

Palmaz-Schatz冠動脈ステント

植え込み後の内径の減少と再狭窄の部位

伊 茂 裕 二

Palmaz-Schatz冠動脈ス テント植え込み後の内径 の減少と再狭窄の部位

伊莉裕二

背景

冠動脈形成術 (PTCA) は1977年にGrunzigが開始して以来1)、冠動脈バイパス術と並ぶ冠血行再建術として急速に発展し、すでに確立された治療法として認められている。しかしながら、その有用性とともにもその限界も明らかとなった。PTCAの弱点は大きく分けて3つある。すなわち、(1) 完全慢性閉塞にガイドワイヤーが通過しない、偏心性病変などに十分な拡張が得られないなどの、バルーンでは良好な成績が得られない病変があること。(2) バルーン拡張後、冠動脈解離にともない急性冠閉塞を来した場合確実な離脱法がないこと。(3) バルーン拡張に成功しても遠隔期に30-40%の再狭窄が生じること、である。

ステントという言葉は組織を支持する装置という意味で広く用いられているが、19世紀の歯科医Charles R. Stentが語源と言われている。血流を確保する目的でステント法が行われたのは、1894年のAbbeら2)によるイヌの動脈をガラスチューブを用いてつないだ報告が初めてであり、1942年にはBlakemoreらが戦争で負傷した兵士の血管にビタリウムのチューブを用いて治療したと報告している3)。しかしレントゲン透視下にカテーテルをガイドとする経皮的

血管形成術の手段として血管内ステント法を用いたのは、1969年のDotterらが初めてである4)。当初、Dotterらの開発したステントは固いステンレススチールのコイルで構成されており、狭窄部を拡張後に内腔側よりこのコイルステントで補強することにより末梢動脈の長期開存を得ることに成功した。

さらに、Dotterらは、1983年に熱可変性（形状記憶合金）のalloy nitinolで構成されたコイルステントを発表した5)。また同年、Craggらも類似の報告をしている6)。1985年にはWrightら7)がジグザグチューブの形状をした熱可変性ステンレススチールからなる弾性ステントを報告した。さらに同年、Palmazらは、ステンレススチールを用いてバルーンで拡張させる新しいdelivery様式、すなわちballoon-expanding方式を発表した8)。以後現在まで約10種類のデザインのステントが作られているが、ほとんどがこのballoon-expanding方式を採用している。

ステントは血管を内部から支持する構造のため、PTCAの限界の一つである冠動脈解離による急性冠閉塞に対し有効性が期待された。Sigwartらは急性冠閉塞からステントによる離脱法は優れているが、高率に金属に血栓が付着することによる亜急性冠閉塞が問題

であると報告した9)。SchatzはPalmazステントの中央に関節を入れ冠動脈用に改良しPalmaz-Schatzステントを作成し、Palmaz-Schatzステントを用いワーファリンを併用することで亜急性冠閉塞は大幅に減少したと報告した10)。

我々が行った日本でのPalmaz-Schatzステントの初期の臨床治験においても、ヨーロッパの初期の治験においても低い再狭窄率が報告され、再狭窄予防に有効な可能性が示唆された。そして、BENESTENT study11)、STRESS study12)の2つの大規模の多施設無作為試験においてPalmaz-Schatzステント13)は再狭窄予防に有効であることが示された。

このように、急性冠閉塞、再狭窄予防というPTCAの限界のうち2つを解決する可能性をもった冠動脈ステント法であるが、やはり弱点もある。手技が複雑なこと、ワーファリンを用いても約1%程度に亜急性冠閉塞が起きること、出血性合併症が多いこと、コストが高いこと、ステントは再狭窄率が低いものの再狭窄例はゼロではないこと、そのステント後再狭窄例に対する治療が確立されていないことなどであろう14)。

さて、ではPalmaz-Schatzステントはなぜ再狭窄に対し有効なの

であろうか。PTCAの再狭窄は初期に得られた血管内径を失うために起こるが、その機序は慢性期の血管のconstrictionすなわちremodelingと傷害に対する新生内膜の増殖の両者が関連していると考えられている15)。BENESTENT, STRESSのいずれの検討でもインターベンション直後の最小血管内径がステント群で有意に大きく、follow-up時にはその差は減るもののやはり有意にステント群で大きかった11)12)。KuntzらはStent, DCA, balloon angioplastyを比較し、acute gainとlate lossの比(loss index)が一定であったとし、したがってインターベンションにて最も大きな内径の得られるステントで再狭窄率が低いと考察した16)。また、ステントの再狭窄率が施設間または試験間で13%-36%と差が認められたが、それは初期の拡張の程度の差によることが示された17)。いずれも増殖を予防するという機序は示されていないが、初期に大きな内径を得られかつremodelingを防止することが低い再狭窄率の要因と考えられる。その機序は初期に大きな血管内径を得ることにより慢性期の内径の減少を差し引いても内径が保たれること、いわゆる"Bigger is Better."の理論によると考えられている16)。

ステント内再狭窄の組織は、directional coronary atherectomy

でも18)、静脈グラフトの所見でも19)平滑筋細胞とextracellular matrixが主な再狭窄の内容で、平滑筋の多くは収縮型で細胞増殖の続いている所見は少なかった。すなわち、組織学的にはPTCAの再狭窄に認められるmyxoid tissueと類似し、構成する要素に差はないと考えられている。

Kimuraらは、連続的に冠動脈造影をfollow-upし、Palmaz-Schatzステント植え込み後は3か月から6か月の間に内径が減少し、balloonによるPTCAの3ヵ月以後は内径が減少しないのとは異なると報告した20)。したがってステント植え込み後はPTCAよりも増殖が長く続き、またloss indexが一定とすると内径の減少もPTCAよりも大きいと不利な点が認められたにもかかわらず再狭窄率が低いのは初期に大きな内径を獲得できるためであろうと考察した。

冠動脈造影にて血管内径とステント径を計測した検討では、ステント径の減少はほとんど認められず、ステント内再狭窄を来した例に再PTCAを施行した時、ステント径はほとんど増加しなかった21)。すなわちステント内再狭窄はステントの収縮による内径の減少はほとんどなく、主に内膜の増殖によるもので再PTCAの効果は

ステントを押し広げるのではなく、新生内膜を押しつぶすかステント外へ押し出すことによると考えられた。

このように多施設無作為試験においても再狭窄予防に有効で11) 12)、その理由は初期に大きな内径を得るため内径の減少が起きて慢性期の内径がより大であるため再狭窄率を低下させていることは明らかである。しかし、冠動脈造影所見から経験的にPalmaz-Schatzステントの再狭窄は関節部に多発することが観察されていたが22)、その機序は不明であった。研究会やステントの講習会では、関節部は弱点でありその再狭窄に注意することは世界中で指導されていたにもかかわらず、その頻度すら不明であった。我々は連続する冠動脈造影をQuantitative Coronary Angiography Analysis (QCA) 法を用い、ステント内5ヵ所につき内径の変化を詳細に検討し、Palmaz-Schatzステントの再狭窄、特に関節部に再狭窄が多発する機序について考察した。さらに、ステント内5ヵ所におけるそれぞれの再狭窄の発生率、acute gainおよびlate lossからloss indexを計算し、Palmaz-Schatzステントの各部位の特性と今後の検討課題についても考察した。また、この計測からステント独自の問題である亜急性冠閉塞が特殊な事象であることを示し、さ

らに我々がatherectomyで得たステント再狭窄組織を呈示し検討した。

方法

【症例】対象は1990年6月より1993年5月に客観的な心筋虚血の所見があり、造影上実測50%以上の冠動脈またはグラフト狭窄があり、病変長が15mm以下で、正常部血管径が2.5mm以上を満たす例でPalmaz-Schatzステントを植え込み成功した63例67病変である。急性冠閉塞に対するbail-outステントは対象から除外した。冠動脈造影でステントが見えることが条件であり、冠動脈石灰化などによりステントが十分見えない例は除外した。全例から書面によるinformed consentを得た。

