症例報告

薬剤溶出性ステント留置後の早期再狭窄病変を
血管内視鏡で観察しえた一例氷見 智子¹⁾ 原澤 一雄¹⁾ 猿谷 忠弘¹⁾ 中山 清和¹⁾
栃原 敏彦¹⁾ 高山 忠輝²⁾ 廣 高史²⁾ 斎藤 穎²⁾
平山 篤志²⁾¹⁾浮間中央病院循環器科²⁾日本大学医学部内科学系循環器内科学分野A Case of Early Stent Restenosis Observed by Angioscopy
after Implantation of Drug-eluting StentsTomoko HIMI¹⁾, Kazuo HARASAWA¹⁾, Tadahiro SARUYA¹⁾,
Kiyokazu NAKAYAMA¹⁾, Tosihiko TOCHIHARA¹⁾, Tadateru TAKAYAMA²⁾,
Takafumi HIRO²⁾, Satoshi SAITO²⁾ and Atushi HIRAYAMA²⁾¹⁾Department of Cardiology, Ukima Central Hospital²⁾Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

An 86 year-old male with two drug-eluting stent implantations was admitted to our hospital because of congestive heart failure. Paclitaxel-eluting stents (PES) were implanted in his left anterior descending artery (LAD) and right coronary artery (RCA) 4 months before admission. Emergent coronary angiography was performed, which revealed stent restenosis in both the LAD and RCA. Although early-phase restenosis of drug-eluting stent (DES) is considered to be very rare, and while its exact mechanism remains unknown, angioscopy for DES-implanted segment in RCA was possible in this case. We observed red thrombi, incomplete neointimal coverage and a yellow plaque behind the stent struts by angioscopy. We thought that the reason for the restenosis in this case was stent thrombosis caused by increased thrombogenicity associated with uncovered vulnerable plaque behind the stent struts. Therefore, in addition to excessive neointimal proliferation, stent thrombosis should also be considered as one of the mechanisms of early-phase DES restenosis.

Key words: Drug-eluting stents (DES), stent restenosis, stent thrombosis, angioscopy

薬剤溶出性ステント, ステント再狭窄, ステント血栓症, 血管内視鏡

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2010; 69 (2): 90-94)

要旨 86歳男性, 約4か月前に左前下行枝 (LAD), 右冠動脈 (RCA) に対し他院にて TAXUS® stent を留置された。心不全をきたし当院入院となり, 心不全の原因検索のため, 心臓カテーテル検査を施行し, 以前留置した LAD, RCA の stent に再狭窄を認めた。DES 留置後早期の再狭窄は極めて稀であるため, 原因検索のため再狭窄病変に対して血管内視鏡を試みたが, LAD ではカテーテルが通過しなかったため観察できなかった。しかし RCA の再狭窄部位では, 血管内視鏡による観察により, 新生内膜を認めず, ステントストラットから逸脱している高度黄色プラークに付着した血栓を認めた。これは, 黄色プラークに DES が留置され, 再狭窄予防効果の高いパクリタキセルにより内膜化がおこらず, 逸脱したプラークに血栓が付着したことによる狭窄であることが血管内視鏡により明らかにされた。このような機序による再狭窄は血管内視鏡による観察が行われなければ解明できず, DES 再狭窄機序が血管内視鏡により明らかとなった貴重な症例であり報告する。

はじめに

経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) は, 大きく進歩し虚血性心疾患の治療において冠動脈ステント植込み術が標準治療となっている。薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) はこれまでの最大の問題であった再狭窄を減少させるために, ステント表面にポリマーとともに抗がん剤や免疫抑制剤を塗布し平滑筋細胞の増殖抑制を可能とした。DES の再狭窄率は, ステントに塗布されている薬剤により異なるが, 従来のステントでは 30~40% の再狭窄率であったものが, DES は, 7~10% となり再狭窄を減少させた一方で, 急性心筋梗塞や突然死の原因となる遅発性ステント血栓症の発生が問題となっている。DES の再狭窄の主因は新生内膜増殖であるとされ¹⁾, 通常 8~9 ヶ月後にみられる。しかし一方では半年以内に認められる再狭窄は極めてまれであり, その原因・機序については不明な点が未だ多いのが現状である。

