

再々狭窄病変に Palmaz-Schatz ステントは有効か

Is Palmaz-Schatz Stenting Effective for Second Restenosis ?

岸 宏一
日浅 芳一
鈴木 直紀
宮本 弘志
高橋 健文
細川 忍
谷本 雅人
大谷 龍治

Koichi KISHI, MD
Yoshikazu HIASA, MD, FJCC
Naoki SUZUKI, MD
Hiroshi MIYAMOTO, MD
Takefumi TAKAHASHI, MD
Shinobu HOSOKAWA, MD
Masato TANIMOTO, MD
Ryuji OTANI, MD

Abstract

The long-term outcome after coronary stent placement in restenotic lesions after balloon angioplasty (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) may be less favorable compared to stent treatment of de novo lesions, but the role of stents in restenotic lesions after 2 prior PTCA procedures is unknown.

Elective Palmaz-Schatz stent placement was performed in 124 consecutive patients. Stents were placed in 70 patients (56%) in the native coronary arteries for de novo lesions (de novo group), in 33 patients (27%) for restenotic lesions after one prior PTCA (restenosis group), and 21 patients (17%) for restenotic lesions after 2 prior PTCA (second restenosis group). The 3 groups were well matched with respect to lesion type, lesion length, and reference diameter. Stent size was similar in the 3 groups. Follow-up angiograms taken about 6 months after stenting were available for all patients. The restenosis rate after stenting was similar for the de novo group and restenosis group (19% vs 27%, NS). The second restenosis group tended to have a higher restenosis rate after stenting than the de novo group (38% vs 19%, $p = 0.06$). The frequency of diffuse type in-stent restenosis of the second restenosis group tended to be higher than that of the de novo group (63% vs 13%, $p = 0.08$).

Our results suggest that the restenosis rate after stenting was higher in patients with repeated restenosis. Therefore, other therapeutic methods should be considered.

J Cardiol 1999; 34(5): 243-248

Key Words

■ Coronary artery disease ■ Stent ■ Restenosis ■ Angioplasty
■ Prevention

はじめに

大規模比較試験では、冠動脈ステント留置術は経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) の欠点である再狭窄を減少させると報告されている^{1,2)}。しかし、ステント留置後も再狭窄をきたすことがあり、Carrozzaら³⁾はその予測

因子として、左前下行枝が多い、ステント留置後の血管径が3.3mm以下である、糖尿病であることの3点を報告している。日常診療上、PTCA後に再狭窄を繰り返す症例を経験することがあるが、そのような症例にステントを留置した場合、再狭窄率が新規病変と差があるかどうかは明らかにされていない。

今回、我々は新規病変、PTCA後の再狭窄病変およ

小松島赤十字病院 循環器科: 〒773-8502 徳島県小松島市中田町新開28-1

Division of Cardiology, Komatsushima Red Cross Hospital, Tokushima

Address for reprints: KISHI K, MD, Division of Cardiology, Komatsushima Red Cross Hospital, Shinbiraki 28-1, Chuden-cho, Komatsushima, Tokushima 773-8502

Manuscript received February 22, 1999; revised June 18, 1999; accepted July 27, 1999

び再々狭窄病変に対して待機的に Palmaz-Schatz ステントを留置し、再々狭窄病変に対する Palmaz-Schatz ステントの有用性について検討した。

対象と方法

対象は1994年4月-1996年12月の間に Palmaz-Schatz ステントを待機的に留置した連続124例である。これらを新規病変群70例(新規群; 男性60例, 平均年齢 62 ± 10 歳), 再狭窄病変群33例(再狭窄群; 男性25例, 平均年齢 65 ± 8 歳), 再々狭窄病変群21例(再々狭窄群; 男性19例, 平均年齢 63 ± 8 歳)の3群に分類し, 臨床像, 病変形態, ステント留置前後の狭窄度, ステント再狭窄率およびステント再狭窄時の病変形態について比較した。また, ステント留置後の再狭窄に関する因子を明らかにするために多変量解析を行った。

