

症例報告 (第11回若手奨励賞受賞論文)

シロリムス溶出ステント留置7年後に初めて造影剤ステント周囲滲み出し像を認めた一例

松本和久¹⁾, 高島啓²⁾, 山口浩司²⁾, 若槻哲三²⁾, 西條良仁²⁾, 高木恵理²⁾, 原知也²⁾, 斎藤友子²⁾, 小笠原梢²⁾, 坂東美佳²⁾, 坂東左知子²⁾, 松浦朋美²⁾, 伊勢孝之²⁾, 發知淳子²⁾, 木村恵理子²⁾, 飛梅威²⁾, 八木秀介²⁾, 岩瀬俊²⁾, 山田博胤²⁾, 添木武²⁾, 佐田政隆²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学
(平成26年6月23日受付) (平成26年7月1日受理)

薬剤溶出性ステント [drug-eluting stent (DES)] はステント内再狭窄を著明に減少させたが, 超遅発性ステント血栓症 [very late stent thrombosis (VLST)] のリスクが, 第一世代の DES で大きな問題となっている。

造影剤ステント周囲滲み出し像 [peri-stent contrast staining (PSS)] はステント外側へステント直径の20%以上の造影剤滲み出し像を認める現象である。遅発性のステント不完全圧着と遅発性ステント血栓症の予測因子といわれる。今回の症例はシロリムス溶出ステント留置7年後に初めて PSS を認め, 局所凝固能亢進を示唆する所見も認めたためステント血栓症の予防のため dual antiplatelet therapy を開始した。遠隔期に PSS が出現するケースも存在するため, 慢性期における冠動脈追跡造影が有用であると考えられる。

背景

薬剤溶出性ステント [drug-eluting stent (DES)] はステント内再狭窄を著明に減少させたが, 超遅発性ステント血栓症 [very late stent thrombosis (VLST)] のリスクが, 特に第一世代の DES で大きな問題となっている。VLST のリスクファクターとして, ステントの不完全圧着が指摘されており, bare metal stent (BMS) より DES

に多く, 急性心筋梗塞の治療の際に多いといわれている¹⁾。

造影剤ステント周囲滲み出し像 [peri-stent contrast staining (PSS)] はステント外側へステント直径の20%以上の造影剤滲み出し像を認める現象である。この PSS は遅発性のステント不完全圧着と遅発性ステント血栓症の予測因子といわれる²⁾。

凝固系マーカーのうちプロトロンビンフラグメント F1+2 (fr F1+2) はプロトロンビンがトロンビンに変化する際に生じる蛋白質で, ステント留置後の凝固反応を示す有用なマーカーであることが報告されている³⁾。

今回われわれは, シロリムス溶出ステント (SES) 留置7年後の超慢性期になり PSS の出現を初めて認めた症例を経験したので報告する。

症例

【主訴】 労作時胸部圧迫感

【既往歴】 27歳：C型肝炎による黄疸, 69歳：脂質異常症

【家族歴】 姉：胃癌

【生活歴】 喫煙歴：無, 飲酒歴：無

【現病歴】

66歳時から労作時の胸部絞扼感を自覚し、67歳時に近医より当院循環器内科へ紹介となり、冠動脈造影にて左前下行枝および回旋枝に有意狭窄を認めため、段階的に冠動脈インターベンションを施行した [左前下行枝 #6-7, SES (Cypher stent, 3.0×18mm), 回旋枝 #13 SES (Cypher stent, 2.5×23mm)]。ステント留置6ヵ月後および3年後に行った冠動脈追跡造影では有意狭窄を認めなかったため、経過観察となっていた。74歳時に畑仕事中に胸部圧迫感があり、近医受診し、超慢性期の冠動脈追跡造影目的で再紹介となった。

【初診時現症】

血圧：117/65mmHg, 脈拍：68/分, BMI：24.2kg/m²

胸部・四肢に特記すべき異常所見を認めない

[血液検査所見] BUN, Cr, HbA1c, TG の上昇を認めた (図1)

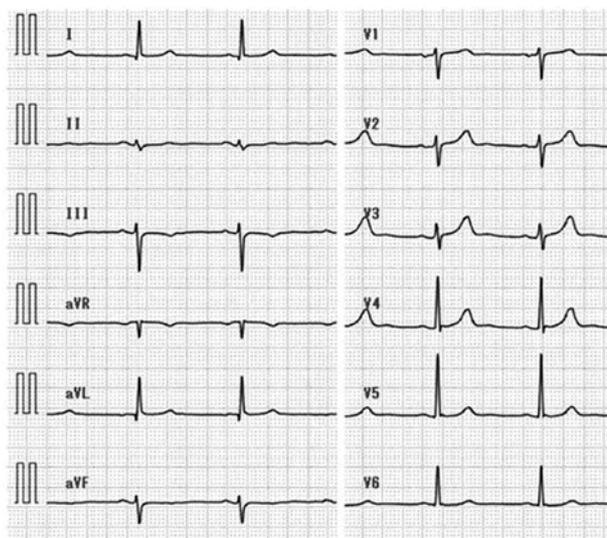
[心電図] 心拍数62/分, 洞調律, 左軸偏位, III・aVf誘導でT波陰転化を呈していた (図2)

