

2. 薬剤溶出性ステント(DES)留置後の冠  
 攣縮性狭心症~From bench to bedside~  
 圓谷 隆治氏 (東北大学大学院医学  
 系研究科循環器内科学)

●第1世代DES  
 留置後の冠攣縮

1. 基礎的検討

DESはベアメタル  
 ステント(BMS)  
 に比し、遅発性ステ  
 ント血栓症や冠攣



縮による死亡例が報告されるようになり、その原因としてDESによる冠動脈機能障害が注目されている。圓谷氏は、家畜ブタにバクリタキセル溶出性ステント(PES)と従来のBMSを留置し、4週間後に定量的冠動脈造影による血管反応性の検討を行ったところ、セロトニン負荷によりステント両端の内腔はPES留置部がBMS留置部に比して有意な収縮反応を示し、また、この収縮反応は選択的Rhoキナーゼ阻害薬であるファスジル前投与により抑制が認められた。L-NMMA前投与後ブラジキニン負荷、ニトログリセリンによる冠動脈最大拡張では、PES留置部とBMS留置部で差を認めなかった。この実験からは、Rhoキナーゼ活性による血管平滑筋の過収縮がDES留置後の冠攣縮の機序であると考えられた。組織学的検討では、PES留置部では、BMS留置部に比して、微小血栓

形成、炎症性細胞浸潤の有意な亢進が認められた。さらに、Rhoキナーゼの発現・活性についての検討では、PES留置部では、BMS留置部に比して有意な亢進が認められた。

同様の結果は、シロリムス溶出性ステント(SES)留置モデルを用いた実験においても得られたという(J Am Coll Cardiol 54(24): 2321-9, 2009)。

2. 臨床における検討

圓谷氏らは、左冠動脈新規病変にステント留置術を施行された安定冠動脈疾患患者25例を対象に、6~10カ月後の慢性期確認冠動脈造影時のACh負荷に対する血管反応をみたところ、DES留置近傍、特に遠位部で強い収縮反応を認め、この収縮反応はファスジルの前投与によって抑制された。さらに、ACh負荷による収縮の程度とファスジルで収縮が抑制された程度をみると、収縮が強い程ファスジルによる抑制の程度が強く、Rhoキナーゼの強い関与を裏付ける結果であった。遠位部の内膜をOCTで評価したところ、BMS群とDES群で差は認められなかった。このことからRhoキナーゼ活性による血管平滑筋の過収縮により、DES留置部の冠攣縮が起こることが臨床でも確認された(Circ J 76(11): 2552-60, 2012)。

●第2世代以降のDESにおける冠攣縮

圓谷氏らは、ミニブタの左冠動脈に、SESと生体分解型ポリマーを用いたバイオリムス溶出性ステント(BES)を留置し、定量的冠動脈造影による血管反応性の検討を、1カ月後と6カ月後で行い、さらに組織学的検討を行った。

ステント留置1カ月後の血管反応は、SES留置部では過収縮が認められたが、BES留置部ではその反応の有意な減弱が認められた。さらに、1カ月後と6カ月後の比較では、SES留置部ではBES留置部に比して、依然として有意な過収縮が認められた。また、微小

血管形成、炎症反応は、BES留置部ではSES留置部に比して有意な改善を認めた。

これらのことから、第3世代DESの血管反応改善効果を確認できた。一方、第1世代のDESでは、慢性期でも血管反応の異常が生じ得る。そこで、DES留置後の冠攣縮に対する薬物治療が重要となると強調した。

●DES留置後の冠攣縮に対する薬物治療

圓谷氏らは、冠攣縮に対する第一選択薬であるカルシウム拮抗薬(ニフェジピン)を用いて、ステント留置部の冠攣縮を予防できるかについて検討を行った。

家畜ブタにニフェジピン投与開始3日後、左冠動脈にPESあるいはBMSを留置し、さらに4週間後に、ニフェジピンを検査24時間前より休薬して、冠動脈造影、血管運動性評価を行い、最後に、ステント留置部の組織学的評価および免疫染色によるRhoキナーゼ評価を行った。セロトニン投与後、コントロール群では血管の強い過収縮反応がステント留置部で認められたが、ニフェジピン投与群ではその改善が認められ、PES留置部とBMS留置部で差を認めなかった。組織学的検討では、ニフェジピン投与群ではコントロール群に比して炎症反応および微小血栓反応の有意な改善を認めた。さらに、ニフェジピン投与群ではコントロール群に比してステント留置血管でのRhoキナーゼ発現・活性の有意な抑制が認められた。DES留置後の血管反応に対するニフェジピンの効果として、炎症反応と微小血栓形成を抑制し、Rhoキナーゼ発現・活性を抑制することが考えられる(Eur Heart J 33(6): 791-9, 2012)。

圓谷氏らは、本実験を元に、DES留置例に対するニフェジピンの冠動脈保護効果に関する臨床研究NOVEL studyを現在行っている。

※ライフ・サイエンス社より

掲載許可取得済み