今回 DES 留置 4 ヶ月後に原因不明の心不全悪化をきたし、冠動脈造影にて再狭窄所見を多枝に同時に認めたため、血管内視鏡による観察を行った結果、その再狭窄の機序が明らかとなった 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

症 例：86 歳 男性

主 訴：労作性呼吸困難，下腿浮腫

既往歴：75 歳 大動脈閉鎖不全症に対して大動脈弁（生体弁）置換術施行

現病歴：平成 21 年 3 月 15 日に急性冠症候群で近医に搬送され、緊急冠動脈造影で右冠動脈（RCA）#1～2、左冠動脈前下行枝（LAD）#7 に高度狭窄を認め、それぞれに DES（RCA; TAXUS® 3.0/32 mm, 3.5/20 mm、および LAD; TAXUS® 2.5/20 mm）留置された。抗血小板薬 2 剤（Aspirin 100 mg, Clopidogrel 75 mg）を開始され、状態が安定したため当院に心臓リハビリテーション及び慢性期の管理目的に転院となり、同年 4 月 15 日に軽快退院した。

その後、当院外来通院加療されていた。平成 21 年 5 月上旬から労作時に呼吸困難，下腿浮腫を認め、症状増悪傾向をきたしたため平成 21 年 6 月 10 日に当院再入院となった。

入院時現症：胸部聴診上、全肺野に coarse crackle を聴取し、呼吸音が減弱を認めた。両下腿で著明な浮腫を認めた。

検査所見：＜入院時検査所見＞血液検査（Table 1）では、Hb 10.8 g/dl と軽度の貧血、BNP 291.5 pg/dl であった。退院時は 48.9 pg/dl で改善した。肝機能および腎機能には異常は認めなかった。血液凝固異常も認めず。コレステロール値、血糖値、HbA1c は正常範囲であった。

心電図（Fig. 1）では、洞調律、心拍数 90 回/分。V1-3 で R 波の減高を認め、II, III, aVF, V5, 6 で陰性及び平低 T 波が認められ、以前と比較して変化なかった。胸部単純レントゲン撮影（Fig. 2）では、両肺野にうっ血と両側胸水貯留がみられた。CTR は 51% 56%と前回入院時と比べて拡大を認めた。

心エコー検査では、前壁中隔と下壁に新たな壁運動異常を認め、左室駆出率 63%から 49%へ低下を認めた。

＜入院後の冠動脈造影所見（Fig. 3）（平成 21 年 7 月 22 日）＞ LAD, RCA のステント内に再狭窄を認め、LAD に関しては血管径が小さいため IVUS・内視鏡検査は施行できなかったが、再狭窄部にバルーン形成術（plain old balloon angioplasty: POBA）による治療を行い、バルーンの反応性が良かったため、ステント in ステントによる拡張不全からのステント血栓症のリスクを考え POBA のみとした。続いて右冠動脈の再狭窄に対して IVUS、血管内視鏡（Fig. 4）で観察したところ、IVUS では前回留置したステントの拡張は十分であったが、ステント内は全

Table 1 Laboratory findings on admission

【Haematology】		【Serological and Biochemical examination】	
WBC	5000 / μ l	T-Bil	1.0 g/dl
RBC	3.34×10	GOT	33 IU/l
Hb	10.8 g/dl	GPT	24 IU/l
Ht	31.6 %	LDH	280 IU/l
Plt	17.3 / μ l	CPK	153 IU/l
		CRP	2.4 mg/dl
		T-Cho	101 mg/dl
		LDL-Cho	53 mg/dl
		HDL-Cho	42 mg/dl
		BNP	291.5 pg/ml

Fig. 1 ECG

Cardiogram on admission revealed sinus rhythm, HR 90 beats, decrease of R wave in V1-3, and negative or flat T wave in II, III, aVF, V5, 6.

