

Drug-eluting stent 留置後の冠動脈内視鏡所見

高野 雅充, 水野 杏一

Takano M, Mizuno K: **Coronary angioscopic findings after drug-eluting stent implantation.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 42-49

I. はじめに

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, ペアメタルステント (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^{1,2)}. ISR の主たる機序は, PCI という血管損傷の後に起こる生体の創傷治癒機転として冠動脈の中膜平滑筋細胞がステント内部に遊走, 増殖して形成される新生内膜増殖と考えられている³⁻⁷⁾. 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) は抗炎症作用と抗細胞増殖作用を併せもつ免疫抑制薬シロリムスがステント表面のポリマーから留置後約 90 日の期間に緩徐に溶出することで新生内膜増殖抑制効果を示し, その結果として ISR 低減効果を発揮する⁸⁻¹³⁾. 冠動脈造影や血管内超音波による解析では, SES 内部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確認されている¹⁴⁾. 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が遅延し, 生体にとっては異物であるポリマーコートが施されたステントストラットが冠動脈内腔に長期間露出することが原因と推測さ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がある¹⁵⁻¹⁷⁾. 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¹⁸⁻²¹⁾. 本稿では DES の一つである SES 留置後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.

II. 血管内視鏡システムと一般的な所見

血管内視鏡は本邦でのみ保険適用下に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 (300 W 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 (ファイバートック社製, ベックムーバネオ[®]) を使用している. このカテーテルはシャフト径 4.5 Fr, ファイバー数 3000 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 0.014 inch の PCI 用のガイドワイヤーに沿ってカテーテル先端は約 7 cm 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, 加温したリンゲ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.

血管内視鏡は冠動脈内腔面を直視する唯一の手段で, 得られる画像は高分解能でフルカラーの三次元画像である. 血管内視鏡画像による色調, 可動性, 形態などの情報は, プラークや血栓, PCI 後に増殖する新生内膜などの冠動脈内構造物の肉眼的病理診断を可能にする. 血管内視鏡の特長の一つは, 血栓の診断能力が他の画像システムと比べて高いことである²²⁾. その一方で血管内視鏡における評価では, 冠動脈内腔面のみの観察にとどまる, 色調, 面積, 容積などを定量的に評価することが困難であるという欠点をもつ. したがってプラークの色調や新生内膜によるステントの被覆などの評価の際には簡便な段階的評価を用いることが一般的である. 冠動脈プラークは非可動性の内腔への隆起もしくは突出し, 隣接する血管壁と明らかに区別される構造物と定義される. その色調により白色プラークと黄色プラークに大別されるが, 黄色度は半定量的に 0 度: 白色, 1 度: 淡黄色, 2 度: 黄色, 3 度: 濃黄色に細分化される (図 1)¹⁹⁾. 黄色プラークは薄い線維性被膜を有する脂質

日本医科大学内科学講座 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)
(〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5)

