

血管造影では認識されない冠動脈ステント 末端再狭窄の機序に関する検討

松 山 明 正

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

(受付 平成 16 年 7 月 13 日)

MECHANISMS OF STENT-EDGE CORONARY RE-STENOSIS NOT DETECTED WITH ANGIOGRAPHY

Akimasa MATSUYAMA

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Background: In some patients who have received coronary stents episodes of angina pectoris occur without angiographic evidence of in-stent restenosis or significant stenosis of other coronary trees. Such episodes have been attributed to coronary spasm or microvessel disease, despite the lack of definite evidence.

Aim: To examine whether hitherto unrecognized changes occur in coronary stents.

Methods: In anesthetized beagles, a metallic stent (NIR, ML, Terumo, or S670) was implanted into either the left circumflex or left anterior descending coronary artery. Angioscopy was performed to examine changes in the stent 3 to 5 hours later and 4 weeks later.

Results: Bandlike or weblike structures were observed at both the proximal and distal edges of stents. However, these structures were not visualized with angiography. Histologic examination showed that bands and webs after 3 to 5 hours were composed of fibrin and platelets whereas those at 4 weeks were composed of collagen fibers. Four weeks later, the velocity of coronary blood flow in stented arteries had decreased from a control value of 39.3 ± 21.7 cm/sec to 15.1 ± 8.3 cm/sec ($p < 0.05$). No obvious changes were observed in the small peripheral branches of stented arteries.

Conclusion: The results indicate that bandlike or weblike stent-edge stenoses due to organization of fibrin thrombus decrease blood flow velocities in coronary arteries and that these stenoses are not detectable with conventional angiography. Therefore, in patients who have angina pectoris after having received stents, angioscopy is recommended to clarify the mechanisms of anginal episodes when stenosis in the stent or in other coronary trees are not observed angiographically.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2004 ; 119 : 421-7)

Key words: stent restenosis, coronary angioscopy, slow flow, coronary stent

I. 緒 言

冠動脈ステント挿入術が、冠動脈狭窄の治療として広く行われている¹⁾⁻⁴⁾。

冠動脈造影上ステント内再狭窄が認められず、また、他の枝にも有意狭窄を認めないのにもか

わらず、ステント留置後の胸痛を訴える症例をたびたび経験する⁵⁾⁶⁾。ステント留置後出現する胸痛の機序については、微小血管障害や、冠動脈の過拡張による疼痛ではないかとの説がある⁷⁾⁸⁾。また、一方、冠攣縮によるのではないかとの考えもある⁹⁾。しかしながら、いずれも確定的な根拠に裏

づけられていない。そこで、今まで気づかれずにいた機序が関与していないかどうかを検討した。

II. 対象と方法

1. イヌステント挿入モデルの作製

体重 10 kg 前後のビーグル犬を用いた。ペントバルビタール（ネンプタール 25 mg/kg）を経静脈的に投与し全身麻酔を行った。また、ヘパリン 200 IU/kg の経静脈投与も行った。右頸部を約 3 cm 切開し、頸動脈内に 8F シースを挿入。7F ガイドカテーテルを左冠動脈主幹部に挿入後、ガイドワイヤーを左冠動脈前下行枝に通過させ、近位部に外形 3.0 mm 長さ 15-18 mm の金属製ステント（NIR, ML, Terumo または S670）を留置した。同様に回旋枝にガイドワイヤーを通過させ、その近位部にも金属ステントを留置した。術後は、ステント内の変化が冠動脈血流に与える影響を評価するために、抗凝固療法は施行しなかった。

2. 冠動脈造影による検討

4 頭についてはステント留置後 3-5 時間後、9 頭については 4 週間後再びペントバルビタール（ネンプタール 25 mg/kg）を経静脈的に投与後、冠動脈造影（GE 社製 Innova4100）を行い、ステント内狭窄の有無を確認した。冠動脈造影は実験者 2 名で行い、硝酸イソソルビド 0.05% 1 ml を冠注後、手動的に造影剤 5 ml を 1 秒間で冠動脈内に注入した。冠動脈造影の評価は筆者以外の循環器科医師 2 名で行った。また、有意狭窄を認めない検体を対象にして、ステント挿入直後、4 週間後のステント末梢部の冠動脈血流速度とを比較した。冠動脈内血流は TIMI frame count¹⁰⁾ を参考にし、1 秒間に 30 フレームの撮影を行い単位時間あたりの造影剤到達距離から冠動脈血流速度を算出し、cm/sec で表示した。各検体で 3 回づつ造影を行い平均化した。

