

ベアメタルステントと薬剤溶出性ステント留置後の 新生内膜被覆の差：血管内視鏡による検討

山本 真功

要 旨：経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)において従来広く使用されてきた通常の金属ステント、ベアメタルステント(bare metal stent: BMS)では留置後3～8カ月の期間に10～40%の確率でステント内再狭窄(in-stent restenosis: ISR)が発生し、PCIのアキレス腱となっていた。近年、本邦においても薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent: DES)が臨床の場で使用可能となった。その代表であるシロリムス溶出性ステント(sirolimus-eluting stent: SES)の再狭窄低減効果は数多くの大規模臨床試験で証明されている。SESはISRというPCIの弱点を克服しつつある反面、留置後にステント表面の新生内膜被覆遅延に起因した遅発性ステント血栓症の発症頻度がBMSに比べ高いという懸念がある。血管内視鏡は冠動脈内腔表面を直接観察することを可能にする唯一の手段で、ステントを被覆する新生内膜の状態、プラークの色調、ならびに血栓の評価を行うことができる。本稿ではDESの一つであるSES留置後6カ月の冠動脈内視鏡所見に基づいた“血管の変化”をBMSと比較し概説する。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 193-201)

Key words: angioscopy, stent, thrombus, neointima

序 言

経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)において従来広く使用されてきたベアメタルステント(bare metal stent: BMS)では、留置後3～8カ月の期間に10～40%の確率で起こるステント内再狭窄(in-stent restenosis: ISR)という弱点があった。ISRの主たる機序は冠動脈の中膜平滑筋細胞のステント内への遊走、増殖に起因する新生内膜の増殖と考えられている¹⁾。近年、本邦においても抗炎症作用と抗細胞増殖作用を併せ持つ免疫抑制薬シロリムスがステント表面のポリマーコーティングから緩徐に溶出するシロリムス溶出性ステント(sirolimus-eluting stent: SES)が使用可能となった。冠動脈造影や血管内超音波による解析では、BMSに比べて新生内膜の増殖抑制効果を有するSESの使用により慢性期のISRを低減するという報告がなされている²⁻⁸⁾。さらに留置後6カ月の時点でのSES内側の新生内膜抑制効果は4年にわたる長期の経過観察におい

ても継続し、遠隔期に生じるISRいわゆる“late catch up”現象を引き起こさないということも認識されている⁹⁾。SESはISRというPCIの弱点を克服しつつある一方で、SES留置後にはステント表面の新生内膜被覆が遅延し、その結果として生体にとって異物であるステントが冠動脈内腔に長期間露出することが原因と考えられる遅発性ステント血栓症の発症頻度がBMSに比べ高いという懸念もある^{10,11)}。血管内視鏡は血管内腔表面を直接観察することを可能にする唯一の手段で、ステントを被覆する新生内膜の状態、冠動脈プラークの色調、ならびに血栓等の評価を行うことができる¹¹⁻¹⁵⁾。したがって、血管内視鏡は遅発性ステント血栓症の発生機序を推測するうえで優れた冠動脈内画像診断法であると考えられる。本研究ではSESとBMSの内部を留置直後と6カ月後にそれぞれ血管内視鏡を用いて観察し、新生内膜による被覆や冠動脈内血栓を評価し比較検討を行った。

対象と方法

(1) 患者背景

2004年10月から2005年4月の期間に当施設で虚血性心疾患50例の新規冠動脈病変に対してSES留置を行った。急性または亜急性ステント血栓症を予防する目的で、あらかじめPCIの2日前からチクロピジン200mgとアスピリン100～200mgの前投与を行い、6カ月後まで全例内服継続を原則とした。したがって、発症48時間以内の急性心筋梗塞症例は本研究から除外した。症例の選択にあたりPCI再狭窄病変(n=7)に加え、血管内視鏡による観察が困難であると予想された症例、または血管内視鏡の施行による危険性が懸念された症例は除外した。内訳は左主幹部病変あるいは入口部病変(n=12)、著明な蛇行病変(n=4)、病変近位部に高度石灰化病変が存在する症例(n=4)、低左心機能症例(n=2)を除外した。最終的に21例をSES群とした。2000年10月から2001年5月の期間にBMSを留置し、血管内視鏡をSES群と同様の基準で施行した25例をBMS群とした。虚血性心疾患の臨床診断は以下のよう

