

## 当院におけるシロリムス溶出ステントの治療成績

若林靖史\* 堀込実岐 山崎恭平

長野県立木曽病院内科

### The Outcome of Sirolimus-Eluting Stent Treatment in a General Hospital

Yasushi WAKABAYASHI, Miki HORIGOME and Kyohei YAMAZAKI

Department of Internal Medicine, Prefectural Kiso Hospital

Many studies have shown that a sirolimus-eluting stent (SES) decreases restenosis and target lesion revascularization (TLR). We investigated the outcome of SES in a general hospital in Nagano, Japan.

The study group consisted of 99 patients with 127 lesions. We retrospectively evaluated the stent thrombosis and major adverse cardiac events (MACE) in the lesions of the entire study group. For evaluation of the stent and segment restenosis, follow up angiography was performed in 69 patients with 87 lesions.

During follow up, a MACE occurred in 8 patients (cardiac death in 2 and TLR in 6 of 99 patients). One cardiac death was due to coronary spasm just after stent implantation, and the other to very late stent thrombosis. There were 8 segment restenoses, which included 4 stent restenoses.

The outcome of SES in our hospital was comparable to that reported by other Japanese institutes. Additional research is required to avoid coronary spasm after placement of a drug-eluting stent. *Shinshu Med J* 56 : 239-244, 2008

(Received for publication March 25, 2008 ; accepted in revised form July 16, 2008)

**Key words** : sirolimus-eluting stent, major adverse cardiac event, stent thrombosis, restenosis, coronary vasospasm

シロリムス溶出ステント, 主要心血管イベント, ステント血栓症, 再狭窄, 冠攣縮

### I はじめに

シロリムス溶出ステント (SES: sirolimus-eluting stent) は日本で初めて虚血性心疾患に対して使用可能となった薬剤溶出性ステント (DES: drug-eluting stent) である。SES の使用により, 冠動脈病変に対する経皮的冠動脈インターベンション術 (PCI: percutaneous coronary intervention) 後の再狭窄および標的血管再インターベンション (TLR: target lesion revascularization) が減少したことは多くの研究で明らかにされている<sup>1)~3)</sup>。SES は2004年夏から我が国でも臨床使用が始まり, 国内のいくつかの施設よりその有効性・安全性が報告されてきた<sup>4)</sup>。一方で死亡率や心筋梗塞発症のリスクに関してはベアメタルステン

ト (BMS: bare metal stent) に比べ差がないとする報告<sup>5)</sup>もあり, 更にステント血栓症の発症も懸念される<sup>6)</sup>。そこで今回, SES を留置した症例に関して, 当院での治療成績を検討することとした。

### II 方 法

2005年4月15日~2007年11月30日までに当院で冠動脈に SES を留置した99例・127病変・141個のステントを対象とした。ただしショック状態で搬送された左冠動脈主幹部の急性心筋梗塞1症例は除いた。患者背景, 病変背景, 2008年1月9日までに発症したステント血栓症, 主要心事故 (MACE: major adverse cardiac event) を調べた。ステント血栓症に関しては2006年に Academic Research Consortium (ARC) が提唱した『ステント血栓症に関する定義』により分類した<sup>7)</sup>。MACE は死亡, Q波および非Q波心筋梗塞,

\* 別刷請求先: 若林 靖史 〒382-0091  
須坂市大字須坂1332 長野県立須坂病院内科

TLRとした。観察期間の中央値は20カ月だった。また確認造影が可能であった69例・87病変で慢性期再狭窄率を検討した。ステント治療に際しては、基本的にDESを留置する方針としたが、今後数カ月以内に悪性腫瘍などの手術が予想される場合や、血管径が5mm以上でステントが浮いてしまうことが予想される場合などはBMSを選択した。また、当院の循環器内科医2-3人の判断により不適と判断された場合もBMSを選択した。可能な限り血管内超音波(IVUS: Intravascular Ultrasound)を使用しステントのサイズを決定した。またIVUSの観察をもとに、ステントで病変をフルカバーする様に努めた。ステント留置後はIVUSでstent malappositionがないことを確認し終了した。抗血小板療法としてはPCI施行直後よりアスピリン200mg/日およびチクロピジン200mg/日を経口投与し、前者は生涯内服、後者は少なくとも3カ月内服とした。チクロピジンの副作用発現時にはクロピドグレル75mg/日に変更した。約9カ月後の確認造影で視覚的に50%以上の狭窄を再狭窄とした。

