当院において SES 留置後に VLST を発症した 5 症例の IVUS 所見に関する検討

加藤 真史¹, 鈴木 啓之¹, 水崎 繁², 岩田 昭夫¹, 西川 英郎¹

【目的】Sirolimus-eluting stent (SES) 留置後の very late stent thrombosis (VLST) 症例 5 例の intravascular ultrasound (IVUS) 画像について検討した。【方法】急性心筋梗塞の診断で緊急冠動脈造影検査を実施し、VLST と指摘された 5 例を解析対象とした。VLST 発症時に、全例でバルーン拡張術前に血栓吸引と IVUS を行った。留置直後の IVUS 画像は 3 例で入手可能であった。留置直後の maximal external elastic membrane-cross sectional area (EEM-CSA) から VLST 発症時の maximal EEM-CSA への増加分を Δ EEM-CSA と定義した。【結果】VLST は SES 留置から中央値 53 カ月 (四分位点 18~63) に発症した。全例で stent 留置部位の positive remodeling と incomplete stent apposition を認めた。5 例の平均 maximal EEM-CSA と reference EEM-CSA は $(20.9 \pm 7.2 \text{ mm}^2 \text{ versus } 12.1 \pm 4.3 \text{ mm}^2 \text{ } p=0.028)$ で、remodeling index 1.78 ± 0.48 であった。VLST 発症までの期間と maximal EEM-CSA および Δ EEM-CSA には正の相関関係 ($R^2=0.95$; $p=0.003$, および $R^2=0.99$; $p=0.03$) を認めた。【結論】VLST は positive remodeling の増大との関連が示唆され、IVUS による SES 留置部位の経時的評価が VLST のリスク層別化に有用となる可能性がある。

KEY WORDS: sirolimus-eluting stent, very late stent thrombosis, intravascular ultrasound, positive remodeling

I. はじめに

第一世代の薬剤溶出性ステント (DES) である sirolimus-eluting stent (SES) が 2004 年より日本でも使用可能となった。SES はベアメタルステント (BMS) と比較しその著明な再狭窄抑制効果¹⁾から、日本で最も数多く使用された DES であるが、長期的な安全性の問題、特に超遅発性ステント血栓症 (VLST) に対する懸念が未解決のまま^{2, 3)}である。VLST の機序は依然として不明ではあるが、病理学的な見地からは、BMS と比較し、SES では慢性炎症が内膜・中膜・外膜の 3 層にわたり広範囲に持続することが原因の一つ⁴⁾と指摘されている。結果、DES 留置後に VLST を呈した症例において positive remodeling を伴った late incomplete stent apposition (ISA) や stent 内に脂質成分を豊富に含んだ新生内膜の破綻等が様々な画像モダリティ^{5, 6)}で報告されている。

今回我々は、自施設で SES 留置後に VLST を発症した 5 例の IVUS 画像について検討したので若干の文献的考察も含め報告する。

II. 対象と方法

2004 年 11 月から 2011 年 12 月までの間に当院で実施し

た経皮的冠動脈形成術 3014 例 (1882 名) のうち、ステント血栓症を冠動脈造影検査で確認し得たものが 17 例あり、そのうち、VLST は 7 件であった。この 7 件のうち 2 件の BMS のステント血栓症を除く、SES 留置後に認められた 5 例の VLST を対象とした。なお、SES が留置された症例は 1394 例 (1054 名) であった。全例で VLST 発症時に IVUS 検査が行われており、late ISA の有無、ならびに positive remodeling の程度について定量的評価した。VLST 発症直後の positive remodeling の定量的評価については、(1) maximal external elastic membrane (EEM)-cross sectional area (CSA), (2) reference EEM-CSA (reference は stent 近位端あるいは stent 遠位端), (3) remodeling index (maximal EEM-CSA/reference EEM-CSA), (4) maximal EEM-CSA における stent-CSA の計測を行った。5 例のうち 3 例で、SES 留置直後の IVUS 画像も解析可能であったため、この 3 例については、SES 留置直後と VLST 発症時の IVUS 画像の比較検討も行った。