(2) 冠動脈造影

定量的冠動脈造影法は一般的なedge detection法(使用機種：CMS, MEDIS, Nuenen, The Netherlands)により行った。ステント留置6カ月後の確認冠動脈造影はステント留置時と同じ角度で撮影した。対照血管径、最小血管径、狭窄度、病変長、ステント区域長を計測し、ステント留置部のacute gainならびにlate lossを算出した。責任冠動脈病変ならびにステント留置部の血栓像(陰影欠損、もやもや像、壁不整)の有無は定性的に評価した。ISRはステント留置6カ月後の確認冠動脈造影時における50%以上の狭窄度と定義した。

(3) 血管内視鏡所見の定義と解析

血管内視鏡は本邦でのみ保険適応下で使用されている冠動脈補助診断法である。血管内視鏡画像システムは内視鏡イメージカテーテル、光源(300W, ゼノン光)、イメージモニター、ビデオレコーダーなどの記録装置から構成される。内視鏡イメージカテーテルは冠動脈血流を遮断しないで観察を行う血流維持型とカテーテルシャフト遠位端にある閉塞バルーンで冠動脈血流を遮断して観察する血流遮断型に分類される。当施設では連続した冠動脈壁の全周性の観察が行える血流遮断型内視鏡カテーテル(ファイバテック社製、ベックムーバNEO®)を使用している。このカテーテルはシャフト径4.5Fr, ファイバー数3,000で、カテーテル先端にマイクロレンズを有している。モノレールタイプで0.014inchのPCI用のガイドワイヤーに沿ってカテーテル先端は約7cmの可動距離を有する。観察前に必ず白色のガーゼでホワイトバランスを行う。観察は専用シリンジを用いて閉塞バルーンを拡張し、加温したリソソル液をフラッシュポートから注入して視野内の血液を完全に排除した状態で行う。上記の方法でPCI直前、直後、6カ月後に血管内視鏡を行い、冠動脈責任病変ならびにステント留置部全体を観察した。血管内視鏡による観察部位の確認を可能にするため、冠動脈造影、透視画像上の血管内視鏡カテーテルの位置、ならびに観察中の血管内視鏡画像は同一画面上に表示し、後の解析のためデジタルビデオに記録した。

血管内視鏡所見により、冠動脈責任病変のプラークの色調(黄色度)、プラーク破綻の有無、血栓の有無をPCI前に評価した。プラークの色調は以前の報告と同様に半定量的に以下のように評価した。

黄色度 0度(白色)

1度(淡黄色)

2度(黄色)

3度(濃黄色)

プラーク破綻は、亀裂、フラップ、潰瘍などの表面が不整な複雑プラークと定義した。血栓は、乳酸化リソソル液によるフラッシュ後も残存する冠動脈壁表面の、あるいは内腔に突出する赤色や白色の構造物と定義した。PCI直後もステント留置部全域を観察し、同様の評価を行った。PCI6カ月後も同様にステント留置部のプラークの色調、血栓の有無を評価した。プラークの黄色度の低下度はPCI直後の黄色度からPCI6カ月後

Table 1 Patient characteristics

Patients	SES n = 21	BMS n = 25	p value
Age (yrs)	66 ± 7	62 ± 11	0.12
Gender (male)	19 (90%)	20 (87%)	0.71
Coronary risk factors			
Diabetes Mellitus	8 (38%)	6 (26%)	0.39
Hypertension	9 (43%)	12 (52%)	0.54
Hyperlipidemia	14 (%)	18 (78%)	0.39
Current smoking	8 (38%)	11 (48%)	0.52
Body mass index (kg/m ²)	24 ± 3	25 ± 4	0.36
Diagnosis of coronary artery disease			
SAP	16 (76%)	18 (78%)	0.87
ACS	5 (24%)	5 (22%)	
Prior myocardial infarction	9 (43%)	7 (30%)	0.39
Prior PCI	6 (29%)	5 (22%)	0.60
Prior bypass surgery	0 (0%)	0 (0%)	> 0.99
Multi-vessel disease	10 (48%)	10 (43%)	0.78
Medications			
ACE inhibitor or ARB	13 (62%)	12 (52%)	0.52
Beta-blocker	8 (38%)	12 (52%)	0.26
Calcium antagonist	5 (24%)	8 (35%)	0.43
Statin	17 (81%)	20 (87%)	0.59
Warfarin	1 (5%)	0 (0%)	0.48
Insulin	1 (5%)	1 (4%)	0.95
Oral hypoglycemic agents	6 (29%)	5 (22%)	0.60