### III 結 果

#### A 患者背景 (Table 1)

対象は99例で年齢は73±10歳(平均±標準偏差)、男性が59人(60%)だった。冠危険因子は高脂血症43人(43%)、糖尿病26人(26%)、高血圧74人(75%)、喫煙7人(7.1%)、血液維持透析4人(4%)だった。心筋梗塞の既往・PCIの既往・冠動脈バイパス術(CABG: coronary artery bypass graft)の既往がそれぞれ16人(16%)・21人(21%)・7人(7%)で多枝病変は39人(39%)だった。安定狭心症・不安定狭心症・急性心筋梗塞はそれぞれ66人(67%)・17人(17%)・16人(16%)だった。

#### B 病変背景 (Table 2)

128病変で141個のSESを留置した。IVUSの使用率は118/128病変(92.2%)であった。病変長・ステント長・ステント径の平均±標準偏差はそれぞれ15±9.2mm・20±3.7mm・3.0±0.39mmだった。留置血管は左前下行枝病変の63病変(49%)、右冠動脈、左回旋枝の病変はそれぞれ20病変(16%)、45病変(35%)だった。再狭窄病変・慢性完全閉塞(CTO: chronic total occlusion)病変はそれぞれ11病変(8.6%)・3病変(2.3%)だった。American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)のtype分類ではtype A, B1, B2, Cがそれ

ぞれ16病変(13%)、46病変(36%)、39病変(30%)、27病変(21%)だった。

#### C ステント血栓症およびMACE (Table 3)

ステント血栓症は1例で、心肺停止で搬送されてきた症例だった。搬送の約15カ月前には冠動脈造影でステントの開存が確認されていた。ステント留置後2年が経過していたためARCが提唱した定義よりvery late stent thrombosis, possibleとした。MACEの内訳は死亡が2例、TLRが6例でそのうちPCIが5例、

Table 1 患者背景

	No.	%
No.	99	100
年齢(平均±標準偏差)	73±10	
男性	59	60
冠危険因子		
高脂血症	43	43
糖尿病	26	26
高血圧	74	75
喫煙	7	7.1
透析	4	4
心筋梗塞の既往	16	16
PCIの既往	21	21
CABGの既往	7	7
多枝病変	39	39
安定狭心症	66	67
不安定狭心症	17	17
急性心筋梗塞	16	16

PCI: 経皮的冠動脈インターベンション

CABG: 冠動脈バイパス術

Table 2 病変背景

	No.	%
病変数	128	100
ステント数	141	
病変長(mm)	15±9.2	
ステント長(mm)	20±3.7	
ステント径(mm)	3.0±0.39	
左前下行枝病変	63	49
左回旋枝病変	20	16
右冠動脈病変	45	35
再狭窄病変	11	8.6
慢性完全閉塞病変	3	2.3
A	16	13
B1	46	36
B2	39	30
C	27	21

A, B1, B2, C: ACC/AHAのtype分類

Table 3 ステント血栓症およびMACE

	No.	/lesion No.(%)
患者数	99	
病変数	128	100
ステント血栓症	1	1
MACE		
死亡	2	1.6
Q波心筋梗塞	0	0
非Q波心筋梗塞	0	0
TLR	6	4.7
PCI	5	3.9
CABG	1	0.78