VLST 発症時の IVUS は全例 Terumo 社製のイントライメージあるいは VISI WAVE を用い、手動で pull back された動画画像にて解析した。全例において血栓吸引直後でかつバルーン拡張術前に行われた IVUS 画像を確認し、late-ISA の有無について評価した。執筆者 (K, M) がステント内最大 EEM-CSA の部位と reference EEM-CSA を目視で決定し、執筆者 (M, S) がステント内最大 EEM-CSA と reference EEM-CSA の計測を実施した。Remodeling index は maximal EEM-CSA と reference EEM-CSA の比と定義した。 Δ EEM-CSA を VLST 発症時の maximal EEM-CSA から SES 留置直後の maximal EEM-CSA を引いたものと定義した。SES 留置直後の maximal EEM-CSA については VLST 時に maximal EEM-

¹ 三重ハートセンター循環器内科 (〒515-0302 三重県多気郡明和町大淀字駒至 2227-1), ² 三重ハートセンター放射線科 (本論文の要旨は第 25 回日本冠疾患学会学術集会, 2011 年 12 月・大阪にて発表した) (2012.08.06 受付, 2012.12.26 受理)
doi: 10.7793/jcoron.19.518

Table 1 Baseline patient characteristics

Variables	N=5
Age	64 (IQR 46–70)
Male sex, n (%)	5 (100%)
Diabetes mellitus, n (%)	2 (40%)
Smoking, past and current, n (%)	4 (80%)
Hypertension, n (%)	3 (60%)
Dyslipidemia, n (%)	3 (60%)
Previous MI, n (%)	2 (40%)
Stable angina pectoris, n (%)	3 (60%)
Unstable angina pectoris, n (%)	2 (40%)
Acute myocardial infarction, n (%)	0 (0%)
Multi vessel disease, n (%)	2 (40%)
Left ventricular ejection fraction	56±14
Estimated glomerular filtration rate (ml/min)	74±18

Table 2 Details of 5 VLST cases

Age, sex, ACC/AHA Lesion type Lesion location	Duration after index PCI (mo)	Deployed SES diameter (mm)	IVUS findings at index procedure			IVUS findings at VLST				
			Stent-CSA (mm ²)	Maximal EEM-CSA (mm ²)	Reference EEM-CSA (mm ²)	Stent-CSA (mm ²)	Maximal EEM-CSA (mm ²)	ΔEEM -CSA (mm ²)	Reference EEM-CSA (mm ²)	Remodeling index
1 67y/o, male B2, LAD #6	13	2.5	5.1	15.6	14.8	4.4	12.2	−3.4	11.1	1.1
2 57y/o, male BMS の ISR, LAD #6	22	3.0	5.7	17.0	9.3	5.9	15.0	−2.0	7.7	2.1
3 34y/o, male BMS の ISR, LAD #6	53	3.0	N.A	N.A	N.A	8.2	23.0	N.A	11.7	2.0
4 69y/o, male B2, RCA #1	66	3.0	N.A	N.A	N.A	9.6	29.9	N.A	19.3	1.5
5 71y/o, male B2, LAD #6	59	2.5	4.7	14.7	12.6	6.0	24.2	9.5	10.8	2.2
Average or median	53 (IQR 18–63)	2.9±0.41		15.7±1.2	12.2±2.8		20.9±7.2		12.1±4.3 (case1, 2, 5; 9.9±1.9)	1.78±0.4

CSA と判定した部位と同一となる部位を、側枝や IVUS 画像で確認される石灰化等を指標にして決定した。

VLST は Academy Research Consortium の定義⁷⁾に沿って判定し、また EEM-CSA, reference EEM-CSA, stent-CSA の測定方法については American College of Cardiology の Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS)⁸⁾に従って測定した。

