

自己拡張型RADIUS®ステントの冠インターベンションにおける有効性の検討

栗田 政樹, 大原 知樹*, 南都 伸介, 上松 正朗
 両角 隆一, 小谷 順一, 永田 正毅

関西労災病院循環器科, *おおはら内科循環器科クリニック

(平成17年2月4日受付)

要旨: 背景: 自己拡張型RADIUS®ステントは血管壁に対する拡張ストレスが従来のバルーン拡張型ステントよりも少ないことが期待される。目的と方法: 同ステントを留置した111症例, 115病変(安定狭心症: 66例70病変および急性冠症候群: 45例45病変)について冠インターベンション治療成績を評価した。なお急性冠症候群においては, まず血栓吸引療法を行い, 次にステントを留置し後拡張は低圧の6気圧とした。そして冠インターベンションによる遠位塞栓の影響を評価するために, 従来のバルーン拡張型ステントにて治療した急性冠症候群連続72例を対照群とし, 術後のpeak CPK値およびThrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 試験に用いられたTIMI血流分類を用いて冠インターベンション終了時の冠動脈血流を比較検討した。また術中に血管内超音波検査を施行した31病変については, symmetry index (SI) およびexpansion index (EI) にて再狭窄について検討した。結果: 病変不通過は安定狭心症, 急性冠症候群とも各2病変。また1ステントが留置時前方移動により病変部より末梢に留置された。急性冠症候群1例で無症候性亜急性血栓性閉塞を認めた。術後6カ月目の再狭窄率および対象病変再血行再建率はそれぞれ安定狭心症: 25.0%, 10.3%, 急性冠症候群: 39.5%, 34.9%であった。急性冠症候群の定量的冠動脈造影ではステント留置直後狭窄度が15%未満の症例では再狭窄率は13.3%であったが, 15%以上では93.7%と不良であった。術後のTIMI血流分類に差はなかったが, peak CPK値は対照群と比べRADIUS®群が有意に低値であった(3,994 ± 268 versus 5,581 ± 5,265 IU/l, $p < 0.05$)。SIおよびEIは再狭窄症例(14例)において有意に低値であった(SI: 0.60 ± 0.16 versus 0.75 ± 0.10, $p < 0.05$; EI: 0.54 ± 0.11 versus 0.68 ± 0.10, $p < 0.05$)。結語: 急性冠症候群に対して高圧拡張を併用しないステント留置法は遠位塞栓症予防の観点からは有用であるが, 再狭窄予防のためステント留置時は血管造影上の狭窄度を15%未満, 血管内超音波検査におけるSIを0.75, EIを0.68は確保する必要がある。

(日職災医誌, 53: 250—255, 2005)

—キーワード—

自己拡張型ステント, 遠位塞栓症, 急性冠症候群

はじめに

近年, 経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)の進歩はめざましく, 虚血性心疾患による死亡率は低減したが^{1)~3)}, いまもなおPCI治療後の再狭窄の問題は解決されていない。

この問題を解決すべく現在様々な冠動脈ステントが開発されているが, それでも治療後6カ月目の再狭窄率は約3割にもおよび⁴⁾⁵⁾, このステント内再狭窄の問題解決が急務となっている。

従来のステントはバルーンカテーテルにマウントされたステントをバルーンの拡張により血管壁に圧着させることで冠動脈内に留置していた。この際, 血管壁に対する機械的ストレスは大きく, 留置時の血管損傷が再狭窄を惹起する可能性が危惧される⁶⁾。そこで形状記憶合金

ナイチノールが素材に用いられた自己拡張型RADIUS®ステントが開発された。本ステントは冠動脈内に留置する際、バルーンによる拡張を必要とせずステントの自己拡張能により血管壁に圧着し、さらに遠隔期にかけてステントが拡張することで血管内径を獲得することが予想される⁷⁾。この特性によりステント内再狭窄率の低減が期待されている。

一方、急性冠症候群に対するPCI施行時に12～30%の頻度で認められるNo reflow現象は梗塞サイズを拡大し、予後不良の因子である⁸⁾⁹⁾。同現象の一機序として、病変部に存在する血栓や粥腫内容物がPCI時の機械的拡張により飛散し、末梢の微小血管に塞栓をきたすことを我々はすでに報告したが¹⁰⁾、この遠位塞栓症を予防するため、当院では急性冠症候群に対するステント留置時に、まず病変部に対して血栓吸引療法を行い、次にRADIUS®ステントを前拡張せずに留置し、後拡張は6気圧の低圧で行うという治療戦略を試みた。