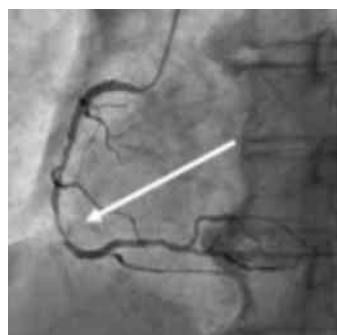
MACE：主要心事故

TLR：標的血管再インターベンション

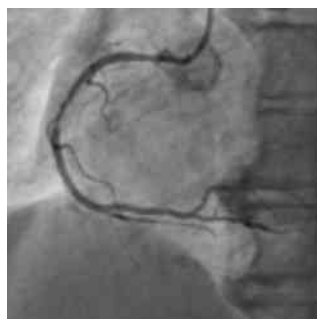
PCI：経皮的冠動脈インターベンション

CABG：冠動脈バイパス術

CABGが1例だった。死亡例の内容はPCI直後の冠攣縮が1例、先に述べたステント血栓症が1例だった。冠攣縮症例は、冠攣縮性狭心症を疑わせる病歴のない、不安定狭心症の81歳男性例で、#3 99%に対してPCIを施行し、特にトラブルなく終了していた。しかしながら、帰室30分後に胸痛が出現しI II aVL V2-6でST上昇を認めた (Fig. 1)。直後の緊急冠動脈造影では明らかな有意狭窄を認めず、STも下降傾向を示していたため多枝冠攣縮と診断、ニトログリセリンの持続静注を開始した (Fig. 1)。しかし帰室直後に突如心停止を来し心肺蘇生・大動脈内バルーンパンピング (IABP : intraaortic balloon pumping) 留置等行うも回復せずそのまま死亡した。SES留置後冠攣縮がコントロール出来ずに心肺停止を来し死亡した症例と考



A



B

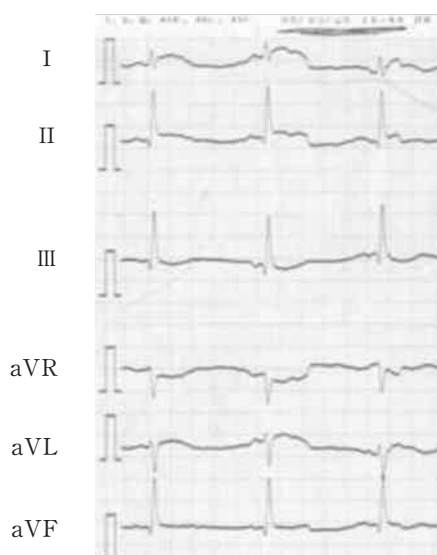


Fig. 1 ステント留置直後に多枝冠攣縮を来し、死亡した症例

A：ステント留置前。#3に90%狭窄を認めた (矢印)。

B：ステント留置後。Marverick 2.5×15 mm で前拡張した後、Cypher 3.0×23 mm を留置した。

帰室後の胸痛時心電図：I II aVL V2-6でST上昇を認めた。

えられた。また、Q波および非Q波心筋梗塞は1例も認めなかった。消化管出血・婦人科手術で抗血小板薬を中止せざるを得なかった症例がそれぞれ1例ずつ、また肝機能障害の出現によるチクロピジンからクロピドグレルへの変更例が1例存在したが、ステント血栓症やMACEの出現は認めなかった。

**D 慢性期再狭窄率の検討 (Table 4)**

ステント両端5 mmを含む狭窄をsegment restenosisとすると、segment restenosisは8例(9.2%)に認めた。そのうちstent restenosisは4例(4.6%)で、edge restenosisも4例(4.6%)であった(Fig. 2)。更に、糖尿病患者の23病変中3病変(13%)・透析患者の1病変中1病変(100%)・CTO患者の3病変中

2病変(67%)にsegment restenosisを認めた。抗血小板薬中止例やチクロピジンからクロピドグレルへの変更例でのsegment restenosisは認めなかった。

**IV 考 察**

当院の症例および病変に関してステント血栓症、MACEの発症、慢性期再狭窄率をretrospectiveに調査した結果では、他施設の報告<sup>8)9)</sup>におけるイベント発症率や慢性期再狭窄率と比べて同等の結果が得られた。また、segment restenosisは8例(9.2%)という結果だった。我々は、自施設でのBMSによる治療成績や慢性期再狭窄率を詳細に検討していない。しかしながら、実地臨床において9.2%という再狭窄率は明らかにBMSと比べ良好な成績だと考えられた。

更に、当院では夜間の緊急心臓カテーテルなどで止むを得ない状況の時以外は、SES留置の際にIVUSを使用する方針としている。その際に病変長・血管径などを測定し、それに合わせてステントを選択、更に留置後もIVUSで確認して拡張不全やmalappositionを認めた際には後拡張を追加することとしている。IVUSによる正確な病変長や血管径の認識は再狭窄や

Table 4 慢性期再狭窄率

	No.	/lesion No.(%)
患者数	69	
病変数	87	100
Stent restenosis	4	4.6
Segment restenosis	8	9.2
Edge restenosis	4	4.6