統計学的検定では数値は平均値±標準偏差、および中央値と四分位点で表した。2 群間の平均の比較は Mann Whitney U 検定、および対応のある t 検定で、2 変数の相関については、線形回帰分析を用いて、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。

III. 結 果

SES 留置直後の患者背景を Table 1 に示す。年齢は中央

値 64 歳(四分位点 46~70)で、全例男性。糖尿病は 2 名に認められ、現在あるいは過去の喫煙習慣を認めるものが 4 名に認められた。心筋梗塞の既往を有するものが 2 名であった。平均 LVEF=56±14%で LVEF <40%のものは認めなかった。平均 eGFR=74±18 ml/min で eGFR<30 ml/min のものは認めなかった。全例でアスピリン 100 mg/day の内服は継続されていた。しかし、チエノピリジン系薬剤は SES 留置 8 カ月後より、適宜主治医の判断で中止されており、VLST 発症時に同薬剤も合わせて継続されていたのは 1 名のみであった。当初安定狭心症に対し SES 留置したものが 3 名で、不安定狭心症に対して SES 留置したものが 2 名であった。BMS の再狭窄に対し SES 留置したものが 2 名であった。留置された SES の平均 stent 長は 23±3.6 mm で、平均 stent 径は 2.9±0.41 mm であった。

次に 5 症例の VLST 発症時の IVUS 所見を Table 2 に示す。症例 1 は 67 歳男性。不安定狭心症で左前下行枝(#6)

Fig. 1 Angiographic and IVUS images of case 1, 67 y/o male. EEM-CSA: external elastic membrane cross sectional area, ISA: incomplete stent apposition, PCI: percutaneous coronary intervention, SES: sirolimus eluting stent, VLST: very late stent thrombosis, white arrow heads indicate ISA site

の focal な病変に 2.5*18 mm の SES を留置した。SES 留置直後の IVUS 所見では、maximal EEM-CSA 14.8 mm², stent-CSA 5.1 mm², reference EEM-CSA 15.6 mm²であった。13 カ月後に VLST を認め、血栓吸引後 IVUS を行ったところ、maximal EEM-CSA 12.2 mm², stent-CSA 4.4 mm², reference EEM-CSA 11.1 mm², remodeling index=1.1, また軽度の late ISA を認めた (Fig. 1)。本例は閉塞部位に 3.0*15 mm の BMS を留置し、TIMI 3 flow と病変部の狭窄度が 25% へと改善が得られたため手技終了とした。その 21 カ月後 (SES 留置 36 カ月後) に不安定狭心症のため、準緊急で冠動脈造影を実施したところ、SES 留置部位の distal edge で 99% TIMI 2 flow となっており、再度 PCI を要した。

症例 2 は陳旧性前壁中隔梗塞の既往を有する 57 歳男性。約 1 年前に左前下行枝 (#6) に留置された BMS 部位に瀰漫性の再狭窄を認め、糖尿病を有するため、バルーンのみでは再狭窄の可能性が高いと判断し、3.0*23 mm の SES を留置した。SES 留置直後の IVUS 所見では、maximal EEM-CSA 17.0 mm², stent-CSA 5.7 mm², reference EEM-CSA 9.3 mm²であった。22 カ月後に VLST を発症し、血栓吸引後に IVUS を実施したところ、SES のみの single 部位では stent-CSA 7.4 mm², maximal EEM-CSA 16.1 mm² と軽度の late ISA を認め、BMS と二重に stent が重なっている部位では stent-CSA 5.9 mm², maximal EEM-CSA 15.0 mm², reference EEM-CSA 7.7 mm² で remodeling index=2.1 であった (Fig. 2)。本例では、狭窄部位に 2.75 mm の balloon で 18~20 atm で拡張し、TIMI 3 flow と病変部の狭窄度が 25% へと改善が得られたため手技終了とした。その 48 カ月後 (SES 留置 70 カ月後) に心不全で緊急入院となり、冠動脈造影を実施したところ、SES 留置部位で完全閉塞を認めた。Runthrough NS Hypercoat では閉塞部位の cross が困難で、Miracle 6 g で cross に成功した。本部位は閉塞期間不明の慢性完全閉塞病変と考えられた。