Values are n (%) or the mean ± SD. SAP indicates stable angina pectoris; ACS: acute coronary syndrome, PCI: percutaneous coronary intervention, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin II receptor blocker

の黄色度を引いた値とした。加えて、新生内膜によるステント被覆の程度を半定量的に以下のように分類し評価した。

被覆度 0 度：被覆が欠如しステントストラットが完全に露出した状態

1 度：薄い新生内膜がストラットを被覆し、新生内膜を通してストラットが透見可能な状態

2 度：厚い新生内膜がストラットを被覆し、新生内膜を通してストラットが透見不可能な状態

ステントは近位端、体部、遠位端の 3 つの区域に分類した。ステントが重なって留置された症例ではその区域をオーバーラップ部とした。各区域による新生内膜

による被覆度を評価した。ステントストラットが大きな側枝の入口部に位置する場合は評価から除外した。また各区域における最低の被覆度をその区域の被覆度と定義した。

結 果

(1) 患者背景

SES 群では 33 本の SES が 21 病変に、BMS 群では 33 本の BMS が 28 病変に留置された。ステント留置 6 カ月後の時点で全ての患者がアスピリン 100~200mg とチクロピジン 200mg を内服継続しており、年齢、性別、糖尿病を含む、冠危険因子、虚血性心疾患の診断(安定狭心症、急性冠症候群)の比率、投与薬剤は両群間で有意差を認めなかった (Table 1)。

Table 2 Angiographic findings

Patients	SES n = 21	BMS n = 25	p value
Lesion location			
LAD	14(67%)	17 (68%)	0.92
LCx	5 (24%)	4 (16%)	0.51
RCA	2 (9%)	7 (28%)	0.12
Before PCI			
RVD (mm)	2.81 ± 0.24	3.14 ± 0.32	0.0003
MLD (mm)	0.58 ± 0.31	0.59 ± 0.18	0.008
%DS	69.8 ± 13.8	71.0 ± 10.1	0.013
Lesion length (mm)	22.9 ± 10.8	13.0 ± 4.95	0.0002
Filling defects, haziness, or wall irregularity	4 (19%)	5 (20%)	0.94
Immediately after PCI			
MLD (mm)	2.64 ± 0.23	2.95 ± 0.25	0.00008
%DS	11.7 ± 2.97	12.8 ± 4.46	0.34
Acute gain (mm)	2.06 ± 0.32	2.36 ± 0.27	0.0013
Filling defects, haziness, or wall irregularity	2 (10%)	1 (4%)	0.45
Six-month follow-up			
MLD (mm)	2.55 ± 0.33	2.45 ± 0.65	0.53
%DS	14.0 ± 6.31	30.1 ± 15.1	0.00004
Late loss (mm)	0.09 ± 0.25	0.50 ± 0.57	0.0038
ISR	1 (5%)	6 (24%)	0.07
Filling defects, haziness, or wall irregularity	0 (0%)	0 (0%)	> 0.99

Values are n (%) or the mean ± SD. LAD indicates the left anterior descending artery; LCx: left circumflex artery, RCA: right coronary artery, PCI: percutaneous coronary intervention, RVD: reference vessel diameter, MLD: minimal lumen diameter, %DS: percent diameter stenosis. ISR: in-stent restenosis