本研究ではRADIUS®ステント留置の初期および遠隔期成績を明らかにし、また急性冠症候群に対する上述の治療戦略の有効性について検討した。

対象と方法

安定狭心症患者66名70病変を対象に、術前1週間以上前よりアスピリン100mg/日の服用を開始し、また術前1日以上前よりチクロピジン200mg/日を服用開始しPCIを施行した。術者の判断によりアプローチ部位は決定され、シースカテーテル挿入直後にヘパリン1万単位を動脈内に投与した。次にバルーンカテーテルによる拡張治療を施行し、さらに冠動脈造影上の対照血管径/ステント径が1.0～1.2になるようステント径を選択し留置した。血管内超音波検査を併用した症例においては血管径の0.8～1.0倍径のステントサイズを選択し拡張治療を行った。そして術後残存狭窄度が15%以上残存する場合は前拡張に用いたバルーンを使用し、残存狭窄度15%未満を目標に後拡張を行った。

急性冠症候群症例に関しては、2001年6月より2002年4月までに当院にて緊急カテーテル治療を行った急性冠症候群患者92例108病変のうち、まずRESCUE®カテーテルによる血栓吸引療法が施行でき、次に病変部の石灰化が軽度で、血管径が3mm以上、とRADIUS®ステントの自己拡張能を阻害しない病変であることが確認できた45例45病変を対象に本ステント留置を行った。救急外来受診時にアスピリン200mgを咀嚼のうえ服用させ、PCIは原則左大腿動脈から8Frシステムにより行った。ヘパリンは救急外来受診時に5千単位を、さらにガイドカテーテル挿入前に5千単位を追加投与し、術中採血にて活性化全血凝固時間が300秒未満であれば適宜追加した。病変に対しては、まずRESCUE®カテーテルにて血栓吸引療法を行い、次にステントを留置した。留置

1) Symmetry index = a / b

2) Expansion index = $\text{Stent CSA} / \text{EEM CSA}$

CSA: cross section area

EEM: external elastic membrane

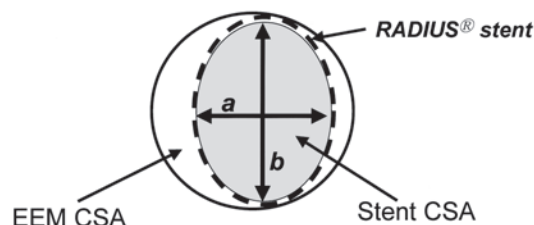


図1 Symmetry indexおよびexpansion indexの定義

したステント径は安定狭心症治療時と同様に行い、後拡張はステントと同径のバルーンで原則6気圧の低圧拡張を施行した。術後直ちにチクロピジン200mg/日の投与を開始するとともに、術後3日間は活性化全血凝固時間が200秒以上になるようヘパリン量を設定し、持続投与した。

安定狭心症および急性冠症候群症例とも術中および術後の合併症、遠隔期の再狭窄率および再血行再建率を調査した。遠隔期の冠動脈造影は基本的には6カ月後に施行し、ステント内再狭窄による狭心症の再発が疑われた症例においてはそれ以前でも必要に応じて行った。ステント内再狭窄は定量的冠動脈造影上の狭窄度が50%以上のものとした。

さらに急性冠症候群に関しては、冠インターベンションによる遠位塞栓の影響を評価するために従来のバルーン拡張型ステントにて治療した急性冠症候群連続72例を対照群とし、術後のpeak CPK値およびThrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 試験¹¹⁾に用いられたTIMI血流分類を用いて冠インターベンション終了時の冠動脈血流を比較検討した。また術中に血管内超音波検査を施行した31病変については、図1のごとく定義したsymmetry indexおよびexpansion indexを指標とし、再狭窄をきたす原因をステントの拡張状態から考察した。

