



血管病理から診る冠動脈インターベンションの軌跡

中 澤 学

近畿大学医学部 内科学教室 循環器内科学部門

Histology of Coronary Intervention - Insight from Vascular Pathology

Gaku Nakazawa

Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Kindai University

Key words : Stent (ステント), PCI, Pathology

冠動脈拡張バルーンカテーテルによる治療

狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患は冠動脈狭窄または閉塞による血流障害が心筋虚血を引き起こす病態である。この血流障害を改善するための手段は冠動脈バイパスに端を発するがその侵襲は小さいものではない。開胸手術を要さないバルーンカテーテルによる経皮的冠動脈治療は1977年 Gruentzig らによって初めて施行されて以来、虚血性心疾患の冠動脈狭窄に対する経皮的治療の中心として今日に至るまで目覚ましい進歩を続けてきた。バルーンカテーテル (POBA) による治療の開始は大きな衝撃を与えたのは言うまでもないが、実際のところ治療後の再狭窄率は非常に高いものであった。これは血管壁障害に対する治療、修復過程により種々の反応がおこり、結果として新生内膜の形成、血管収縮性のリモデリング (negative remodeling) がもたらされることに起因した。

新生内膜の増殖は主に平滑筋細胞の増殖によるもので、実験データにより PDGF (血小板由来増殖因子) などの Growth factor が平滑筋細胞の増殖・遊走に関与していることが示されている¹⁾。つまり、血管障害に伴い血小板が付着し、それに引き続き PDGF などの増殖因子が発現され、平滑筋細胞の増殖を促す。PDGF はいわゆる "wound-healing (傷の修復、治療)" の過程で重要な役割を果たしており、バルーンカテーテルによる治療の遠隔期もこの "wound-

healing" の過程と類似していることが分かる。

一方で Negative remodeling に関しては、新生内膜と独立して、血管径そのものが縮小することが再狭窄の原因となる。この現象は剖検例における報告のみならず、生存している患者において施行された血管内超音波 (IVUS) を用いた研究で報告されている²⁾。これは血管にかかる引き延ばされる力による外膜の障害にともなう外膜の線維化が原因と考えられている。これらの問題点を克服すべく後述の金属ステントが開発されたという経緯がある。

金属ステント (BMS) の再狭窄

冠動脈を内側から支えるメッシュ状の留置デバイスとして金属ステント (bare metal stent; BMS) が登場して急性冠動脈閉塞などの経皮的冠動脈治療直後の合併症が劇的に減少した。これに加えて前述の Negative remodeling を抑えることで遠隔期の再狭窄率も低下したが³⁾、この BMS を用いた治療後の再狭窄率は30%程度であり決して低くはなかった。

ステント留置という血管傷害に反応して平滑筋細胞の動員が起こるが、これらは通常 α アクチン陰性の脱分化型が主である。これらの平滑筋および細胞外基質の増殖がステント留置後の再狭窄の本体であるが、臨床的に問題となるステント内再狭窄を来すか否かはこの増殖の程度による。病理学的検討により挙げられた形態学的な再狭窄の予測因子としては、血管中膜の解離、Necrotic core へのステントストラッ

トの陥入 (penetration of necrotic core) などがあり、いずれも血管に対する傷害が影響していると考えられる⁴。この報告ではステントによる中膜の解離が存在する群の新生内膜の厚みは解離がない群と比して29%の増加が見られたとしている。このように血管に対する過度の傷害がそれに対する新生内膜増殖という反応を増強していることが示唆された。また、炎症反応も再狭窄の発生には重要な役割を示す。マクロファージやTリンパ球を主とした炎症反応は再狭窄を認めた症例の方がそうでない症例に比して有意に強いことが報告されている。このように血管に対する傷害、続いて見られる炎症反応が再狭窄の規定因子となっており、これらが強く見られる患者背景、病変背景において再狭窄が高頻度に見られることが分かる。