ステント留置前にアスピリン81mg, 硝酸薬およびCa拮抗薬を投与した。留置後にはアスピリン243mg, ジピリダモール75mgおよびワーファリン(トロンボテストを10-20%にコントロール)を慢性期の確認造影検査まで継続した。

冠動脈造影上の病変形態の分類は American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) の分類⁴⁾に基づき, それぞれA, B, C型に分類した。冠動脈狭窄度の測定には Kontron 製 Cardio500[®]を用い, 自動辺縁探知法によりステント留置前後の冠動脈の狭窄度を測定した。

慢性期冠動脈造影検査は原則としてステント留置6ヵ月後に施行した。再狭窄は冠動脈造影上, 実測50%以上の冠動脈狭窄率に復した場合と定義した。再狭窄時の病変形態はそれぞれび漫型, 限局型, 辺縁型に分類した。

統計学的検討は χ^2 検定と t 検定を用いた。多変量解析にはロジスティック回帰分析を用い, $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 臨床像の比較

新規群, 再狭窄群および再々狭窄群の平均年齢, 男性比率, 心筋梗塞症の既往および不安定狭心症の頻度に差はなかった。多枝病変例の割合に差はなく, 冠危険因子としての高脂血症, 高血圧, 喫煙者の頻度にも

差はなかった。3群間の糖尿病患者の頻度に差はなく, 治療方法および平均空腹時血糖値にも差は認めなかった(Table 1)。

2. 冠動脈造影所見

標的病変は3群とも左前下行枝が最も多く, ついで右冠動脈, 左回旋枝の順であり, その割合に差は認めなかった。

ACC/AHAによる分類では3群ともB型病変が最も多く, 病変形態別の割合に差はなかった。対照血管径や病変長, ステント留置後の拡張圧は新規群と再狭窄群および再々狭窄群の間に差はなかった。PTCA前の病変狭窄度は新規群が $71 \pm 15\%$ であり, 再狭窄群が $67 \pm 13\%$, 再々狭窄群が $67 \pm 10\%$ であり, 差はなかった。ステント留置後の病変部狭窄度も新規群が $28 \pm 12\%$ であり, 再狭窄群が $26 \pm 8\%$, および再々狭窄群が $27 \pm 7\%$ であり, 差はなかった(Table 2)。

3. 追跡冠動脈造影所見

平均6ヵ月後に追跡冠動脈造影を施行した。新規群のステント留置後再狭窄率は19%であった。この数値と比較し, 再狭窄群の再狭窄率は27%と若干高値であったが, 差はなかった。しかし, 再々狭窄群の再狭窄率は38%と新規群に比べ, 高い傾向にあった($p = 0.06$; Fig. 1)。

再狭窄時の病変形態について, び漫性となった症例は新規群が13%であったが, 再狭窄群では45%, 再々狭窄群では63%となり, 再々狭窄群は新規群に比べ, び漫性のステント内再狭窄となる症例が多い傾向にあった($p = 0.08$)。

4. 多変量解析

ロジスティック多変量解析では, 以前のPTCA施行回数のみがステント留置後の再狭窄に対する独立した予測因子であった(95%信頼区間1.1-11.3, $p = 0.03$; Table 3)。

考 案

PTCA施行後に生じる再狭窄は30-40%^{5,6)}の頻度で認められ, いまだに未解決の問題点である。冠動脈ステントはPTCA後の再狭窄を減少させると報告^{1,2)}されているが, ステント留置後にも再狭窄をきたすことが

Table 1 Clinical characteristics

	De novo (n=70)	Restenosis (n=33)	Second restenosis (n=21)
Age (yr, mean ± SD)	62 ± 10	65 ± 8	63 ± 8
Male ratio	60 (86)	25 (76)	19 (90)
Prior myocardial infarction	32 (46)	22 (67)	10 (48)
Angina pectoris	35 (50)	11 (33)	10 (48)
Unstable angina pectoris	3 (4)	0	1 (5)
Single-vessel disease	43 (61)	20 (61)	17 (81)
Multivessel disease	27 (39)	13 (39)	4 (19)
Risk factor			
Hyperlipidemia	13 (19)	8 (24)	3 (14)
Hypertension	25 (36)	15 (45)	7 (33)
Smoking	7 (10)	3 (9)	4 (19)
Diabetes mellitus	21 (30)	11 (33)	8 (38)
Diet therapy	5 (24)	4 (36)	2 (25)
Oral drug	12 (57)	7 (64)	5 (63)
Insulin	4 (19)	0	1 (13)
Fasting blood sugar (mg/dl)	131 ± 41	118 ± 51	113 ± 15