3. 血管内視鏡による検討

血管内視鏡は 5F のバックムーバ（クリニカルサプライ製）を用いてステント部位の変化を観察した¹¹⁾。

4. 組織学的検討

3-5 時間後ないしは 4 週後に過量のペントバルビタールを経静脈投与し心停止せしめた後、ステント挿入部冠動脈を摘出し、ホルマリン固定後ス

テント内外の変化を組織学的に検討した。挿入部を周辺の心筋も含めブロックとして切除後、合成樹脂に抱埋した。タングステン刃を有するマイクロトームで切片を作成し、Azan 染色、PTHA 染色、Ag 染色を行った。微小血管障害が関与しているかどうかを評価するため、ステント挿入末梢部位の心筋内細動脈の変化とステント非挿入枝の細動脈を比較した。血管外形 25 μ m 以上 100 μ m 以下で、丸い核を有する内皮細胞からなる内膜と平滑筋を有する中膜および外膜からなる 3 層構造のものを細動脈とした。各組織検体で 10 個の細動脈を無作為に選択し、壁厚および壁厚内腔比 (%) = (細動脈外径 - 細動脈内径) / 細動脈外径を測定し比較した。

5. 統計処理

統計処理には Student's *t*-test, paired *t*-test を用い、*p* < 0.05 を統計学的有意とした。

なお動物モデルにおけるすべての実験が東京慈恵会医科大学動物実験指針に従って愛護的に遂行された。

III. 結 果

1. 冠動脈造影所見

ステント内およびステント辺縁の狭窄は、3-5 時間群では狭窄度 25 ± 50.0%，4 週間群では 35 ± 43.5% であった。有意狭窄を示さなかった 7 例（回旋枝 2 例、前下行枝 5 例）について、ステント挿入直後と 4 週間後の血流速度を比較した。4 週間後では冠動脈造影速度は有意に低下していた（Table 1）。

2. 冠動脈内視鏡所見

冠動脈内視鏡を用いて、それぞれステント近位部辺縁・体部・遠位部辺縁での帯状白色構造物（band）・くもの巣状白色構造物（web）の有無を評価した。ステント内で確認された白色構造物に

Table 1. Coronary blood flow velocity

	Immediately after stent implantation	4 weeks after stent implantation
<i>n</i>	7	7
Velocity (cm/sec)	39.3 ± 21.7	15.1 ± 8.3
	<i>p</i> < 0.05	

対して次のように定義した。Band: 白色構造物がステントストラット2点間を橋渡しするように帯状に存在するもの。Web: 白色構造物がステントストラット3点間以上から構成され、クモの巣様に存在するもの。3-5時間後の群では4頭中3頭にステントの近位部端にのみ構造物が見られた。なお、4頭中1頭ではステント近位部辺縁が赤色

血栓で完全に閉塞しており、体部、遠位部辺縁は観察できなかった。4週間後の群ではband, webがステント近位部辺縁に9頭中6頭、遠位部辺縁に9頭中3頭に認められた(Fig. 1, Table 2)。しかしながら、それらband, webは冠動脈造影では認識されなかった。ステント内に赤色血栓で閉塞した1例では、生理食塩水の冠動脈内注入により

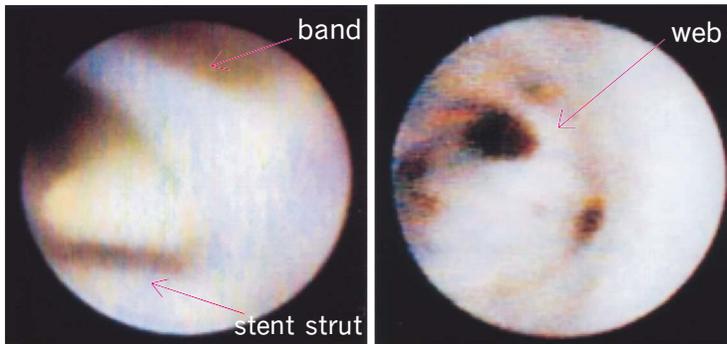


Fig. 1. Angioscopic appearances of band (left) and web (right) observed at stent edges 4 weeks after stent implantation.