薬剤溶出ステント (DES) の再狭窄

再狭窄率は DES 時代に入って激減したが、遠隔期まで含めると一定の頻度で再狭窄を目にする。再狭窄の独立した危険因子は BMS 時代と類似するが、患者背景として糖尿病、透析患者、病変背景としては小血管、ステント拡張不良、石灰化病変、慢性閉塞病変、分岐部病変などがあげられる。つまり、DES 時代になってその頻度は減少したものの、ハイリスク患者、病変についてはステント留置術では相変わらず治療困難であることが示唆される。

DES のステント再狭窄のメカニズムについては基本的には BMS 時代と変わりなく、平滑筋細胞やプロテオグリカンの増殖が見られる。しかし、Gonzalo らは Optical Coherence Tomography (OCT) を用いて DES 留置後の再狭窄病変を観察し、そのパターンが BMS 時代より多様性もっていることを報告している⁵。同様の研究は国内においても多く行われており⁶、これは DES 留置後の血管治癒 (Vascular healing) の過程が通常の BMS のそれと異なることに起因すると考えられる。DES 留置後の血管治癒過程は薬剤の影響で遅延する、いわゆる “delayed arterial healing” が見られる⁷。この概念は遅発性血栓症の原因として注目され、DES 留置後の問題を理解する上で非常に重要であるが、DES 留置後のステント周囲に発育 (もしくは存在) する組織にも影響を与えているため再狭窄病変の組織形態を知る上でも重要である。非常に密な平滑筋細胞によって構成される BMS 再狭窄病変の新生内膜 (Figure 1) と比して、DES のそれでは平滑筋細胞は疎でむしろ細胞外基質優位である (Figure 2)。Nakano らは DES の再狭窄病変は細胞成分やコラーゲンが BMS と比して少なく、一方でプロテオグリカンマトリッ

クスなどの細胞外器質有意であることを報告した⁸。この現象のメカニズムはあまり解明されていないが、薬剤の影響でより幼弱な分泌型平滑筋細胞が増殖し、これらの平滑筋細胞が成熟できない可能性があるのではないかと筆者は考えている。また、この脆弱な新生内膜が Neoatherosclerosis の発生の基盤となる可能性があると考えられる。

第一世代薬物溶出ステントの病理像から判明したステントの主な原因

2004年 Lancet 誌に遅発性ステント血栓症の4例報告がされて以来⁹、薬剤溶出ステントにおける遅発性血栓症の原因を検索するため、剖検における病理学的検討が重要な情報をもたらしてきた。

Delayed arterial healing; 血管治癒過程の障害

Delayed arterial healing は Joner らによって最初に提唱された遅発性ステント血栓症の主たる原因である⁷。薬剤溶出ステントが新生内膜増殖を抑制することによって成功を収めた反面、内皮細胞をはじめとする抗血栓、抗凝固に必要なバリアとなる細胞の増殖まで抑制し、晩期まで血栓症のリスクが継続する。通常、ベアメタルステントでは1-3か月程度で再内皮化が完了するため、DES におけるこの状態を Delayed arterial healing と呼ばれ、病理学的には Uncovered strut, Fibrin deposition が主な所見である (Figure 3)。当初は DES の血管治癒過程が留置後の時期に関係なく散見されると考えられていたが、その後の検討では時期とともに徐々に Uncovered strut の頻度は減少していき、治癒過程が遅れてはいるが徐々に進むことも報告されたが¹⁰、心筋梗塞症例¹¹、分岐部病変¹² などのいわゆる複雑病変においてより遅延することが報告されており、このような症例では注意が必要と考えられた。

その他の特殊な原因によるステント血栓症

前述のように血管治癒過程の障害は時間経過とともに改善してくるが、超遠隔期にもステント血栓症が一定の頻度で発生する (いわゆる超遅発性ステント血栓症) ことが知られている。筆者はこれらの主な原因をステント留置後の異常血管反応と称し、代表的なものとして過敏反応 (Hypersensitivity reaction) および Neoatherosclerosis を挙げた¹³。