(2) 冠動脈造影所見

冠動脈責任病変の局在に両群間で差を認めなかった。定量的冠動脈造影法におけるPCI直前の対照血管径はSES群に比べBMS群で大きく、病変長はBMS群に比べSES群で長い傾向にあった。定性評価における陰影欠損、もやもや像、壁不整の頻度は両群間で差を認めなかった。PCI直後の最小血管径とacute gainはBMS群ではSES群に比べ大きかった。PCI 6 カ月の確認冠動脈造影では狭窄度とlate lossはSES群でBMS群に比べ小さかった。ステント留置部の血栓像(陰影欠損、もやもや像、壁不整)は両群とも認められなかった。ISRの頻度はSES群でBMS群に比べ低率であったが統計的有意差を認めなかった(**Table 2**)。

(3) 血管内視鏡所見

PCI直前の責任冠動脈病変のプラークの黄色度、プラーク破綻の頻度は両群間に差を認めなかった。血栓はSES群 7 例(急性冠症候群 5 例, 安定狭心症 2 例), BMS群 7 例(急性冠症候群 5 例, 安定狭心症 2 例)に認めたが、血栓の頻度は両群間に差がなかった。PCI 6 カ月後における責任冠動脈病変のプラークの黄色度は、BMS群に比べSES群で高値であった。血栓に関して、SES群では 7 例中 6 例においてPCI 後 6 カ月にも観察され、1 例に新たな血栓の出現を認めた。結果的にSES群ではPCI後 6 カ月で 7 例に血栓を認めた。BMS群では 7 例中 2 例のみがPCI後 6 カ月に観察された(**Table 3**)。責任冠動脈病変の黄色度の低下度は、BMS群ではSES群に比べ高値であった(BMS群 1.3 ± 0.7 対SES群 0.3

Table 3 Angioscopic findings at baseline and follow-up

Patients	SES n = 21	BMS n = 25	p value
Baseline			
Plaque rupture (before PCI)	4 (19%)	5 (20%)	0.94
Yellow grade of the culprit plaque	1.4 ± 0.6	1.6 ± 0.9	0.39
Thrombus	7 (33%)	7 (28%)	0.82
Six-month follow-up			
Yellow grade of the culprit plaque	1.1 ± 0.5	0.5 ± 0.6	0.0007
Thrombus	7 (33%)	2 (8%)	0.049

Values are n (%) or the mean ± SD. PCI indicates percutaneous coronary intervention.

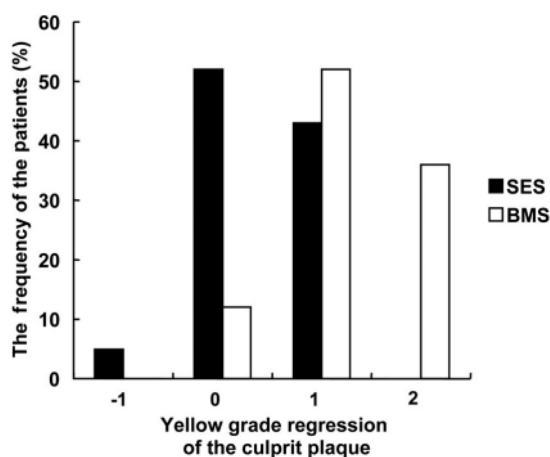


Figure 1 Relationship between yellow-grade regression of the culprit plaque and the frequency of patients. In the SES group, yellow-grade regression of -1, 0, 1, and 2 accounted for 5, 52, 43, and 0% of the patients, respectively. In the BMS group, that of -1, 0, 1, and 2 accounted for 0, 12, 52, and 36% of the patients, respectively.

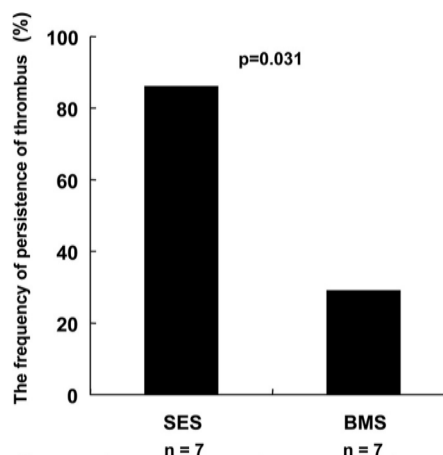


Figure 2 A comparison of the frequency of persistence of thrombus between the SES and BMS. The frequency of persistence of thrombus was significantly higher in the SES than in the BMS (86 vs. 29%, respectively).