症例 3 は同様に陳旧性前壁中隔梗塞の既往を有する 34 歳男性。約 1 年前に左前下行枝 (#6) に留置された BMS 部位に瀰漫性の再狭窄があり、カッティングバルーンで拡張するも再狭窄を来したため、3.0*23 mm の SES を留置し、3.25 mm 径の non-compliant balloon 24 atm で追加拡張を行った。留置 53 カ月後に VLST を発症し、血栓吸引後 IVUS を実施したところ、SES のみの single 部位では stent-CSA 9.0 mm², maximal EEM-CSA 16.7 mm² と著明な positive remodeling とほぼ全周性の late ISA を認め、BMS と二重に stent が重なっている部位では stent-CSA 8.2 mm², maximal EEM-CSA 23.0 mm² とより高度な positive remodeling を認め、reference EEM-CSA 11.7 mm² で remodeling index=2.0 であった (Fig. 3)。本例では病変部を 3.0 mm の balloon を用いて最大 16 atm で拡張し、TIMI 3 flow と病変部の狭窄度が 25% へと改善が得られたため手技終了とした。その 6 カ月後 (SES 留置 59 カ月後) に同部位に 75% 再狭窄を認め、3.25 mm の cutting balloon を用いて最大 12 atm で拡張し、狭窄度が 25% へ改善したため終了した。その 31 カ月後 (SES 留置 90 カ月後) に確認の冠動脈造影を実施したが、SES 留置部位に再狭窄は認めていない。

症例 4 は 69 歳男性で不安定狭心症の診断で右冠動脈 (#1) に 3.0*28 mm の SES を留置した。留置 66 カ月後に VLST を発症し、血栓吸引後 IVUS を実施したところ、stent-CSA 9.6 mm², maximal EEM-CSA 29.9 mm² と著明な positive remodeling と全周性の late ISA を認め、reference EEM-CSA 19.3 mm², remodeling index=1.5 であった (Fig. 4)。本例では Filtrap を用いて distal protection 下に病変部に 4.5 mm の balloon を用いて最大 20 atm で拡張を行い、TIMI 3 flow と病変部の狭窄度が 25% へと改善が得られたため手技終了とした。その後 16 カ月 (SES 留置 82 カ月) が経過しているが、狭心症の再発は認めていない。

症例 5 は 71 歳男性で不安定狭心症の診断で左前下行枝

Fig. 2 Angiographic and IVUS images of case 2, 57 y/o male.

BMS: bare metal stent, EEM-CSA: external elastic membrane cross sectional area, ISA: incomplete stent apposition, PCI: percutaneous coronary intervention, SES: sirolimus eluting stent, VLST: very late stent thrombosis, white arrow heads indicate ISA site

(#6)に2.5*28 mmのSESを留置した。SES留置直後のIVUS所見では、maximal EEM-CSA 14.7 mm², stent-CSA 4.7 mm², reference EEM-CSA 12.6 mm²であった。留置59ヵ月後にVLSTを発症し、血栓吸引後IVUSを実施したところ、stent-CSA 6.0 mm², maximal EEM-CSA 24.2 mm²と著明なpositive remodelingと全周性のlate ISAを認め、reference EEM-CSA 10.8 mm², remodeling index=2.2であった(Fig. 5)。本例では、2.25 mmのballoonを用いて最大18 atmで拡張後、4.0 mmのballoonを用いて最大20 atmで拡張し、TIMI 3 flowと病変部の狭窄度が10%へと改善が得られたため手技終了とした。その15ヵ月後(SES留置81ヵ月後)に狭心症症状の再燃があり、冠動脈造影を実施したところ、前回のSES留置部位に90%の再狭窄を認め、再度PCIを実施した。

