

## 「冠動脈インターベンションの最前線」

血管内視鏡によるDES留置後のステント内血栓と  
バイオマーカーとの関係について

高山 忠輝\* 廣 高史 市川 誠 川野 太郎 齋藤 穎 平山 篤志

Tadateru TAKAYAMA, MD\*, Takafumi HIRO, MD, FJCC, Makoto ICHIKAWA, MD, Taro KAWANO, MD,

Satoshi SAITO, MD, Atsushi HIRAYAMA, MD, FJCC

日本大学医学部内科学系循環器内科分野

## 要 約

Drug-eluting stent (DES) による再狭窄予防効果は、従来のstentに比較し著明に改善した。しかしながら、再狭窄の原因である内膜増殖を抑制した反面新生内膜の再生が遅延した。これが、遅発性ステント血栓症の一因として認識されている。一方、血管内視鏡は血管内腔を観察し、ステント内膜の観察と血栓の検出に優れる。ステント留置後には局所炎症反応が確認され、内膜障害、不安定プラークを有する患者では炎症反応が上昇していることが知られている。そこで、第1世代DESであるSirolimus-eluting stent (SES) と Paclitaxel-eluting stent (PES) の留置後の慢性期の観察による経時的な比較とバイオマーカーの変化を所見と比較した。SESあるいはPES留置後のrestudy時に血管内視鏡にてステントを観察し得た72症例(138ステント)を対象とした。血管内視鏡にて赤色血栓の有無、新生内膜の状態を評価した。また、バイオマーカーとして末梢血CRPおよび酸化ストレスの評価として冠動脈血を採取し、ヒドロペルオキシド反応物質を測定し内膜化と比較検討した。結果として、赤色血栓を有する症例で、血栓を検出できなかったものに比し有意にマーカーは高値であり炎症の関与が考えられた(CRP: 0.33, 0.17,  $p=0.034$ )。また、新生内膜が遅延しているlow grade (グレード0, 1)の症例では、high grade (グレード2, 3)の症例に比し有意に酸化ストレスが高かった(FRAS4: 407.6, 329.5 CAAR U,  $p=0.035$ )。このことから、DES内の血栓は内膜化遅延と炎症に関連していることが示唆され、遅発性血栓症の予知マーカーの1つとなる可能性があり、今後さらに臨床的な検討が必要と考えられた。

<Keywords> 薬剤溶出性ステント  
ステント血栓症  
酸化ストレス

炎症反応

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 293 – 298

## はじめに

従来使用されてきたBare metal stent (BMS) はバルーン単独では、Percutaneous coronary intervention (PCI) 後の急性冠閉塞および陰性リモデリングを予防し、再狭窄率を20%~30%となった<sup>1)</sup>。しかしながら、再狭窄率については、十分に満足できる成績ではなかった。再狭窄の原因はステント留置後には新生内膜が出現する。新生内膜の主たるものは平滑筋細胞の増殖である。その平滑筋細胞増殖をどのように

抑えるかが問題であった。一方、ステント再狭窄を減少させる試みは、The bigger, The betterといわれ、なるべく大きく広げることこそ再狭窄を減少させる方法であると考えられていた。そのため血管内エコー法を併用することで、なるべく大きなステントサイズを選び、なるべく短いステントを選び、なるべく大きく広げることによって大きな血管径を有する場合には再狭窄率が10%以下となった<sup>2)</sup>。そのために、長期にわたる抗血小板薬の2剤併用がなくてもステント血栓症が少ない理由でもあった。また一方では、薬剤による平滑筋細胞増殖抑制を目指すステントが開発され、Drug-eluting stent (DES) とよばれ、平滑筋細胞増殖を抑制する薬剤をポリマーという高分子

\* 日本大学医学部内科学系循環器内科分野  
173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1  
E-mail: takayama.tadateru@nihon-u.ac.jp

と混合し、ステント表面にコーティングすることで、ステント表面に平滑筋細胞増殖抑制の薬剤の溶出速度をコントロールすることが可能となった。その結果、DESによる再狭窄予防効果は、従来のstentに比較し著明に改善した<sup>3,4)</sup>。

その後、何種類かのDESが開発され、ステント治療の主役となった。その反面、再狭窄の原因である内膜増殖を抑制した反面新生内膜の再生が遅延した。2004年のLancetで、遅発性のステント血栓症の症例報告があって以来、ステント血栓症は大きな問題として取り上げられた。特にDESのステント再内皮化が遅れること (delayed healing) が、遅発性ステント血栓症の一因として認識されている<sup>5)</sup>。