± 0.6 : **Fig. 1**)。血栓の消失頻度はBMS群でSES群に比べ高率であった(BMS群71%対SES群14% : **Fig. 2**)。

Fig. 3 には、SESならびにBMS留置直後、6カ月後の冠動脈造影と血管内視鏡所見を**Fig. 3**に示す。SES群におけるステントの本数は1本が11例、2本が8例、3本が2例に留置された。BMS群のステントの本数は1本が23例、2本が5例に留置された。複数のステント留置例ではステントはすべて隙間なく重なって留置された。PCI後6カ月においてSES群ではステント端21区域、ステント体部33区域、オーバーラップ部12区域の新生内膜によるステント被覆度を評価した。同様に

BMS群ではステント端28区域、ステント体部33区域、オーバーラップ部5区域を評価した。被覆度が0(完全露出)と評価された区域はSES群で41%、BMS群で6%存在した。全体のステント被覆度はSES群ではBMS群に比べ低値であった(SES群 1.1 ± 0.7 対BMS群 1.9 ± 0.4)。SES群の区域別のステント被覆度は、ステント端 1.4 ± 0.7 、体部 1.0 ± 0.5 、オーバーラップ部 0.6 ± 0.7 であった。特にオーバーラップ部においてステント被覆度が低かった。BMS群のステント被覆度はステント端 1.9 ± 0.2 、体部 1.8 ± 0.5 、オーバーラップ部 1.8 ± 0.5 で、区域によるステント被覆度に差を認めなかった。区域

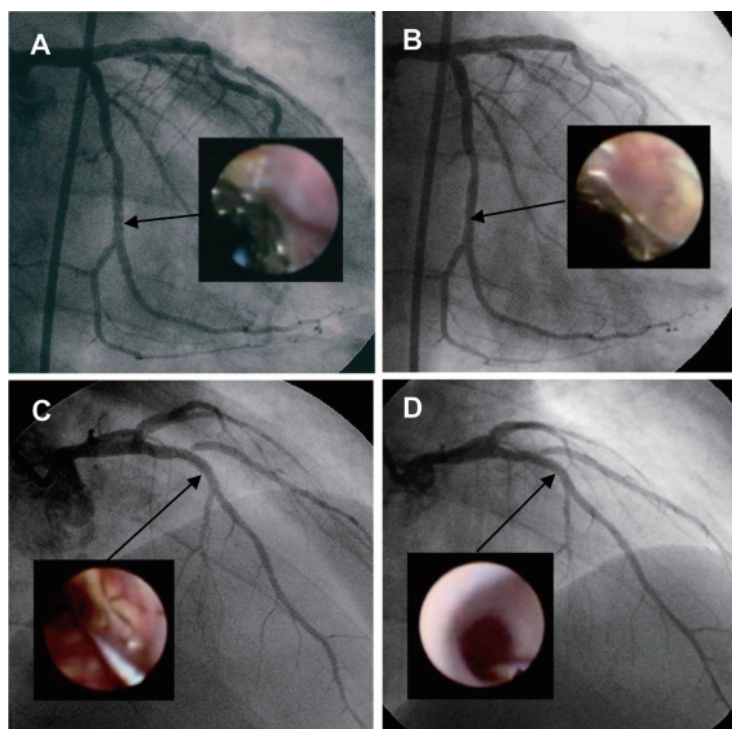


Figure 3 Two cases showing the angiographic and angioscopic findings after stent implantation in thrombotic lesions.

A: Immediately after SES implantation in the left circumflex artery in a patient with ACS. A pinkish mural thrombus was clearly found (between 0 and 5 o'clock) beside the plaque of yellow grade 3 (at 11 o'clock).

B: A follow-up exam at 6 months in the case shown in (A). ISR was not seen on the angiogram. Residual thrombus was recognized (between 0 and 2 o'clock). Parts of the struts were absent in the neointimal coverage (stent coverage, grade 0), and thin neointimal proliferation on the plaque of yellow grade 2 (between 2 and 4 o'clock) was found. The yellow grade regression was 1 in this case.

