

DES により血管壁はどう変化するか：病理学的検討

井上 勝美

Inoue K: **Pathologic studies of vascular responses to drug-eluting stent implantation.** J
Jpn Coron Assoc 2008; 14: 36-41

I. はじめに

薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent; DES) は、従来の冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI) における“アキレス腱”ともいべき最大の難問である再狭窄の発現に対して、目下最も有効なデバイスであり、本邦においても 2004 年 8 月に最初に sirolimus-eluting stent (CypherTM ステント) が保険償還されて以来、従来の金属性ステント (bare metal stent; BMS) を凌駕して、現在では PCI デバイスの中核を占めるに至っている。

実際に、その強力な新生内膜増殖に対する抑制効果により、多くの臨床試験で明らかな再狭窄減少効果が確認され、その有効性と安全性を支持する報告が相次いでいる^{1,2)}。

しかしながら、この DES 特有の血管壁における組織反応は、BMS 使用時には特に注視されなかった新たな重要な問題点も生み出している。

本総説では、Cypher ステント留置後の剖検例を基にした留置部血管壁の検索により、特にステント血栓症を中心に DES 留置後の血管反応に関する問題点を病理学的に考察する。

II. Cypher ステント留置部における冠動脈病理像の 特性：BMS との比較において

Cypher ステント留置後早期の冠動脈では、BMS の場合と同様に、ステントストラットの周囲にはフィブリンの析出を主体とした組織反応が認められる (図 1)。

BMS 留置部においては、これより約 1 カ月を過ぎると、平滑筋細胞と細胞外基質で構成される新生内膜により、ステントストラットはほぼ全体に被覆されるようになる³⁾ (図 2)。しかしながら同時期の Cypher ステント留置部においては、新生内膜の増殖反応はほとんど認められず、ステントストラットの大半が被覆を受けないまま内腔面に露出された状態である (図 3-1)。また、ストラットの

表層にわずかに観察される被膜状物質の構成成分は、大部分が析出フィブリンの状態に留まっており、同部における平滑筋細胞の出現は明瞭に観察されず、その内腔面には内皮細胞の再生像も認められない (図 3-2)。

BMS 留置部においては、以降、平滑筋細胞の動員・増殖と細胞外基質の蓄積に伴って新生内膜は増生・肥厚していくが (図 4)、Cypher ステント留置部では植込み直後と著変はみられず、ステント留置部の新生内膜の増殖 (形成) 反応は高度に抑制されており、依然としてストラット近傍に局在するフィブリンの析出反応が主体をなす (図 5)。

また、ストラット周囲にはマクロファージやこれを起源とする多核巨細胞およびリンパ球の著明な浸潤像がみられ、これらの炎症細胞群は BMS と比較してより早期に出現し、さらにその程度は明らかに著しい傾向を示す (図 6)。

したがって BMS 留置の場合と著しく異なり、Cypher ステント留置部においては新生内膜の増殖反応に対する強力な抑制 (遅延) 現象が長期にわたって持続することが示唆されるが、このことは臨床的な観点からすれば Cypher ステントの安定した再狭窄防止効果を意味するものである。

しかしながら上述したように、同時に内皮細胞の再生反応も明らかに抑制を受けており⁴⁾、Cypher ステント留置後 4 年を経た剖検例の観察でもステント表面における内皮細胞による被覆像は完全ではなかったという⁵⁾。さらに DES 留置後では、再生内皮細胞の機能面における回復能も低下を示すという報告も多い。一般にステント (BMS) 留置部においては、バルーンによる冠動脈形成術 (POBA) に比し、再生された内皮の細胞機能の正常化過程には明らかな遅延が認められているが⁶⁾、DES の場合にはこれがさらに顕著にみられるという⁷⁾。走査型電子顕微鏡による観察でも、Cypher ステント留置後の再生内皮細胞は、BMS に比し長期にわたって未熟な形状を呈していたとの報告もある⁸⁾。