(): %

Table 2 Angiographic findings

	De novo (n=70)	Restenosis (n=33)	Second restenosis (n=21)
Target lesion			
LAD	38 (54)	15 (45)	14 (67)
LCX	24 (34)	13 (39)	5 (24)
RCA	8 (11)	5 (15)	2 (10)
Lesion type (ACC/AHA)			
A	10 (14)	6 (18)	2 (10)
B	52 (74)	25 (76)	16 (76)
C	8 (11)	2 (6)	3 (14)
Lesion length (mm)	9.2 ± 4.4	9.6 ± 4.7	9.9 ± 4.6
Reference diameter (mm)	2.8 ± 0.6	2.7 ± 0.6	2.8 ± 0.7
Post MLD (mm)	3.2 ± 0.3	3.1 ± 0.2	3.2 ± 0.3
Max pressure (psi)	167 ± 34	171 ± 39	164 ± 45
Stenosis (%)			
Before	71 ± 15	67 ± 13	67 ± 10
After	28 ± 12	26 ± 8	27 ± 7

(): %. Values are mean ± SD.

LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex artery; RCA=right coronary artery; ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association classification; MLD=minimal lumen diameter.

あり、その予測因子についての報告³⁾は散見される。Erbelら⁷⁾は再狭窄病変群に Palmaz-Schatz ステントを留置した結果を新規病変群と比較し、再狭窄病変に対してもステントが有効であったと報告している。しかし、

再々狭窄病変と新規病変でステントを留置した場合に再狭窄率に差があるかどうかについては明らかにされていない。本研究では新規病変、再狭窄病変および再々狭窄病変に Palmaz-Schatz ステントを留置し、そ

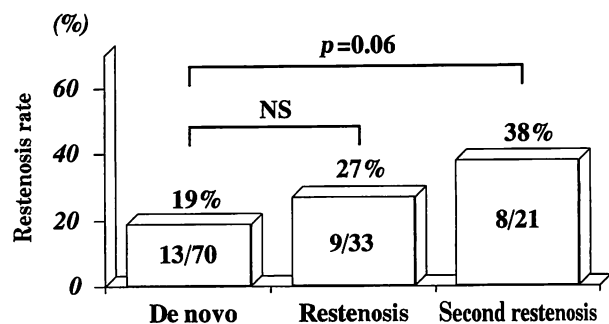


Fig. 1 Restenosis rate after stent implantation

The restenosis rate after stenting was similar for the de novo group and restenosis group. The second restenosis group tended to have higher restenosis rate after stenting than the de novo group ($p = 0.06$).

の再狭窄率について検討した。

最近、心血管内エコー法を用いた研究^{8,9)}により、PTCA後再狭窄の機序として、主に以下の3種の機序が作用していることがわかった。第1にバルーンにより拡張しても動脈に弾性があるため、すぐに再収縮する現象(弾性再収縮)がある。第2にバルーンによる狭窄部の拡張はアテロームを潰して行われるのではなく、内膜から中膜にかけての断裂を伴う拡張であるため、慢性期にはその傷害に対する修復機転が働き、中膜平滑筋細胞が増殖し、新生内膜が形成される。この内膜増殖が過剰となれば再狭窄となる。第3にPTCAによる強制的な拡張は内膜、中膜に対する反応だけでなく、冠動脈の外面にまで影響を及ぼし、その傷害は徐々に動脈周囲の線維化などを引き起こし、結果として冠動脈断面全体が縮む血管再構築がある。以上のように、PTCAによる再狭窄は弾性再収縮、内膜増殖および血管再構築の3者の効果が合わさって生じる。