Table 1に示すように、平均年齢は 62 ± 9 歳、男性76%、女性24%であった。PTCAの既往が79%、冠動脈バイパス術(CABG)の既往が16%、心筋梗塞の既往が52%に認められた。平均総コレステロール値は 208 ± 50 mg/dlで、240mg/dl以上を高コレステロール血症とすると24%の症例に認めた。平均中性脂肪値は 82 ± 29 mg/dl、150mg/dl以上を高中性脂肪血症とすると43%に認めた。平均HDLコレステロール値は 58 ± 103 mg/dlで、40mg/dl未満を低HDL血症とすると51%の症例に認めた。病変は左前下行枝、22病変は右冠動脈、10病変は左回旋枝、1病変は左主幹部、5病変は静脈グラ

Table 1. 症例および病変の特徴

症例	63
男性	48(76%)
年齢	62±9
PTCAの既往	44(79%)
CABG既往	10(16%)
心筋梗塞の既往	33(52%)
高コレステロール血症	15(24%)
平均総コレステロール値	208±50mg/dl
高中性脂肪血症	27(43%)
平均中性脂肪値	82±107mg/dl
低HDL血症	32(51%)
平均HDL値	58±103mg/dl
高血圧	35(56%)
糖尿病	20(32%)
冠動脈疾患の程度	
1枝病変	34(54%)
2枝病変	17(27%)
3枝病変	8(13%)
左主幹部病変	4(6%)
病変	67
左前下行枝	29(43%)
右冠動脈	22(33%)
左回旋枝	10(15%)
左主幹部	1(2%)
静脈グラフト	5(7%)
再狭窄病変	39(58%)
病変長	10±14 mm

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty, CABG=coronary aorta bypass graft,

HDL=high density lipoprotein

フトであった。

【追跡冠動脈造影】追跡冠動脈造影は全例に6ヵ月後に施行できた。また、翌日、1週間後、1ヵ月ないし3ヵ月後、と6ヵ月後の4回の追跡冠動脈造影を施行できた例が67ステント病変のうち37病変あり、連続した冠動脈造影に対する検討を別に行った。

【ステント】本検討で用いたステントはPalmaz-Schatzステント(Johnson & Johnson Interventional Systems, Warren, New Jersey)である(図1)。このステントは2つの筒状のステンレススチールを中央の関節部で接続し、筒状の部は金属の網を作っている。関節部にはこの網はない。拡張前には長さ15.1mm、直径1.6mmでバルーンにより拡張でき最大6mmまで可能である。

【ステント植え込みプロトコール】内服薬はaspirin 243 mg/day, dipyridamole 75 mg/day, およびカルシウム拮抗薬を少なくともステント植え込み48時間前から開始した。warfarinはステント植え込み前日もしくは当日より開始した。ヘパリンはintervention開始時に10,000単位静注し、その後activated clotting time (ACT)が200秒以上となるようにヘパリンを10,000-24,000単位持続点滴した。ヘパリンはwarfarinによりプロトロン

ビン時間が16-18秒を達成するまで継続した。さらに低分子デキストランを開始2時間前より100ml/hにて開始し、ステント後は40ml/hにて500mlまで点滴した。warfarinは2ヵ月間投与し中止とした。カルシウム拮抗薬、aspirin, dipyridamoleは6ヵ月間投与した。

ステントの植え込みは2.5mmバルーンにて前拡張を行い、保護シースでカバーされ、ステントのマウントされたステントバルーンを通過させ、保護シースを引き抜いた後、拡張させた。後拡張は大きめのバルーンを選択した。平均バルーンサイズは 3.4 ± 0.3 mmで、平均血管径 3.0 ± 0.4 mmよりも大きかった。コンプライアントバルーンを84%に非コンプライアントバルーンを16%に選択した。最大拡張圧は 10.5 ± 2.0 atmであった。ステント植え込み時はできるだけ関節部と狭窄が重ならないようにした。5ステント病変は待機的に冠動脈解離をコントロールするために植え込んだ。

【冠動脈造影の分析】冠動脈造影のステント植え込み病変が最も長く見える方向を注意深く選択した。計測はコンピュータを用いた冠動脈造影分析システム(CCIP-310)にてQCA法を行った。この方法は、シネ35mm映写装置がビデオカメラと接続されており、ビデオ

シグナルをデジタル化し、コンピュータに入力できる。Pixel matrixはframe memoryあたり、 640×512 で、densityは8bitsであった。

このシステムにおける誤差を明らかにするために、ステントのない通常の冠動脈狭窄20病変につき独立した2人の循環器内科医により2回ずつ計測し、intraobserver errorおよびinterobserver errorについて検討した。intraobserver errorは正常部血管径で平均 0.021 ± 0.066 mm、狭窄部血管径で平均 0.009 ± 0.063 mmであった。Interobserver errorは正常部血管径で平均 0.011 ± 0.269 mm、狭窄部血管径で平均 0.014 ± 0.138 mmであった。

ステント病変の最小血管径(MLD)、正常部血管径を計測し、ステント内を5カ所に分類しさらに計測した(Figure 1)。5カ所は、1) 近位端(proximal edge, PE)、2) 近位胴(proximal body, PB)、3) 関節部(articulation, A)、4) 遠位胴(distal body, DB)、5) 遠位端(distal edge, DE)である(図1)。ステント植え込み前後の造影所見を比較し、同じ方向、同じ心周期を選び植え込み後のステントの形態から植え込み前の位置を決定した。さらに、acute gain (ステント植え込み前後の内径の差)、late loss (ステント植え込み直

後と6ヵ月後の内径の差)を算出し、loss index (late loss/acute gain)を各々の5ヵ所について計算した。再狭窄はQCA法の実測50%以上とし、再狭窄を来したステント内の部位についても検討した。

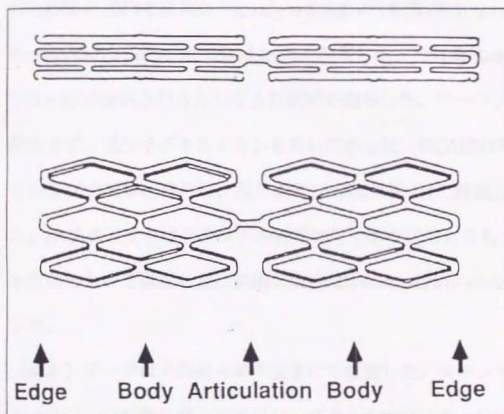


FIGURE 1. The unexpanded and expanded Palmaz-Schatz stent. Arrows represent the measured sites.