結 果

1. 安定狭心症患者に対するステント留置の初期および遠隔期成績

患者背景および病変背景は表1に示すとおりであった。使用したステント径は 3.37 ± 0.38 mm、長さは 20.5 ± 6.31 mmであった。長さ31mmのステントを12本使用し、留置時のステント径/血管径は 1.05 ± 0.33 であり、後拡張圧は 9.25 ± 3.22 気圧であった。

初期成績に関しては、病変不通過が2例で、自己拡張システムによる前方移動現象により病変部より末梢側に留置され、追加ステント留置を必要とした1例を除く全

表1 安定狭心症 患者・病変背景

症例数	66例 70病変
年齢, 歳	68 ± 8
男性, 例 (%)	43 (65)
冠危険因子, 例 (%)	
高血圧症	37 (56)
高脂血症	32 (48)
糖尿病	35 (53)
病変枝数, 病変 (%)	
1枝 / 2枝	26 (37) / 28 (40)
3枝	16 (23)
ACC/AHA 難易度別病変分類	
B2 + C, 病変 (%)	39 (56)
標的血管, 病変 (%)	
左前下行枝 / 回旋枝	29 (41) / 15 (22)
右冠動脈 / 左主幹部	24 (34) / 2 (3)

ACC/AHA : American College of Cardiology / American Heart Association

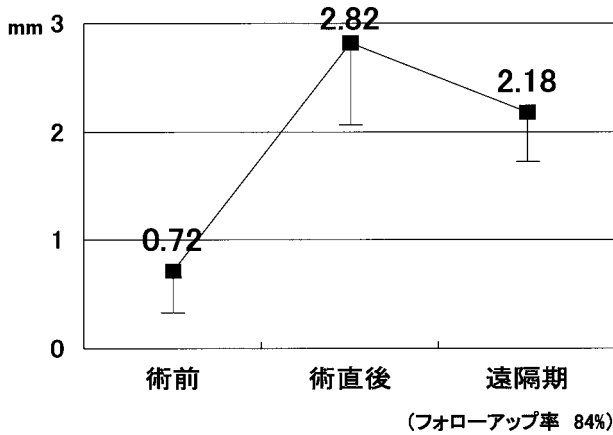


図2 最小血管径の推移

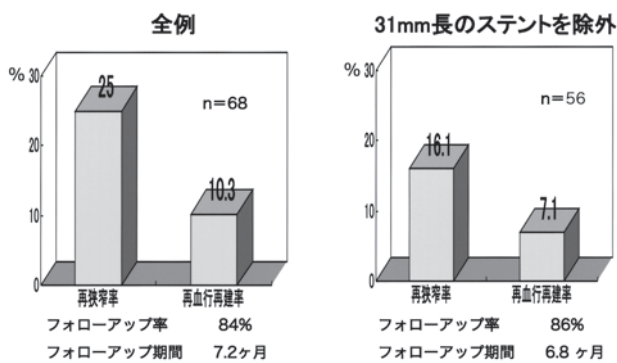


図3 安定狭心症症例の遠隔期成績

例において成功し, 手技成功率は95.7%であった. またステント留置にかかわる重篤な合併症も認めなかった. 最小血管径の推移を図2に示した. 遠隔期成績は図3に示したように, ステント内再狭窄率は25.0%, 再血行再建率は10.3%であった. また31mmのロングステントを除いた56病変での成績はステント内再狭窄率が16.1%,

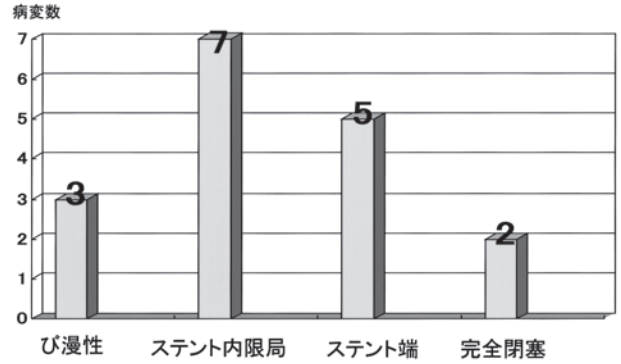


図4 ステント内再狭窄形態

表2 急性冠症候群 患者・病変背景

症例数	45例 45病変
年齢, 歳	65 ± 16
男性, 例 (%)	34 (76)
冠危険因子, 例 (%)	
高血圧症	24 (53)
高脂血症	18 (40)
糖尿病	19 (42)
病変枝数, 病変 (%)	
1枝 / 2枝	22 (49) / 15 (33)
3枝	8 (18)
標的血管, 病変 (%)	
左前下行枝 / 回旋枝	20 (44) / 5 (12)
右冠動脈	20 (44)
心筋梗塞 / 不安定狭心症, 例 (%)	40 (89) / 5 (11)
再灌流時間, 時間	11 ± 9
後拡張圧, 気圧	6.3 ± 1.3