III. Cypher ステント留置後における遅発性ステント 血栓症の冠動脈病理像

血管内皮細胞は生体の通常条件下では、抗血栓性の機能

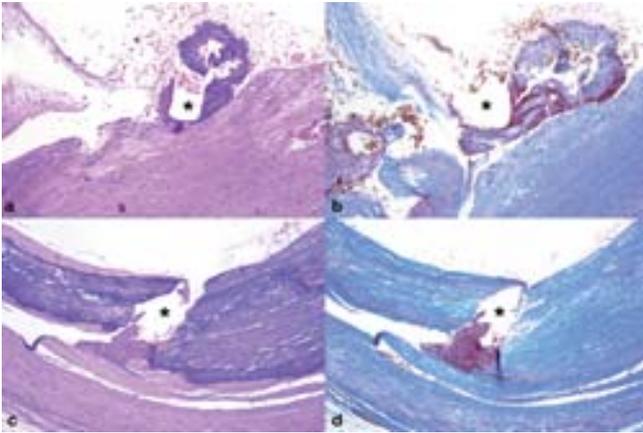


図1 Cypher スtent留置後3日目の冠動脈組織像
 a, b: 線維性プラークの表層に留置されたStentストラット周囲には、破砕されたプラークの組織成分を混じたフィブリンの析出像が認められる。
 c, d: Stentストラットの一部は、内膜に形成された石灰化巣を断裂して留置されており、その周囲にはフィブリンの析出反応を認める。
 a, c: ヘマトキシリン・エオジン染色, b, d: マッソン・トリクローム染色。*: Stentストラットの留置部(標本作成時ストラットは除去されている)。

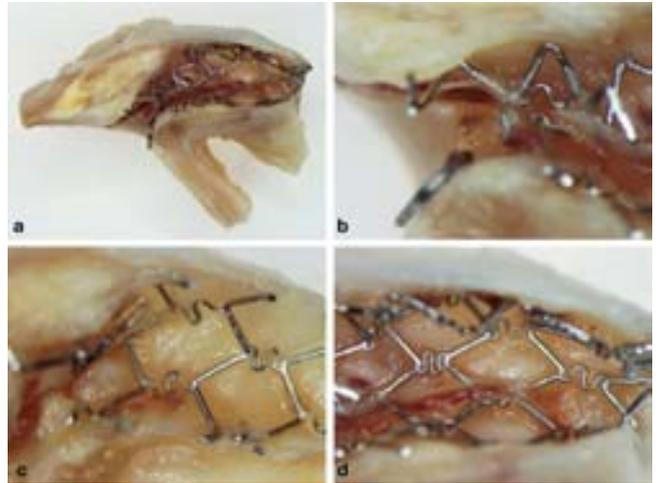


図3-1 Cypher Stent留置後1.5カ月を経過した冠動脈左冠動脈入口部に留置されたCypher Stentの表層のごく一部に局限してセロファン膜状の被覆物が観察されるが、大部分のストラットは内腔に露出したままの状態である。

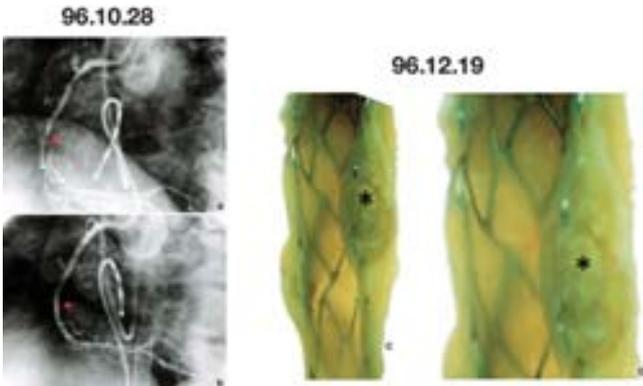


図2-1 BMS 留置後1.5カ月を経過した冠動脈
 a, b: 左冠動脈中位部(矢印: 分節2)の狭窄病変へのBMS留置後、著明な改善が得られている。
 c, d: 薄い新生内膜の形成により、内腔面にみられるStentストラットはほぼ完全に被覆されている。また、Stentストラットは偏心性に存在するhard plaque(*)の表層に埋没しているのみで、プラークの圧縮像は認められない。