C: Immediately after BMS implantation in the left anterior descending artery in a patient with ACS. A pinkish mural thrombus was found (between 0 and 8 o'clock) beside the plaque of yellow grade 2 (between 0 and 3 o'clock).

D: A follow-up exam at 6 months in the case shown in (C). ISR was not seen on the angiogram. There was no residual thrombus. The struts were completely covered by neointima (stent coverage: grade 2; yellow: grade 0). The yellow grade regression was 2 in this case.

別のSES群とBMS群のステント被覆度の比較では、ステント端、体部、オーバーラップ部の全ての区域でSES群はBMS群に比べ有意に低値であった(Fig. 4)。

考 察

基礎的な実験や血管内超音波を用いた臨床研究により、SES留置後の新生内膜増殖抑制効果は既に証明されている。血管内超音波による冠動脈内血栓の感度は低く、SES留置後の血栓の変化を検討した研究はない。血管内視鏡は冠動脈内を直接観察することで新生内膜によるステントの被覆のみでなく、他の冠動脈画像診断法では同定し得ない冠動脈内血栓にする詳細な情報を提供する。今回の血管内視鏡を用いたわれわれの研究は、ステント内の新生内膜被覆ならびに血栓消失の過程がBMSに比べてSESで遅延していることを証明した。

ラットの腸骨動脈を用いた実験モデルでは、SESはそのプラットフォームであるBMS、Bx-Velocityステントと比較して26.3%の新生内膜低減を認めた¹⁶⁾。本研究の結果もBMS群に比べSES群で定量的冠動脈造影法のlate

lossは小さく、ISRの頻度は低い傾向を示した。さらに血管内視鏡上の新生内膜による被覆度は、ステント全区域にわたりSES群でBMS群に比べ低値であった。この結果はSESの新生内膜増殖抑制効果を示すもので、従来の血管内超音波を用いた検討と一致する^{4, 5, 7, 8)}。PCI後6カ月の時点でのSES内部の新生内膜によるステント被覆は不完全で、かつその過程はBMSに比べ遅延していることが示された。また、SES群とBMS群の冠動脈責任病変の黄色度の低下度の差はステント内側に増殖する新生内膜の厚さが関係している可能性がある。定量的冠動脈造影法のlate lossや血管内視鏡上のステント被覆度が示すように、SESでは新生内膜の欠如または極めて薄い新生内膜によりステント外側のプラークの黄色度の低下度が少なく、一方BMSでは白色の厚い新生内膜がプラークを覆うことでより黄色度が低下することが推測された。

BMSではPCI後6カ月において、ステント区域に関係なくほぼ均一にかつ完全に新生内膜により被覆されていた。一方、SESの新生内膜による被覆度は、ステント端、体部、オーバーラップ部に差を認めた。さら