Palmaz-Schatzステントは支持力が強いいため、PTCA後の弾性再収縮と血管再構築による再狭窄機序を防ぐことができ、結果として内膜増殖のみがステント後の再狭窄因子となる。血管平滑筋細胞には2つの異なった表現型¹⁰⁾があり、再狭窄病変にみられる平滑筋細胞は合成型をしている¹¹⁾ため、再狭窄病変に対して再PTCAを施行した場合には、その傷害に対する平滑筋細胞の成長と増殖が激しいために新生内膜が過剰に増殖し、再狭窄をきたしやすくする¹²⁾。

Teirsteinら¹³⁾は、再狭窄を2度繰り返した病変に対して3度目のPTCAを施行した患者について検討し、

Table 3 Multivariate analysis of factors associated with restenosis after stenting

Variable	Odds ratio (95% CI)	p value
Age	1.1 (0.9– 1.1)	0.14
Sex	1.1 (0.3– 3.8)	0.86
Hyperlipidemia	0.8 (0.3– 2.2)	0.66
Hypertension	1.2 (0.4– 3.4)	0.71
Diabetes mellitus	1.1 (0.4– 2.9)	0.89
Smoking	0.9 (0.2– 4.2)	0.92
No. of prior PTCA	3.5 (1.1– 11.3)	0.03
Reference diameter	1.0 (0.4– 2.4)	0.90
Lesion length	1.1 (1.0– 1.2)	0.15
Pre MLD	0.7 (0.2– 2.8)	0.64
Post MLD	0.5 (0.2– 1.5)	0.21
Lesion type	2.2 (0.3– 15.5)	0.42

CI=confidence interval; PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty. Other abbreviation as in Table 2.

その再狭窄率が約50%と高率であり、初回あるいは2度目の場合に比べ、明らかに増加していると報告している。また、Hinoharaら¹⁴⁾は、方向性冠動脈粥腫切除術(directional coronary atherectomy: DCA)を施行した症例の再狭窄をきたす要因について検討し、以下のように報告している。以前に1回しかPTCAを施行されていない病変のDCA後の再狭窄率は、新規病変とほとんど同じであるが、2回以上のPTCAを施行した病変ではDCAを施行しても再狭窄率が高かった。

以上のことから、以前に2回以上のPTCAを施行されている再狭窄病変は新生内膜の増殖の程度が強いことが予測される。このような病変に対してステントを留置しても、内膜の増殖が活発であるため、新規病変より再狭窄率が高くなると考えられた。

本研究の結果も、ステント留置後の再狭窄率は新規病変と再狭窄病変の間に差はなかったが、再々狭窄病変では新規病変より再狭窄率が高く、その病変形態もび慢性となる場合が多い傾向にあった。多変量解析では以前のPTCA施行回数のみ、つまり、PTCA後に再狭窄を繰り返している病変がステント留置後の再狭窄に対する独立した予測因子であった。Mittalら¹⁵⁾もステント留置後の再狭窄に関する因子について多変量解析を行い、再狭窄病変が最も強力な因子であると報告している。

以上より、PTCA施行後に再狭窄を繰り返している

病変は内膜の増殖が活発であり、ステントを留置しても再狭窄率は高くなることが予想された。Bramucciら¹⁶⁾は、DCAによるプラークの切除後にPalma-Schatzステントを留置した場合に、再狭窄率は6.8%と非常に低率であったと報告している。このような病変には単にステントを留置するだけでなく、留置前にDCAまたはロータブレーターでプラークを除去するなど、他の治療戦略を施行すべきであると思われる。

本研究の限界点は、症例数が不十分であること、造影上のみで心血管内エコー法による検討がなされていないことである。

結 語

Palma-Schatzステント留置後の再狭窄率は新規群と再狭窄群では差はなかったが、再々狭窄群では新規群よりも高い傾向にあった。また、再々狭窄群ではステント留置後の再狭窄時病変形態もび慢性となる症例が多い傾向にあった。以上より、PTCA後に再狭窄を繰り返す症例に対してはステントは必ずしも有効とはいえ、ステント以外の他の治療戦略も考慮すべきことが示唆された。