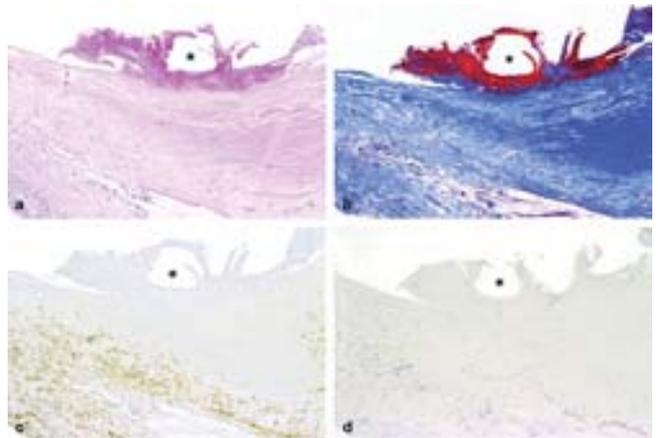


図3-2 同症例のStent部の病理組織像
 Stentストラット周囲にはフィブリンの析出反応が観察されるのみで、平滑筋細胞の動員ならびに内皮細胞の再生像などは認められない。a: ヘマトキシリン・エオジン染色, b: マッソン・トリクローム染色, c: 抗平滑筋細胞aアクチン抗体を用いた免疫染色, d: 抗CD34抗体を用いた免疫染色。

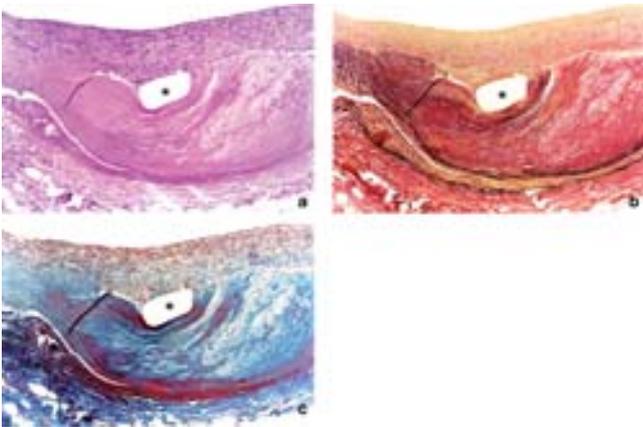


図2-2 同症例のStent留置部の病理組織像
 留置されたStentストラットは、平滑筋細胞と細胞外基質で構成される新生内膜により完全に被覆されている。a: ヘマトキシリン・エオジン染色, b: エラスチカ・ワンギーソン染色, c: マッソン・トリクローム染色。