[胸部 Xp] CTR44%, 両側ともCP angleは鋭, 肺野に鬱血や異常影なし (図3)

[心臓超音波検査] 左室壁運動異常を認めず左室駆出率は63%と保たれていた (図4)

【冠動脈造影検査】

前下行枝近位部病変に対しステント留置術を行い、ステント留置直後と3年後の造影ではステント留置部位に再狭窄および異常所見を認めなかった。しかし7年後の確認造影において、前下行枝に留置されたステント内に



(図2) 心電図：
心拍数62/分, 洞調律, 左軸偏位, III・aVf誘導でT波陰転化



(図3) 胸部 X線写真：
CTR44%, CPA sharp, congestion(-)

血算

WBC	6300 /μl	UA	6.3 mg/dl
RBC	4.77×10 ⁶ /μl	BUN	21 mg/dl
Hb	15.1 g/dl	Cr	1.16 mg/dl
Ht	44.3 %	Na	142 mEq/l
Plt	15.9×10 ⁴ /μl	K	4.2 mEq/l
		Cl	107 mEq/l
		BS	132 mg/dl

生化学

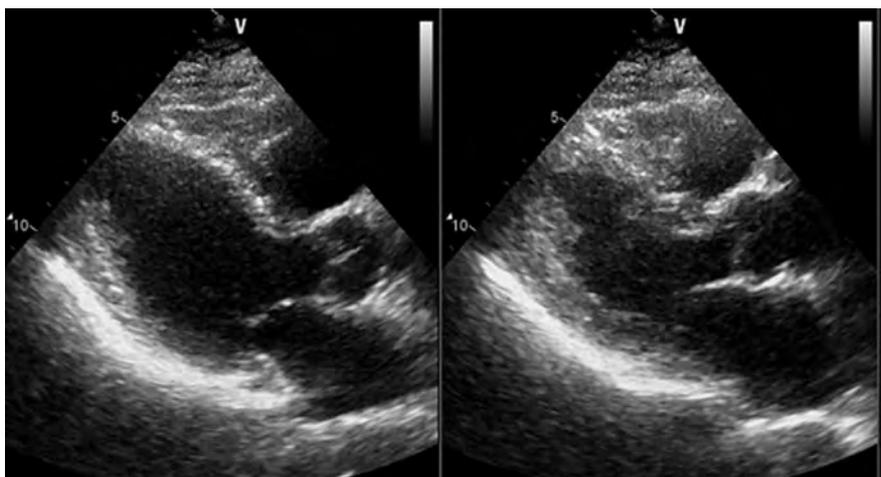
TP	7.7 g/dl	HbA1c	6.7 %
GOT	23 U/l	(NGSP)	
GPT	27 U/l	LDL-C	116 mg/dl
γ-GTP	26 U/l	HDL-C	45 mg/dl
T-bil	0.8 mg/dl	TG	212 mg/dl
ALP	173 U/l	BNP	33.6 pg/ml
CK	138 U/l	CRP	0.08 mg/dl

(図1) 血液検査：
BUN, Cr, HbA1c, TGが上昇

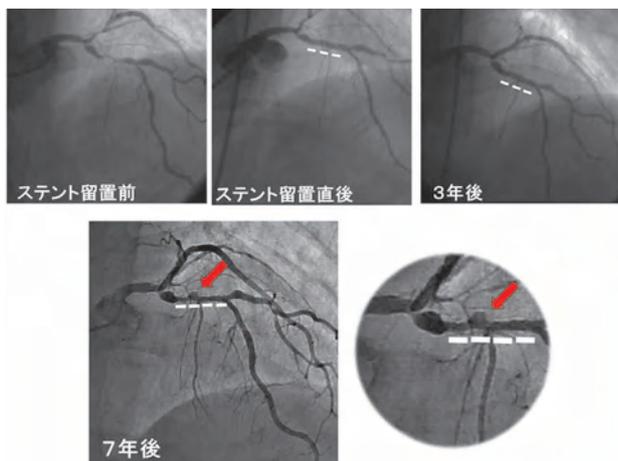
PSSの出現を認めた (図5)。

[心臓局所採血による局所凝固反応評価]