Fig. 2 Chest X-ray

Chest X-ray showed congestion and pleural effusion bilaterally. The cardio thoracic ratio (CTR) was 56%.

周性に粗雑な粒状エコーを認め、血栓が疑われた。血管内視鏡では、再狭窄部位に新生内膜は認めず、ステントストラットの下には黄色グレードの高い内膜とそれに付着した混合血栓を認めた。LAD, RCA とともに同時期にか

Fig. 3 Coronary angiography (2009 p. 7. 22)

In coronary angiography, stent restenosis was found on both LAD and RCA (arrows).

Fig. 4 IVUS and Angioscopy findings

IVUS revealed that the stent was fully expanded, and that mural thrombi could be seen inside the stent. The angioscopy depicted no neointima in part of restenosis but showed significant thrombi on the residual yellow plaques around the stent struts. The blue line in the longitudinal view of IVUS is corresponded to the imaged area of the cross-sectional IVUS and angioscopic views in the upper panel.

つバルーンによる拡張で良好に拡張された。RCA 再狭窄部に対しては、bare-metal stent (BMS) を留置し、早期に内膜化するためプラークの安定化が図られることを期待して留置し良好に拡張した。

入院後経過：入院後、心不全に対して Furosemide, Carperitide を投与し、治療を開始した。内服治療に移行したが、胸水が消失するまで時間を要した。虚血の残存が考えられたため、心不全軽快後に冠動脈造影を施行した(冠動脈造影所見参照)。RCA スtent 再狭窄に対して

行った IVUS, 内視鏡検査から再狭窄部位にあるのは血栓性病変であり、LAD も同様に考えられたため、治療より抗血小板剤を Aspirin 100 mg に加え Clopidogrel 75 mg から、保険適応上増量が可能である同種の Ticlopidine を常用量 200 mg であるが増量し 300 mg へ変更した。PPI の服用はなく H2 ブロッカーを内服していた。退院時の BNP は 48.9 pg/dl で改善した。CAG 直後にアデノシンニリン酸 (ADP) 惹起血小板凝集能検査を施行し 34% の凝集抑制を認めた。カテーテル治療後、退院前の心工

コー検査では、左室駆出率の改善を認め、心不全症状は軽快し退院となり外来通院となった。

II. 考 察

本症例は、4ヶ月という比較的早期にみられた極めてまれな DES 留置後の再狭窄の一例であるが、その機序として残存黄色プラークをベースにした血栓性狭窄であることを内視鏡所見で初めて明確に示し得た報告である。

DES の早期の再狭窄は頻度も少ないため大規模試験での報告はない。また、冠動脈造影および血管内視鏡所見についての報告もなく、その機序については明らかとなっていないのが現状である。本例では再狭窄病変に対し、RCA では IVUS と血管内視鏡で観察し、IVUS では狭窄部位に全周性のソフトプラークまたは血栓を疑う所見であったが、内視鏡所見では再狭窄部においてステント外側の黄色プラークに赤色血栓が付着しているのが明瞭に確認された。黄色プラークの上に DES を留置しても、黄色プラークはむき出しで残存している場合、血栓症の温床となる可能性は通常の時期にみられる再狭窄症例の病理所見²⁾や内視鏡所見³⁾で報告されており、本例のステント再狭窄の原因であると考えた。

2001 年に sirolimus-eluting stent (SES) である Cypher® を用いた FIM (first in man) trial⁴⁾ で Drug-eluting stent (DES) の再狭窄抑制効果が初めて報告され、わが国でも何種類かの DES がすでに保険適応となっている。DES が使用されるようになり、新生内膜の増殖を強力に抑えることから bare-metal stent (BMS) に比べて再狭窄が著明に減少した。それでもなお、DES の再狭窄率は 5~7% 程存在し新生内膜の増殖と考えられている。今回使用されている Paclitaxel eluting stent は、TAXUS-IV で再狭窄率 7.9% と報告されている。