一方、血管内視鏡は血管内腔を詳細に観察することが可能であり、特に血栓の検出には絶大な威力を発揮する。DESの留置後のステント内膜の観察と血栓の検出に優れたデバイスである。そのため、DES留置後の新生内膜評価やステント内の血栓評価に有用であり、いくつもの研究に用いられている<sup>6-8)</sup>。

## ステント血栓症の原因について

一般的にDESに限らず低心機能、糖尿病、高齢者、腎機能障害、急性冠症候群などに対するステント留置は、血栓症のリスクが高く、特に急性冠症候群 (ACS) では内皮化遅延による治癒遅延や明白な炎症・necrotic coreの血栓形成性・血小板活性化誘発状態であり高リスクである。

BMSに比較し、ステントの再内皮化の遅延がDESには見られる。BMSの時代からステント血栓症が起こる基本的なメカニズムとして、ステントの露出していることが易血栓性を高めると考えられてきた。DESにおいては、新生内膜化に影響がないと当初言われてきたが、実際には内膜化は遅延することが示唆されている。

BMSにおいて再狭窄の原因は、新生内膜の増殖でもあったが、拡張不良、ステントによる新たな血管の障害が問題となり、再狭窄を減少させるためには、ステント最小面積を大きくすることが再狭窄の減少となるため、可能なかぎり大きく拡張するよう努めた。しかしながら、DESでは圧倒的に小さいlate lossのため、大きく拡張する必要が、ある意味なくなってしまった。そのことは、stent malapposition, under expansionとなりやすい状況となった。また、フルカバーが必要との観点から、ステント長は長くなり、び慢性の病変ではステント端に障害が起こる可能性が大きくなる。

BMSの再狭窄が問題となる因子は相変わらずstent length, stent underexpansion, residual stenosisがstent restenosisの原因となっている。

動物実験では、DES留置後好酸球の遊走を含む炎症反応の存在が示唆されており、positive remodelingは、同過敏性反応を示す箇所にて観察される。Rapamycinは、PI3Kの下流に位置する蛋白を抑制することで、TNF- $\alpha$ やThrombinなどの発現がenhanceされる。また、Paclitaxel $\Rightarrow$ c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinaseのリン酸化を誘発しtissue factorの発現が増加する<sup>9)</sup>。

## DESにおける内膜修復過程とステント血栓の原因

再内皮化はvascular injury, stent placement後に起こる血管内皮前駆細胞 (EPC) が再内皮化に関与している可能性が示唆されているDESはこのEPCの増殖・遊走・分化を抑制。これにより、EPCのhomingや増殖に影響を及ぼし、新生内膜の形成を遅延させる<sup>9)</sup>。

DESの開発段階では、数多くの動物実験が行われた。その過程において、DES留置後28日のフィブリン沈着、ステント表面内皮化の遅延であるdelayed arterial healingが散見されている。2005年にFinnらはウサギへのオーバーラップステントモデルを用いて、DESにdelayed arterial healingがみられることを確認した<sup>10)</sup>。この報告でフィブリン沈着や内皮化遅延はオーバーラップ部位により強く認められ、薬剤やポリマーの局所的濃度上昇の関与が示唆された。また、Virmaniらによる遅発性血栓症例の報告では、剖検例におけるDES留置部に著明な炎症細胞の浸潤を認め、この反応はポリマーに対する遅延型アレルギー反応であることが示唆された<sup>11)</sup>。一方、ステント留置による血管傷害を受けた後、再内皮化は骨髄由来EPCが関与している可能性が示唆されており、DESはこのEPCの増殖・遊走・分化を抑制し、内皮治癒を防止・遅延させるとの報告がある<sup>12)</sup>。Finnらは、血管内視鏡を用いてヒトでのDES留置後の新生内膜被覆遅延・再内皮化遅延を観察し、これらが遅発性・超遅発性ステント血栓症の形態上の最大の原因と結論している<sup>9)</sup>。またSousaらも、DES留置後4年を経てもステントストラットが内膜で完全に被覆していない部位が存在することを確認し、内膜被覆不良がステント血栓症につながると報告している<sup>13)</sup>。DES時代に入り、複雑病変や長い病変、従来ならばCABGが選択されていた症例でもステント治療が施行されるようになった。複雑な手