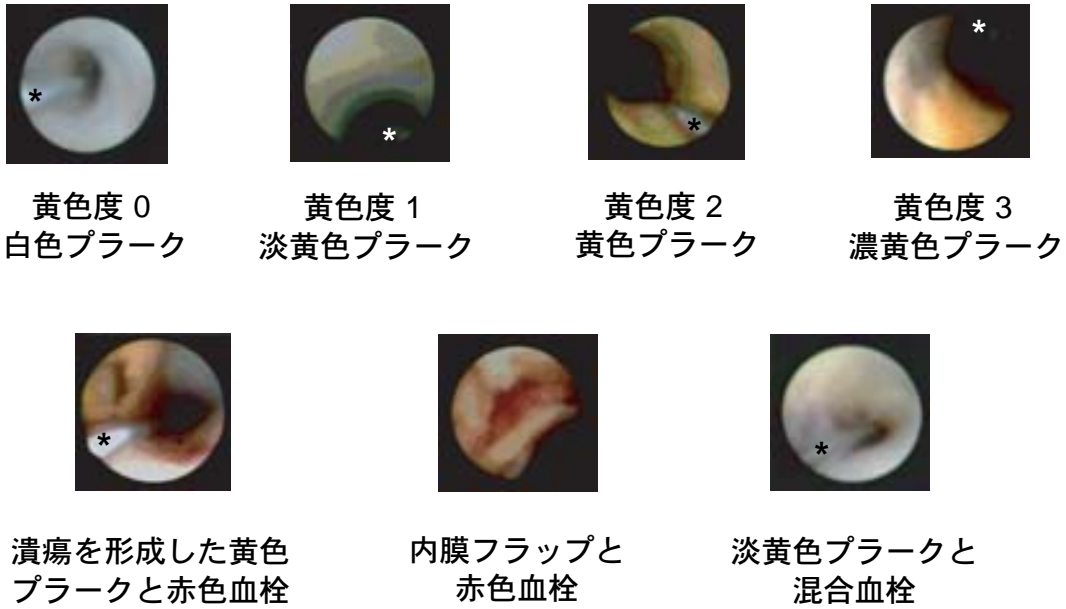


図1 種々の冠動脈プラークと血栓(文献 19 より一部引用)
*はガイドワイヤーを示す。

性プラークであるのに対し、白色プラークは線維性プラークもしくは比較的厚い線維性被膜を有する脂質性プラークである²³⁾。プラークの色調を規定する因子としてプラークの構成成分や表面を覆う線維性被膜の厚さがある。脂質性プラークの場合、脂質コアを覆う白色の構造物である被膜が厚いとより白色調に、逆に薄いとより黄色調に観察される²³⁾。形態的には表面が平滑な安定プラークと表面が不整または凹凸な複雑プラークに分類される。この複雑プラークには破綻したプラーク、びらん、内膜フラップ、亀裂、潰瘍などが含まれる(図1)。複雑な黄色プラークと血栓は急性冠症候群の責任病変部において高頻度に認められ、組織学的に黄色プラークは薄い線維性被膜を有する脂質性プラークであることから不安定プラークまたは脆弱プラークと考えられている^{18, 20, 23-26)}。一方、表面が平滑な白色プラークは、症状の安定した狭心症や陳旧性心筋梗塞などの虚血責任病変部でしばしば認められ、組織学的に線維性被膜が厚いか完全な線維性プラークであることから安定プラークと認識されている²³⁻²⁶⁾。薬物あるいはPCIというインターベンションにより血管内視鏡上複雑な黄色プラークはより白色調の強い安定したプラークに変化しうることも確認されている^{18, 19, 21)}。冠動脈内血栓はフラッシュ後も残存する赤色、白色、混合(赤色と白色)、ピンク色の表在性、壁在性、あるいは突出性の構造物と定義される(図1)。一般的にステント留置部の新生内膜による被覆の程度が最も低い部位を評価するが、大きな側枝の分岐部では側枝入口部に位置したステントストラットは評価から除外することが多い。0度：ステントストラットの完全露出、1度：視野内の50%未満のストラットが被覆された状態、2度：視野内の50%以上のストラットが被覆され、ストラット

がかすかに透見できる状態、3度：ストラットが完全に被覆され、埋没したストラットが透見できない状態、に分類されるが¹⁸⁾、統一された分類はない。

III. BMS 留置後の血管内視鏡所見

ステントを用いないバルーンによる冠動脈形成術直後には冠動脈内腔に突出する複雑プラークや血栓が残存していることが血管内視鏡で観察される。ステントを用いた場合、ステント留置直後プラークや血栓はステントストラットにより冠動脈壁に完全に圧着され血管内腔は大きく保たれることが多い。プラークや血栓はストラットの間から観察されうる。しばしばストラットの間から内腔に突出するプラークや血栓が観察されることがある。

現在までに血管内視鏡を用いてBMS留置部の経時的変化を検討したいくつかの報告がある^{18, 27, 28)}。BMS留置直後と留置8~18日後の観察ではステントストラットを被覆する新生内膜は全く認められない²⁷⁾。留置後1カ月すると大部分の症例で部分的にストラットを被覆する新生内膜が観察されるようになる¹⁸⁾。留置後65~142日あるいは6カ月経つとほぼ完全にストラットは白色の新生内膜に被覆され、ストラットは透見不能となる^{18, 27)}。動物を用いた実験モデルによる検討から数週間以内にステントの被覆は完成することが知られているが、ヒトの冠動脈ではステントの新生内膜による完全な被覆には月単位の時間を要するといえる。これは動物種やステントを留置する血管の違いや、実際の臨床では高度に進展した動脈硬化病変にステントを留置するため新生内膜による被覆が遅れることが原因と推測されている。血栓や複雑な黄色プラークを高頻度に認める急性冠症候群の責任病変部にBMSを留置すると、留置