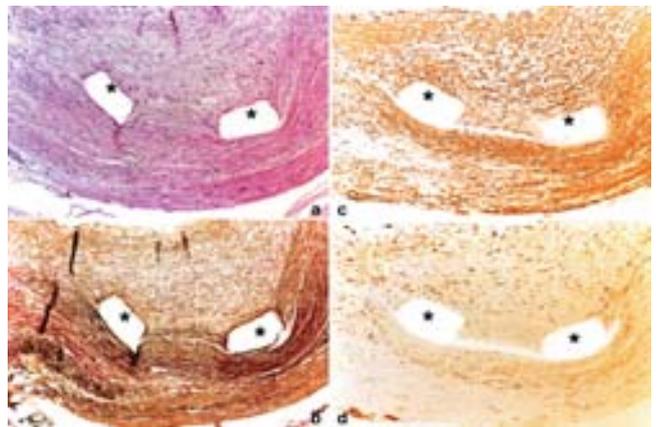


図4 BMS 留置後約3カ月を経過した冠動脈組織像
 Stent留置部では、平滑筋細胞の著明な遊走ならびに増殖による新生内膜の増生所見が認められる。新生内膜を構成する平滑筋細胞群の中間径フィラメントの表現型は中膜に存在する細胞群とは異なり、ビメンチンが優位で幼若な性状を呈している。a: ヘマトキシリン・エオジン染色, b: エラスチカ・ワンギーソン染色, c: 抗平滑筋細胞aアクチン抗体による免疫染色, d: 抗ビメンチン抗体による免疫染色。

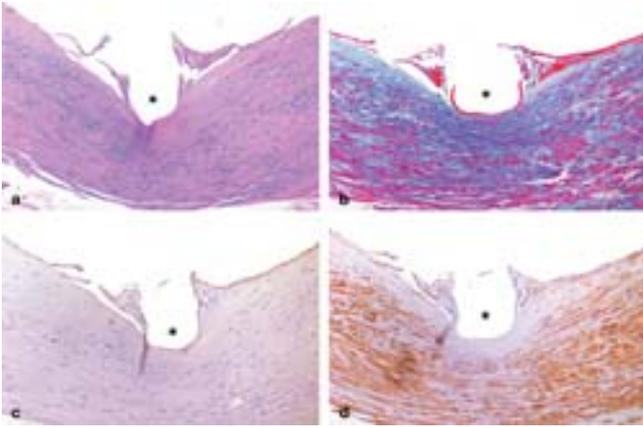


図5 Cypher ステント留置後4カ月を経過した冠動脈病理像
留置後4カ月を経過しても、新生内膜の形成過程にはほとんど進展がみられず、ステントストラット周囲においては依然としてフィブリンの析出反応とその器質化傾向を示す所見が主体である。a:ヘマトキシリン・エオジン染色, b: マッソン・トリクローム染色, c: 抗 CD34 抗体による免疫染色, d: 抗平滑筋細胞 a アクチン抗体による免疫染色。

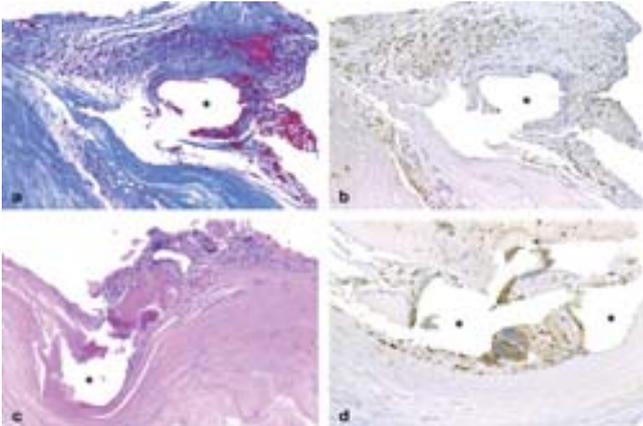


図6 Cypher ステント留置部に惹起された炎症反応像
ステントストラット周辺にはリンパ球やマクロファージなどの炎症細胞の高度な浸潤がみられ、ストラットに接して多くの多核巨細胞の出現もみられる。a: マッソン・トリクローム染色, b: 抗 UHCL-1 抗体を用いた免疫染色, c: ヘマトキシリン・エオジン染色, d: 抗 CD68 抗体を用いた免疫染色。