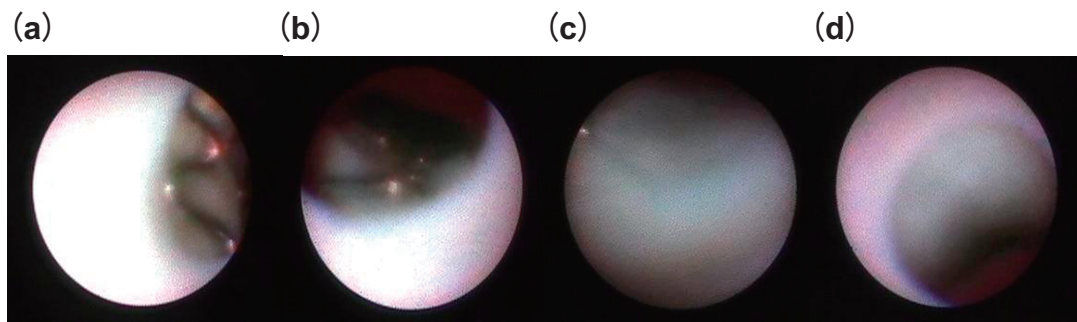


図1 内視鏡による新生内膜グレード。

(a) ストラットがはっきりみえるもの。(b) ストラットに薄く新生内膜が被覆しているが、ステントがみえるもの。(c) ステントはほぼ新生内膜に被覆しているが、ストラットがわずかに透見できるもの。(d) 新生内膜に被われストラットも確認できないもの。

技が行われるようになり、DESの使用頻度が増加するとともに、多くのDESによるステント血栓症の存在が報告されるようになった。このようにヒトにおけるDES留置後の内皮化遅延あるいは不完全な内皮化が数多く報告されるに従って、遅発性血栓症の発生の可能性がいつまで持続するのか、いつまで抗血小板薬の内服が必要とされるのか懸念され始めている。ジョンソン・エンド・ジョンソン社が収集し報告しているデータによると、2004年5月～2008年1月の時点で、医師が血栓症もしくは血栓症が否定できないと判断し報告された症例は787例存在し、推定される頻度は約0.22%～0.29%であった。ステント血栓症と報告された787例では、ステント留置から30日以内に発生した急性・亜急性血栓症が513例、31日以降1年以内の遅発性血栓症が150例、1年以降の超遅発性血栓症が124例含まれている。ステント血栓症として報告された787症例には急性心筋梗塞への治療134例、左主幹部病変への治療41例、分岐部病変への治療267例、入口部病変への治療114例、抗血小板薬の服薬不遵守・前投与不十分等278例等が含まれており、off labelでの使用も数多く認めている。ステント血栓症と報告された787例のうち、急性・亜急性血栓症が513例、遅発性血栓症が150例、超遅発性血栓症が124例であった。報告されている血栓症の主な原因は、拡張不十分、病変形態が原因による拡張不十分等（417例、全体の約53%）を挙げる例が最も多く、次いで抗血小板薬・抗凝固薬の前投薬不十分や投薬中止、処方忘れ（278例、全体の約35%）が報告されている。

DESの有効性は高いものの、遅発性血栓症はj-CYPHERレジストリーの成績で約70%に複雑病変が含まれていながら

年率で0.2%増と決して高くはない。しかし発症した場合の転機が重篤であるため無視することはできない。このような遅発性血栓症の成因について検討する場合、生体内におけるDESの状態を確認するためには血管内視鏡が有用である。

血管内視鏡は直接冠動脈内を描出可能なデバイスであり、ステント留置後に内膜増殖の評価・血管内腔面の状態確認・血栓形成の有無などの観察に有用である。

### 血管内視鏡による内膜評価

血管内視鏡による検討では、血栓の付着の有無やステントが次第に新生内膜に被覆されていく様子が観察される。

2006年にKotaniら<sup>14)</sup>は、血管内視鏡を用いてDES/BMSの比較を施行し、BMSはほぼ全例で内膜被覆化しているのに対し、DESは3～6カ月では完全な被覆化が認められていない症例がほとんどでありlate and very late thrombosisとの関連が示唆されると報告している。また、Oyabuら<sup>7)</sup>は、DES留置後6カ月では、40%程度の内皮化が見られるが、不十分であり、黄色プラーク部分の内皮化が不十分な場合には、血栓性が白色部分よりも高いため、ステント血栓症の可能性が高いと指摘して、抗血小板薬の長期投与の必要性について述べている。

### 酸化ストレスと炎症反応

われわれは冠動脈ステント留置（DES）を施行され、8～14カ月後（平均10.3カ月）にrestudy CAGを施行され、血管内視鏡検査を施行された連続72例が解析対象となった。使用されたステントは、SES 32例、PES 40例（計134ステント）

表1 患者背景.

Number of case	72
SES/PES	32/40
Age (y/o)	65.9 ± 10.2
Male	63 (%)
Lesion (LAD/LCX/RCA)	63/19/52
Stent length (mm)	23.1 ± 6.17
Stent size (mm)	2.95 ± 0.36
Risk factor	
DM	36 (50.0%)
HT	63 (87.5%)
HL	57 (80.4%)
Smoking	47 (65.3%)
Family history	17 (24.5%)

であった(表1).