Table 2. Incidence of band or web formation in coronary stents

	3-5 hours			4 weeks		
	Proximal edge	Body	Distal edge	Proximal edge	Body	Distal edge
<i>n</i>	4	3 (1*)	3 (1*)	9	9	9
White band	1/4	0/3	0/3	5/9	0/9	1/9
White web	2/4	0/3	0/3	1/9	2/9	2/9
Total	3/4 (75%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	6/9 (66%)	2/9 (22%)	3/9 (33%)

*: not observed.

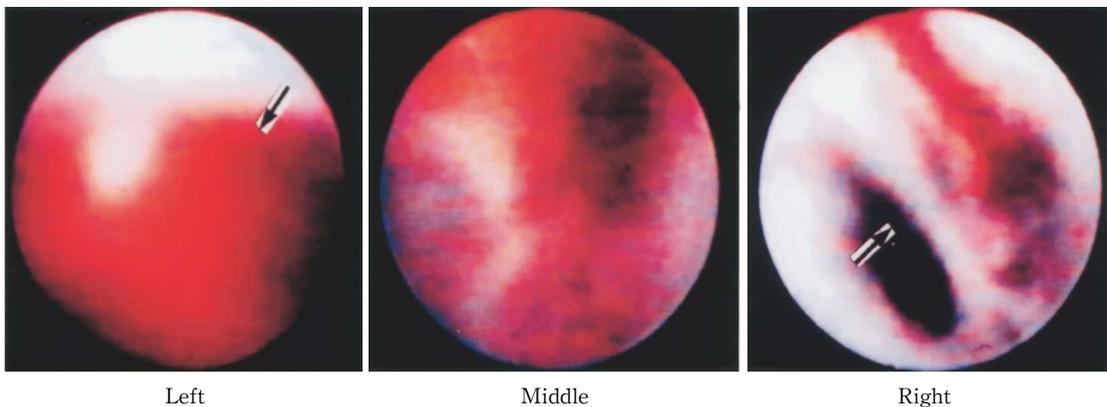


Fig. 2. Change of red thrombus into white band by repeated saline flush. Left: before saline flush. Middle: during saline flush. Right: after saline flush. Arrows: band.

赤色血栓が band, web に変化した (Fig. 2).

3. 組織学的所見

ステント挿入後 3-5 時間後のステント内 web の組織標本を示す (Fig. 3). 左のアザン染色で赤茶に染まって見えるのはフィブリンと赤血球, 矢頭はステントストラットである. ストラットからフィブリンが成長している. 右の青い点状物は血

小板, 糸状のものはフィブリンである. Fig. 4 にステント挿入 4 週間後のステント内の組織標本を示す. アザン染色で膠原線維が青色に染まっている. Ag 染色では 4 週間後の band, web は膠原線維で構成されていた. つぎに, 造影で見られた血流速度の低下の機序として, 微小血管障害が関与しているか否かを検討した. すなわち, ステント挿入

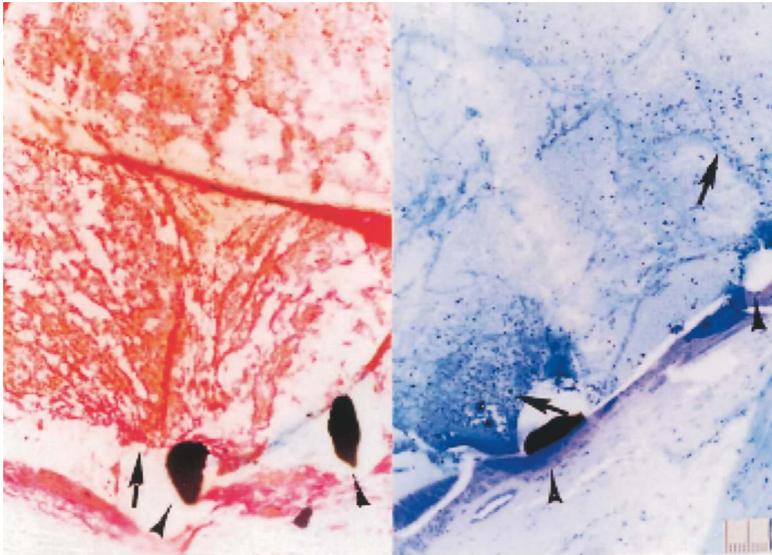


Fig. 3. Left: Fresh thrombus (Web) on S670 stent at 4 hours. Fibrin and red blood cell were stained in red. Arrow head: stent strut. Azan stain, $\times 40$. Right: platelets and fibrin. Arrow: platelets and fibrin. Arrow head: stent strut. PTHA stain, $\times 40$.