2004年 Virmani らがシロリムス溶出ステント留置後18ヶ月に発症したステント血栓症症例において、ステント留置部血管の瘤状拡張および好酸球や CD45 陽性のリンパ球などの炎症細胞の著明な浸潤という所見より遅延型アレルギー反応であると考え、これ

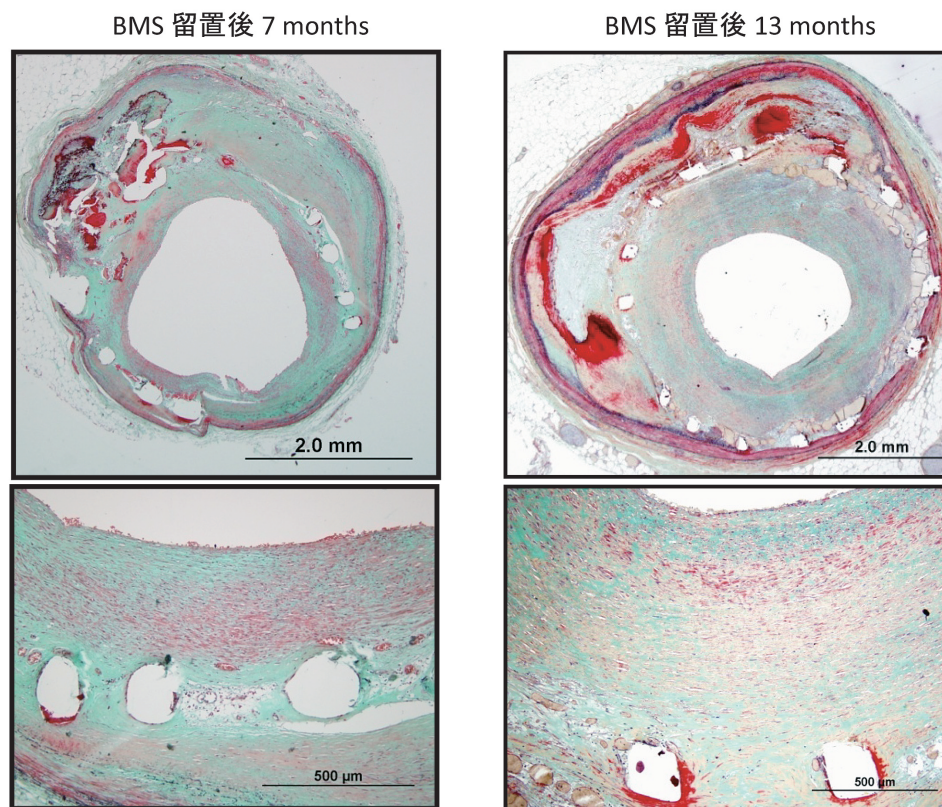


Figure 1. BMS 留置後の病理像. 平滑筋細胞が非常に密であることがわかる.