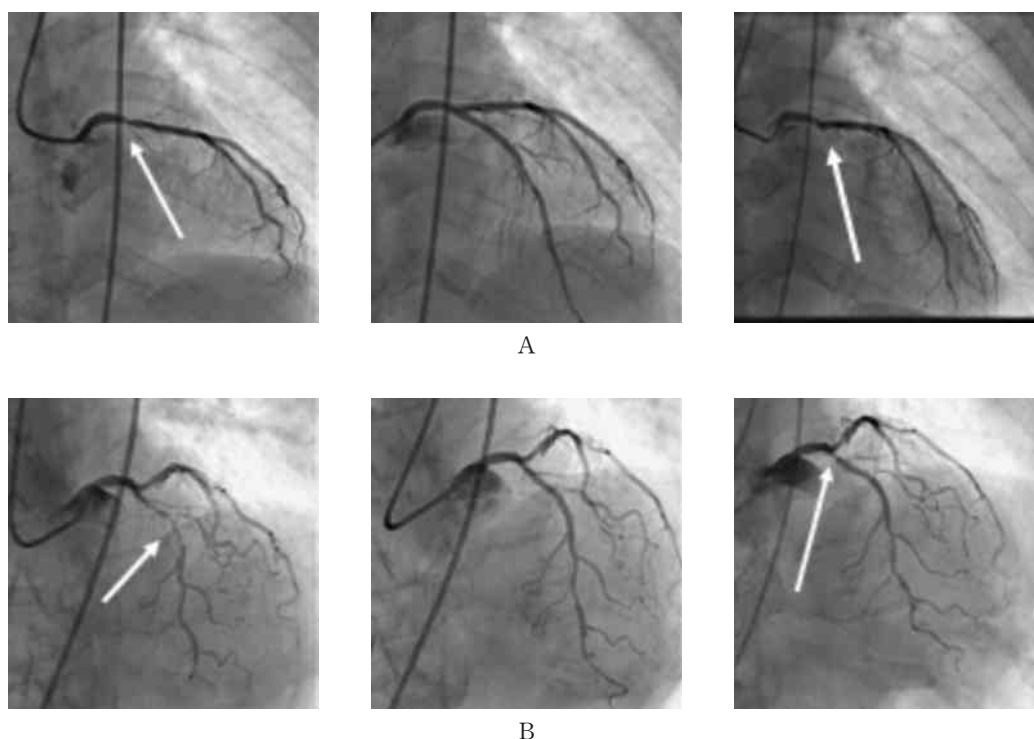


Fig. 2 Segment restenosis を来した症例

A : #6 total に stent 留置後, stent restenosis を来した症例。

左から① #6 just proximal total (矢印) ② stent 留置後 ③ stent restenosis (矢印)

B : #6-#7 に stent 留置後, proximal edge に edge restenosis を来した症例。

左から① #6-7 に long lesion (矢印) ② stent 留置後 ③ proximal の edge restenosis (矢印)

合併症の軽減に大きく寄与するものと考えられ<sup>10)</sup>、高い IVUS の使用率 (92.2%) が今回の成績につながったと考えた。

Edge restenosis については 4 病変で認められ restenosis の部位は全例 proximal edge であった。Edge restenosis については前拡張の際の血管損傷が主な原因といわれているが、今回の 4 病変中 3 病変で前拡張が行われていた。Edge restenosis 予防のためにはステントによる損傷部位のフルカバーが必要であると報告されている<sup>11)</sup>。また今回の検討では、糖尿病、CTO、透析患者での再狭窄率が高く、他の報告<sup>12)-14)</sup>と同様の結果となった。

また、SES 留置直後に冠攣縮を発症し、死亡した症例を経験した。冠攣縮に関しては Brott ら<sup>15)</sup>が 2006 年 12 月に DES 留置後重症冠攣縮を発症した 13 症例を報告している。13 例中 5 例でびまん性の多枝冠攣縮が生じ、2 人が死亡、2 人は心原性ショックで IABP が留置されている。DES 留置後冠攣縮のメカニズムはいまだによく分かっていない。放出される薬剤の毒性による直接的な内皮機能障害が原因とする説、急性または遷延性の薬剤やポリマーに対する hypersensitivity reaction が原因であるとする説、PCI で血管

壁が傷害されたあとの再内皮化が薬剤の作用で障害されるためとする説などがある<sup>16)</sup>。Brott ら<sup>15)</sup>は DES 留置後に死亡した 1 症例の剖検で少数の肥満細胞が前下行枝の外膜に存在していたとし、ステントに対する hypersensitivity reaction の可能性を報告している。Kounis ら<sup>17)</sup>は hypersensitivity reaction による炎症関連物質の産生が多枝冠攣縮に関与している可能性があるとして報告している。欧米に比べ日本では冠攣縮に関連した狭心症が多いといわれている<sup>18)</sup>。そのような意味においても、特に我が国において DES 留置後冠攣縮の病因解明や予防法・治療法などについて更なる症例の蓄積や検討が必要である。

