 A : HH 群の代表例。ステントストラットを覆うように表層から深層まで一様の高輝度層の新生内膜を認める。
 B : HL 群の代表例。血管内腔に側した表面に一層の高輝度層を認め、その深層に低輝度な HL 群の新生内膜を認める。
 C : LL 群の代表例。血管内腔の 6 時方向に表層・深層ともに低輝度な新生内膜を認める。
 L : 低輝度層, H : 高輝度層
 DES : drug-eluting stent, OCT : intravascular optical coherence tomography

表 1 患者背景

	BMS 群	DES 群	p value
症例数	20	21	
年齢 (歳)	65.2±9.3	67.3±7.8	NS
性別 (女性)	3	1	NS
留置期間 (ヶ月)	7.5±1.9	7.5±1.7	NS
冠危険因子			
高血圧	10	14	NS
高脂血症	18	15	NS
糖尿病	8	11	NS
喫煙	13	13	NS
肥満 (BMI ≥ 25)	13	13	NS
臨床診断			
急性心筋梗塞	7	0	p < 0.05
不安定狭心症	3	2	NS
陳旧性心筋梗塞	4	3	NS
労作性狭心症	6	16	p < 0.05
標的血管			
LAD/LCx/RCA	10/8/2	8/7/6	NS
内服			
β 遮断剤	13	12	NS
RAS 抑制剤	10	10	NS
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	16	12	NS

BMI : body mass index, LAD : left anterior descending, LCx : left circumflex
 RCA : right coronary artery, RAS : renin angiotensin system, mean±SD.

結 果

1) 患者背景

BMS と DES 別の患者臨床背景を表 1 に示す。BMS は 20 ステント, DES は 21 ステントであった。2 群間に年齢, 性別には有意差は認めなかった。また留置後から観察までの期間にも有意差を認めなかった。ステント留置時の臨床診断において BMS 群 20 例中 7 例 (35.0%) が急性心筋梗塞症例であったのに対して, DES 群では 21 例中 0 例 (0%) と BMS 群で有意に多い結果であった ($P < 0.05$)。一方で労作性狭心症症例は BMS 群では 6 例 (30.0%), DES 群では 16 例 (76.2%) と DES 群で有意に多かった ($P < 0.05$)。観察血管, 投与薬剤には有意差は認めなかった。高脂血症, 高血圧, 喫煙, 糖尿病, 肥満に関して両群間で差を認めなかった。

2) 新生内膜性状の各群における分布

両群ともに新生内膜の性状が, 表層が低輝度, 深層が高輝度を呈する LH は認めなかった。BMS 群は HH が 9 例 (45.0%), HL は 9 例 (45.0%), LL は 2 例 (10.0%) であった。BMS 群の HL で 9 例中 7 例 (77.8%) はステント留置時の診断が急性冠症候群症例であった。DES 群では HH を 3 例 (14.3%), HL を 4 例 (19.0%) に認めるのみで, LL が 14 例と全体の 66.7% を占める結果であった (表 2)。

表 2 全症例の新生内膜性状分布

	BMS 群	DES 群
HH	9	3
HL	9	4
LL	2	14
LH	0	0

HH: 新生内膜の表層, 深層ともに高輝度を示す群,
HL: 新生内膜の表層が高輝度で深層が低輝度を示す群
LL: 新生内膜の表層, 深層ともに低輝度を示す群,
LH: 新生内膜の表層が低輝度で深層が高輝度を示す群
BMS: baremetal stent, DES: drug-eluting stent

表 3 労作性狭心症と陳旧性心筋梗塞例の新生内膜性状分布

	BMS 群	DES 群
HH	7	3
HL	2	3
LL	1	13
LH	0	0

HH: 新生内膜の表層, 深層ともに高輝度を示す群,
HL: 新生内膜の表層が高輝度で深層が低輝度を示す群
LL: 新生内膜の表層, 深層ともに低輝度を示す群,
LH: 新生内膜の表層が低輝度で深層が高輝度を示す群
BMS: baremetal stent, DES: drug-eluting stent

ステント留置慢性期における新生内膜性状の分布は BMS 群と DES 群では有意に異なっていた ($P < 0.01$)。

血栓性局所組織が慢性期の新生内膜性状の分布に影響を及ぼす可能性を考慮し急性冠症候群例を除いた場合の OCT シグナルによるステント新生内膜性状分類の結果を表 3 に示す。急性冠症候群を対象から除外した場合でも, ステント留置慢性期の新生内膜性状の分布に BMS 群と DES 群で有意差を認めた ($P < 0.01$)。