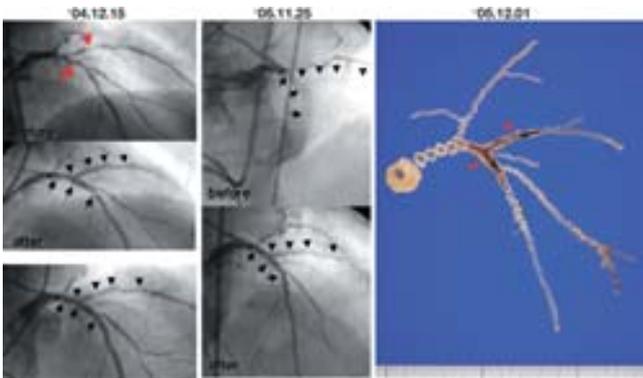


図7-1 Cypher ステント留置後遅発性血栓症の剖検例
労作性狭心症にて左前下行枝起始部(矢印:分節6)にCypherステント、対角枝(矢頭:分節9)にBMSが留置され、3カ月後の追跡造影でもCypherステント留置部はPCI直後とほとんど変化を認めなかった(BMS部では中等度の狭窄進行がみられるも、症状の再発は生じていない)。しかしながら、PCI 施行後11カ月を過ぎてから抗血小板剤の内服を中止したところ、Cypherステントの留置起始部より血栓性閉塞を生じてショック状態となり、血栓吸引療法にて良好な再開通状態が得られるも、その数日後に死亡に至った。



図7-2 同症例のステント留置部の冠動脈
BMSが留置された対角枝においては、その起始部より中等度の増生を示す新生内膜にてステントが完全に被覆されているが、Cypherステント留置部では新生内膜の形成像は肉眼的にはほとんど認識されない(死戦期に形成された凝血塊が部分的に内腔面に附着しているが、血栓塊は観察されない)。

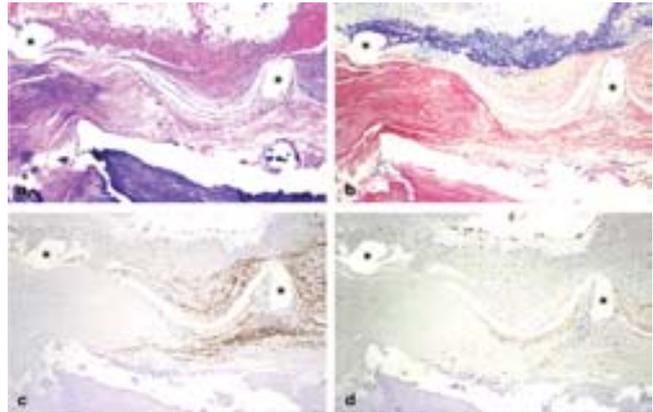


図7-3 同症例のCypherステント留置部の冠動脈組織像
ごく一部において平滑筋細胞群の軽度の動員によるステントストラットの被覆像がみられるが、その表層には内皮細胞の再生所見は確認されず、フィブリン成分の豊富な血栓組織の遺残を認める。a:ヘマトキシリン・エオジン染色, b: リンタングステン酸・ヘマトキシリン染色, c: 抗平滑筋細胞 a アクチン抗体による免疫染色, d: 抗 CD34 抗体による免疫染色。

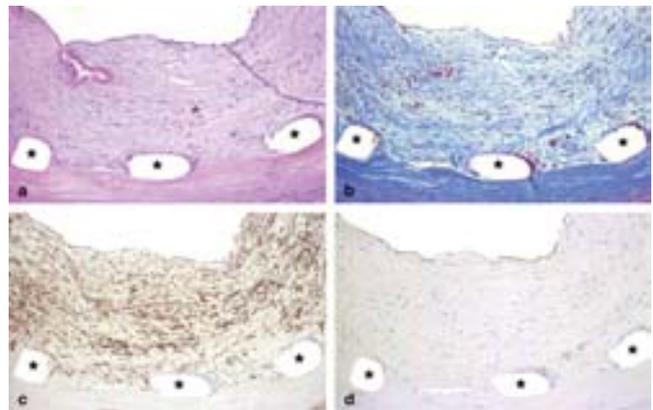


図7-4 同症例のBMS留置部の冠動脈組織像
BMS留置部においては、ステントストラットは新生内膜により完全に被覆されており、その表層では明瞭な内皮細胞の再生像を認める。a:ヘマトキシリン・エオジン染色, b: マッソン・トリクローム染色, c: 抗平滑筋細胞 a アクチン抗体による免疫染色, d: 抗 CD34 抗体による免疫染色。