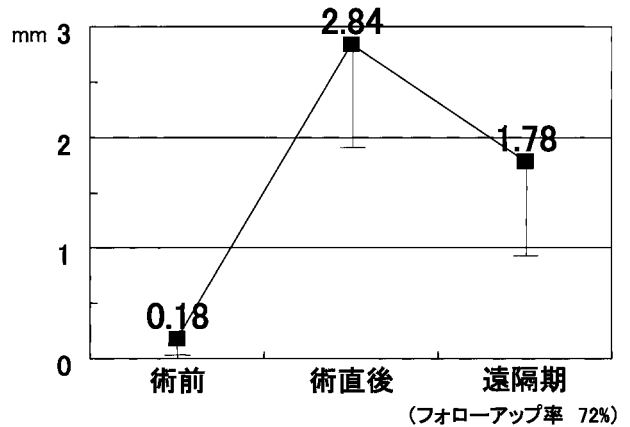


図5 最小血管径の推移 (急性冠症候群)

再血行再建率は7.1%であった. 再狭窄を呈した症例の再狭窄形態は図4に示すとおりであった.

2. 急性冠症候群患者に対するステント留置の初期および遠隔期成績

患者背景および病変背景は表2に示すとおりであった. 使用したステント径は3.60 ± 0.40mm, 長さは20.3 ± 4.77mmであった. 長さ31mmのロングステントは8病変に使用した. 留置時のステント径/血管径は

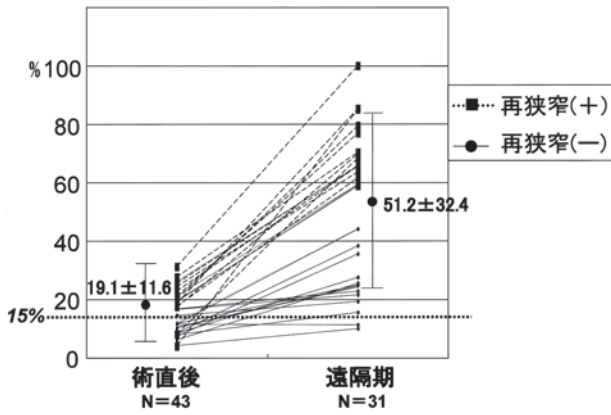


図6 術後狭窄度と再狭窄の関係

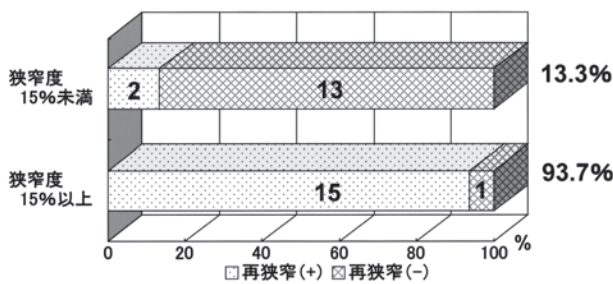


図7 ステント内再狭窄率 術後狭窄度によるちがい

1.16 ± 0.30であった。初期成功に関しては病変不通過の2例を除く全例において成功し、手技成功率は95.0%であった。無症候性亜急性血栓性閉塞を1例に認めたが、その他ステント留置に伴う重篤な合併症はみられず、死亡症例は心破裂を来した1例のみであった。入院中のpeak CPK値は3,934 ± 2,687IU/lであった。最小血管径の推移を図5に示す。遠隔期の再狭窄率は39.5%，再血行再建率は34.9%であった。

考 察

十分な前および後拡張のもとに留置された安定狭心症患者に対するRADIUS®ステントの初期および慢性期成績は従来のステントの成績⁴⁾⁵⁾と比べても遜色ないものであった。また急性冠症候群患者に対する初期成績も良好であり、安全にステント留置できることが確認された。