さらにステント径の変化を明らかにするために6例につきステント体部自身の径を植え込み直後および6ヵ月後につき計測した。

【組織】ステント内再狭窄の組織を検討するため2例の再狭窄病変

に対しdirectional coronary atherectomy (DCA)を施行し、組織を得た。DCAは、DVI社製で一旦病変を通過し側方の粥腫を切除するのを特徴とする。cutterは鉄製の刃で1分間に約3000回転し削りとったatheromaをcutter内に回収できる。guiding catheterはDVI社製の10Frを使用し、guide wireはACS社製のHi-torque floppy/extra-support 0.014 inchを使用した。内服薬はaspirin 243 mg/dayおよびカルシウム拮抗薬を投与した。ワーファリンは使用せず、低分子デキストランも用いなかった。DCA開始時にヘパリンを10,000単位静注し、翌日まで10,000単位/日で持続点滴した。DCAのサイズはステント内部の切除であり通常よりも1サイズ小さめのものを選択した。組織の染色はhematoxylin-eosin法で行った。

【統計】データは平均値±標準偏差にて記載した。ステント内径の5ヵ所は一元配置分散分析を用い、植え込み直後と6ヵ月後のステント内各5ヵ所の内径は二元配置分散分析を用いた。p値は0.05未満で有意としSAS systemを用い統計解析を行った。

結果

【ステント内径】(Table 2) ステント植え込み後6ヵ月では直後と比べステント内すべての5ヵ所で内径は減少した(Figure 2)。関節部の内径は他の4ヵ所と比べ植え込み直後から小さく、6ヵ月後でも有意に小さかった。植え込み直後の内径は関節部を除きほぼ一定であったが、acute gainは植え込み前の内径により各部位により差が認められた。late lossは関節部で最大であったが、他の部位と有意差は認めなかった(Figure 3)。loss indexは両端で最大で他の部位よりも有意に高値であった。late lossやloss indexは再狭窄病変と初回病変の間に差は認めなかった。ステント径の計測では、血管内径は $0.85 \pm 0.74\text{mm}$ 減少したのにステント径は $0.05 \pm 0.20\text{mm}$ しか減少しなかった。

TABLE II Luminal Diameters and Loss Index in 67 Lesions Measured Before, Immediately After, and Six Months After Stent Implantation

	MLD	RD	PE	PB	A	DB	DE
Before stenting (mm)	0.8 ± 0.4	3.0 ± 0.4	2.4 ± 0.5	1.9 ± 0.8	1.5 ± 0.8	1.5 ± 0.9	2.1 ± 0.9
After stenting (mm)	3.0 ± 0.4	3.0 ± 0.4	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.5	$3.0 \pm 0.5^*$	3.3 ± 0.5	3.2 ± 0.5
6 months after (mm)	2.0 ± 0.8	3.0 ± 0.4	2.5 ± 0.8	2.6 ± 0.7	$2.1 \pm 0.8^{\dagger}$	2.5 ± 0.7	2.5 ± 0.7
Acute gain (mm)	2.3 ± 0.5		0.9 ± 0.7	1.4 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.8 ± 0.9	1.1 ± 0.8
Late loss (mm)	1.0 ± 0.7		0.8 ± 0.7	0.7 ± 0.5	1.0 ± 0.7	0.8 ± 0.6	0.7 ± 0.5
Loss index	0.46 ± 0.32		$1.03 \pm 0.65^{\ddagger}$	0.64 ± 0.43	0.72 ± 0.61	0.55 ± 0.39	$0.93 \pm 0.78^{\S}$

*p < 0.05 compared with proximal edge, proximal body, and distal edge

†p < 0.05 compared with proximal edge, proximal body, distal body, and distal edge

‡p < 0.05 compared with proximal body

§p < 0.05 compared with proximal body and distal body

Values are expressed as mean \pm SD

A = articulation; acute gain = difference in diameter before and after stenting; DB = distal body; DE = distal edge; late loss = difference in diameter immediately and 6 months after stenting; loss index = late loss/acute gain; MLD = minimal luminal diameter; PB = proximal body; PE = proximal edge; RD = reference diameter

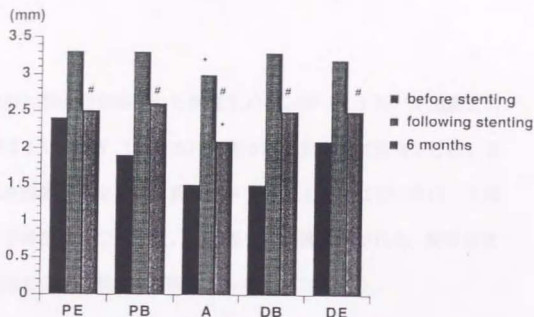


Figure 2. Mean luminal diameters of the 5 stent sites.

$p < 0.05$, diameter at 6 months compared with that immediately after stenting;

* $p < 0.05$, diameter at articulation site (A) compared with that at the proximal edge (PE), proximal body (PB), distal body (DB), and distal edge (DE).

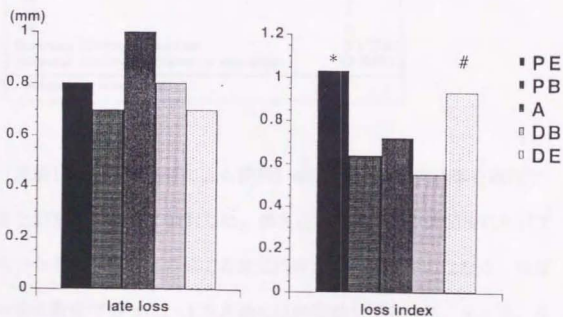


Figure 3. Late loss and loss index at the 5 stent sites.

Late loss = the difference in diameter seen immediately and 6 months after stenting

Loss index = late loss / acute gain

* $p < 0.05$ compared with proximal body (PB) and distal body (DB)

$p < 0.05$ compared with distal body (DB); other abbreviations as in Figure 2.

【再狭窄】狭心症が再発した例は7/63例(11%)、造影上の再狭窄は12/67(18%)であった。6病変は左前下行枝、2病変は右冠動脈、2病変は静脈グラフト、1病変は左回旋枝、1病変は左手幹部病変であった。関節部を含む再狭窄が75%、関節部または両端を含む再狭窄が83%であった。(Table 3)

TABLE III Characteristics of Restenosis	
No. of lesions	67
Restenosis	12 (18%)
Site of restenosis	
A	7
A+PE	2
PE	1
DE	1
PB	1
Restenosis involving articulation	9 (75%)
Restenosis involving articulation or stent edges	10 (83%)
Abbreviations as in Table II.	

【連続した冠動脈造影による検討】4回の追跡冠動脈造影を施行してきた37病変について検討した。植え込み直後から1週間後にかけてステント内5ヵ所について有意に内径が減少したものはなく、ほぼ一定の数値であった。1ヵ月後には軽度減少がみられ、3ヵ月、6ヵ月と徐々にすべての部位で内径は減少した(Table 4)。植え込み後1週目までの内径の減少をearly loss、1週目から6ヵ月目ま

での内径の減少をlate lossとすると、early lossはすべての部位においてほとんど認められず内径の減少は1週以後におきる出来事であることがわかる。

Table 4

	n	MLD(mm)	PD(mm)	PE(mm)	PB(mm)	A(mm)	DB(mm)	DE(mm)
before	37	0.7±0.3	3.0±0.4	2.6±0.7	2.1±0.9	1.6±0.9	1.7±0.7	2.2±1.0
after	37	3.1±0.4	3.0±0.4	3.3±0.5	3.3±0.5	3.1±0.5	3.4±0.5	3.3±0.5
1 day	37	3.0±0.4	3.0±0.4	3.3±0.5	3.2±0.5	3.0±0.5	3.3±0.5	3.2±0.5
1 week	37	3.0±0.4	3.0±0.4	3.3±0.6	3.3±0.5	3.1±0.5	3.3±0.5	3.2±0.5
1 month	12	2.8±0.4	3.0±0.3	3.1±0.6	3.2±0.7	2.9±0.9	3.2±0.7	3.2±0.7
3 month	28	2.3±0.8	3.0±0.3	2.9±0.5	2.7±0.7	2.3±0.7*	2.8±0.5	2.9±0.5
6 month	37	2.1±0.7	3.0±0.4	2.6±0.8	2.6±0.7	2.1±0.8†	2.7±0.6	2.6±0.6

* p<0.05 compared with PE and DE † p<0.05 compared with PE, PB, DB, and DE.

MLD= minimal luminal diameter, PD=reference diameter, PE=proximal edge, PB=proximal body, A=articulation, DB=distal body, DE=distal edge.

