

冠動脈インターベンション後再狭窄の機序と治療に関する実験的検討

鈴木 洋* 磯 良崇* 柴田 正行* 萬屋 穰*
中谷 雅貴* 片桐 敬* 清水 信行** 嶽山 陽一**

要 旨：冠動脈インターベンション後再狭窄の機序は、バルーン形成術後では新生内膜増殖と収縮性リモデリングが、ステント植え込み後では新生内膜増殖とストラットによる炎症がその主な機序である。

再狭窄予防にさまざまな薬剤が試みられている中で、血管収縮に関与するRho-kinaseの特異的阻害薬であるY-27632が、バルーン形成術後の収縮性リモデリングと新生内膜増殖両者の抑制により、再狭窄予防に有効な可能性がある。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 191-194)

Key words: Coronary intervention, POBA, Stent, Restenosis, Rho kinase

はじめに

最近の冠動脈インターベンションの発達は目覚ましく、以前は唯一の治療デバイスであったバルーン形成術(POBA; plain old balloon angioplasty)に加えて、ステント、方向性粥腫切除術、ロータブレード等が開発され、以前30~40%前後であったPOBAによる再狭窄率^{1,2)}を、最近の新しいタイプのステントでは20%前後^{3,4)}にまで低下させることが可能となってきた。

ステントによる再狭窄率の改善は、POBAとのそのメカニズムの違いによりもたらされていると考えられている。POBA後の再狭窄機序の一つは、POBAの物理的傷害により血管平滑筋細胞が内膜へ遊走し新生内膜を形成することであり、他の機序として、血管壁構成細胞が治癒する過程で起こる収縮性リモデリングが考えられている。動物実験モデル^{5,6)}や臨床研究⁷⁾から、最近では新生内膜増殖より収縮性リモデリングの方が重要であることが報告されている。一方、ステント再狭窄に関しては、新生内膜増殖が主因で収縮性リモデリングの関与は少ないことが動物実験⁶⁾や臨床研究^{8~10)}から報告されており、両者間での再狭窄機序の違いが指摘されている。また、ステントによる炎症反応も問題になっており、ステント植え込み後の方が、炎症が長

期に持続することが報告されている¹¹⁾。ブタ冠動脈ステント植え込みモデル¹²⁾で、炎症の広がりや程度が新生内膜肥厚や面積と相関し炎症が再狭窄に密接に関係することが報告されている。

最近薬剤溶出性ステントが開発され、再狭窄率のさらなる低下が現実のものとなりつつある¹³⁾。しかし、ステント内再狭窄には有効なデータが得られておらず、薬剤溶出性ステントをもってしても再狭窄がすべて解決されるとは現段階では考えにくい。また、ステントによるアレルギー反応の問題等も考慮し、ステントを用いることなくPOBAのみで再狭窄をいかに低率に抑制することが可能かということも重要であり、POBA後の薬剤局所投与も有望な治療法として注目されている。

1. POBA, ステントにおける再狭窄機序の差違

われわれ¹⁴⁾は、ブタ冠動脈にバルーン傷害を加えた群(POBA群)と、バルーン傷害2週間後にPalmaz-Schatz stentを植え込んだ群(ステント群)を作成し、経時的な組織学的観察を行った。**Fig. 1a**は血管面積の経時的変化を示しているが、ステント群では血管面積はほぼ一定であるのに対して、POBA群では、1週後にすでに血管面積はコントロール血管の75%程度となり、収縮性リモデリングの存在が示された。**Fig. 1b**は、内腔面積