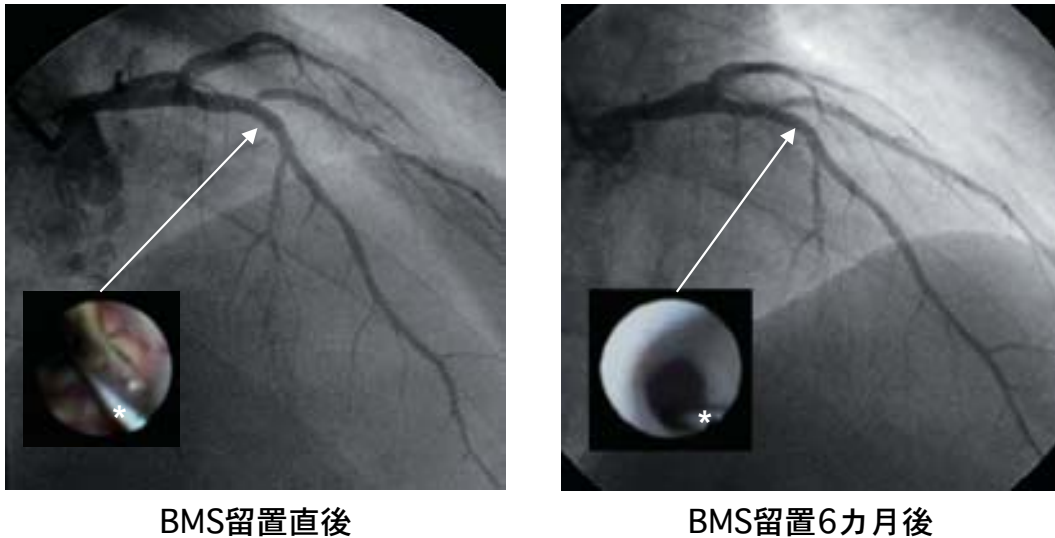


図2 BMS留置直後と6カ月後の冠動脈造影ならびに血管内視鏡所見(文献30より引用)
 BMS留置直後には黄色プラーク, 赤色血栓をステントストラット越しに認める. 黄色プラークはステントストラットの間から一部突出している. 留置6カ月後にはストラットは白色の新生内膜で完全に被覆され黄色プラークを認めない. 血栓も消失している. *はガイドワイヤーを示す.

表1 DES留置後の血管内視鏡による検討

著者	DESの種類	DESの本数	ACSの頻度	コントロール(BMS)群の有無	BMSの本数	F/U期間(月)	DESにおける不完全被覆の頻度	BMSにおける不完全被覆の頻度	F/U時におけるDESの血栓の頻度	F/U時におけるBMSの血栓の頻度
Kotani ら ²⁹⁾	SES	15	27%	有	22	3-6	20%	0%	33%	14%
Takano ら ³⁰⁾	SES	33	24%	有	33	6	41%	6%	33%	8%
Oyabu ら ³¹⁾	SES	24	17%	有	13	6	46%	8%	42%	8%

ACS: acute coronary syndrome, F/U: follow-up

後1カ月には約90%の, 留置後6カ月には約10%の血栓が残存する¹⁸⁾. 概してBMSを留置した場合, 6カ月までの期間に大部分の血栓は消失し, ステントストラットは新生内膜でほぼ完全に被覆され透視不能となる(図2). さらにBMS留置後長期間経過観察を行った検討では, 6カ月の時点で厚く不透明な新生内膜は, 留置後3年すると薄く透明となりストラットが再び透視可能となる²⁸⁾. このBMS内部の新生内膜の菲薄化, リモデリングの原因として平滑筋細胞成分の減少やアポトーシスが関連していると考えられている. 新生内膜は菲薄化するものの通常新たな血栓形成はともなわない.

IV. SES留置6カ月後の血管内視鏡所見

DES留置後6カ月以内の変化を血管内視鏡を用いて評価したいいくつかの検討がある²⁹⁻³¹⁾. 全て本邦からの報告で, DESは最も早期から臨床使用が可能となったSES(コーディス社製, サイファーステント[®])が使用されている(表1). SESを留置後6カ月経過しても新生内膜によるステントストラットの被覆は肉眼的には不完全で血栓も一部

残存するという所見は共通している.