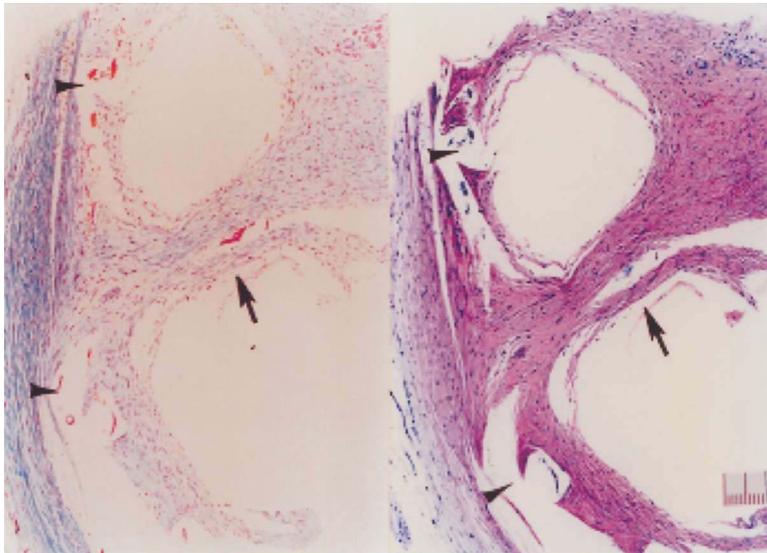


Fig. 4. Webs on the proximal end of a stent at 4 weeks. Left web (arrow). Arrow head: stented portions. Azan stain, $\times 40$. Right: collagen fibers (arrow). Ag stain, $\times 40$.

Table 3. Arteriolar wall thickness

	Arterioles peripheral to non-stented segment	Arterioles peripheral to stented segment
<i>n</i>	7	7
Arteriolar wall thickness (μm)	37.7 \pm 9.1	37.4 \pm 7.5
	NS	

NS: not significant.

枝末梢部位の心筋内細動脈の変化とステント非挿入枝の細動脈をそれぞれ比較した。共に血栓等の閉塞は認められなかった。細動脈壁厚はステント挿入枝支配領域と非挿入枝支配領域とで有意差は認められなかった (Table 3)。また、細動脈壁厚内腔比もステント挿入枝支配領域 49.1 \pm 3.5%、非挿入枝支配領域 50.0 \pm 4.5% と有意差を認めなかった。

IV. 考 察

血管内視鏡により、イヌ冠動脈へのステント留置後、3-5時間すると band ないしは web 様の白色構造物が、ヘパリン投与にもかかわらずステント近位部端に形成された。また、4週間後には遠位部端にも高頻度に形成された。これらの band, web はステント留置後 3-5 時間後では血小板が付着したフィブリンで成り立っており、4週間後では膠原線維で形成されており、フィブリンが器質化したものと考えられる。おそらく、異物であるステントとその挿入に伴う血管壁の損傷により血小板が活性化され¹²⁾、また、フィブリンが形成され、ついで、血流により赤血球が洗い流され、band ないしは web 状に血小板の付着したフィブリンが残存し、それが器質化したものと思われる。最新鋭の GE 社製のシネアンギオ装置 (Innova4100) を用いた血管造影でも、これら構造物は確認できなかった。おそらく、薄い構造物のため、造影剤により隠されて可視化できなかったものと思われる。

ステント留置 4 週間後では、冠動脈血流速度が有意に低下しており、いわゆる slow flow, no-reflow¹³⁾⁻¹⁷⁾ 類似の現象であった。一方組織学的には、ステントを留置した枝の末梢の細動脈には、

明らかな異常は認められなかった。臨床においては、細動脈を含む微小血管の肥厚¹⁸⁾ や内皮細胞の機能障害¹⁹⁾ による、いわゆる、微小血管性狭心症の存在が明らかにされている。本研究では、微小血管の内皮細胞機能異常の有無については検討しなかったが、band 様ないしは web 様構造物の存在が確認されたことから、これらが血流速度を低下せしめていると考えられる。おそらく、この構造物による抵抗増大と、乱流発生による流体力学的要因により血流速度が低下したものと思われる。