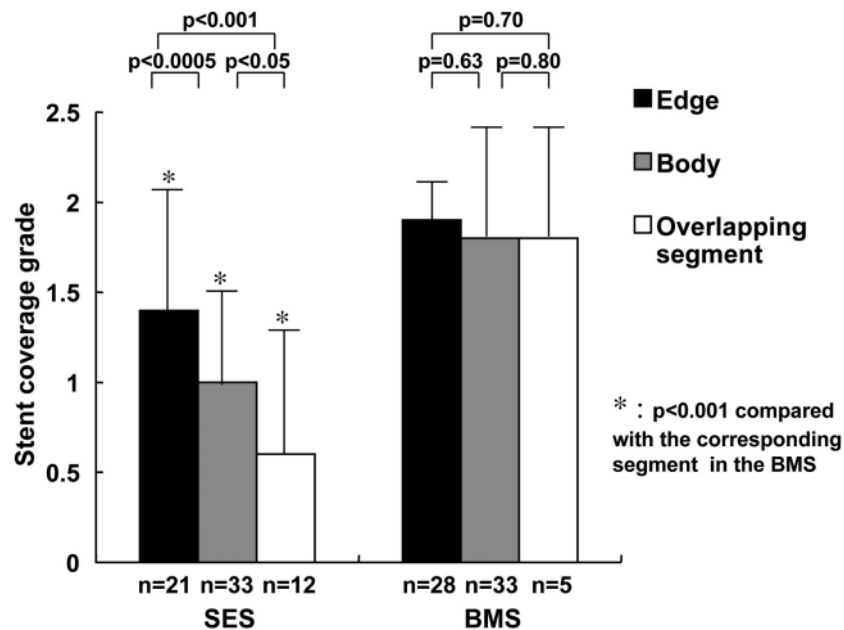


Figure 4 A comparison of the stent coverage grade in different stent segments between the SES and the BMS. The stent coverage grade in the SES was lower in the body than in the edge and in the overlapping segment than in the body. The coverage grade in the BMS did not differ between the edge, body, or the overlapping segment. This grade of the SES was lower than that of the BMS in every different segment.

にステント被覆度は体部に比べオーバーラップ部で有意に低かった。これらの結果は、内皮化遅延とフィブリンの沈着といった炎症所見が非オーバーラップ部よりオーバーラップ部でより顕著に認められたという病理組織学的報告と一致する¹⁶⁾。オーバーラップ部における内皮化の遅延と持続した炎症は、薬剤であるシロリムスや金属の量が多いこと、ステント表面をコーティングするポリマーに対する生体の過敏反応に起因すると推測されている¹⁶⁾。また、今回のSESの細分化した区域の41%において血管内視鏡所見上ステント被覆度0、すなわち新生内膜による被覆の完全欠如が観察されたが、血管内視鏡を用いた評価では炎症性細胞浸潤、フィブリン沈着、極めて薄い新生内膜、一層の内皮細胞層を同定することは不可能である¹⁷⁾。解像度の極めて高い光干渉断層法などの他の画像診断法の利用により、SES内側の構造物がより明らかに観察される可能性がある¹⁷⁾。

生体においてステント留置後の血栓消失に関する過程は不明な点も多い。今回の結果はSESではBMSに比べステント内血栓の消失の遅延を示した。原因として

シロリムスによる新生内膜被覆遅延によりステントストラットが露出し続け、血栓消失にも不利に作用する可能性が考えられる。また、体外の実験ではシロリムス自体がヒト大動脈内皮細胞の組織因子の発現を40%上昇させることが知られている¹⁸⁾。組織因子はプラークに含まれ、血栓形成に促進的に作用する因子である。SES留置後に溶出したシロリムスにより内皮上に発現した組織因子は血栓形成を助長し、血栓消失を抑制することも推測される。過去の血管内視鏡による長期間の検討では、BMSはステント留置6カ月後までには厚い新生内膜による被覆によりステントストラットが透見されなくなるものの、留置3年後には新生内膜が薄くかつ半透明に変化し、ステントストラットが透見されるようになるという現象が報告されている¹⁹⁾。新生内膜の変化や遅発性ステント血栓の病態を解明するためには、さらなる長期にわたる観察が必要である。新生内膜による被覆遅延は遅発性ステント血栓症の発症要因となり得ることは認識されている。本研究により2剤の抗血小板薬併用中にも関わらず、SES留置後6カ月経過してもステント内血栓が高率に残存し

ていることが明らかになった。遅発性ステント血栓症の予防の観点からは抗血小板薬の投与期間に関する血管内視鏡からの提言には限界があるが、ほぼ完全な新生内膜による被覆を確認することは、抗血小板薬をアスピリン単剤にするうえでの安全性を保證する指標となるかもしれない。

本研究の限界

本研究は小規模研究であり、発症から48時間以内の急性心筋梗塞症例を除外している。患者背景はSES群、BMS群で一致していたが、また前向き無作為試験ではないため、PCI前の対照血管径、ステント径はSES群に比べBMS群で大きく、病変長はBMS群に比べSES群で長かった。ISRに関してSES群はBMS群に比べ不利な条件下における比較であったが、定量的冠動脈造影法ならびに血管内視鏡所見上もSESの新生内膜増殖抑制効果が示された。