*昭和大学医学部第三内科

**昭和大学藤が丘病院内科循環器

2003年3月18日受理

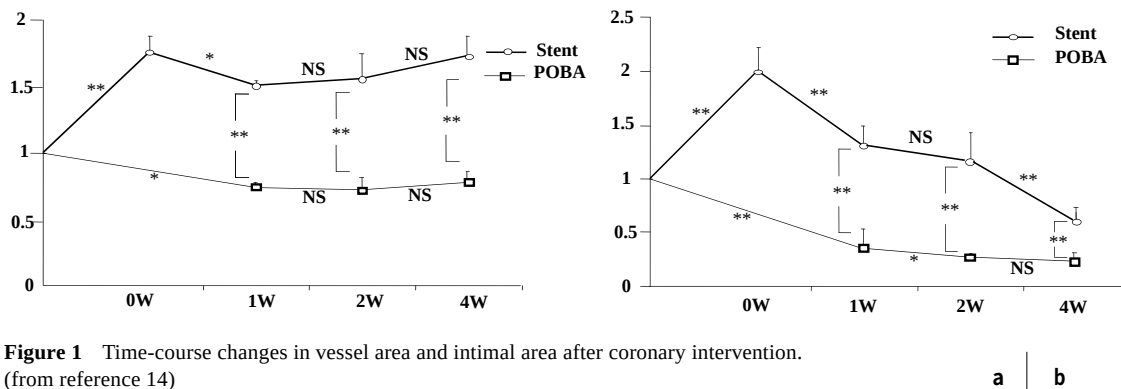


Figure 1 Time-course changes in vessel area and intimal area after coronary intervention. (from reference 14)

a: vessel area

b: intimal area

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.001$, POBA: plane old balloon angioplasty

の経時的变化を示しているが、ステント群では、1 週後から 4 週後にかけて内腔面積は減少し続け、Fig. 1a に示す血管面積が変わらないことより、4 週後でも新生内膜増殖は定常状態に達していないことがわかる。一方、POBA群では、2 週後より内腔面積はほぼ一定となり、新生内膜増殖は 2 週でほぼ定常状態に達していると考えられ、その再狭窄様式の違いとともに新生内膜の増殖時期の違いも示唆された。

一方、チューブステントの欠点であるステントデリバリーの悪さや、ステントジェル等の問題を解決するために開発されたコイルステントは、再狭窄率が POBA と同等あるいは高くなり、現在では使用されなくなっているが、チューブとコイルステントの中間型である GFX stent (Medtronic) は、s670 stent (Medtronic) へと発展し、現在日本で使用頻度の高いステントの一つである。

そこでわれわれ¹⁵⁾は、チューブステントとコイルステントにおける再狭窄機序の違いについて検討した。ブタ冠動脈にバルーン傷害を加え、その 2 週後に各種チューブ、コイルステントを傷害部位に植え込み、ステント植え込み 4 週後にその再狭窄形態を組織学的に評価した。チューブステントでは、内腔狭窄率は平均 39.5%なのに対して、コイルステントは 53.5%と狭小化していた。しかし、Fig. 2 に示すように、内膜面積には両ステント群で差を認めず、内腔狭窄率の差は、血管面積の差すなわち収縮性リモデリングの影響と考えられた。このように、コイルステントでは POBA と同様に収縮性リモデリングが発生し、それが臨床的な再狭

窄率の高さを反映したと考えられた。

2. ステントと炎症

われわれのブタ冠動脈狭窄モデル実験¹⁴⁾では、POBA 施行後 4 週では炎症細胞浸潤はほとんど認められず、血管平滑筋細胞もほとんどが収縮型に再変換しており、proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 陽性反応もわずかであった。しかし、ステント植え込み後では、特にステントストラット周囲を中心に、マクロファージを中心とした炎症細胞浸潤が認められ、電顕的に血管平滑筋細胞もいまだに増殖型を呈している細胞が多数認められ、PCNA 陽性反応も認められた。また、炎症マーカーの一つである、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) の発現を免疫組織学的に検討したところ¹⁶⁾、POBA 群では 4 週後には、2 週後に比べて ICAM-1、VCAM-1 の新生内膜における発現は低下していたのに対して、ステント群では、ICAM-1、VCAM-1 ともに 4 週後にも 2 週後と同様の強い発現が新生内膜において見られ、炎症反応の持続が示唆された。