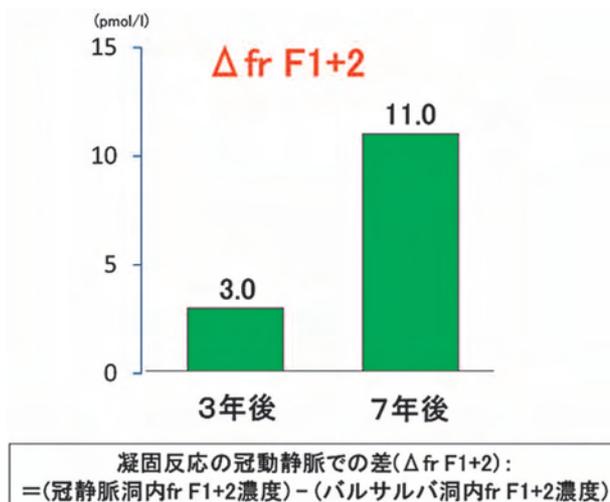
冠状静脈洞とバルサルバ洞における Prothrombin fragment F1+2の局所濃度を計測し, fr F1+2の濃度差 [(Δfr F1+2) : fr F1+2 (冠静脈洞濃度) - fr F1+2 (バルサルバ洞濃度)]を局所凝固反応として評価した。3年後の確認造影における Δfr F1+2は3.0pmol/lであったが, 7年後では11.0pmol/lと上昇しており, 局所凝固能亢進を示唆する所見であった (図6)。



(図4) 心エコー：
左室壁運動異常なし，左室駆出率63%



(図5) 冠動脈造影：
ステント留置前は前下行枝近位部（#6-7）に有意狭窄を認め，ステント留置3年後までは留置部位（白点線部）は良好に開大している。しかし7年後の造影にて同部位にPSSの出現を認めた（赤矢印）。



(図6) 心臓局所採血による局所凝固反応評価

考 察

ステント血栓症はステント留置術後における合併症の一つであり BMS よりも DES に多いとされている¹⁾。その発症時期は術後24時間以内の急性，1-30日以内の亜急性，30日後～1年以内の遅発性，それ以降に発生する超遅発性ステント血栓症に分類される²⁾。

DES 留置後に生じる遅発性ステント血栓症はステント留置後3-4年後までは発生しうることが報告されて

おり⁴⁻⁶⁾，特に，冠動脈造影時にステント外側へステント直径の20%以上の造影剤滲み出し像（PSS）がステント血栓症と関連するという報告が散見されている⁷⁾。術後早期に発症する PSS はステントの圧着不良や，血栓性病変にステント留置した際には亜急性期に血栓が溶解することによりステント外側にスペースを生じることが原因と考えられている。また，遅発性に PSS を生じる例はステントポリマーによる血管壁への慢性炎症の結果，冠動脈中膜が破壊され血管の支持力が低下することで血

管壁に瘤状の拡大が生じ、ステントストラットからの造影剤滲み出しをきたすと考えられている⁸⁾。本症例では留置後7年と超慢性期での出現であり、血管内超音波法が施行できておらず詳細な壁構造は不明であるが、原因としては後者の機序が推測される。このPSSが出現する症例では再血行再建率や遅発性ステント血栓症の発生率が高いと報告されており^{9,10)}、PSSは遅発性のステント不完全圧着と遅発性ステント血栓症の予測因子となる。

また、PSSを生じる例ではPSSを生じない例と比較して臨床的には慢性完全閉塞病変や病変長が長い症例、対照血管径が大きく最少血管径が小さい症例に多いといわれており、更にPSSは右冠動脈と左前下行枝に出現することが多いが回旋枝には少ないという報告もある¹⁰⁾。従ってこのような病変を治療する際には、後にPSSをきたす可能性があることを念頭に入れて治療を行うことが重要である。PSSを認めた場合は、後のステント血栓症予防のためにdual antiplatelet therapyの再開といった予防策を行う必要があると思われる¹¹⁾。

本症例では左前下行枝へSES留置後7年が経過した時期に初めてPSSを認めており、慢性期における冠動脈造影が有用であると考えられた。

また本症例は凝固マーカー測定における局所凝固反応も経時的に亢進しており(図6)、PSS出現と関連すると思われるステント血栓症の予防のためにdual antiplatelet therapyを開始し、2年後に再度冠動脈造影を行う方針である。

結 語

SES留置7年後に初めてPSSを認めた一例を経験した。SES留置後には定期的に冠動脈造影を行い、PSSの有無を確認することがステント血栓症予防のために重要と思われた。