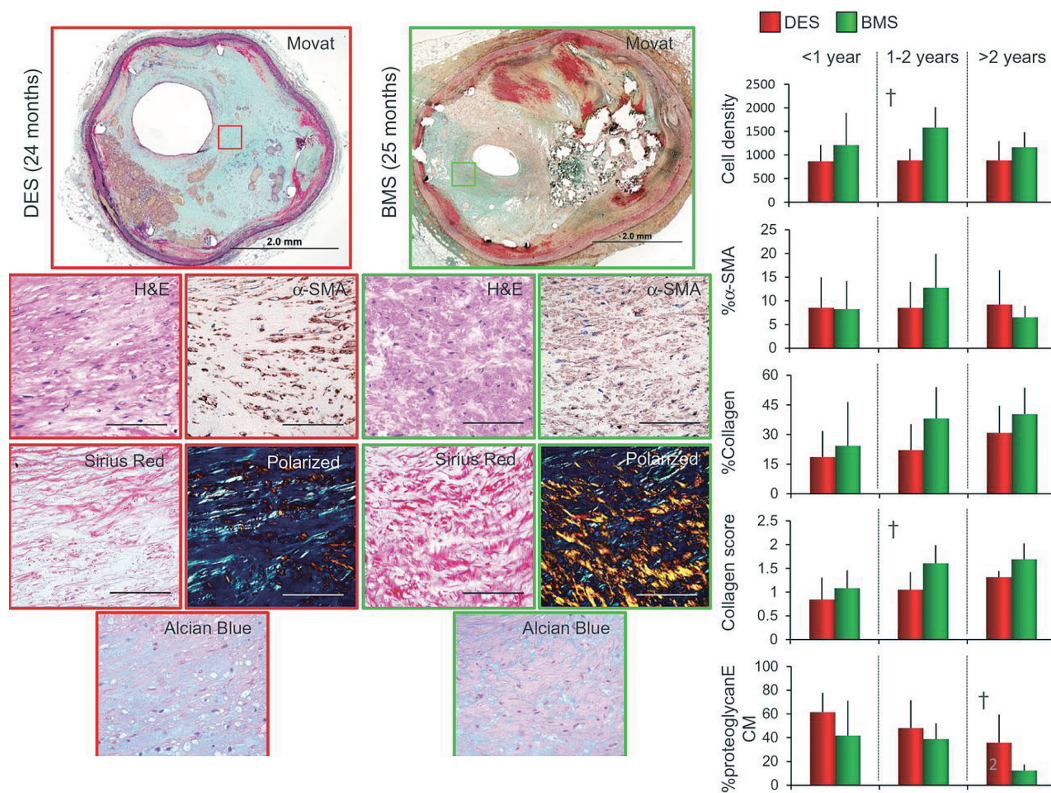
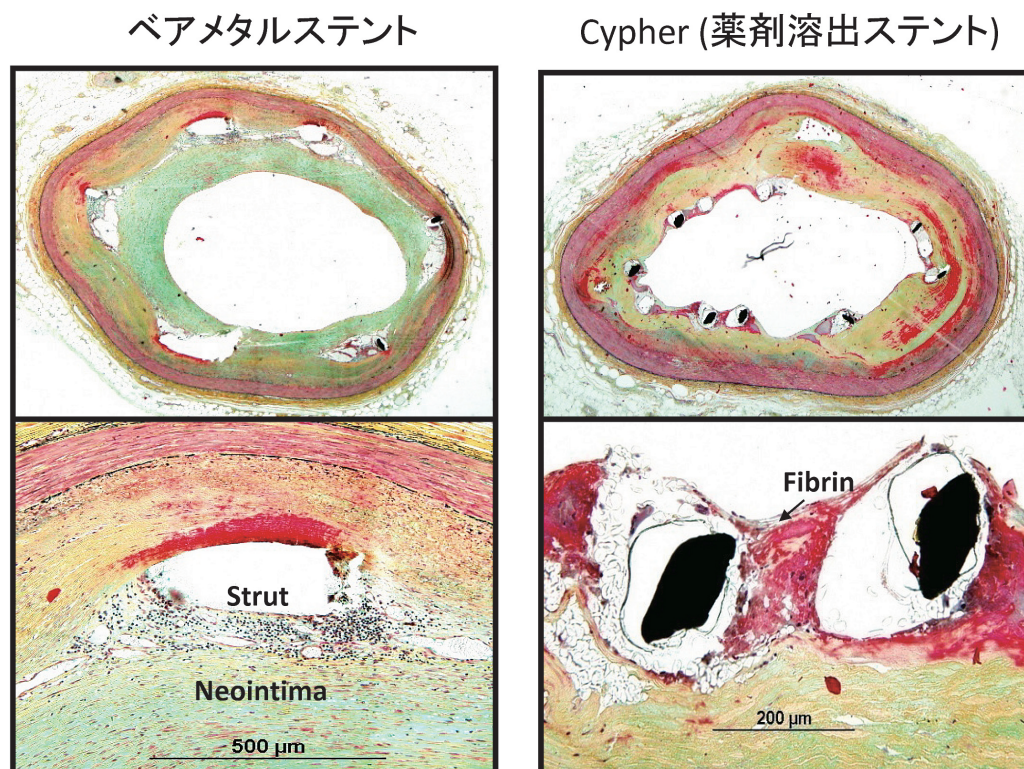


Figure 2. DES と BMS の新生内膜組織の違い. BMS では Cell density や Collagen が多いのに対して DES の新生内膜組織には Proteoglycan などの ECM が多い. (文献 8 より抜粋 Nakano M et al. Eur Heart J 2013 ; 34 : 3304-3313)



Joner M & Finn AV. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(1):193-202.