この5例のVLST発症までの期間は中央値53ヵ月(四分位点18~63)であった。平均maximal EEM-CSAは平均reference EEM-CSAより統計学的に有意に大きい傾向にあった(20.9±7.2 versus 12.1±4.3; p=0.028)。Fig. 6に示すようにSES留置からVLST発症までの期間とVLST発症時のmaximal EEM-CSAには強い正の相関関係が認められた(R²=0.96, p=0.003)が、SES留置からVLST発症とremodeling indexには強い相関関係は認めなかった(R²=0.14, p=0.5)。SES留置直後のIVUS所見が入手可能であった3例のみで検討すると、reference EEM-CSAで検討すると(12.2±2.8 versus 9.9±1.9, p=0.07)でSES留置直後の方が、reference EEM-CSAが大きい傾向にあったが、これはVLST直後のIVUS所見は血流再開直後であるため、血管が収縮している可能性が考えられる。SES留置からVLST発症までの期間とΔEEM-CSAは統計学的に有意に正の相関関係が認められた(R²=0.99, p=0.03; Fig. 6)。

IV. 考 察

本研究では、SES留置後VLSTを発症した5例のIVUS所見を検討し、以下の2点が示唆された。(1)SES留置からVLST発症までの期間が長ければ長いほど、maximal EEM-CSAが大きい傾向にある。(2)BMSの再狭窄に対するSES留置症例におけるVLSTにおいても、新規病変に対しSES留置した場合と同様にpositive remodelingが認められる。

CookらはDES留置後にVLSTを発症した11例(5例; SES, 5例; paclitaxel-eluting stent, 1例; zotarolimus-eluting stent)の患者のIVUS所見を報告している⁵⁾。その中でreference CSAよりもmaximal EEM-CSAの方が統計学的に有意に広く(20.2±3.7 versus 12.8±2.5 mm²; p<0.001)、結果としてremodeling indexは1.6±0.3であった。また、11例中8例にISAを認めたとしており、そのうちSES症例では5例全例においてISAを認めた。一方、本研究においても平均maximal EEM-CSAとreference EEM-CSAは(20.9±7.2 versus 12.1±4.3; p=0.028)であり、全例でlate ISAを認めていることから、彼らの報告と極めて類似していた。症例数が少なく、この解釈には慎重さが求められるが、SES留置後VLSTを来す症例では、人種に関わらず同様のpositive remodelingとlate ISAを呈する可能性がある。

SES関連のVLSTにおけるpositive remodelingとlate ISAの機序としては、Virmaniらが提唱した残存するポリマーに対する血管壁の過敏反応が血管の3層構造全てに慢性炎症をもたらすという説⁴⁾が有力であるが、本研究においてSES留置からVLSTまでの発症期間がEEM-CSAならびにΔCSAと相関傾向であったことは、SES留置後少なくとも5~6年は経時的に慢性炎症が持続しpositive remodelingが悪化し続ける可能性を示唆している。これを

Fig. 3 Angiographic and IVUS images of case 3, 34 y/o male.

BMS: bare metal stent, EEM-CSA: external elastic membrane cross sectional area, ISA: incomplete stent apposition, PCI: percutaneous coronary intervention, SES: sirolimus eluting stent, VLST: very late stent thrombosis

Fig. 4 Angiographic and IVUS images of case 4, 69 y/o male.