3. Rho-kinase 阻害薬による再狭窄抑制への試み

これまで、血管収縮に重要なことが知られていた Rho-kinase が、新生内膜増殖と収縮性リモデリング両方にかかわる protein kinase であることが最近報告され、その抑制が再狭窄予防に有効であることが、小動物を用いた実験^{17, 18)}で報告された。そこでブタ冠動脈狭窄モ

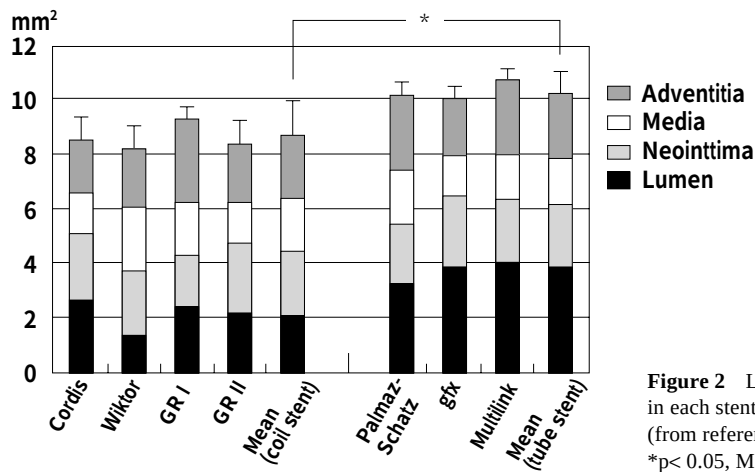


Figure 2 Luminal, intimal, medial, and adventitial area in each stent.

(from reference 15)

* $p < 0.05$, Mean (coil stent) vs. Mean (tube stent)

デルを用いて、Rho-kinaseの特異的阻害薬(Y-27632)の局所投与による、バルーン形成術後再狭窄抑制効果を検討した¹⁹⁾。ブタ冠動脈バルーン傷害後に、Y-27632を薬剤局所投与用カテーテルを用いて投与した。投与直前と屠殺前に施行した定量的血管内超音波では、% stenosis, late lumen lossはY-27632投与群で有意に小さかった。また、plaque areaはY-27632投与群で有意に小さく、remodeling indexは有意に大きく、Y-27632が新生内膜増殖抑制と収縮性リモデリング抑制両方に有効であることを示唆していた。組織学的形態計測でも、Y-27632投与群で内膜/中膜比、外膜/血管比ともに有意に小さく血管内超音波による結果と一致していた。

よって、Rho-kinase阻害薬の局所投与は、POBA後の収縮性リモデリングと新生内膜増殖の両方の抑制により、ステントを用いることなく再狭窄を予防できる可能性があると考えられた。

4. 結 語

冠動脈インターベンション後再狭窄は、使用deviceによりその様式もさまざまであることが明らかとなっている。これらの病態には、血管内皮細胞の再生、血管平滑筋細胞の増殖・遊走やこれらの細胞から産生・放出されるさまざまなサイトカインや成長因子が複雑にからみあっている。その機序の正確な解明が、new deviceの開発、薬剤の開発や遺伝子治療等に直結し、再狭窄抑制ひいては動脈硬化の抑制に非常に重要であると考えられる。

文 献

- 1) Serruys PW, Jeager P, Kiemeneij F, et al, for the BENESTENT Study Group: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1994, **331**: 489-495.
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al, for the Stent Restenosis Study Investigators: A randomised comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1994, **331**: 496-501.
- 3) Baim DS, Cutlip DE, Midei M, et al: Final results of a randomized trial comparing the MULTILINK stent with Palmaz-Schatz stent for narrowing in native coronary arteries. *Am J Cardiol*, 2001, **87**: 157-162.
- 4) Regar E, Serruys PW, Bode C: Angiographic findings of the multicenter randomized study with the sirolimus-eluting Bx Velocity balloon-expandable stent(RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation*, 2002, **106**: 1949-1956.
- 5) Post MJ, de Smet BJGL, van der Heim Y, et al: Arterial remodeling after balloon angioplasty or stenting in an atherosclerotic experiment model. *Circulation*, 1997, **96**: 996-1003.
- 6) de Smet BJGL, van der Zande J, van der Heim YJM, et al: The atherosclerotic Yucatan animal model to study the arterial response after balloon angioplasty: the natural history of remodeling. *Cardiovasc Res*, 1998, **39**: 224-232.
- 7) Mintz G, Popma JJ, Pichard AD, et al: Arterial remodeling after coronary angioplasty; a serial intravascular ultrasound