要 約

経皮的冠動脈形成術(PTCA)施行後の再狭窄病変に対する冠動脈ステントの留置後の長期予後は新規病変よりも好ましくないとの報告があるが、再々狭窄病変に対するステントの効果は明らかでない。

今回、新規、再狭窄および再々狭窄病変に対し待機的にPalma-Schatzステントを留置した結果を比較し、再々狭窄病変に対する有用性を検討した。対象は待機的にPalma-Schatzステントの留置に成功した124例であり、これらを新規70例(56%)、再狭窄33例(27%)および再々狭窄病変21例(17%)に分類し、臨床像、病変形態、狭窄度および再狭窄率、再狭窄時の病変形態について検討した。3群間では病変形態、病変長、対照血管径およびステント留置後血管径に差は認めなかった。平均6ヵ月後に施行した追跡冠動脈造影では、ステント留置後の再狭窄率は新規および再狭窄病変群間には差はなかった(19% vs 27%)が、再々狭窄群は新規病変群より高い傾向にあった(38% vs 19%, $p = 0.06$)。再々狭窄群では、ステント留置後の再狭窄病変形態がび慢性となる割合が新規群に比べ高い傾向にあった(63% vs 13%, $p = 0.08$)。

以上より、PTCA後に再狭窄を繰り返す症例に対してはステントは必ずしも有効とはいえ、ステント以外の治療戦略も考慮すべきであることが示唆された。

J Cardiol 1999; 34(5): 243-248

文 献

- 1) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA, for the BENESTENT Study Group: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 489-495
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser J, Almond D, Terstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shalnovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S, for the Stent Restenosis Study Investigators: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 496-501
- 3) Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Levine MJ, Pomerantz RM, Fishman RF, Mansour M, Gibson CM, Senerchia CC, Diver DJ, Safian RD, Baim DS: Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: Immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 328-337
- 4) Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB III, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, William DO, Winters WL Jr, Fisch C, DeSanctis RW, Dodge HT, Weinberg SL: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 529-545
- 5) Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JHC, ten Katen HJ, van Es

- GA, Hugenholtz PG: Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: A time-related phenomenon: A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1,2,3, and 4 months. *Circulation* 1988; **77**: 361-371
- 6) Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H: Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 616-623
 - 7) Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P, for the Restenosis Stent Study Group.: Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1672-1678
 - 8) Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS: Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents: Quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1166-1174
 - 9) Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J: Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 26-34
 - 10) Schwartz SM, Campbell GR, Campbell JH: Replication of smooth muscle cells in vascular disease. *Circ Res* 1986; **58**: 427-444
 - 11) Kocher O, Gabbiani F, Gabbiani G, Reidy MA, Cokay MS, Peters H, Huttner I: Phenotypic features of smooth muscle cells during the evolution of experimental carotid artery intimal thickening: Biochemical and morphologic studies. *Lab Invest* 1991; **65**: 459-470
 - 12) Simons M, Leclerc G, Safian RD, Isner JM, Weir L, Baim DS: Relation between activated smooth-muscle cells in coronary-artery lesions and restenosis after atherectomy. *N Engl J Med* 1993; **328**: 608-613
 - 13) Teirstein PS, Hoover GA, Ligon RW, Giorgi LV, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Hartzler GO: Repeat coronary angioplasty: Efficacy of a third angioplasty for a second restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 291-296
 - 14) Hinohara T, Robertson GC, Selmon MR, Vetter JW, Rowe MH, Braden LJ, McAuley BJ, Sheehan DJ, Simpson JB: Restenosis after directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 623-632
 - 15) Mittal S, Weiss DL, Hirshfeld JWJ, Kolansky DM, Herrmann HC: Restenotic lesions have a worse outcome after stenting. *Circulation* 1996; **94**(Suppl I): I-331 (abstr)
 - 16) Bramucci E, Angoli L, Merlini PA, Barberis P, Laudisa ML, Colombi E, Poli A, Kubica J, Ardissino D: Adjunctive stent implantation following directional coronary atherectomy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 1855-1860