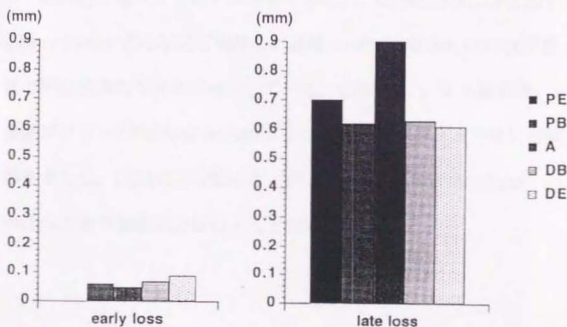


Figure 4. Early loss and Late loss at the 5 stent sites.

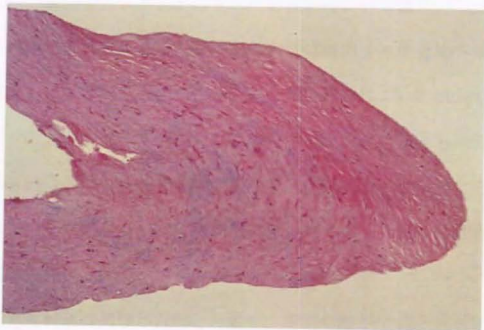
Early loss = the difference in diameter seen immediately and 1 week after stenting
Late loss = the difference in diameter seen 1 week and 6 months after stenting

【組織所見】 Directional coronary atherectomy (DCA)で得たステント再狭窄の標本は肉眼的には白く比較的柔らかいが張りのある組織、動脈硬化で得られる黄色や粥状のものとは異なっていた。組織学的にはほとんどextracellular matrixであり、細胞成分はすくなかった。少ないながら、平滑筋細胞が認められた(Figure 5)。

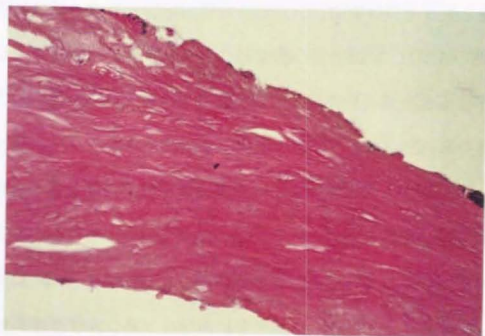
Fig. 5 (A)症例 1、55 歳男性。左前下行枝にPalmaz-Schatzステント植え込み後 6 ヶ月にて再狭窄をきたし、directional coronary atherectomy (DCA)にて切除した組織。extracellular matrixが豊富で平滑筋細胞が全体に分布している。(B)症例 2、62 歳男性。静脈グラフトにPalmaz-Schatzステントを植え込み 3 ヶ月後に再狭窄をきたし、DCAにて切除した 1 例。ほとんどがextracellular matrixであり細胞成分はほとんど認めない。

Fig 5

A



B



考案

本研究において、ステントのすべての部位において植え込み6ヵ月後に内径は有意に減少し、関節部の内径は他の4ヵ所と比べ植え込み直後も6ヵ月後も小さいことを示した。さらに、loss indexはステントの両端において他の部位よりも有意に大きいことも示した。さらに、ステント後の亜急性冠閉塞は2週間以内に多いとされているが、通常の症例では1週間後においても内径の減少はきわめてわずかであった。

本研究の対象は男性が76%とおおく、平均年齢が62歳と比較的高齢者が多かったが、日本における虚血性心疾患の従来の多くの検討と比べて同等の分布である。心筋梗塞の既往52%、PTCAの既往79%、冠動脈バイパス術の既往16%という冠疾患の既往およびその治療を受けたことがある例が多く病変の程度も1枝54%、多枝病変46%で約半数は多枝疾患と重い症例が含まれていた。その一方で240mg/dl以上を高コレステロール血症とした時、高コレステロール血症は24%と少なかった。その理由はこのデータはステント植え込み時の所見であり多くの症例はすでに食事療法や薬物療法による治療がなされていたと考えられる。自覚的な所見である胸痛の他に

運動負荷心電図または負荷心筋シンチグラムによる客観的虚血所見かつ冠動脈造影による薬物に反応しない50%以上の冠狭窄を対象の条件としており冠れん縮のみによる狭心症は含まれていないと考えられる。

ステントの再狭窄は、ステント自身がrecoilする要素と内膜の増殖といずれか強く関連しているのであろうか。冠動脈造影にて血管内径とステント径を計測した我々の検討では、血管内径は $0.85 \pm 0.74\text{mm}$ 減少したのにステント径は $0.05 \pm 0.20\text{mm}$ しか減少しなかった。文献においても血管内径は慢性期に $0.99 \pm 0.87\text{mm}$ 減少するのに対し、ステント径は $0.03 \pm 0.23\text{mm}$ しか減少しなかった21)。ステント内再狭窄を来した例に再PTCAを施行した時、血管内径は $1.51 \pm 0.82\text{mm}$ 増加したのにステント径は $0.06 \pm 0.20\text{mm}$ しか増加しなかった21)。すなわちステント内再狭窄はステントの径が減少することによる内径の減少はほとんどなく、主に内膜の増殖によるものであった。さらに、再PTCAの効果はステントを押し広げるのではなく、新生内膜を押しつぶすかステント外へ押し出すことによると考えられた。

では、ステント再狭窄の主体であるステント内の組織はどのよ

うな組織であろうか。ステント内再狭窄の組織は、directional coronary atherectomyで得た自検例において、extracellular matrixを主体とする所見で、平滑筋が全体に分布している例と細胞成分の極めて少ない例であった。いずれも、いわゆるintima hyperplasiaと呼ばれる病変と一致する所見であり、PTCAの再狭窄と組織学的には同様の所見であった。

文献的には、通常の再狭窄と比較すると、intimal hyperplasiaはステント後再狭窄の80%に、またPTCAの再狭窄の77%に認められた。ステント後再狭窄の70%-76%の内膜細胞は収縮型の形態的特徴をもっていた。細胞増殖が続いている所見は得られなかった。さらに時間とともに細胞密度は減少する傾向がみられた18)。静脈グラフトにステントを植え込み再手術時に取り出した標本の組織学的検討では、3ヵ月ではステントの金属は平滑筋とコラーゲンからなる新生内膜に埋っており、さらに、ステント金属周辺にはfoam cellが多数認められた。6ヵ月以後には細胞外に脂質やコレステロールが認められた。平滑筋細胞とextracellular matrixが主な再狭窄の内容であった。10ヵ月以後には内皮細胞が新生内膜を被うが、細胞間の結合が緩く白血球や血小板の付着も認められた19)。

これらの文献と自検例からステント再狭窄の組織は平滑筋細胞と extracellular matrix であり、構成する組成はPTCAの再狭窄と大きな違いは認められなかった18)-19),23)。

我々の冠動脈造影の検討はQCA法で施行した。QCA法はコンピュータ補助により冠動脈造影の血管内径を計測する方法であり、従来のノギスによる計測と比較し客観性および定量性が増した。我々のQCAシステムではintraobserver errorは正常部血管径で $0.021 \pm 0.066\text{mm}$ 、interobserver errorは $0.011 \pm 0.269\text{mm}$ であった。したがって、このシステムを用いた我々の計測値に関しては信頼性があると考えられる。現在、follow-upの冠動脈造影の検討はQCA法による血管最小内径(MLD)を用いるのが一般的であり、STRESS study 11)、BENESTENT study12)でもMLDによる検討が行われた。また、Kimuraらはステント植え込み3年後の冠動脈造影によるfollow-upを行い、QCA法によるMLDの検討の結果3年後においてもステントの効果は持続し、6ヵ月後と比較し内径はほぼ同じかやや拡張する傾向を認めた24)。