今回我々が急性冠症候群に対して行った治療戦略上の最終TIMI血流分類は、従来のバルーン拡張型ステントにより治療を行った急性冠症候群72例と比べ差はなかったが(2.91 ± 0.31 versus 2.85 ± 0.48, n.s.), peak CPK値は3,934 ± 2,687IU/lと、対照群の5,581 ± 5,265IU/lと比べ有意に小さいものであった(p=0.03)。これより本治療戦略は梗塞範囲縮小の目的には有用であると考えられた。しかしながら慢性期のステント内再狭窄率39.5%，再血行再建率は34.9%と許容しがたい成績に終わった。

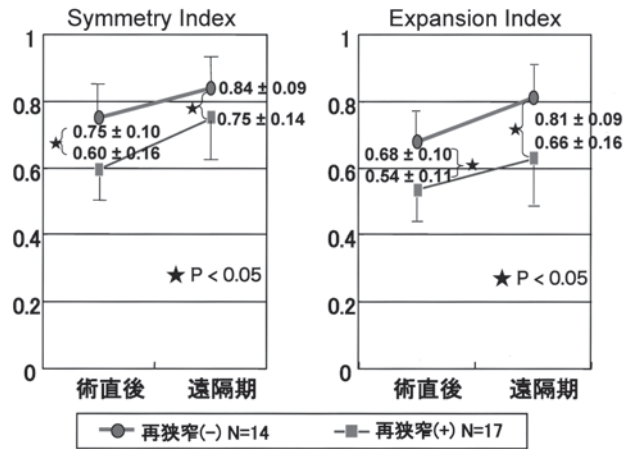


図8 Symmetry indexおよびexpansion indexの推移

図6は狭窄度の推移を示している。このように術直後に狭窄度が15%以上残存している症例は慢性期に再狭窄を来す症例が多く、図7のように術後狭窄度が15%未満であった症例群では13.3%しか再狭窄をみないが、術後狭窄度が15%以上の群では93.7%もの症例が再狭窄を来していた(p < 0.05)。

血管内超音波検査によるsymmetry indexおよびexpansion indexについての検討では、再狭窄群ではステント留置直後からsymmetry index, expansion indexが有意に低く(symmetry index : 0.60 ± 0.16 versus 0.75 ± 0.10, p < 0.05 ; expansion index : 0.54 ± 0.11 versus 0.68 ± 0.10, p < 0.05), この傾向は6カ月後も解消されていなかった(図8)。

急性冠症候群症例に対してはプラークに過剰な機械的ストレスをかけないために、急性期はステントの拡張不十分を許容し、RADIUS®ステントの自己拡張能により遠隔期にかけて拡張不十分が徐々に改善することを期待したが、本研究では遠隔期においてもステントの拡張不十分は解消しておらず、むしろ拡張不十分により高率なステント内再狭窄を惹起していることが明らかとなった。

結 語

1. RADIUS®ステントの初期成績は、安定狭心症および急性冠症候群のいずれにおいても良好であり、安全に留置できるステントであった。
2. 十分な前および後拡張を加えた安定狭心症症例における遠隔期成績は良好であった。
3. 急性冠症候群に対する上述の治療戦略は梗塞サイズを縮小させる可能性があるものの、遠隔期の再狭窄率は許容しがたいものであった。今後本治療方法を行う際には、血管造影上の術後狭窄率は15%以下まで獲得し、さらに血管内超音波検査上ステントはsymmetry indexが0.75以上、かつexpansion indexが0.68以上になるよ

うに前および後拡張を加えることが望ましい。

研究支援：本研究は独立行政法人労働者健康福祉機構「病院機能向上のための研究活動支援」によるものである。

文 献

- 1) Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators : Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting : a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease. *Am Heart J* 142 : 119—126, 2001.
- 2) Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al : Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 341 : 1413—1419, 1999.
- 3) Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al : Clinical and angiographic follow-Up after primary stenting in acute myocardial infarction : the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 99 : 1548—1554, 1999.
- 4) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al : A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 331 : 489—495, 1994.
- 5) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al : A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 331 : 496—501, 1994.
- 6) Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, et al : Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty : pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 17 : 433—439, 1991.
- 7) Ozaki Y, Keane D, Ruygrok P, et al : Six-month clinical and angiographic outcome of the new, less shortening Wallstent in native coronary arteries. *Circulation* 93 : 2114—2120, 1996.
- 8) Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al : Incidence and treatment of “no-reflow” after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 89 : 2514—2518, 1994.
- 9) Morishima I, Sone T, Mokuno S, et al : Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 130 : 239—243, 1995.
- 10) Kotani J, Nanto S, Gary S. Mintz, et al : Plaque Gruel of Atheromatous Coronary Lesion May Contribute to the No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 106 : 1672—1677, 2002.
- 11) Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al : Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I : A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 76 : 142—154, 1987.