考 察

BMS 留置後の組織変化

BMS 留置後の新生内膜は 剖検検討より, 経時的に変化することが知られている^{14,15}。ステント留置時に内皮細胞は傷害を受ける。そして初期反応として, まずステントストラット周囲にフィブリンを中心とした血栓形成がおり, その血栓を基盤としてマクロファージなどの炎症細胞と α -アクチン陰性の脱分化型平滑筋細胞からなる初期新生内膜増殖が起こる。その後, 新生内膜増殖に伴って脱分化型平滑筋細胞は徐々に α -アクチン陽性平滑筋細胞に変化していく。そして最終的には α -アクチン陽性の再分化型平滑筋細胞から構成されるようになり, 内皮細胞の再生がもたらされる。Grewe ら¹⁵ は, その報告の中で BMS 留置後 3 カ月以降では新生内膜は 3 層構造を呈するとしている。血管内腔側の最表層は, 再生した内皮細胞とその下の α -アクチン陽性の 15-30 層に及ぶ平滑筋細胞の重合として構成される。中間層は細胞成分の乏しい疎な α -アクチン陽性平滑筋細胞が集積したプロテオグリカンなどの細胞外マトリックス中心の層で構成され, さらに最深層はストラット周囲の炎症性細胞などの多数の細胞集簇で構成されるとしており留置後の時期で新生内膜を構成する組織・細胞成分が異なることを言及している。

DES 留置後の組織変化

一方で DES として本検討で対象とした SES はシロリムスと徐放性に薬剤を放出するための非吸収性ポリマーがコーティングされており, 留置後新生内膜組織性状は両者の影響を受けると考えられる。動物実験モデルを用いた検討では SES 留置後の新生内膜に, 植え込み 28 日後の時点でフィブリンの堆積, 炎症反応の遷延, 不完全な新生内膜被覆化などの創傷遅延現象が観察されたとしている¹⁶。また Virmani ら¹⁷ は留置後 90 日目の観察で, BMS 留置群は新生内膜上の炎症反応が 28 日目に比し軽減しているのに対し, SES 留置群は逆に炎症所見が増強し

ていたと報告している。シロリムスの効果のほとんどが約30日間で血中から消失することから¹⁸、慢性期の効果はポリマーによる可能性が強いと推定される。ただし DES に伴う新生内膜増生抑制作用が一時的なものであり、時間経過とともに BMS と変わらない内膜増生や炎症機転を示すという late catch up 現象に関する報告もあり^{16,17,19,20}、更なるデータの蓄積が必要なのが現状である。

OCT によるステント新生内膜性状分析

本研究で BMS と DES 留置後 7 ヶ月時点のステント新生内膜性状特性を in vivo で OCT を用いて検討した結果、慢性期の新生内膜のシグナル特性が有意に差異があることがはじめて明らかとなった。

1. 表層の高輝度層

Grewe らの¹⁵ 報告による病理像と比べると BMS の表層の高輝度層は α -アクチン陽性の15-30層に及ぶ平滑筋細胞の重合した層と推察される。また DES 群中の HH 群, HL 群は各々 3 例, 4 例と少数例であった。その少数例では BMS と同様の新生内膜形成経過をたどり、上述した平滑筋細胞層が優位に増生したものをとらえているものと推察される。

2. 表層の低輝度層

両群で LH 群は認めず、表層の低輝度層は LL 群でのみ認められた。その LL 群は DES 群の21例中14例と典型例であり、BMS 群では 2 例にとどまった。動物実験モデル用いた病理検討²⁰ から推察すると、平滑筋細胞の増生抑制効果と堆積・遷延して存在する血栓の器質化機転などを反映した結果、表層の低輝度層とは器質化血栓をとらえていると推察される。

3. 深層の低輝度層

同様に病理検討との対比より、両群の HL 群で観察された深層の低輝度層は細胞成分が乏しく、疎な α -アクチン陽性平滑筋細胞が集積したプロテオグリカンなどの細胞外マトリックス中心の層と、さらに深部のストラット周囲の炎症性細胞などの多数の細胞集簇で構成された層の両者を合わせた層として観察したものと推察される。一方 LL 群で観察された新生内膜は一樣に観察されたことから、表層の低輝度層で述べた器質化血栓と推察される。