結 論

血管内視鏡を用いたSESとBMS留置6カ月後の比較により、SES内部の新生内膜被覆遅延と血栓消失過程の遷延化が示された。SES内側の新生内膜増殖や血栓の変化を明らかにするために、さらに長期間にわたる検討が必要である。

文 献

- 1) 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.
- 2) Marx SO, Marks AR: Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*, 2001, **104**: 852–855.
- 3) Suzuki T, Kopia G, Hayashi S et al: Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*, 2001, **104**: 1188–1193.
- 4) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al: Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2001, **103**: 192–195.
- 5) Rensing BJ, Vos J, Smits PC et al: Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ul-

- trasonic follow-up. *Eur Heart J*, 2001, **22**: 2125–2130.
- 6) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al; RAVEL Study Group: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 2002, **346**: 1773–1780.
- 7) Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K et al; RAVEL Study Group: Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAnomized study with the sirolimus-eluting VElocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation*, 2002, **106**: 798–803.
- 8) Degertekin M, Lemos PA, Lee CH et al: Intravascular ultrasound evaluation after sirolimus eluting stent implantation for de novo and in-stent restenosis lesions. *Eur Heart J*, 2004, **25**: 32–38.
- 9) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al: Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*, 2005, **111**: 2326–2329.
- 10) McFadden EP, Stabile E, Regar E et al: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004, **364**: 1519–1521.
- 11) Takano M, Mizuno K: Late coronary thrombosis in a sirolimus-eluting stent due to the lack of neointimal coverage. *Eur Heart J*, 2006, **27**: 1133.
- 12) Sakai S, Mizuno K, Yokoyama S et al: Morphologic changes in infarct-related plaque after coronary stent placement: a serial angioscopy study. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42**: 1558–1565.
- 13) Takano M, Mizuno K, Yokoyama S et al: Changes in coronary plaque color and morphology by lipid-lowering therapy with atorvastatin: serial evaluation by coronary angioscopy. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42**: 680–686.
- 14) Okamatsu K, Takano M, Sakai S et al: Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004, **109**: 465–470.
- 15) Takano M, Inami S, Ishibashi F et al: Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **45**: 652–658.
- 16) Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J et al: Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 2005, **112**: 270–278.
- 17) Takano M, Jang IK, Mizuno K: Neointimal proliferation around malapposed struts of a sirolimus-eluting stent: optical coherence tomography findings. *Eur Heart J*, 2006, **27**: 1763.

- 18) Steffel J, Latini RA, Akhmedov A et al: Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation*, 2005, **112**: 2002–2011.
- 19) Asakura M, Ueda Y, Nanto S et al: Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation*, 1998, **97**: 2003–2006.

Angioscopic Differences in Neointimal Coverage and in Persistence of Thrombus between Sirolimus-Eluting Stent and Bare Metal Stent after 6-Month Implantation

Masanori Yamamoto

Cardiovascular Center, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School, Chiba, Japan

Key words: angioscopy, stent, thrombus, neointima

Objectives: The neointimal coverage of stented segments at 6 months after implantation was compared between the sirolimus-eluting stent (SES) and bare metal stent (BMS) using angioscopy.

Background: SES tends to reduce the stent restenosis resulting from the inhibition of neointimal proliferation. However, the detailed changes of the structures inside the SES have not yet been reported.

Methods: Forty-six patients were treated with 33 SES and 33 BMS stents. Immediately after and 6 months after stenting, each of the stented segments, edge, body, and overlapping segment, were observed by angioscopy, and neointimal coverage over the stents was classified as 0: absent neointima, 1: visible struts through thin neointima, or 2: invisible struts.

Results: The neointimal coverage at 6 months' follow-up was lower in the SES than in the BMS (edge: 1.4 ± 0.7 vs. 1.9 ± 0.2 ; body: 1.0 ± 0.5 vs. 1.8 ± 0.5 , overlapping segment: 0.6 ± 0.7 vs. 1.8 ± 0.5 ; $p < 0.001$). The frequency of persistence of thrombus was significantly higher in the SESs than in the BMSs (86 vs 29%, respectively; $p = 0.031$).

Conclusions: The present study demonstrated delayed neointimal stent coverage and a slower process of thrombus disappearance in the SES than in the BMS. (J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 193–201)