(原稿受付 平成17. 2. 4)

別刷請求先 〒660-8511 兵庫県尼崎市稲葉荘3-1-69
 関西労災病院循環器科
 栗田 政樹

Reprint request:

Masaki Awata
 Cardiovascular division, kansai Rosai Hospital, 3-1-69 Inaba-sou, Amagasaki City, Hyogo Prefecture 660-8511, Japan

INITIAL AND LONG TERM OUTCOME OF A SELF-EXPANDABLE RADIUS® STENT

Masaki AWATA, Tomoki OHARA*, Shinsuke NANTO, Masaaki UEMATSU,
Takakazu MOROZUMI, Jun-ichi KOTANI, and Seiki NAGATA
Cardiovascular division Kansai Rosai Hospital
*Ohara cardiovascular clinic

Backgrounds: Stretching injury to the vessel wall due to stent implantation may cause in-stent restenosis. In addition, distal embolization of plaque debris and thrombus is often experienced immediately after the dilatation of positive remodeled and lipid rich plaque in the native coronary artery during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. We hypothesized self-expandable RADIUS® stent prevents the distal embolism as well as in-stent restenosis by reducing stress imposed on the vessel wall. Methods: Total 115 lesions in 111 patients (stable angina pectoris (SAP): n=70 lesions in 66 patients, acute coronary syndrome (ACS): n=45 lesions in 45 patients) who underwent RADIUS® stent implantation were examined. Sufficient pre and post balloon dilatation were performed with the goal of achieving less than 0% residual stenosis for stable angina pectoris. For ACS, following the thrombectomy, the RADIUS® stent implantation were performed with a post low pressure dilatation (≤ 6 atm). Initial and chronic results were evaluated in all cases. Final coronary TIMI flow grades (flow grades based on results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction trial) and peak CPK level were compared to 72 patients who were treated by a standard balloon-expandable stent implantation strategy. Intravascular ultrasound examination was performed in 31 patients with ACS. Results: RADIUS® stent could not pass through the four lesions (two in SAP and two in ACS) and one stent was implanted far distal to the lesion in ACS due to the stent delivery failure. There were no severe complications such as myocardial infarction, death, coronary artery bypass graft and acute reclosure in this study patients, except for one patient with ACS who had asymptomatic subacute thrombosis. Binary restenosis rate 6 months after stent implantation was 25.0% and target lesion revascularization (TLR) was 10.3% in SAP. On the other hand, binary restenosis rate was 39.5% and TLR, 34.9% in ACS. Regarding the angiographic % diameter stenosis (%DS) just after stent implantation, %DS<15% showed good chronic patency, whereas %DS \geq 15% showed 97.3% of restenosis rate after six months. Although final TIMI flow grade was similar, serum peak CPK level in ACS was significantly attenuated than the standard strategy (balloon expandable stent implantation after plain old balloon angioplasty) group ($3,994 \pm 268$ versus $5,581 \pm 5,265$ IU/l, $p=0.03$). Intravascular ultrasound findings suggested that symmetry index and expansion index were significantly lower in the restenosis group (n=14) than in the patent group (n=17): symmetry index: 0.60 ± 0.16 versus 0.75 ± 0.10 , $p<0.05$; expansion index: 0.54 ± 0.11 versus 0.68 ± 0.10 , $p<0.05$). Conclusions: Self-expandable RADIUS® stent implantation was a safe procedure. Although direct stenting of the self-expanding stent is useful for the lipid laden plaques, angiographic and intravascular ultrasound examinations suggested that <15% of % diameter stenosis, 0.75 of symmetry index and 0.68 of expansion index were required to maintain the chronic patency.