DES の再狭窄は、通常の BMS では 6ヶ月で冠動脈造影による評価されるが、DES では、内膜化が抑制されることから多くは 8~9ヶ月後に再造影される。したがって、本症例のように DES 留置 4ヶ月後に再狭窄が判明する症例はごく少数に過ぎず、その主因は、急性心筋梗塞を起こしその結果として血栓症が明らかとなる症例以外は内膜増殖による再狭窄と考えられていた。

ステント血栓症は、Academic Research Consortium (ARC) によりステント血栓症の統一した定義を提唱され⁵⁾、本邦でも採用されている。本邦での DES の成績としては、j-Cypher Registry 研究があり、それによれば、30 日以降に生じる遅発性ステント血栓症の発生頻度は 0.38% と低く、本例で使用されている Paclitaxel eluting stent のステント血栓症の本邦での報告は未だないが、TAXUS-IV では 0.6% の発生率と報告されており SES とほぼ同等である。

ステント留置後 2 週間以内の発症が多いが、本症例の

場合、ARC の定義に当てはまらないため、ステント血栓症は否定的と当初考えられた。

一方、冠動脈造影で狭窄病変は明らかになるものの luminogram であるため、冠動脈内の再狭窄病変性状を詳細に判断することは困難な場合も少なくない。血管内視鏡は、冠動脈内を肉眼的に観察することができ、プラークの黄色度や血栓を検出する血管内膜面を観察するには最も優れた検査法の 1 つである。

われわれは、再狭窄の局所機序をあきらかにするために、血管内視鏡を施行したところ、ステントのストラットは高度黄色プラークの上に留置され、ストラットの間からプラークの一部が逸脱している部分もあり、そのプラークに混合血栓が付着して狭窄病変と認識されていたことが明らかとなった。本例は遅発性ステント血栓症としては扱われないものの、ステント留置部のプラークに血栓が付着し堆積することでステントの狭窄が高度となったと考えられた。

現在、欧米のガイドラインでは DES 留置後、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬 2 剤の 1 年間の投与が推奨されている。本症例は 2 剤の抗血小板剤を内服しており、血栓性再狭窄の原因として抗血小板剤に対する薬剤耐性が考えられた。クロピドグレルの抗血小板効果の減弱と考えると、CYP2C19 の遺伝子変異の有無が関与することが報告されている⁶⁾。また米国でのコホート研究によると、ACS 後の患者においてクロピドグレルとプロトンポンプ阻害薬を併用すると、総死亡および ACS 再発が 25% 増加することが示されている⁷⁾。本症例の場合、まず、Clopidogrel の血小板凝集抑制が、十分ではないと考え、保険診療上増量認められている Ticlopidine 300 mg に変更した。本症例では ADP 負荷血小板抑制率を計測した結果 34% の抑制率であり、本邦でのクロピドグレルの承認時データによれば 75 mg 投与で幅があるものの約 30%~60% であったことから、本症例においては抗血小板作用が十分でなかった可能性は否定できないと考えた。そのため aspirin に加え Ticlopidine 300 mg で継続した。また、本例では PPI の併用はなかったため、PPI による影響による抗血小板効果の低下はないといえる。

薬剤溶出性ステント留置後 4ヶ月後にステント内再狭窄を生じたことにより、発症した心不全を経験した。血管内超音波および血管内視鏡の観察により、再狭窄の機序としてステント留置部の黄色プラークに血栓が付着して堆積している所見が確認された。早期の DES の再狭窄の機序の一つとして従来から言われているステント血栓症とは異なる血栓性再狭窄についても考慮すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Virmani R, Liistro F, Stankovic G. Mechanism of late in-stent

- restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002; **106** (21): 2649–2651.
- 2) Ho PM, Maddox TM Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; **301**: 937–944.
- 3) A Sousa JE, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; **103**: 192–195.
- 4) Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation* 2007; **115**: 2344–2351.
- 5) Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subject. *Blood* 2006; **108**: 2244–2247.
- 6) Finn AV, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 1500–1510.
- 7) Higo T, et al. Atherosclerotic and thrombogenic neointima formed over sirolimus drug-eluting stent: an angioscopic study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 616–624.
-