我々のQCA法による計測から亜急性冠閉塞という一つのステント独自の問題に関連した所見を得ることができた。すなわち、亜急性

冠閉塞はステント植え込み後2週以内に多く発症し、一度発症すると心筋梗塞に至る例が多い。その発症は急激であるために金属に血栓が付着することがその機序と考えられてきた。しかし、すべての症例にある程度血栓は付着してそのうちの一部が閉塞を起こすのか、血栓の付着そのものが稀な事象であるのかは明らかではなかった。今回の我々の成績は1週以内にステントのすべての部位において内径は不変であった。したがって、ほとんどの症例では1週以内には血栓の付着は起きていないもしくは内径に変化を与えるほどには起きていないと考えられた。よって亜急性冠閉塞を起こすような多量の血栓の付着は稀な出来事であると考えられた。

関節部にステントの再狭窄が多発することはすでに世界中の観察で知られていたが、その機序は明らかではなかった。Pennらは関節部に再狭窄の頻度が高いことを報告し²²⁾、彼等は1mmの関節部はステントの網構造がなく、不完全に病変を被うため潜在的な再狭窄の焦点となるのであろうと推察した。自検例においても(Table 3)再狭窄率は18%と極めて良好である一方、関節部を含む再狭窄が再狭窄全体の75%、関節部または端部を含む再狭窄が83%で、再狭窄の多くは特定のステント部位に発症していた。我々のQCA法による

検討では関節部は他の部位よりも、植え込み直後ですでに内径は小さいことを明らかにした(Fig 2)。そして再狭窄が多いということだけでなく、非再狭窄例も含め植え込み直後の内径がすでに十分でないことを示した。

Loss indexという概念はKuntzらによって冠動脈造影の分析法として導入された¹³⁾。QCA法により計測されたMLDを、直後と前を引いたものをacute gain、直後とfollow-up時を引いたものをlate lossとし、late loss / acute gainをloss indexとした。すなわち、loss indexは急性期に得た内径に対する慢性期の内径の損失比である。Kuntzらは、バルーンによるPTCAにおいてもDCAでもステントであっても、治療の方法にかかわらずloss indexは一定で約0.48となり、したがって、ステントで再狭窄率が低値なのは初期に大きな内径を得るため、慢性期にある程度内径を失ってもまだ内径は保たれるためであると考察した。この検討から"Bigger is better."という仮説を提唱した¹³⁾。

我々の検討にこのloss indexの概念を当てはめると、両端のloss indexは体部に比べ有意に大きかった。Palma-Schatzステントの両端は、通常の拡張時に体部よりもより大きく拡張する。した

がって、ステントの両端はより深く血管内へ入っているが、このためステントは動いたり、ずれたりしないようになっている。しかし、これがステントの両端で強い傷害を引き起こしている可能性がある。さらにステントの両端は体部に比べ機械的な支持力が弱いため慢性期の血管のremodelingを許してしまう可能性がある。我々は、両端のloss indexが大きかった理由は、強い傷害による内膜増殖と弱い支持力による慢性期のremodelingの両者であろうと考えている。

長さの短い病変においては、端部はしばしば正常部に留置される。このため正常部が過拡張を受け傷害を受けるが、慢性期にはほぼ挿入前の内径に修復される。挿入前の内径への修復という機序が、端部におけるloss indexの高い理由かもしれない。逆にステントが病変を完全に覆うことができず、端部が病変に当たる場合には、loss indexが高いためlate lossも高くなり再狭窄の頻度が高くなる。局所的には正常部に傷害を与えるというデメリットはあるが、臨床的には再狭窄を減らすことが重要であり、ステントが十分病変を覆うようにすなわち端部が正常部にかかる位置にステントを植え込むべきである。そして、正常部にステント端部が留置される

ような状況においても十分な後拡張を行うべきであろう。

関節部は2つの端部が1mmの間隔に存在しさらに網構造がなく、支持力も体部より弱いと考えられる。したがって、関節部の構造は端部に類似しており、同様の機序が起これと考えられる。内径の減少は関節部で最大であったが、loss indexに関しては両端部よりも小さかった。我々は、関節部の両側に近接してステントの体部が存在することが何らかの機械的支持力を増していたのではないかと考えた。両端部よりも関節部に再狭窄は頻発するが、その理由は関節部は常に狭窄度の高い部位の近くに置かれるが、両端部はほとんど狭窄部のない部位に置かれるためであろう。したがって、関節部に再狭窄が多い理由は、初期の小さな血管内径、強い傷害による内膜増殖、慢性期のremodelingのすべてが関与し、さらに関節部が中央にあることも関連している。以上から、網構造がなく端部の近接したステントの関節部のデザインがこの原因であり、その改良によりさらに再狭窄率を減少させる可能性がある。

血管最小内径(MLD)は、再狭窄を評価するのに用いられてきた。しかし、血管最小内径の部位はfollow-up冠動脈造影において変化することがしばしばである。我々の検討はステントを参照にし、ほ

ば同一部位を計測したため、late lossやloss indexはその部位の内
膜増殖を示している。balloonによるPTCAでは同一部位を決定する
ことは困難であるが、ステントが存在することで実行することがで
きた。冠動脈造影において同一部位を計測した検討は我々の知る限
りでは報告はない。

この検討はretrospectiveで無作為試験ではないのでバイアスの
存在は否定できない。特にステントが冠動脈造影にて可視できない
例を4例除外している。しかし、全体の再狭窄率は他の日本からの
報告からと同一であり、全体的には適切であろうと考える。

【ステント法の現況と限界および本研究の意義】

ステントが再狭窄の予防に有効と考えられるデータはすでに報告
されていた(25)–(28)。しかし、ステントは金属のため血栓形成性が
あり抗凝固療法が必要なため、出血や血管合併症を起こし入院期間
が延長するという問題も指摘されていた(29)–(31)。これらの効果と
問題点を検討するため二つの大きな多施設無作為試験

[BENESTENT study2), STRESS study3)]が施行され、Palmaz-
Schatzステントは再狭窄率を低下させることが明らかとなった。

ヨーロッパを中心に行われたBENESTENT study12)では、安定

狭心症で15 mm以内の病変に対し無作為にPalmaz-SchatzステントとballoonによるPTCAを割り付け、7ヵ月間の臨床的および冠動脈造影によるfollow-upにて比較検討した。再狭窄率はPTCA 32%に対しステントは22%で有意に低率であった($p=0.02$)。ステント群に有意に臨床的event(死亡、心筋梗塞、冠動脈バイパス術、再冠動脈インターベンション)が少なかったが、その理由は再インターベンションが減少したためであった。しかし、出血性合併症はステント群で有意に多く、また入院期間がPTCAで3.1日に対し、ステントで8.5日と有意に長かった。

米国を中心に施行されたSTRESS studyでは11)、待機的インターベンション例で、病変長15 mm以内かつ血管径3.0 mm以上の狭窄を無作為にPalmaz-SchatzステントとballoonによるPTCAに割り付け、6ヵ月間のfollow-upを行った。成功率がステント群で有意に高く、再狭窄率はPTCA42.1%に対しステントでは31.6%と有意に低値であった。臨床的eventは有意差はないがステントで低い傾向にあった。出血性合併症は差はなかった。

両研究で明らかになったことは、インターベンションの成功率の上昇(STRESS study)、臨床的成功率の上昇(BENESTENT

study)、造影上の成績の向上と再狭窄率の低下（両者）である。
follow-up時の臨床的eventはBENESTENTでは有意に低下したが、STRESSでは有意差を認めなかった。問題点として、ステントでは入院費と入院期間は有意に高かった。