ここでわれわれのSESとBMS留置6カ月後の比較検討を紹介する³⁰⁾. 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PCI48時間前からチクロピジン200mg/日とアスピリン100~200mg/日の前投与を行い, 発症48時間以内のST上昇型急性心筋梗塞は除外した. 症例の選択にあたり再狭窄病変, 血管内視鏡による観察が困難, またはその危険性が懸念された症例は除外した. 具体的には左主幹部病変あるいは入口部病変, 著明な蛇行病変, 病変近位部に高度石灰化病変が存在する症例, 低左心機能症例を除外した. 虚血性心疾患46例(安定狭心症36例, 急性冠症候群10例)の新規冠動脈病変に対してSES33本, BMS33本を留置し, SES群21例, BMS群25例を対象とした. 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例で, BMS群では1本が23例, 2本が5例であった. 複数のステント留置例では全例ステントはオーバーラップした状態で留置した. PCI直前, 直後, 6カ月後に血管内視鏡を用いて責任病変部ならびにステント留置部全域を観察した. 血管内視鏡による観察部位の確

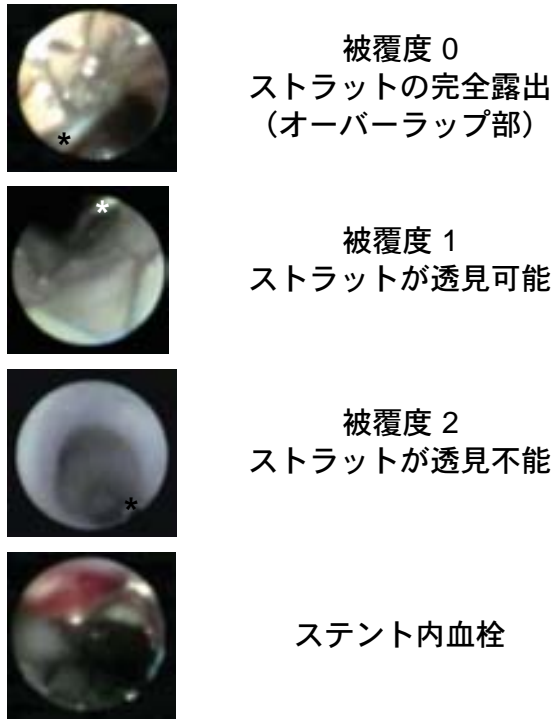


図3 新生内膜によるステントの被覆度と血栓(文献30より引用)
*はガイドワイヤーを示す。

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。冠動脈責任病変部のプラークの色調、血栓の有無をPCI前に評価した。前述したようにプラークの色調(黄色度)は0~3度に分類し半定量的に評価した。PCI 6カ月後におけるプラークの黄色度の低下度はPCI直後の黄色度からPCI 6カ月後の黄色度を引いた値とした。PCI 6カ月後にステントの新生内膜による被覆度を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と分類し, ステント内血栓の有無も評価した(図3)。SES留置後には高頻度にストラット周囲にフィブリンが沈着することが知られており^{16, 17, 32)}, 実際血管内視鏡による観察でも, SES留置6カ月後にはストラット表面にフィブリンの沈着と推測される半透明の膜状構造物を認める症例が存在した。これらは前述の0~3度に細分化した被覆度では分類が困難であったため, より単純化した0~2度分類による評価法を用いた。ステントは区域別にステント端, ステント体部, オーバーラップ部として評価した。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。SES群とBMS群の間で年齢, 性別, 糖尿病を含む冠危険因子, 急性冠症候群の頻度(SES群24%, BMS群22%), 投与薬剤に有意差を認めなかった。SES群では全

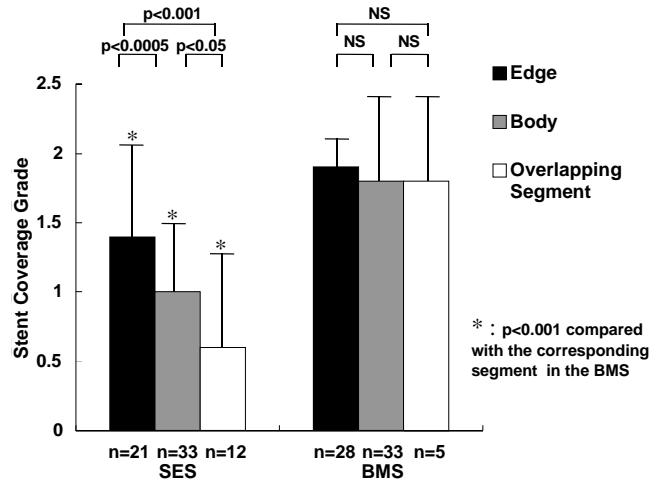


図4 SESとBMSでの区域別のステント被覆度の比較(文献30より引用)