図7-5 同症例の心筋組織
心基部より心尖部にわたって、前壁—中隔—側壁に及ぶ広範な貫壁性の出血性梗塞巣を認める。左心室内腔は著明に拡大し、低心拍状態が遷延したことを示唆している。

を強く発現している⁹⁾。したがって、以上の Cypher ステント留置部でみられる内皮細胞の再生・修復過程に対する障害現象は、同部における血栓症の危険性が永続することを危惧させるものである。

実際に DES 留置例において、抗血小板剤投与の中断を起点として遠隔期に発生するステント内血栓症の報告が相次ぎ、DES の使用に関して大きな波紋を投じることとなった¹⁰⁾。筆者らも、Cypher ステントと BMS とを同時に留置後 11 カ月以上を経過してから、腹部の外科手術に備えて抗血小板剤の内服投与を中止したところ、Cypher ステント留置部にステント血栓症を発症して死亡に至った症例の病理学的検索を経験している(図 7-1)。本症例では、留置後 1 年近くを経ても、Cypher ステント留置部における新生内膜の形成は高度に抑制されており、ステントストラットの大部分は内腔面に露出されたままの状態として観察された(図 7-2)。また、わずかに存在する新生内膜の形成部分においても、内皮細胞の再生像は認識されなかった(図 7-3)。一方、同時に留置された BMS 部では中等度の新生内膜の増生所見が認められ、その表層には再生内皮細胞による被覆像が明瞭に認められた(図 7-4)。本症例は、安定労作性狭心症に対する DES 留置後に発生した遅発性ステント血栓症による急性死例であるが、心筋組織の観察でも広範な心筋梗塞症の所見が認められ(図 7-5)、ステント内血栓症は再狭窄とは異なり、高頻度に致死性合併症を生じる事象であること¹¹⁾を十分に再認識させるものであった。

また、DES 留置部において惹起される炎症反応は、BMS の場合と比較してはるかに高度の様相を呈しており、これには薬剤のキャリアーとしてステント表面にコーティングされているポリマーが起炎物質として大きく関与しているとの見解が多い¹²⁾。DES が留置された冠動脈に生じた強い炎症反応が、ガリウムシンチグラフィなどでも

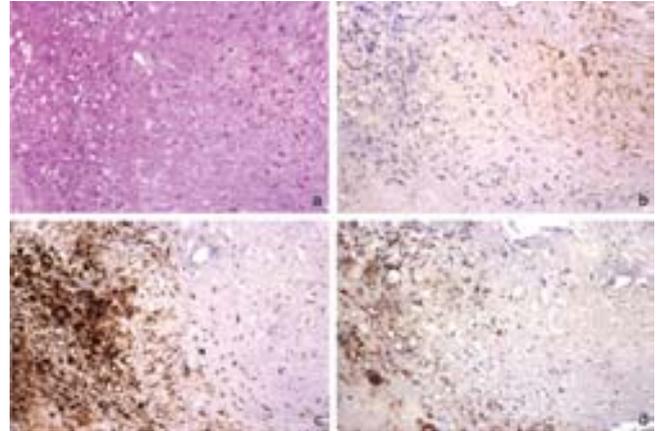


図8 Cypher ステント留置後 15 カ月以上を経過して再狭窄を生じた冠動脈病理像
豊富な細胞外基質を背景として多形性の平滑筋細胞の増殖像を認めるが、それと隣接して著明なマクロファージの浸潤と中等度の T リンパ球の出現がみられる。a: ヘマトキシリン・エオジン染色, b: 抗平滑筋細胞 α アクチン抗体を用いた免疫染色, c: 抗 CD68 抗体を用いた免疫染色, d: 抗 MT-1 抗体を用いた免疫染色。