EEM-CSA: external elastic membrane cross sectional area, ISA: incomplete stent apposition, PCI: percutaneous coronary intervention, SES: sirolimus eluting stent, VLST: very late stent thrombosis

支持する報告として Kume らの RESTART registry における IVUS サブ解析⁹⁾が挙げられる。彼らは RESTART registry において IVUS 画像を入手可能な 124 例の検討を行い、SES 留置から ST 発症までの時間が early ST, late ST, VLST と長くなるにつれて、IVUS で測定される maximal EEM-CSA が大きくなることを示した (17.4±4.1, 20.6±7.0, 26.1±7.5 mm², respectively, p<0.0001)。

一方で本研究において BMS 再狭窄症例においても IVUS で著明な positive remodeling が認められたことも極めて興味深い。今井らは、SES 留置後に冠動脈造影で stent 周囲の造影剤の染み出しが指摘される peri-stent stain (PSS) という概念を提唱¹⁰⁾した。PSS は late ISA の重症形態とされ、PSS (+) 群では PSS (-) 群と比較し VLST の頻度が高い傾向にあったと報告した (8.2% versus 0.2%)。さら

に彼らは PSS の高リスク因子として CTO 病変 [multivariate odds ratio (OR) 3.77; 95% confidence interval (CI) 1.98 to 7.17] を挙げ、低リスク因子として LCx 病変 (multivariate OR 0.21; 95% CI 0.05 to 0.87) と BMS に対する再狭窄病変 (multivariate OR 0.23; 95% CI 0.06 to 0.87) を挙げている。これは BMS 再狭窄症例では血管の内膜に BMS が留置されその内側にさらに dense fibrous plaque が付着しているため慢性炎症が起こっても血管壁が破壊されにくいのに対し、CTO 病変では特にガイドワイヤーが一部偽腔を cross した場合、SES 留置時にすでに血管の 3 層構造が破壊されているため、慢性炎症に伴い血管壁が容易に破壊され、late ISA を認めやすいことから想像に難くない。つまり、late ISA とは SES 留置後の慢性炎症の結果の一つであり、late ISA が起こりやすいかどうかについては慢性炎

CAG&IVUS images at index procedure

CAG&IVUS images at VLST

Fig. 5 Angiographic and IVUS images of case 5, 71 y/o male.

EEM-CSA: external elastic membrane cross sectional area, ISA: incomplete stent apposition, PCI: percutaneous coronary intervention, SES: sirolimus eluting stent, VLST: very late stent thrombosis

Fig. 6 Correlation between duration after index PCI and IVUS findings such as remodeling index, maximal EEM-CSA, and Δ EEM-CSA.

EEM-CSA: external elastic membrane cross sectional area, PCI: percutaneous coronary intervention

症の有無だけではなく病変背景にも依存する。本研究で提示した2症例は、strutが二重の部位ではlate ISAは確認できず、SESのみのstrutが認められる部位でのみlate ISAを認めたが、strutが二重か一重かに関係なく、maximal EEM-CSAはreference CSAよりはるかに広い傾向であった。これは、血管造影で指摘されるPSS、OCTで詳細な評価が可能なlate ISAの有無と同様に、IVUSで観察され得るpositive remodelingもVLSTのリスク評価に有用である可能性を示唆している。

本研究は以下の大きな限界がある。(1)2例でSES留置直後のIVUS画像が入手困難なため検証が行われておらず、他の3例も手引きで計測したIVUS画像であり、VLSTにおける血流再開直後の方が血管平滑筋の緊張が亢進していることが予想されるため、positive remodelingやlate ISAの経時的評価については信頼性や正確性に欠ける。(2)SES留置された症例でVLSTを発症していない症例との比較が行われていないため、今回の結果がVLSTを発症した症例に特異的な現象なのかどうか不明である。(3)症例数が極めて少ないため、今回の結果が偶然の現象である可能性を否定できない。

V. 結 語

当院で経験したSES関連のVLST 5症例のIVUS所見の特徴について報告した。全例でpositive remodelingとlate ISAを認め、特にVLST発症までの時間とVLST発症時のmaximal EEM-CSA、 Δ EEM-CSAに関しては強い相関関係が認められた。これはBMS再狭窄後のSES留置症例におけるVLSTでも同様であった。

本研究より経時的なpositive remodelingの増大を認めるSES留置症例は、VLSTのハイリスクである可能性があり、IVUSがVLSTのリスク層別化に有用であるという仮説が提起される。

