

【背景】

冠動脈ステント術をはじめとする冠動脈インターベンション(PCI)は冠動脈疾患の確立した治療法であるが、かつて PCI の最大の弱点は再狭窄であった。再狭窄はバルーンやステントによる血管損傷後の過剰修復反応の結果生ずる内腔狭窄現象である。その本体は主として局所血管壁の損傷による急性炎症反応が引き金となり、血管平滑筋細胞の増殖、細胞外マトリックスの増生が惹起された結果起こる新生内膜肥厚である。

近年は薬剤溶出性ステント(DES)の開発により炎症反応および平滑筋細胞増殖といった一連の生体反応の抑制に成功し、再狭窄率は著しく低下した。しかしながら従来の金属性ステント(BMS)では認識されていなかった遅発性ステント血栓症や遅発性再狭窄などの遅発性有害事象の発症が DES 特有の新たな問題点として指摘されるようになった。

ステント後の傷害血管の修復過程で血管内皮の再生(再内皮化)が必須であるが、DES は急性期の炎症反応を抑えることにより平滑筋細胞増殖を抑え再狭窄を予防すると同時に再内皮化をも抑え、生理的血管修復を損なう可能性がある。DES 特有の遅発性有害事象はこうした血管修復不全に起因するものと考えられる。

一方 DES においても再狭窄はまれに生ずる。しかしステント術後の血管反応における DES・BMS 間の相違を考えた場合、再内皮化のメカニズムも両方で異なる可能性が考えられる。

【目的】

本研究では DES における再狭窄のメカニズムを解明する目的で、DES 留置後の再狭窄病変と BMS の再狭窄病変および新規冠動脈病変(de novo)との組織学的比較検討を行った。

【対象と方法】

本研究はすべての対象患者からインフォームドコンセントを取得した後に行った。DES または BMS 後再狭窄病変および新規動脈硬化病変に対する方向性粥腫切除術(directional coronary atherectomy: DCA)を 16 例(男性 13 例、63±10 歳)に行い病変組織 39 病変(DES:7 病変、BMS:17 病変、新規:15 病変)を得た。それらをパラフィン包埋した後、4 μm 厚で切片を作成し、CD45(T リンパ球)、CD68(マクロファージ)、 α -smooth muscle actin(平滑筋細胞)、von Willebrand Factor(内皮細胞)、P-selectin(活性化血小板)のそれぞれで免疫染色を行った。T リンパ球、マクロファージ、平滑筋の組織内集簇についてはソフトウェア(Winroof Ver5.8.1)を用いて染色陽性領域を関心領域で除することにより“area rate”を算出し定量的評価を行った。内皮細胞の組織表面への被覆、活性化血小板の組織表面への集簇については定性的に評価した。3 群間の連続変数は Bartlett's 検定で、離散変数は Fisher's 検定または χ^2 検定で評価を行った。P<0.05 を有意とした。

【結果】

患者および病変背景に各群で有意差は認められなかった。DES 後再狭窄病変では BMS 後再狭窄病変および新規動脈硬化病変に比べ T リンパ球およびマクロファージの強い組織内集簇を認め、内皮細胞の組織表面への被覆は希薄であった。組織内の平滑筋細胞増殖、

組織表面への活性化血小板集簇は DES 後再狭窄病変、BMS 後再狭窄病変、新規動脈硬化病変で同等であった。

【考察】

本研究において DES 後再狭窄病変は、BMS 後再狭窄病変に比べ、T リンパ球と、マクロファージのより強い集簇を認めた。加えて内皮細胞の細胞表面への被覆は DES 群でより希薄であった。これらの結果により、DES 後再狭窄病変においては再内皮化が障害され、より強い炎症反応が惹起されていることが示唆された。

DES の登場により再狭窄率が減少した一方で、再狭窄を超えた新たな問題が懸念されるようになった。動物実験モデルや剖検の病理学的所見からは DES 留置部位において傷害血管修復の遅延が報告されている。傷害血管修復の遅延は再内皮化障害によって特徴づけられる。血管傷害部位には骨髄より血管内皮前駆細胞および血管平滑筋前駆細胞が動員され、それぞれ血管内皮細胞、血管平滑筋細胞に分化する。前者により再内皮化が起こり、後者とともに新生内膜を形成し、それがステント金属表面を被覆することで生理的血管修復が成立するが、再狭窄は過剰修復による過度の新生内膜増殖反応である。DES はこれらのプロセスを過度に抑えてしまい、新生内膜増殖のみならず、再内皮化をも抑制し生理的血管修復を損なってしまう。本研究の結果もこれら一連の DES 後の血管反応とよく合致する。

ステント留置に伴う血管損傷は急性期に局所炎症反応を惹起する。BMS 留置後の場合この炎症反応は 48 時間後ピークに達し、その後徐々に弱まり 7 日後には終結する。DES はこの急性期の炎症反応を強力に抑制するが、そのことにより創傷治癒反応を遅らせることは、遠隔期に炎症反応の再燃やその後の遷延をもたらす。本研究において DES 切片が BMS 切片に比べより強力な炎症反応を示したこともまたそれを支持するものであった。また薬剤そのものに加え、薬剤塗布のためにステント表面にコーティングされている不溶性ポリマーへの炎症反応の関与も示唆されている。DES 後の再狭窄機序におけるポリマーの関与は今後の課題である。

傷害血管修復の遅延は長期間の血小板の活性化をももたらすが、本研究では DES 後再狭窄病変と BMS 後再狭窄病変とで組織表面への活性化血小板集簇に有意差は認められなかった。DES 群の患者は二剤抗血小板療法が厳格に行われていたのに対し、BMS 群では抗血小板剤が単剤だったことがひとつの原因として考えられた。

【結論】

本研究の結果により、DES における再狭窄のメカニズムは再内皮化障害に起因する傷害血管修復過程の遅延や、遠隔期に再燃・遷延化する炎症反応など BMS のそれとは根本的に異なることが示唆された。DES 留置後は晩期ステント血栓症や晩期ステント再狭窄といった遅発性合併症が懸念されるため、長期間の二剤抗血小板療法や追跡調査を慎重に行わなければならないと考えられた。