- study. *Circulation*, 1996, **94**: 35-43.
- 8) Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, et al: Mechanism of restenosis and redilatation within coronary stents: quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol*, 1993, **21**: 1166-1174.
 - 9) Painter JA, Mintz GS, Wong SC, et al: Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil. *Am J Cardiol*, 1995, **75**: 398-400.
 - 10) Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, et al: Chronic arterial responses to stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 1996, **28**: 1134-1139.
 - 11) Horvath C, Welt FG, Nedelman M, et al: Targeting CCR2 or CD 18 inhibits experimental in-stent restenosis in primates: inhibitory potential depends on type of injury and leukocytes targeted. *Circ Res*, 2002, **90**: 488-494.
 - 12) Kornowski R, Hong MK, Tio FO, et al: In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**: 224-230.
 - 13) Sousa JE, Costa MA, Sousa AG: Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation*, 2003, **107**: 381-383.
 - 14) Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M, et al: Mechanisms of restenosis after coronary intervention; difference between plane old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc Pathol*, 2003, **12**: 40-48.
 - 15) Yorozyu M, Suzuki H, Iso Y, et al: Comparison of the morphological changes of restenosis after the implantation of various types of stents in a swine model. *Coronary Artery Disease*, 2002, **13**: 305-312.
 - 16) Shimizu N, Takeyama Y, Suzuki H, et al: The Expression of Intracellular Adhesion Molecule-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Pig Coronary Arteries following Coronary Intervention. *Circulation J*, 2002, **66**: 415(supple).
 - 17) Sawada N, Itoh H, Ueyama K, et al: Inhibition of Rho-associated kinase Results in suppression of neointimal formation of balloon-injured arteries. *Circulation*, 2000, **101**: 2030-2033.
 - 18) Shibata R, Kai H, Seki Y, et al: Role of Rho-associated kinase in neointimal formation after vascular injury. *Circulation*, 2001, **103**: 284-289.
 - 19) Iso Y, Suzuki H, Sato T, et al: Local delivery of specific Rho-kinase inhibitor suppressed vascular remodeling after balloon angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation J*, 2002, **66**: 499(supple).

Mechanism and Treatment of Restenosis after Coronary Intervention in Experimental Model

Hiroshi Suzuki*, Yoshitaka Iso*, Masayuki Shibata*, Minoru Yorozyu*, Masaki Nakatani*,
Takashi Katagiri*, Nobuyuki Shimizu** and Youichi Takeyama**

*Third Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine

**Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, Showa University Fujigaoka Hospital

Key words: Coronary intervention, POBA, Stent, Restenosis, Rho kinase

Restenosis occurring after coronary intervention limits the long-term outcome of the procedure, despite the development of coronary stents. One of the proposed mechanisms of restenosis after plain old balloon angioplasty (POBA) is the inflammation and thrombus induced by physical injuries and the subsequent migration of the vascular smooth muscle cells into the intima to form proliferated neointima. The constrictive remodeling that occurs during the healing of vascular wall cells has also been identified as an important mechanism. On the other hand, in in-stent restenosis, the mechanism seems to be limited to the proliferation of a newly formed neointima. The effect of constrictive remodeling is thought to be far smaller than that in restenosis after POBA, resulting in the lower rate of restenosis. However, stents cause a more intense and prolonged inflammation, leading to long-lasting neointimal proliferation. Even with the development of drug-eluting stents, the efficacy against in-stent restenosis has not been defined. Local administration of drugs after coronary intervention may still be an effective therapy to reduce restenosis without stent implantation. We focused on Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, as a drug for local administration. (J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 191-194)