## V 結 語

当院における SES の治療成績を検討し、very late stent thrombosis, possible の症例はあったものの TLR・慢性期再狭窄率などに関し他の報告とほぼ同等な成績が得られていた。また、SES 留置直後に冠攣縮を発症し死亡した 1 症例を経験し、薬剤溶出性ステント留置後の冠攣縮発症について更なる検討が必要であると考えた。

## 文 献

- 1) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349: 1315-1323, 2003
- 2) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: 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* 103: 192-195, 2001
- 3) 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: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346: 1773-1780, 2002
- 4) 大塚雅也, 林 康彦, 正岡佳子, 上田浩徳, 作間忠道, 村岡裕司, 平尾秀和, 豊福 守, 岡田武規, 三浦健太郎, 岡俊治, 徳山丈仁: 当院における薬剤溶出性ステントの有用性についての検討. *カテーテル治療* 6: 262-268, 2006
- 5) Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DO, Vlachos HA, Wilensky RL, Tanguary JF, Holper EM, Abbott JD, Lee JS, Smith C, Anderson WD, Kelsey SF, Kip KE: A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 358: 342-352, 2008
- 6) Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, Ho KK, Cohen DJ, Garcia LA, Cutlip DE, Carrozza JP Jr: Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 109: 1930-1932, 2004
- 7) Cutlip DE, Windecker S, Mehram R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium: Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definition. *Circulation* 115: 2344-2351, 2007

- 8) 高橋 徹, 三浦正暢, 近藤正輝, 湊谷 豊, 花田晃一, 高橋務子, 八木卓也, 野崎哲司, 野崎英二, 田巻健治: 当院における Cypher ステンツ (シロリムス溶出性ステント) の急性期および慢性期成績: Bx ステンツとの比較検討. 心臓 39 : 448-453, 2007
- 9) Shuji S, Hiroshi K, Tetsuya H, Fujio H, Akira M, Masahiro Y, Masahiro K, Yasushi K : Success rate of implantation and mid-term outcomes of the sirolimus-eluting stent. Circ J 71 : 15-19, 2007
- 10) 内田文也, 西川英郎, 鈴木啓之, 前野健一, 辻井正人, 西山優子, 中世古令子: 当院における sirolimus-eluting stent (Cypher™) 留置例の中期成績. 日本血管内治療学会誌 8 : 109-114, 2007
- 11) 鈴木伸明, 上妻 謙, 石川秀一, 興野寛幸, 遠藤悟郎, 寺倉守之, 鈴木将敏, 横山直之, 山本義人, 一色高明: Bx Velocity™ステントにおけるエッジ再狭窄についての検討. 心血管インターベンション 20 : 131-136, 2005
- 12) 亀山欽一, 鶴見由起夫, 山口淳一, 笠貫 宏: 糖尿病における小血管に対するシロリムス溶出性冠動脈ステントの有効性に関する検討 多施設前向きレジストリーからの解析. 東京女子医科大学雑誌 77 : 726-732, 2007
- 13) 中野雅嗣, 我妻賢司, 伊賀 淳, 新居秀郎, 天野英夫, 戸田幹人: 高度複雑病変 (Type C2 病変) に対するシロリムス溶出性ステント植え込み術初期および中期臨床成績. Japanese Journal of Interventional Cardiology 22 : 426-432, 2007
- 14) Sasao H, Hotta D, Maeda T, Saito N, Takagi S, Shimamoto K : Comparison of long-term clinical outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with and without hemodialysis. Int Heart J 48 : 689-700, 2007
- 15) Brott BC, Anayiotos AS, Chapman GD, Anderson PG, Hillegass WB : Severe diffuse coronary artery spasm after drug-eluting stent placement. J Invasive Cardiol 18 : 584-592, 2006
- 16) Togni M, Eberli FR : Vasoconstriction and coronary artery spasm after drug-eluting stent placement. J Invasive Cardiol 18 : 593, 2006
- 17) Kounis NG, Kounis GN, Soufras GD : Kounis Syndrome : A potential cause of simultaneous multivessel coronary spasm and thrombosis after drug-eluting stent implantation. J Invasive Cardiol 19 : 200-201, 2007
- 18) Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A : Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. Circulation 101 : 1102-1108, 2000

(H 20. 3. 25 受稿; H 20. 7. 16 受理)