本研究では、ステント留置時にヘパリンのみを投与し、以後、臨床で用いられている、アスピリン、チクロピジンを含む抗血小板薬¹²⁾、ワルファリンを含む抗凝血薬^{20,21)}、バトロキソピンなどの抗線維素薬²²⁾、tPA を含む血栓溶解薬²³⁾ などの慢性投与を行わなかったが、今後、これらを含む薬剤の band 様ないしは web 様構造物の形成に対する予防効果を検討する必要がある。また、臨床における再狭窄を伴わないステント留置後狭心症患者について、同様の現象が見られるのか確認することが、予防と効果の観点からも重要と考えられる。

V. 結 語

イヌステント冠動脈内挿入モデルを用いて、留置後の変化を血管内視鏡により観察した。その結果、以下の現象を認めた。

- 1) 血管造影では確認できない band 様、ないしは、web 様構造物がステント端で形成され、それは、フィブリン血栓形成が基盤となって発生すると考えられる。
 - 2) 造影上明らかな狭窄がないにもかかわらず血流速度が低下していた。
 - 3) 末梢微小血管の異常は認められなかった。
- 以上のことは、臨床における造影上の再狭窄のないステント留置後狭心症の一因となっている可能性を示唆する。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜った望月正武教授に感謝の意を表すとともに、本研究において絶えず実験の御指導、御助言、研究費の支援をいただきました内田康美客員教授に深く感謝申し上げます。あわせて本研究に御協力くださった、東京慈恵会医科大

学循環器内科, 古賀 純先生, 同大学実験動物センター, 岩城隆昌助教授, 成相孝一先生, 東京大学腎臓内科, 内田晴子先生に厚く御礼申し上げます。なお, 本論文の要旨は2004年3月の第68回日本循環器学会総会学術集会(東京)において発表した。

文 献

- 1) Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 183-93.
- 2) Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, et al. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 672-9.
- 3) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
- 4) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
- 5) Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Proietti I, Crea F, Chiariello L, et al. Chest pain after coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2002; 89: 500-4.
- 6) Jeremias A, Kutscher S, Haude M, Heinen D, Holtmann G, Senf W, et al. Nonischemic chest pain induced by coronary interventions: a prospective study comparing coronary angioplasty and stent implantation. *Circulation* 1988; 98: 2656-8.
- 7) Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, Esposito C, Chiariello L, et al. Mechanisms of cardiac pain during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1892-6.
- 8) Jeremias A, Kutscher S, Haude M, Heinen D, Baumgart D, Herrmann J, et al. Chest pain after coronary interventional procedures: incidence and pathophysiology. *Herz* 1999; 24: 126-31.
- 9) Muroya T, Ohe H, Sakai H, Harada T, Numata T, Ohe N, et al. A case in which stent insertion is considered to have trigger contrast medium-induced coronary vasospasm. *Jpn Circ J* 1999; 63: 315-8.
- 10) Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
- 11) Uchida Y. *Coronary angiography*. New York: Future Publishing Co; 2000.
- 12) Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
- 13) Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.
- 14) Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the "no reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 593-8.
- 15) Bates ER, Krell MJ, Dean EN, O'Neill WW, Vogel RA. Demonstration of the "no-reflow" phenomenon by digital coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1986; 57: 177-8.
- 16) Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1269-75.
- 17) Shani J, Feld H, Frankel R, Hollander G. Reversal of the no-reflow phenomenon with intracoronary verapamil during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86 (suppl I): I-852. Abstract.
- 18) Manciet LH, Poole DC, McDonagh PF, Copeland JG, Mathieu-Costello O. Microvascular compression during myocardial ischemia: mechanistic basis for no-reflow phenomenon. *Am J Physiol* 1994; 266(4 Pt 2): H1541-50.

- 19) Wieneke H, Zander C, Eising EG, Haude M, Bockisch A, Erbel R. Non-invasive characterization of cardiac microvascular disease by nuclear medicine using single-photon emission tomography. *Herz* 1999; 24: 515-21.
- 20) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: stent anticoagulation restenosis study investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
- 21) Steinhubl S, Berger P. What is the role for improved long-term antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention? *Am Heart J* 2003; 145: 971-8.
- 22) Tomaru T, Nakamura F, Miwa AY, Fujimori Y, Omata M, Okada R, et al. Antithrombin and thrombolytic effects of a new antithrombin agent: angioscopic and angiographic comparison with heparin or batroxobin. *J Interv Cardiol* 1994; 7: 409-19.
- 23) Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. SIAM III Study Group. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 634-41.