例チクロピジンとアスピリンの継続投与を行った。PCI直前の内視鏡所見(責任病変部のプラークの黄色度, 破綻の頻度)は両群間に差を認めなかった。PCI 6カ月後における責任病変部の黄色度の低下度はSES群ではBMS群に比べ低値であった(SES群0.3±0.6対BMS群1.3±0.7, P<0.001)。この結果は前述したように, 黄色プラークを被覆する白色の新生内膜がSES群でBMS群に比べ薄いということを示唆している。ステント全区域の被覆度はSES群でBMS群に比べ低値であった(SES群1.1±0.7対BMS群1.9±0.4, P<0.001)。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。区域別の被覆度は, SES群ステント端1.4±0.7, ステント体部1.0±0.5, オーバーラップ部0.6±0.7, BMS群ステント端1.9±0.2, 体部1.8±0.5, オーバーラップ部1.8±0.5であった(図4)。BMSでは区域に関係なく被覆度は2に近くほぼ完全な被覆状態であったのに対し, 対応する全ての区域で被覆度はSES群でBMS群に比べ有意に低値であった。特にSESではオーバーラップ部において被覆度が低値であった。この結果はDES留置後, 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に比べオーバーラップ部でより顕著に認められるという病理組織学的検討と一致する³²⁾。オーバーラップ部における内皮化の遅延と持続する炎症反応は, 薬剤であるシロリムスの量や金属量が多いこと, SES表面の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。血栓はPCI直後, SES群では7例(33%), BMS群では7例(28%)に認めた。PCI 6カ月後の冠動脈造影では全例にステント留置部の血栓像を認めず, ステント血栓症の発生も認めなかった。PCI 6カ月後血管内視鏡上, 血栓はSES群で6例(86%), BMS群で2例(29%)に残存していることが確認された(P=0.03)。SES群でのみ1例に新たな血栓形成を認めた。BMSならびにSES留置直後, 6カ月後の冠動脈造影と血管内視鏡所見を

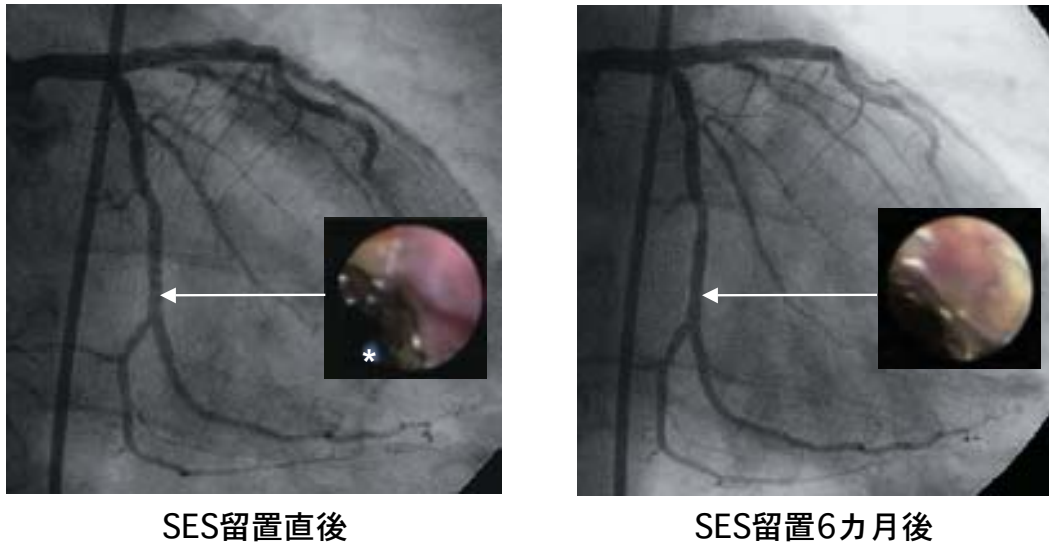


図5 SES 留置直後と6カ月後の冠動脈造影ならびに血管内視鏡所見(文献30より引用)
 SES 留置直後には黄色プラーク、ピンク色の血栓をステントストラット越しに認める。留置6カ月後にも血栓は残存し、黄色プラークを認める。ストラットは一部透見困難な部分もあるが、大部分のストラットは視認可能である。ストラットは一部露出している。*はガイドワイヤーを示す。

示す(図2, 5)。ISRの頻度はSESに比べて高いものの、BMS留置後は不安定とされる黄色プラークやストラットがほぼ完全に厚い白色の新生内膜で覆われることで、プラークはより早期に安定化するのかも知れない。SESでは留置後6カ月の時点において、BMSに比べ新生内膜によるステントの被覆ならびに血栓消失の過程が遅延していることが示された。