現在すでにBENESTENT、STRESSの両研究の1年後のfollow-upが報告された32)33)。BENESTENTの1年後の検討でも心事故発生率はステント群で有意に低値でありステントの有効性は1年後においても明らかであった。STRESS studyの1年後では医療費の詳細な検討が行われ、治療時の入院費ではステント群はPTCA群よりも\$2,200高かったが、1年後まで合わせて比較するとステント群では心事故発生率が低いため1年後においては\$800にその差が減少した33)。さらにワーファリンを使用しない方法や改良されたステントでの成績を検討が必要としながらも、今後ステントを使用するほうが医療費も低値になる可能性を示唆した。

我々の検討で指摘した関節部を改良することができれば、さらに再狭窄率を低下させる可能性がある。すると、STRESSおよびBENESTENT studyの結果は書き換えられる可能性がある。すなわち、さらに低い再狭窄率、慢性期まで含めた医療費の低下、出血

性合併症の減少などの結論が得られるかもしれない。Johnson & Johnson社では関節部をらせん型にした新しい型のステントを開発中であり、その結果が期待される。

BENESTENT study¹²⁾およびSTRESS study¹¹⁾は狭心症例の初回病変の冠動脈に対し行われた検討であり、静脈グラフト、不安定狭心症などへのステントの成績は未だ明らかではない。静脈グラフト、不安定狭心症は臨床的に重大な問題であるが、通常のPTCAでは成功率が低く再狭窄率も高いため限界と考えられる^{34)~45)}。今後ステントでの治療法が期待される領域である^{46)~48)}。また、急性大動脈解離に伴う急性心筋梗塞はバイパス術以外に治療法なかった疾患であるが、ステントが一つの治療法になりうることを我々は報告した⁴⁹⁾。

我々の検討はステント法の再狭窄が対象のため急性冠閉塞例に対するステント植え込みは除外されている。しかし、歴史的にみると冠動脈ステント法は重大なPTCAの合併症の一つである急性冠閉塞の治療法として発展してきた。急性冠閉塞は一度合併してしまうと死亡率が著しく上昇し、PTCAの一つの限界と考えられてきた^{50)~54)}。そして、たとえbail-outできても再狭窄率も高率であった

55)。急性冠閉塞の最大の予測因子は冠動脈造影上の解離の所見であり54)、解離腔に血栓が付着することがその機序と考えられている。ステントは内腔に突出するフラップを押さえ、解離腔を閉鎖し、内腔を広く保つことができるため理論的には最も優れた急性冠閉塞の治療法と考えられる56)-57)。最近の報告では、ステントは急性冠閉塞に対し高い成功率と低い残存狭窄率で治療でき、緊急バイパス術を減らすことができた58)-60)。LincoffらはGianturco-Roubinステントで98%にステント植え込みに成功し58)、HerrmannらはPalmaz-Schatzステントで98%にやはり成功した60)。しかし、1か月間に起きうる亜急性冠閉塞は十分な抗凝固や集中治療にもかかわらず9-16%に発症し、依然として問題である。全体として死亡は3-4%、Q波梗塞は5-32%に発症し、バイパス手術は5-13%に施行された。したがって、急性冠閉塞になる前の段階、すなわち、解離、拡張不十分などの所見を呈するときはステントを考慮したほうがよいと考えられるようになってきている。急性冠閉塞は依然としてPTCAの重大な問題であり、ステント法は一つの解決策かもしれないが完全な方法ではない。病変、症例により緊急バイパス術を含めた治療法の選択が必要である。

ステントは再狭窄予防に有効でありPTCAに代わって症例が増加しているが、ステント独自の問題として金属による機械的な側枝閉塞と金属による側枝の閉鎖が上げられる。側枝閉塞のみはステントのみならずバルーンによるPTCAでも起きることはよく知られている61)。特に分岐部病変の側枝の入口部に狭窄があるとき良く起きる61)~62)。小さな側枝で、灌流する領域が狭い場合には側枝閉塞は臨床的に問題とならないことが多いが、大きな側枝の場合は心筋梗塞の合併や緊急バイパスが必要なこともある63)。PTCAの適応拡大に伴い分岐部病変にも施行されるようになり64)~65)、側枝閉塞を予防するさまざまな方法が開発されてきた66)~71)。ステント法の拡大に伴いステントによる側枝閉塞とその閉鎖という新たな問題も出現した。これは、"stent jail"と呼ばれ、一旦ステントが植え込まれてしまうと側枝にはバルーンなどを通過させることが不可能になるといことである。実験による所見ではステントの金属は側枝の入口部を完全に閉塞するわけではなく、内腔は開口していた72)~75)。臨床の成績では、ステントの側枝閉塞の頻度はFischmanらは9%76)、Iniguezらも9%77)と報告し、頻度は少ないことが明らかとなった。その予測因子は側枝の入口部病変と最も関連していた。し

かし、2mm以上の大きな側枝を治療する場合にはstent jailが発生する可能性があり、Palmaz-Schatzステントは避けるべきと考えられた。しかし、Palmaz-Schatzステントのように筒型ではなく、Gianturco-Roubinステントなどのコイル型ステントではステント内を通過させ側枝の治療が可能である。Stent jailはステント独自の問題である一方、筒型ステントを避けることで、すなわちステントの形状を選択すれば避けられる問題でもある。大きな側枝を有する病変にはコイル型が良い適応であり、ステントの大きな欠点と考えられたStent jailも今後は解決されると考えられる。

Palmaz-Schatzステントは多施設無作為試験において再狭窄を減少させることが明らかとなり11)12)、日本のみならず世界的にも使用量が増加している。広く使われるようになると、その再狭窄が今後の問題となってくるであろう。我々の検討で関節部の改良が再狭窄率をさらに減少させる可能性を示したが、現状ではステント再狭窄に対する標準的な治療法は未だ確立されておらず、一つの問題であろう。1993年の米国からの現況報告では1988年から1991年の間に1189例のPalmaz-Schatzステントが行われ、そのうち880例(74%)に追跡冠動脈造影が施行された。そのうち264例(30%)に実測>50

%と定義した再狭窄を認めた。再狭窄例のうち80例(30.3%)には内科的治療が選択された。内科的治療群の狭窄度は $69 \pm 19\%$ で、中等度以上の狭心症は4例のみであった。冠動脈バイパス術が施行されたのは36例(13.6%)でその狭窄度は $80 \pm 13\%$ であった。再PTCAは最も一般的な治療法であり105例(39.7%)に施行され、その狭窄度は $80 \pm 14\%$ でバイパス手術例と同等であった。再PTCAは成功率が高く、smoothな拡張が得られ、急性冠閉塞は認められなかった。再PTCAを受けた105例のうち、50例(47.6%)に再度冠動脈造影が施行され、そのうち、27例(54%)が再狭窄であった。この27例のうち12例に内科的治療が、4例に冠動脈バイパス術が、11例にPTCAが各々施行された。ステント再狭窄に対する再PTCAは安全で合併症も少ないが、再狭窄率54%という点が問題であろうと考察された(78)。

ステント再狭窄は主に平滑筋細胞と大量のコラーゲンからなる新生内膜であり比較的柔らかい組織であろうと考えられる。したがって、ステント内再狭窄のPTCAは柔らかい組織を拡張するのみでステントが存在するため解離もできず安全かつ容易な手技といえる。しかし、ステント内再狭窄へのPTCAは容易かつ安全である一方、

再狭窄率は54%と高かった78)。その理由は再狭窄組織は柔らかいがextracellular matrixが多いためちょうどスポンジのように圧迫しても再び元に戻ってしまう可能性があるためと考えられる。