血管内視鏡による新生内膜のグレードは、平均でSESが1.2でPESは1.4で、有意差はなかった。新生内膜の新生内膜グレードはPESで有意に大きく、最小グレードと最大グレードの差をとり新生内膜のグレードの不均一を見たが、PESで有意に大きかった。血管内視鏡で血栓検出率は25.4%で、PESで有意に多かった。ステントの種類に関係なしに、ステント内膜グレードと血栓の検出率は、グレード0,1のlow gradeではグレード2,3のhigh gradeの約2倍の血栓検出が見られた(図2)。また、血管内視鏡での新生内膜のグレードと冠動脈内の酸化ストレスの関係について検討すると、新生内膜が遅延しているlow grade(グレード0,1)の症例では、high grade(グレード2,3)の症例に比し有意に酸化ストレスが高かった(dROM: 407.6, 329.5 CAAR U,  $p = 0.035$ ) (図3)。さらに、血管内視鏡で赤色血栓が検出された症例と血栓が検出されなかった症例における血中CRPでは、赤色血栓が検出された症例は血栓を検出しなかったものに比し有意に高値であった(CRP: 0.33 mg/dl, 0.17,  $p = 0.034$ )。また、CRPレベルで0.1および0.2を閾値として検討すると、0.1を閾値とした場合では赤色血栓を検出した症例も検出しなかった症例で有意差を認めなかった。しかしながら、0.2を閾値とした場合、CRPが0.2以上の症例で血栓検出率が有意に大き

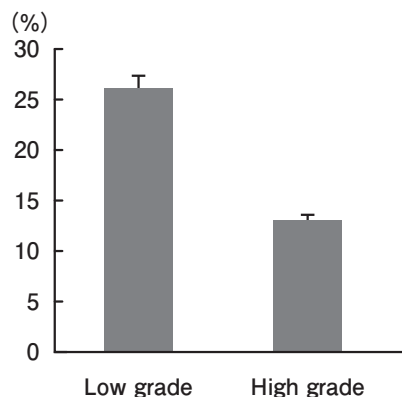


図2 新生内膜グレードとステント内血栓の検出率.

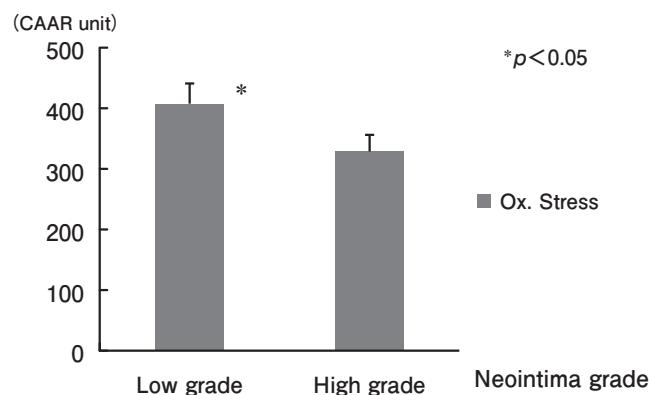


図3 新生内膜グレードと酸化ストレス.

かった。

### 新生内膜と血栓の検出について

血管内視鏡によるDES留置後の報告が出ている。Kotaniらは、6カ月経過したSESでは内膜化が進んでおらず、ステント内にsub clinicalな血栓を認めたと報告した<sup>14)</sup>。Oyabuらはステント内の内膜化はSESで進んでおらず、ステントストラットが接している黄色プラークと血栓の出現との可能性について報告した<sup>7)</sup>。Awataらは2年経過してなおDES内の内膜化は進んでおらず、黄色プラークと血栓を認めたと報告している<sup>15)</sup>。

今回のわれわれの検討では、血管内視鏡による新生内膜のグレードは、平均でSESが1.2でPESは1.4で、有意差はなかった。

## 酸化ストレスと血栓検出について

DES留置後にはステントの金属そのものに対する異物反応やポリマーに対するアレルギー反応などが起こることは報告されている<sup>9)</sup>。この異物反応や、アレルギー反応にかかわるマクロファージやTリンパ球などの炎症細胞浸潤は活性酸素(ROS)の産生源となり、局所における酸化ストレスの上昇の要素となりうる。今回、ROSを冠動脈内から直接採取したことにより、より局所の反応を検出するために行った。ROSはdROMを測定し評価した<sup>16)</sup>。今回の研究の結果では、新生内膜low grade(グレード0,1)の症例では、high grade(グレード2,3)の症例に比し有意に酸化ストレスが高かった(FRAS4:407.6, 329.5 CAAR U,  $p = 0.035$ )。今後の更なる検討が必要と考える。今回の検討では、酸化ストレスと血栓検出との明らかな関係は見出せていない。DES留置に伴うステント留置部以外の内膜障害について報告があり、今後酸化ストレスを検討する必要があると考えられた。