検出された症例もあり¹³⁾、さらには高度の過敏性汎血管炎(hypersensitive panvasculitis)により血管壁の構築が破壊されて遅発性ステント血栓症を生じたために、突然死に至った症例も報告されている¹⁴⁾。

筆者らは、本邦におけるこれまでの剖検例において、そこまで至る著しい好酸球の出現を伴う炎症反応像を呈した症例は経験していない。しかしながら、Cypher ステントのストラット周囲には、前述したようにマクロファージや異物巨細胞の出現が BMS に比し明らかに顕著にみられ、しかもこれらのマクロファージ群は留置後数カ月を過ぎると脂質を取り込んで泡沫化する傾向を示している。BMS 留置後においても数年を経過したら、同様のステントストラット周囲に出現したマクロファージの泡沫化と、さらにそれに伴って同細胞群の胞体内にマトリックスメタロプロテアーゼの発現が増強することが確認されているが¹⁵⁾、Cypher 留置部ではこの現象が著しく高度であり、かつ早期の発現をみる。血管内視鏡における観察にても、Cypher ステントの留置部では黄色プラークの存在が BMS 部に比し高頻度に認められており¹⁶⁾、これらの所見は、辛うじて新生内膜が形成されて被覆を受けたとしても、DES 留置部では易破綻性(vulnerability)の性状が存続することを示唆するものとも考えられる。

また、高度の炎症反応の遷延化は、DES 留置後の再狭窄の発現にも大きく関与すると考えられているが¹⁷⁾、筆者らも Cypher ステント再狭窄部において、T リンパ球とマクロファージが、豊富な細胞外基質を背景に増殖像を示す多形性の平滑筋細胞群と共存する所見を認めている(図 8)。

さらに筆者らは、Cypher ステントのストラットが冠動脈中膜と密着する部分において、平滑筋細胞が脱落像を示す、中膜壊死の病理像に類似した所見を見出している¹⁸⁾。

中膜平滑筋細胞群は血管壁のトーン(s tonus)の維持に関わっているため、これらの広範かつ高度な障害は、いわゆる陽性リモデリング現象をもたらす、ステントストラットの血管壁からの離脱(incomplete stent apposition)を誘発する可能性が示唆される^{19,20)}。最近、このステントストラットの血管壁への圧着不良現象と遅発性ステント血栓症の発症との間に密接な関係が存在することも注目されている²¹⁾。

IV. おわりに

以上述べてきたように、現在広く使用されている第一世代のDES留置後の血管壁の組織反応は、これまで筆者らも数多くのBMS症例で経験してきたものとは著しく異なる様相を呈している。その基本的な特性としては「ステント留置に対する修復反応の著しい抑制(あるいは遅延)現象」と表現されるであろうが²²⁾、その他にも十分に解明されていない点が多い。現在、最も問題視されているDES留置後の遅発性ステント血栓症に関しても、主因は遷延する内皮細胞の再生障害であろうが、それに加えて他の多くの要因も複雑に関与するものと考えられている²³⁾。

DES留置後のステント内血栓症の発生頻度は、数値の上からは決して高いとはいえないが、非常に長期にわたってその危険性は持続するため²⁴⁾、抗血小板療法の継続期間などに関する重要な事項が依然として未解決のまま残されている。重篤な心事故に直結するステント血栓症に関する問題点と、再狭窄抑制の有効性の両者をどのようにトレードオフするかに関しては、未だに明確な結論には至っていない²⁵⁾。

今後においても、複雑病変などへの適応拡大も含めてDESの使用はますます増加していくものと予想されるが²⁶⁾、その長期予後や予期せぬ有害事象の発生などに関して注意深い検討が必要であり、さらには、より生体適合性(biocompatibility)を有しながら適度の修復反応を伴い、長期安全性を示す次世代の優れたDESの登場が切望される。