文 献

- 1) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions: A randomized comparison of a siroli-

- mus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1773–1780
- 2) Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group: Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1009–1019
 - 3) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Kawai K, Miyazaki S, Muramatsu T, Shiode N, Namura M, Sone T, Oshima S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hayashi Y, Nobuyoshi M, Mitudo K; j-Cypher Registry Investigators: Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation* 2012; **125**: 584–591
 - 4) Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalcik L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD: Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; **109**: 701–705
 - 5) Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshtehardi P, Neidhart M, Vogel R, Togni M, Wenaweser P, Billinger M, Seiler C, Gay S, Meier B, Pichler WJ, Jüni P, Virmani R, Windecker S: Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2009; **120**: 391–399
 - 6) Miyazaki S, Hiasa Y, Takahashi T, Yano Y, Minami T, Murakami N, Mizobe M, Tobetto Y, Nakagawa T, Chen PM, Ogura R, Miyajima H, Yuba K, Hosokawa S, Kishi K, Ohtani R: In vivo optical coherence tomography of very late drug-eluting stent thrombosis compared with late in-stent restenosis. *Circ J* 2012; **76**: 390–398
 - 7) Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE: Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1020–1029
 - 8) Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG: American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1478–1492
 - 9) Kume T, Waseda K, Kozuma K, Miyazawa A, Suzuki N, Aizawa T, Mitsudo K, Miyazaki S, Yamaguchi T, Issiki T, Kimura T, Fitzgerald PJ, Honda Y: IVUS assessment of patients with early, late, and very late stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: final ivus results from RESTART registry. *Circulation* 2010; **122**: A14672
 - 10) Imai M, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Fuku Y, Hosogi S, Hirono A, Tanaka H, Tada T, Morimoto T, Shiomi H, Kozuma K, Inoue K, Suzuki N, Kimura T, Mitsudo K: Incidence, risk factors, and clinical sequelae of angiographic peristent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2011; **123**: 2382–2391

Evaluation of intravascular ultrasound findings in 5 cases of very late stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation

Masafumi Kato,¹ Hiroyuki Suzuki,¹ Shigeru Mizusaki,² Akio Iwata,¹ and Hideo Nishikawa¹

¹Division of Cardiology, Mie Heart Center

²Division of Radiology Mie Heart Center

Objective: We examined intravascular ultrasound (IVUS) findings in patients who had very late stent thrombosis (VLST) after sirolimus-eluting stent implantation. **Methods:** The study population consisted of 5 patients diagnosed with acute myocardial infarction and identified as VLST by emergent coronary angiography. All of them underwent both of the thrombus aspiration and IVUS investigation before the balloon angioplasty. IVUS images just after the index SES implantation were available in 3 patients. The delta external elastic membrane-cross sectional area (Δ EEM-CSA) was defined as the increase of maximal EEM-CSA from the SES deployment to the onset of VLST. **Results:** The median duration from the index procedure to VLST was 53 months (interquartile range 18 to 63). Late incomplete stent apposition and vessel remodeling was found in all cases. The mean maximal EEM-CSA was significantly larger than the reference EEM-CSA (20.9 ± 7.2 mm² versus 12.1 ± 4.3 mm²; $p=0.028$), and the mean remodeling index was 1.78 ± 0.47 . Moreover, the maximal EEM-CSA and Δ EEM-CSA positively correlated with the duration from the baseline to VLST ($R^2=0.95$; $p=0.003$ and $R^2=0.99$; $p=0.03$). **Conclusions:** SES-related VLST is strongly associated with positive remodeling and the extent positively correlates the interval from the index procedure to the events. Serial IVUS study might be useful to stratify the risk of SES-related VLST.

KEY WORDS: sirolimus-eluting stent, very late stent thrombosis, intravascular ultrasound, positive remodeling

J Jpn Coron Assoc 2013; 19: 216–222