

## 【背景】

薬剤溶出ステント(**drug-eluting stent: DES**)の搭載薬剤は、細胞分裂抑制作用と抗炎症作用を有する。これにより、血管平滑筋細胞の増殖による新生内膜肥厚を強力に抑制し、再狭窄を予防する。内膜肥厚はステントによる血管傷害に対する過剰修復反応として生じ、再狭窄に至る。DES はベアメタルステント(**bare metal stent: BMS**)に比較して再狭窄率を減少させたが、すべての患者に利益をもたらしたわけではない。ステントストラットを完全に被覆する適切な新生内膜形成は生理的血管修復に必須であるが、DES は再内皮化を抑制するため、新生内膜被覆が欠落することがある。そのため血管傷害に対する治癒過程が遅れ、溶出薬剤による抗炎症効果が消失した後に、局所での炎症が再燃し、脆弱なプラークを伴った新生アテローム性動脈硬化(**neoatherosclerosis**)を形成する。これらは遅発性または超遅発性ステント血栓症を惹起しうる。ステントによる血管傷害の理想的な修復は炎症性の動脈硬化を予防し、ステントストラットが新生内膜により完全に被覆される事である。よって、ステントの性能とは、機械的拡張能力とストラットの新生内膜被覆能力、**neoatherosclerosis** を予防する能力といえる。

## 【目的】

ゾタロリムス溶出ステント(**zotarolimus-eluting stent: ZES**)とエベロリムス溶出ステント(**everolimus-eluting stent: EES**)、BMS における機械的な拡張能と新生内膜被覆、**neoatherosclerosis** の抑制について、光干渉断層(**optical coherence tomography: OCT**)と血管内視鏡を用いて比較した。

## 【対象と方法】

研究プロトコールは当院の施設内倫理委員会の承認を得た。各々の患者から研究への参加前に書面によるインフォームド・コンセントを取得した。

適応基準は新規発症の 70%以上の狭窄を伴う冠動脈病変を有する安定もしくは不安定狭心症患者で、参照血管径 2.5-4mm の病変である。除外基準は急性冠症候群、左冠動脈主幹部病変、低左心機能(駆出率 30%以下)、薬剤や金属、造影剤への不耐性、腎機能障害(クレアチニン 2mg/dl 以上)、余命 1 年以内もしくは悪性新生物の存在である。27 例の患者に 36 ステントが留置され、内訳は ZES11 病変、EES13 病変、BMS12 病変であった。ステント留置 10 ヶ月後に追跡冠動脈造影検査を行い、全病変に OCT を実施、22 病変(ZES9 病変、EES7 病変、BMS6 病変)に血管内視鏡を実施した。冠動脈病変に対して定量的な冠動脈造影の評価(**quantitative coronary angiography: QCA**)を行い、病変長、参照血管径、最小血管径、初期獲得径、晩期損失径を測定した。OCT ではステント留置部を 0.5mm 間隔に①新生内膜面積の測定、②ステントストラットの非被覆率の算出、③壁在血栓の有無を評価した。血管内視鏡による分析は①新生内膜被覆グレードと②黄色調グレードを 4 段階に分け評価(グレード 0-3)し、さらに③壁在血栓の有無も評価した。

3 群間の比較は正規分布の連続変数に対して一元配置分散分析法 (ANOVA) の後に **post hoc Fisher's PLSD** を行った。正規分布ではない変数に、**Kruskal-Wallis test** を行った。カテゴリー変数に対して  $\chi^2$  検定を行った。P 値 < 0.05 を統計的に有意であるとした。

## 【結果】

ZES 群、EES 群、BMS 群の 3 群間の患者背景は、年齢、性別、冠危険因子、糖・脂質代謝、腎機能、内服薬等に有意差は認めなかった。

病変形態、QCA における病変長、参照血管径は 3 群間に統計的有意差は認めなかった。ステント留置の前後、追跡冠動脈造影検査における最小血管径や狭窄率も 3 群間で同等であった。初期獲得径は 3 群にて有意差を認めなかったが、晩期損失は ZES 群で EES 群と比べ大 ( $P<0.05$ )、BMS 群と比べ小 ( $P<0.001$ ) であった。

OCT における新生内膜面積は、ZES 群では EES 群と比べ大 ( $P<0.01$ )、BMS 群と比べて小 ( $P<0.05$ ) であった。ステントの非被覆率は、ZES 群では EES 群と比べ小 ( $P<0.01$ ) であったが、BMS 群とは同等であった。壁在血栓は EES 群で 5 病変 (35.7%) に認めた。

血管内視鏡では新生内膜被覆グレードは ZES 群では EES 群に比べて高い ( $P<0.05$ ) が、BMS 群とは同等であった。黄色調グレードは ZES 群で EES 群に比べて低い ( $P<0.01$ ) が、BMS 群とは同等であった。壁在血栓は EES 群の 3 病変 (33.3%) に認めた。

#### 【考察】

本研究の主要な結果は、以下の 3 点である。①QCA による晩期損失や OCT での新生内膜面積は、ZES 群では EES 群に比べて大だが、BMS 群より小であった。②OCT や血管内視鏡による新生内膜の評価では ZES 群では EES 群よりもステントストラットの被覆は良好であり、BMS 群と同等であった。③血管内視鏡にて評価された黄色調グレードは、ZES 群では EES 群より低く、BMS 群と同等であった。

OCT や血管内視鏡の観察にて EES 群のみに壁在血栓を認めたが、ZES 群や BMS 群では認めなかった。既存の研究では、ステント血栓症の発症率は EES 留置例にて時間依存性に増加しているのに対し、ZES 留置例ではその傾向は認めないことから ZES は EES に比べて、血管傷害に対する治癒反応が優れていると思われる。

追跡冠動脈造影時に測定した最小血管径や OCT にて測定した内腔面積も 3 群で有意差を認めなかった。これは、ZES 群は EES 群と同程度の拡張能を有している事を示している。それゆえ、ZES 群の晩期損失は EES 群に比較して大きい、これはむしろ ZES 群で適切な新生内膜の形成が行われている事を示唆している。実際に、本研究では OCT と血管内視鏡の両検査にて、ZES 群は EES 群に比べ優れた新生内膜被覆を認めた。

血管内視鏡で ZES 群の黄色調グレードが、BMS 群と同等であったが、EES 群のそれより低かったことから、ZES は neoatherosclerosis の予防と言う点で EES より優れている可能性がある。しかしながら EES 群の黄色調グレードは neoatherosclerosis そのものではなく、未発達な新生内膜のためにその下にあるアテローム性動脈硬化の色を反映しているだけかもしれない。いずれにせよ ZES はステント性能の点で EES より優れていると考えられた。これには薬物毒性、薬物動態、ポリマー、ステントデザイン等が関連している可能性があると思われる。

#### 【結論】

ZES は、機械的な拡張能力、ステントストラットを被覆する適切な新生内膜形成、neoatherosclerosis の予防において、EES より優れていると考えられた。