Figure 3. 血管治癒過程の障害. ベアメタルステントではステントストラットが被覆されているのに対して, 同期間経過した DES においてはステントストラットの被覆が不要であること, フィブリンの沈着が見られる (文献 7 より編集).

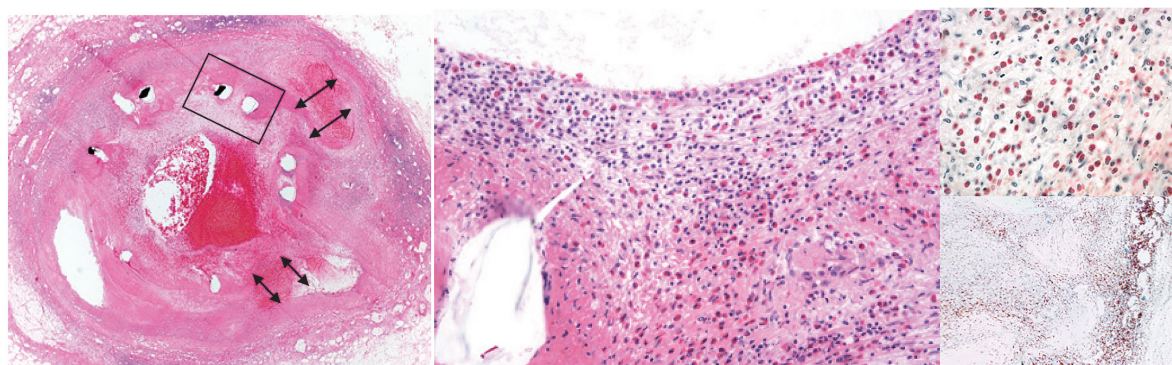


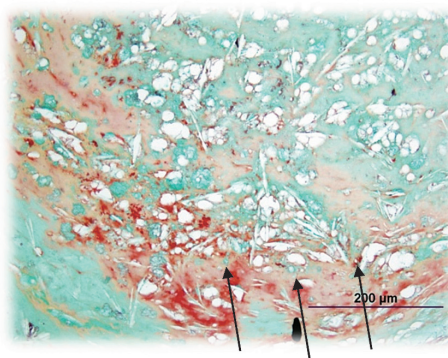
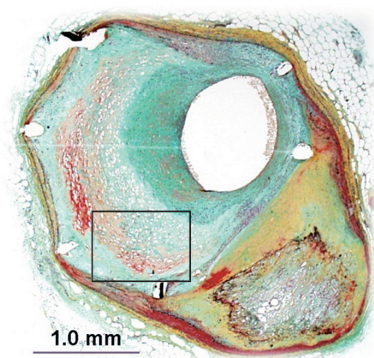
Figure 4. Hypersensitivity reaction によるステント血栓症の一例. ストラット周囲に好酸球やリンパ球主体の著明な炎症反応があり, かつ血管自体が瘤化している.

を hypersensitivity reaction に起因する遅発性ステント血栓症の症例であると診断した¹⁴. このような hypersensitivity reaction はいずれも第一世代シロリムス溶出ステントである Cypher stent に特異的にみられ, 薬剤溶出を終えた晩期に起こってくることからポリマーに対する反応である事が示唆された (Figure 4). 第二世代 DES における Hypersensitivity reaction は Otsuka らによる一例報告のみにとどまっており, 今後どの程度の発生が見られるか