文 献

- 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* 2002; **346**: 1773-1780
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell M, TAXUS-IV Investigators: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; **350**: 221-231
- 井上勝美: Palmaz-Schatz ステント植え込み後の冠動脈病理像の経時的変化。PCI治療戦略に活かすPTCA・ステントの病理カラーアトラス, 延吉正清監修, 医学書院, 東京, 2002, 32-49
- Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skoriya K, Gold HK, Virmani R: Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 193-202
- 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-e6
- Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH, Newton GE, Parker JD, Adelman AG: Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1675-1679
- Serry R, Penny WF: Endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 237-238
- Guagliumi G, Virmani R, Musmeci G, Motta T, Valsecchi O, Bonaldi G, Saino A, Tespili M, Greco N, Farb A: Drug-eluting versus bare metal coronary stents: long-term human pathology. Findings from different coronary arteries in the same patients. *Ital Heart J* 2003; **4**: 713-720
- Lerman A, Zeiher AM: Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; **111**: 363-368
- McFadden EA, 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
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, GE L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; **293**: 2126-2130
- De Scheerder IK, Wilczek KL, Verbeken EV, Vandorpe J, Lan PN, Schacht E, De Geest H, Piessens J: Biocompatibility of polymer-coated oversized metallic stents implanted in normal porcine coronary arteries. *Atherosclerosis* 1995; **114**: 105-114
- Kritharides L, Yiannikas J, Brieger D, Allman K: Images in cardiovascular medicine. Coronary uptake of gallium-67 citrate after implantation of sirolimus-eluting stent. *Circulation* 2004; **109**: 2156
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalcsik 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
- Inoue K, Abe K, Ando K, Shirai S, Nishiyama K, Nakanishi M, Yamada T, Sakai K, Nakagawa Y, Hamasaki N, Kimura T, Nobuyoshi M, Miyamoto TA: Pathological analyses of long-term intracoronary Palmaz-Schatz stenting: is its efficacy permanent? *Cardiovasc Pathol* 2004; **13**: 109-115
- Ueno T, Ikeguchi Y, Fujiura Y, Shimamatsu J, Nanjou Y: Yellow color plaques were still observed among the sirolimus eluting stent struts at 3 and 6-month follow-up via coronary angioscope (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2006; **47** (Suppl A): 29

- 17) Virmani R, Liistro F, Stankovic G, Mario CD, Montorfano M, Farb A, Kolodgie FD, Colombo A: Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivative-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002; **106**: 2649–2651
- 18) Inoue K, Mitsudo K, Nobuyoshi M: Medial necrosis due to sirolimus-eluting stent implantation in human coronary artery. *J Cardiol* (in press)
- 19) Heldman AW, Cheng L, Jenkins M, Heller PF, Kim D-W, Ware Jr M, Nater C, Hruban RH, Rezai B, Abella BS, Bunge KE, Kinsella JL, Sollott SJ, Lakatta EG, Brinker JA, Hunter WL, Froehlich JP: Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation* 2001; **103**: 2289–2295
- 20) Ako J, Morino Y, Honda Y, Hassan A, Sonoda S, Yock PG, Leon MB, Moses JW, Bonneau HN, Fitzgerald PJ: Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 1002–1005
- 21) Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, Vogel R, Hess O, Meier B, Windecker S: Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007; **115**: 2426–2434
- 22) Camenzind E, Steg PG, Wijns W: Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; **115**: 1440–1455
- 23) Lang NN, Newby DE: Emerging thrombotic effects of drug-eluting stents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 261–262
- 24) Henderson D, Gunalingam B: Very late stent thrombosis of a sirolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Intervent* 2006; **68**: 406–408
- 25) Schuchman M: Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1949–1952
- 26) Büttner HJ, Neumann FJ: Peeling-off labels: mounting evidence for benefit of drug-eluting stents with off-label use. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 2037–2038