そこで、組織を削り取ってしまうatherectomyがステント内再狭窄へ有効かもしれない。DCAの成績では、10例施行し、そのうち4例に再インターベンションを要した上に、造影上の再狭窄率は60%(3/5)であった18)。ただし、この10例のうちPalmaz-Schatzステントは2例のみでほとんどはWallステントであった。DCAのステント再狭窄への成績は満足できるものではないが、ステントの違いによるかatherectomyの違いによるかは明らかではない。我々はTEC atherectomyを2例に施行し安全かつ有効であったと報告した79)。また、atherectomyには冠動脈穿孔と言う合併症があるが、ステント内のatherectomyではその危険はほとんどないといってよいだろう18)。なぜなら、外膜を切除しようにもステントが防御してくれると考えられるからである。atherectomyで内膜量を減らしておけば、血管壁への機械的ストレスを減らすことができ、結果として中膜よりの平滑筋の遊走や増殖を減らし、再狭窄を減少させると理論的には考えられる。DCAとTEC atherectomyの差は、DCA

は一旦カテーテルを通過させてから側方向を切除するのに対し、TEC atherectomyは切除しながら、カテーテルを通過させるという差がある。したがって、DCAではいわゆるDotter効果により切除以前にすでに機械的ストレスがかかってしまうためステント内再狭窄に対し、TEC atherectomyはより優れている可能性がある(80)。ステント再狭窄に対する治療法が確立されていない現在TEC atherectomyは一つの選択かもしれない。

我々の研究では、ステント再狭窄は関節部に多発し、網構造がなく端部の隣接する関節部のデザインが再狭窄多発の原因であることを示した(81)。我々の研究を受けて、関節部を改良した新型のステントが開発中であり、今後の成績が期待される。

結論

Palmaz-Schatzステントの関節部は最も再狭窄の頻度の高い部位であるが、その理由は高い残存狭窄度と慢性期内径の減少が多いことによる。これは、網構造がなく支持力が弱いことと、隣接する端部による刺激によると考えられ、ステントの関節部のデザインを改良することにより再狭窄率がさらに減少する可能性がある。

文献

1. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-68.
2. Abbe R. The surgery of the hand. *NY Med J* 59:33-44, 1894.
3. Blakemore A. Vitallium tube for arterial reconstruction. *Surgery* 12. 488-508, 1942.
4. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts: longterm patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 4. 329-332, 1969.
5. Dotter CT, Bushmann RW, McKinney MR, Rosch J. Transluminary expandable nitinol coil stent grafting : preliminary report. *Radiology* 147. 259-260, 1983.
6. Cragg A, Lund G, Rysavy J, et al. Nonsurgical placement of arterial endprotheses: a new technique using nitinol wire. *Radiology* 147, 261-263, 1983.
7. Wright KC, Wallance S, Charsangavej C, Carrasco H, Gianturco C.

Percutaneous endovascular stents: an experimental study. *Radiology* 156, 69-72, 1985.

8. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. *Radiology* 156, 73-77, 1985.

9. Sigwart U, Urban P, Gold S, Kaufman U, et al. : Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1988;78: 1121-1127.

10. Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, et al. : Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148-161.

11. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn IM, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.

12. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W,

- Heyndrickx G, HAKen E, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel M. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
13. Schatz RA, Goldberg S, Leon M, Baim D, Hirshfeld J, Cleman M, Ellis S, Topol E. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:155B-159B.
14. Baim DS, Levine MJ, Leon MB, Levine S, Ellis SG, Schatz RA. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (The U. S. multicenter experience). *Am J Cardiol* 1993; 71: 364-366.
15. Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon expandable Palmaz-Schatz stent. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21:26-34.
16. Kuntz RE, Safian RD, Levine MJ, Reis GS, Diver DJ, Baim DS. Novel approach to the analysis of restenosis after the use of three new coronary

devices. J Am Coll Cardiol 1992;19:1493-1499.

17. Carrozza JP, Kuntz RK, Schatz RA, Leon M, et al.: Inter-series differences in the restenosis rate of Palmaz-Schatz coronary stent placement: differences in demographic and post-procedure lumen diameter. Cathet Cardiovasc Diagn 1994;31:173-178.

18. Strauss BH, Umans VA, van Suylen RJ, deFeyter PJ, Marco J, Robertson GC, Renkin J, Heyndrickx G, Vuzevski VD, Bosman FT, Serruys PW. Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: clinical, angiographic and histologic results. J Am Coll Cardiol 1992;20:1465-73.

19. van Beusekom HMM, van der Giesen WJ, van Suylen RJ, Bos E, Bosman FT, Serruys PW. Histology after stenting of human saphenous vein bypass grafts: observations from surgically excised grafts 3 to 320 days after stent implantation. J Am Coll Cardiol 1993;21:45-54.

20. Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Iwabuchi M, et al: Serial angiographic follow-up after Palmaz-Schatz stent implantation: Comparison with conventional angioplasty. J Am Coll Cardiol 1993;21:1557-1563.

21. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Mechanisms of restenosis and redilatation within coronary stents --- Quantitative angiographic assesment. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1166-74
22. Penn IM, Galligan L, Brown IGB, Murray-Parsons N, Foley JB, White J. Restenosis at the stent articulation : is this a design flaw (abstr)? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 291A.
23. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathological observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 433-439.
24. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y, Sato Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 561-566.
25. Sigwart U, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706.
26. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for

acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85: 916-927.

27. de Jaegre PPT, Hermans WR, Rensing BJ, Strauss BH, deFeyter PJ, Serruys PW. Matching based on quantitative coronary angioplasty as a surrogate for randomized studies: comparison between stent implantation and balloon angioplasty of native coronary artery lesions. *Am Heart J* 1993 ; 125: 310-319.

28. Fischman DL, Savage MP, Ellis SG, et al. Restenosis after Palmaz-Schatz stent implantation. In: Serruys PW, Strauss BH, King SB III, eds. Restenosis after intervention with new mechanical devices. Vol. 131 of Developments in cardiovascular medicine. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic, 1992: 191-205.

29. Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent: initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991; 83: 148-161.

30. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med* 1991;

324: 13-17.

31. de Jaegree PPT, de Feyter PJ, van der Giessen WJ, Serruys PW.

Endovascular stents: preliminary clinical results and future developments.

Clin Cardiol 1993; 16: 369-378.

32. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G,

Klugmann S, Urban P, den Heijer P, Koch K, Simon R, Morice MC, Crean

P, Bonnier H, Wijns W, Danchin N, Bourdonnec C, Morel MA. Continued

benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical

follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. J Am Coll Cardiol

1996; 27: 255-261.

33. Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, Ho KK, Siegrist RB, Cleman M,

Heuser RR, Brinker JA, Moses JW, Savage MP, et al. In-hospital and one-

year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty.

Results from a randomized clinical trial. Sten Restenosis Study

Investigators. Circulation 1995; 92:2480-2487.

34. Platko WP, Hollman J, Whitlow PL. Percutaneous transluminal

angioplasty of saphenous vein graft stenosis: long-term follow-up. J Am

Coll Cardiol 1989; 14: 1645-1650.

35. Hirshfeld JW, Schwartz JS, Jugo R, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 647-656.

36. Bentivoglio LG, Holubkou R, Kelsey S, Holmes D Jr, Sopko G, Cowley M, Myler RK. Short and long-term outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable versus stable angina pectoris: Report of 1985-1986 NHLBI PTCA Registry. Cathet Cardiovasc Diagn 1991; 23: 227-238.

37. Wilkes N, Barin E, Lister V, Edwards A, Nelson G. Short-term and long-term benefits of coronary angioplasty in unstable angina pectoris. Med J Aust 1990; 152: 341-344.

38. DeFeyer PJ. Coronary angioplasty for unstable angina. Am Heart J 1989; 118: 860-868.

39. Ruppercht HJ, Brennecke R, Kottmeyer M, Berhard G, Erbel R, Pop T, Meyer J. Short and long-term outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris.

Eur Heart J 1990; 11: 964-973.