4. 深層の高輝度層

BMS 群における HL 群の 9 例中 7 例がステント留置時の臨床病態が急性冠症候群（急性心筋梗塞 5 例, 不安定狭心症 2 例）であり、それを除くと BMS 群で HL をきたしたものは 2 例となる。そのことより、留置時の血栓量が少ない場合の BMS の新生内膜の典型例が深層も高輝度を呈すると考えられる。留置時の血栓量が少なく、細胞外マトリックス中心

の層の形成が乏しいものと推察され、表層の高輝度と合わせ一様の α -アクチン陽性の平滑筋細胞の重合した層と推察される。一方 DES 群で深層が高輝度を呈した症例はわずか21例中 3 例の少数例で、BMS と同様の平滑筋細胞を中心とした新生内膜増生機転が観察されたものと考えられる。

以上から OCT を用いたステント内皮膜に関する in vivo での検討において低シグナル領域を構成する成因としてステント植込み時点での血栓の存在が疑われる。表層の低輝度層はステント留置慢性期に表在する血栓の存在を示唆し、本特徴を指標としたステント血栓症の予知の可能性が示唆されるが、今後多数例で検討が必要である。

本研究の限界

本検討はステント留置後の慢性期 7 カ月後に限定してのものであり、ステント血栓症の成因を考える上で経時的な観察を目的とし、さらに長期の OCT による評価が必要と考えられる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり本研究に御協力を頂いた近畿大学医学部循環器内科教室の諸先生方に深く感謝申し上げます。

本研究の要旨は第 7 回日本心血管カテーテル治療学術集会 (2007 年 8 月 3 日 名古屋), 第 55 回日本心臓病学術集会 (2007 年 7 月 12 日 千葉), 第 21 回冠疾患学会 (2007 年 12 月 14 日 京都) において発表した。

文 献

1. Brophy JM, Belisle P, Joseph L (2003) Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 138: 777-786
2. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ (2004) A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 364: 583-591
3. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalcsik L, Tsepili M, Valsecchi O, Kolodgie FD (2004) Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 109: 701-705
4. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW (2007) Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 369: 667-678
5. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L (2007) Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 356: 1009-1019
6. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins

- KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB (2007) Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 356 : 998-1008
7. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP, Jr., Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE (2001) Stent thrombosis in the modern era : a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 103 : 1967-1971
8. Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, Mintz GS, Nagata S (2006) Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents : angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 47 : 2108-2111
9. Takano M, Ohba T, Inami S, Seimiya K, Sakai S, Mizuno K (2006) Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. *Eur Heart J* 27 : 2189-2195
10. Oyabu J, Ueda Y, Ogasawara N, Okada K, Hirayama A, Kodama K (2006) Angioscopic evaluation of neointima coverage : sirolimus drug-eluting stent versus bare metal stent. *Am Heart J* 152 : 1168-1174
11. Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE, Boppart SA, Pitris C, Southern JF, Fujimoto JG (1997) In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 276 : 2037-2039.
12. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG (1991) Optical coherence tomography. *Science* 254 : 1178-1181
13. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ (2002) Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 106 : 1640-1645
14. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE (1998) Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans : macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation* 98 : 224-233
15. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Müller KM (2000) Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation : pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 35 : 157-163
16. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafont A (2003) Drug eluting stents : are human and animal studies comparable? *Heart* 89 : 133-138
17. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A (2004) Drug-eluting stents : are they really safe? *Am Heart Hosp J* 2 : 85-88
18. Klugherz BD, Llanos G, Lieuallen W, Kopia GA, Papandreou G, Narayan P, Sasseen B, Adelman SJ, Falotico R, Wilensky RL (2002) Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis* 13 : 183-188
19. Sousa JE, Costa MA, Farb A, Abizaid A, Sousa A, Seixas AC, da Silva LM, Feres F, Pinto I, Mattos LA, Virmani R (2004) Images in cardiovascular medicine. Vascular healing 4 years after the implantation of sirolimus-eluting stent in humans : a histopathological examination. *Circulation* 110 : e5-6
20. Carter AJ, Aggarwal M, Kopia GA, Tio F, Tsao PS, Kolata R, Yeung AC, Llanos G, Dooley J, Falotico R (2004) Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Cardiovasc Res* 63 : 617-624