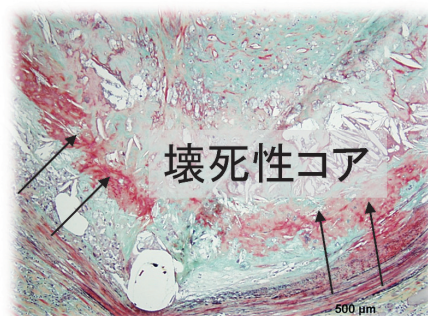
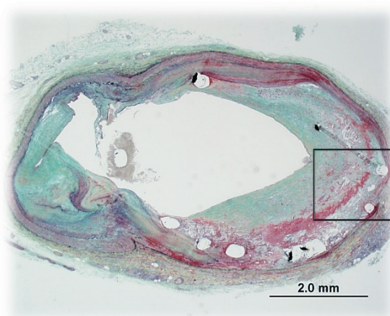
は注目すべき点である¹⁵.

さらに筆者らはステント留置後の新生内膜内に泡沫状マクロファージや壊死性コアなどの動脈硬化性変化を認めることに注目し, Neoatherosclerosis と定義した¹⁶ (Figure 5). 多数の剖検例を用いた検討で新生動脈硬化性変化が DES において, より高頻度にもた早期に見られることが判明し, またこれらの変化が再狭窄やステント血栓症の原因となることが報告された. 原因としては, ステント留置部の内

Cypherステント 留置後13カ月



Taxusステント 留置後14カ月



Nakazawa, G & Otsuka, F. J Am Coll Cardiol. 2011 ; 57(11) : 1314-22.

Figure 5. Neoatherosclerosis の代表例. 薬剤溶出ステントの新生内膜内に壊死性コア (Necrotic core) が見られる.

皮細胞の機能が低下しており、透過性の亢進により炎症細胞の浸透が容易に起こることや前述の新生内膜組織が細胞外器質優位であり脂質取り込みへの親和性が高いこと、などが推測されている。ただし、BMS 留置後の超遠隔期にも Neoatherosclerosis は見られるため、原因は単一ではないことが示唆されている。

第二世代以降の薬剤溶出ステントの病理像

前述してきた第一世代薬剤溶出ステント時代に特定されたステント血栓症の原因は、第二世代薬剤溶出ステントの登場以降大幅に克服された。Otsuka らは代表的な第二世代薬剤溶出ステントであるコバルトクロム制エベロリムス溶出ステント (Xience) ステントを剖検例において検討し、ステントストラットの被覆率が第一世代薬剤溶出ステントと比して優位に高いことを報告した¹⁷ (Figure 6)。また、ストラット周囲の病理所見においても、炎症反応、フィブリンの沈着、好酸球の浸潤などがエベロリムス溶出ステントではいずれの少ないことが報告された。以上の所見はステント血栓症が臨床的に少ないことを強く裏付けるものであり、抗血小板剤 2 剤併用期間の短縮化にも期待が寄せられている¹⁸。ただし、Otsuka らの論文では Neoatherosclerosis の発生頻度に関しては第一世代薬剤溶出ステントと同等

であったと報告されており、遠隔期の異常血管反応の発生には十分な経過観察が必要と考えられる¹⁷。

参考文献

1. Jawien A, Bowen-Pope DF, Lindner V, Schwartz SM, Clowes AW (1992) Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. The Journal of clinical investigation 89: 507-511.
2. Mintz GS, et al. (1996) Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 94: 35-43.
3. Serruys PW, et al. (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 331: 489-495.
4. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R (2002) Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. Circulation 105: 2974-2980.
5. Gonzalo N, et al. (2009) Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. Am Heart J 158: 284-293.
6. Nagai H, Ishibashi-Ueda H, Fujii K, Histology of highly echolucent regions in optical coherence tomography images from two patients with sirolimus-eluting stent restenosis. Catheter Cardiovasc Interv; 75: 961-963.
7. Joner M, et al. (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic

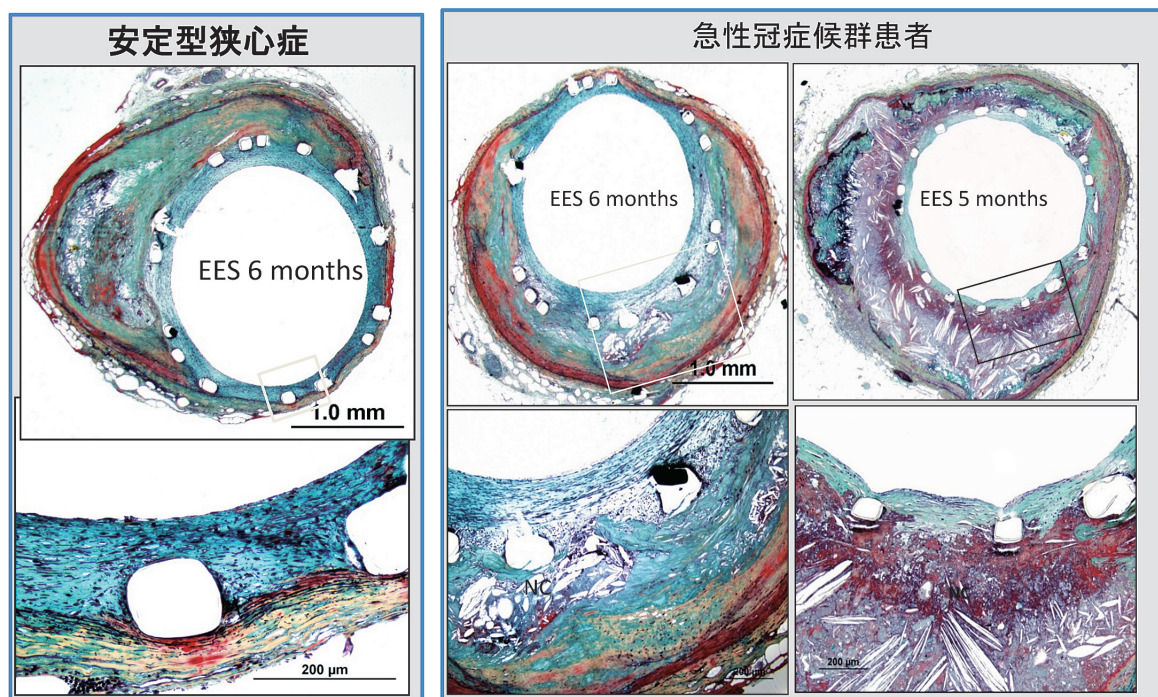


Figure 6. 第二世代薬剤溶出ステントの病理所見。左図は Stable plaque に対して留置された状態で、右は急性冠症候群患者に対するステント留置術後の所見。いずれも良好な被覆が見られる。

- risk. *J Am Coll Cardiol* 48: 193–202.
8. Nakano M, et al. (2013) Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *Eur Heart J* 34: 3304–3313.
 9. McFadden EP, et al. (2004) Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 364: 1519–1521.
 10. Nakazawa G, et al. (2011) Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 57: 390–398.
 11. Nakazawa G, et al. (2008) Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation* 118: 1138–1145.
 12. Nakazawa G, et al. (2010) Pathological findings at bifurcation lesions: the impact of flow distribution on atherosclerosis and arterial healing after stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 55: 1679–1687.
 13. Nakazawa G (2011) Stent thrombosis of drug eluting stent: pathological perspective. *Journal of cardiology* 58: 84–91.
 14. Virmani R, et al. (2004) Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 109: 701–705.
 15. Otsuka F, et al. (2015) Hypersensitivity reaction in the US Food and Drug Administration-approved second-generation drug-eluting stents: histopathological assessment with ex vivo optical coherence tomography. *Circulation* 131: 322–324.
 16. Nakazawa G, et al. (2011) The Pathology of Neoatherosclerosis in Human Coronary Implants - Bare-Metal and Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol In Press*.
 17. Otsuka F, et al. (2013) Pathology of Second-Generation Everolimus-Eluting Stents versus First-Generation Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Humans. *Circulation*.
 18. Natsuaki M, et al. (2016) One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovascular intervention and therapeutics* 31: 196–209.