文 献

- 1) Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., Kaiser, C., *et al.*: Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N. Engl. J. Med.*, 356 : 1030-9, 2007
- 2) de la Torre-Hernández, J. M., Alfonso, F., Hernández, F., Elizaga, J., *et al.*: Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROmbosis de stents FARmacoactivos). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 51 : 986-90, 2008
- 3) Haude, M., Hafner, G., Jablonka, A., Rupprecht, H. J., *et al.*: Guidance of anticoagulation after intracoronary implantation of Palmaz-Schatz stents by monitoring prothrombin and prothrombin fragment 1+2. *Am. Heart J.*, 130 : 228-38, 1995
- 4) Kimura, T., Morimoto, T., Kozuma, K., Honda, Y., *et al.*: Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART). *Circulation*, 122 : 52-61, 2010
- 5) Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., *et al.*: Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 115 : 2344-51, 2007
- 6) Kozuma, K., Kimura, T., Suzuki, N., Miyazawa, A., *et al.*: Peri-stent contrast staining and very late stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an observation from the RESTART (REGistry of Stent Thrombosis for review And Re-evaluation) angiographic substudy. *EuroIntervention* 2013 ; 8-online publish-ahead-of-print February 2013
- 7) Yakushiji, T., Inaba, S., Maehara, A., Brener, S. J., *et al.*: Frequency, mechanisms, and implications of late peri-stent contrast staining: analysis (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am. J. Cardiol.*, 111 : 1587-1592, 2013
- 8) Kon, H., Sakai, H., Otsubo, M., Takano, H., *et al.*: Contrast Staining Outside the Sirolimus-Eluting Stent Leading to Coronary Aneurysm Formation. *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 4(1) : e1-3, 2011
- 9) Ishihara, T., Awata, M., Fujita, M., Watanabe, T., *et al.*: Angioscopic assessment of peri-stent contrast staining following drug-eluting stent implantation.

Circ. J., 78 : 122-127, 2013

- 10) Imai, M., Kadota, K., Goto, T., Fujii, S., *et al.* : Incidence, risk factors, and clinical sequelae of angiographic peri-stent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*, 123 : 2382-91, 2011
- 11) 岡島真里, 西田剛, 荒尾憲司郎, 須賀幾 他 : Sirolimus-eluting stent 留置後3年以上経過後のステント血栓症, 瘤状の positive vessel remodeling を認めた2例. *心臓* 2011, Vol.43 No.7, pp.911-917

A case report of late acquired peri-stent contrast staining seven years after sirolimus-eluting stent implantation

Kazuhisa Matsumoto¹⁾, Akira Takashima²⁾, Koji Yamaguchi²⁾, Tetsuzo Wakatsuki²⁾, Yoshihito Saijo²⁾, Eri Takagi²⁾, Tomoya Hara²⁾, Yuko Saito²⁾, Kozue Ogasawara²⁾, Mika Bando²⁾, Sachiko Bando²⁾, Tomomi Matsuura²⁾, Takayuki Ise²⁾, Junko Hotchi²⁾, Eriko Kimura²⁾, Takeshi Tobiume²⁾, Shusuke Yagi²⁾, Takashi Iwase²⁾, Hirotsugu Yamada²⁾, Takeshi Soeki²⁾, and Masataka Sata²⁾

¹⁾The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

A 74-year-old man who had a history of percutaneous coronary intervention [left anterior descending coronary artery # 6-7, sirolimus eluting stent (SES) (Cypher stent, 3.0×18mm), left circumflex coronary artery # 13, SES (Cypher stent, 2.5×23mm)] for angina pectoris experienced chest pain on effort after seven years from the coronary intervention. He was introduced to our hospital and coronary angiography revealed late acquired peri-stent contrast staining (PSS), which is defined as an angiographical finding of contrast medium stain outside the stent being >20% of the stent diameter, in the SES of the left anterior descending artery.

Drug-eluting stent (DES) significantly inhibits neointimal proliferation, thereby significantly reducing in-stent restenosis. However, the risk of very late stent thrombosis has become a major problem after the DES implantation against the bare-metal stent implantation.

PSS has been reported that PSS after SES implantation could predict late stent thrombosis and incomplete stent apposition of the lesion with PSS.

In this case, PSS was pointed out for the first time in seven years after SES implantation nevertheless it did not be pointed out in three years. The mechanism and prognosis of PSS is unclear. But, we found the increase in local coagulation at the coronary artery in this case and the degree of prothrombin fragment F1+2, one of the coagulation marker, was greater in seven years after SES implantation than in three years. We thought these findings might reflect that PSS after SES implantation was associated with very late stent thrombosis. So we started the dual antiplatelet therapy for the prevention of stent thrombosis.

Careful long-term observation might be recommended in patients with late acquired PSS and elevated local coagulation response following SES implantation.

Key words : coagulation, dual antiplatelet therapy, peri-stent contrast staining, sirolimus eluting stent, very late stent thrombosis