## CRP値と血栓検出について

われわれは、DES留置後の内膜変化として、ステント内の血栓を観察し評価した。一方、CRPの上昇は、非特異的な炎症マーカーではあるが、プラークの不安定化の予測にも有用と報告され<sup>17,18)</sup>不安定プラークの内膜破綻には血栓形成は伴うため、血栓を形成する内膜障害のバイオマーカーとしてステント留置後の内膜障害の指標としての可能性が考えられた。そこで、われわれは、血管内視鏡で赤色血栓が検出された症例と血栓が検出されなかった症例における血中CRPを比較し、赤色血栓が検出された症例は血栓を検出しなかったものに比し有意に高値であることを確認した(CRP:0.33, 0.17,  $p = 0.034$ )。このことから、血栓の検出症例では何らかの炎症反応の可能性が見られた。また、CRP値を探索的に、0.1および0.2を閾値として検討すると、0.1を閾値とした場合では赤色血栓を検出した症例も検出しなかった症例でも検出率に差はなかった。引き続き、0.2を閾値とした場合、CRPが0.2以上の症例で血栓検出率が有意に大きかった。しかしながら、その炎症の本体がステントに対するものかは明らかでなく、今後更なる検討が必要と考えられた。また、CRPのcut off値に関しては、症例を蓄積しROC解析を用いて決定すべきであるが、本研究はまだ探索段階であり、今後さらに検討していきたいと思う。

## おわりに

DES留置後の血栓検出症例では酸化ストレスが高値で、血栓検出例ではCRPも高値であることがわかり、遅発性血栓症の予知マーカーの1つとなる可能性が示唆され、今後臨床的な検討が必要と考えられる。

## 文 献

- 1) Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006; 354: 483-495.
- 2) Di Mario C, Gørgе G, Peters R, Kearney P, Pinto F, Hausmann D, von Birgelen C, Colombo A, Mudra H, Roelandt J, Erbel R. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. *Eur Heart J* 1998; 19: 207-229.
- 3) Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Jüni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: A collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-948.
- 4) 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. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
- 5) McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-1521.
- 6) Takano M, Yamamoto M, Xie Y, Murakami D, Inami S, Okamatsu K, Seimiya K, Ohba T, Seino Y, Mizuno K. Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angiography. *Heart* 2007; 93: 1353-1356.
- 7) Oyabu J, Ueda Y, Ogasawara N, Okada K, Hirayama A, Kodama K. Angioscopic evaluation of neointima coverage: sirolimus drug-eluting stent versus bare metal stent. *Am Heart J* 2006; 152: 1168-1174.
- 8) Higo T, Ueda Y, Matsuo K, Nishio M, Hirata A, Asai M, Nemoto T, Murakami A, Kashiwase K, Kodama K. Risk of in-stent thrombus formation at one year after drug-eluting stent implantation. *Thromb Res* 2011 Jun 13. [Epub ahead of print]
- 9) Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, Virmani R. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Car-*

- diol 2011; 57: 1314-1322.
- 10) Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435-2441.
  - 11) Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalcsik L, Tsepili M, Vasecchi O, Kolodgie FD. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701-705.
  - 12) Carter AJ, Aggarwal M, Kopia GA, Tio F, Tsao PS, Kolata R, Yeung AC, Llanos G, Dooley J, Falotico R. Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 617-624.
  - 13) Sousa JE, Costa MA, Farb A, Abizaid A, Sousa A, Seixas AC, da Silva LM, Feres F, Pinto I, Mattos LA, Virmani R. Images in cardiovascular medicine. Vascular healing 4 years after the implantation of sirolimus-eluting stent in humans: a histopathological examination. *Circulation* 2004; 110: e5-6.
  - 14) Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, Mintz GS, Nagata S. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2108-2111.
  - 15) Awata M, Kotani J, Uematsu M, Morozumi T, Watanabe T, Onishi T, Iida O, Sera F, Nanto S, Hori M, Nagata S. Serial angioscopic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation: comparison with bare-metal stents. *Circulation* 2007; 116: 910-916.
  - 16) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, Cornelli U, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A, Terranova R, Nicolaides A. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol* 1999; 18: 127-130.
  - 17) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
  - 18) Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-1051.