40. Kamp O, Beatt K, DeFeyter PJ, Van den Brand M, Suryapranata H, Luijten H, Serruys P. Short- medium- and long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty for stable and unstable angina pectoris. Am Heart J 1989; 117: 991-996.

41. Perry RA, Seth A, Hunt A, Shiu MF. Coronary angioplasty in unstable angina and stable angina. A comparison of success and complications. Br Heart J 1988; 60: 367-372.

42. Detre KM, Holmes DR, Holubkov R, et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion --- The 1985-86 NHLBI PTCA Registry.

43. Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, Bashour TT, Ryan C, Hecht HS, Cumberland DC. Unstable angina and coronary angioplasty. Circulation 1990; 82: II-88-95.

44. DeFeyter PJ, Suryapranata H, Serruys PW, et al. Coronary angioplasty for unstable angina; immediate and late results in 200 consecutive patients with identification of risk factors for unfavorable early and late outcome. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 324-333.

45. Halon DA, Merdler A, Shefer A, Flugelman MY, Lewis BS.

Identifying patients at high risk for restenosis after PTCA for unstable angina pectoris.. AJC 1989; 64: 289-293.

46. Piana RN, Moscucci M, Cohen DJ, Kugelmass AD, Senerchia C, Kunts RE, Baim DS, Carrozza JP. Palmaz-Schatz stenting for treatment of focal vein graft stenosis: Immediate results and long-term outcome. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1296-1304.

47. Wong SC, Baim DS, Schatz RA, Teirstein PS, King SB III, Cirru RC Jr, Heuser RR, Ellis SG, Clema MW, Overlie P, et al. Immediate results and late outcomes after stent implantation in saphenous vein graft lesion: the multicenter U. S. Palmaz-Schatz stent experience. The Palmaz-Schatz stent study group. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 704-712.

48. Malosky SA, Hirshfeld JW, Herrmann HC. Comparison of results of intracoronary stenting in patients with unstable vs. stable angina. Cathet Cardiovasc Diagn 1994; 31: 95-101.

49. Ikari Y, Yamaguchi T, Tamura T, Isshiki T, Saeki F, Hara K.
Transluminal extraction atherectomy and adjunctive balloon angioplasty

for restenosis after Palmaz-Schatz coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 30: 127-130.

50. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med*. 1988; 318: 265-270.

51. Holmes DR, Holubkov R, Vliestra RE, et al. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1149-1155.

52. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, et al. One year follow-up results of the 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1989; 80: 421-428.

53. Detre KM, Holmes DR, Holubkov R, et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion: the 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry.

Circulation 1990; 82: 739-750.

54. Ellis SG, Roubin GS, King SB III, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty.

Circulation 1988; 77: 372-379.

55. Cavallini C, Giommi L, Franceschini E, Risica G, Olivari Z, Marton F, Cuzzato V. Coronary angioplasty in single vessel complex lesions: Short- and long-term outcome and factors predicting acute coronary occlusion.

Am Heart J 1991; 122: 44-49.

56. Puel J, Juillere Y, Bertrand ME, Rickards AF, Sigwart U, Serruys PW. Early and late assessment of stenosis geometry after coronary arterial stenting. Am J Cardiol 1988; 61:546-553.

57. Serruys PW, Juillere Y, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Sigwart U. Additional improvement of stenosis geometry in human coronary arteries by stenting after balloon dilatation. Am J Cardiol 1988; 61: 71G-76G.

58. Hearn JA, King SB III, Doubas JS, Carlin SF, Lembo NJ, Ghazzal ZMB. Clinical and angiographic outcomes after coronary artery stenting for acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary

angioplasty. Initial results with a balloon expandable stainless steel design.

Circulation 1993; 88: 2086-2096.

59. Herrmann HC, Buchbinder M, Clemen MW, Fischman D, Goldberg S, Leon MB, Schatz RA, Tierstein P, Walker CM, Hirshfeld JW. Emergent use of balloon expandable coronary artery stenting for failed percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1992; 86:812-819.

60. Lincoff AM, Topol EJ, Chapekis AT, George BS, Candela RJ, Muller DWM, Zimmerman CA, Ellis SG. Intracoronary stenting compared with conventional therapy for abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: A matched case control study. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 866-875.

61. Meier B, Gruentzig AR, King SB III, et al. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. Am J Cardiol 1984; 53: 10-14.

62. Vetrovec GW, Cowley MJ, Wolfgang TC., Ducey KC. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on lesion-associated branches. Am Heart J 1985; 109: 921-925.

63. Arora RR, Raymond RE, Dimas AP, Bhadwar K, Simpfordorfer C.

- Side branch occlusion during coronary angioplasty: incidence, angiographic characteristics and outcome. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 210-212.
64. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-68.
65. Dorros G, Cowley MJ, Simpson J, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Circulation* 1983; 67: 723-730.
66. Meier B. Kissing balloon coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984; 54: 918-920.
67. Zack PM, Ischinger T. Experience with a technique for coronary angioplasty of bifurcational lesions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1984; 10: 433-443.
68. Finci L, Meier B, Diveriois J. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of a bifurcation narrowing using the kissing wire monorail balloon technique. *Am J Cardiol* 1987; 60: 375-376.
69. Oesterle SN. Angioplasty techniques for stenosis involving coronary

artery bifurcations. *Am J Cardiol* 1988; 61: 29G-323G.

70. O'Keefe JH Jr, Holmes DR Jr, Reeder GS, Bresnahan DR. A new approach for dilatation of bifurcation stenosis: the dual probe technique.

Mayo Clin Proc 1989; 64: 277-281.

71. Myler RK, McConahay DR, Stertzer SH, et al. Coronary bifurcation stenoses: the kissing balloon probe technique via a single guiding catheter.

Cathet Cardiovasc Diagn 1989; 16: 267-278.

72. Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter ST.

Balloon expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 1987; 76: 450-457.

73. Rousseau H, Puel J, Joffre F, et al. Self expanding endovascular prosthesis: an experimental study. *Radiology* 1987; 164: 709-714.

74. Roubin G, Robinson KA, King SB III, et al. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs.

Circulation 1987; 76: 891-897.

75. Bonan R, Bhat K, Lefevre T, et al. Coronary artery stenting after angioplasty with self expanding parallel wire metallic stents. *Am Heart J*

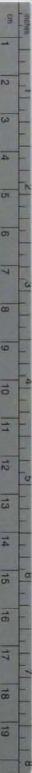
1991; 121: 1522-1530.

76. Fischman DL, Savage MP, Leon MB, Schatz RA, Ellis S, Cleman MW, Hirshfeld JWW, Teirsten P, Bailey S, Walker CM, Goldberg S. Fate of lesion-related side branches after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1641-1646.
77. Iniguez A, Macaya C, Alfonso F, Goicolea J, Hernandez R, Zarco P. Early angiographic changes of side branches arising from a Palmaz-Schatz stented coronary segment: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 911-915.
78. Baim DS, Levine MJ, Leon MB, Levine S, Ellis SG, Schatz RA. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (the U.S. multicenter experience. The U.S. Palmaz-Schatz Stent Investigators. *Am J Cardiol*. 1993 Feb 1; 71(4): 364-6
79. Ikari Y, Hara K, Tamura T, Hara H, Saeki F, Kikawa I, Wanibuchi Y, Yamaguchi T. Intracoronary stenting of a coronary occlusion resulting from an aortic dissection. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 36: 160-163.
80. Pizzuli L, Manz M, Luderik B. Dotter effect rather than tissue removal

as major dilatation mechanism of transluminal extraction atherectomy (TEC). *Circulation suppl* 1992; 86: 780.

81. Ikari Y, Hara K, Tamura T, Saeki F, Yamaguchi T. Luminal loss and site of restenosis after Palmaz-Schatz coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 1995; 76: 117-120.





Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM Kodak

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black



Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