V. SES 留置2年後の血管内視鏡所見

SES 留置6カ月後に血管内視鏡を施行した21例中20例において留置2年後に再度血管内視鏡を用いて評価を行ったわれわれの結果を示す³³⁾。抗血小板薬に関して、留置6カ月後に血管内視鏡上完全に被覆が確認された1例はクロピジンの投与が中止されたが、他の19例では2種類の抗血小板薬が継続投与された。新生内膜によるステントの被覆は0~2度分類で各症例の最高ならびに最低の被覆度を評価した。SES留置後6カ月から2年にかけて最高の被覆度は増大したのに対し(1.2±0.4対1.8±0.4, P=0.005), 最低の被覆度はほぼ不変であった(0.7±0.5対0.8±0.4, P=0.25)(図6)。また最低の被覆度が0(完全露出)と評価された症例の頻度も有意には減少しなかった(6カ月35%対2年20%, P=0.29)。SES留置後6カ月に認められた8例の血栓のうち3例は2年後にも認められた。6カ月から2年にかけて4例に新たな血栓形成を認めた。新たな血栓形成を認めた4例中3例(75%)は血管内視鏡上完全に露出したストラットが認められ、血栓は露出したストラットに付着していた。血栓の頻度はSES留置直後40%, 6カ月後40%, 2年後35%で差を認めなかった(図7)。経過観察中、遅発性ステント血栓症の発生を認めなかった。これ

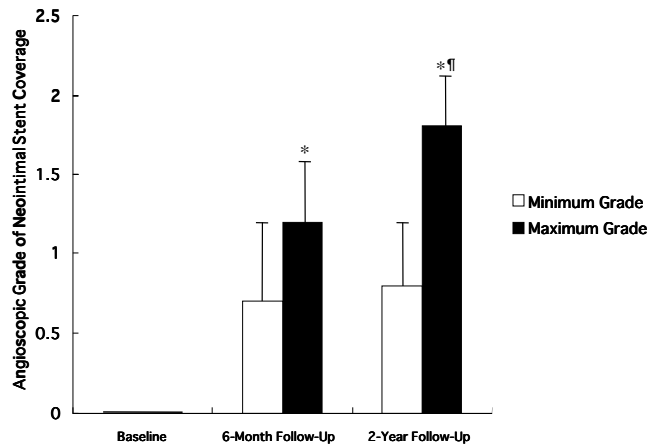


図6 SESにおけるステント被覆度の経時的変化(文献33より引用)

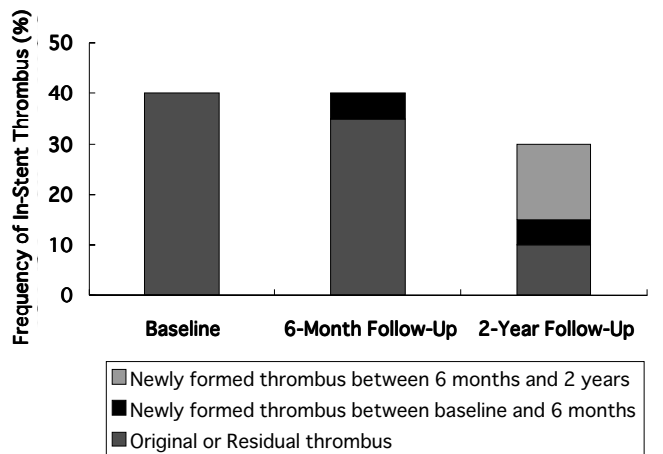


図7 SESにおけるステント内血栓の頻度の経時的変化(文献33より引用)

らの結果は、時間の経過とともに SES 内部の新生内膜による被覆が進展する部位もある一方で、被覆の進展が起こりにくい部位も存在し、被覆が不均一に進むことを示唆している。また、2種類の抗血小板薬を投与中にも関わらず

新生内膜による被覆が欠如したストラットは血栓形成の素因となることを示しており(図8)、過去の病理組織学的検討を支持するものであった¹⁷⁾。

VI. おわりに

DESの導入によりBMSのアキレス腱的存在であったISRは劇的に減少しPCIの適応は拡大した。血管内視鏡から見たSES留置後の“血管の変化”として、1)新生内膜による不完全な被覆が長期間継続する、2)無症候性ではあるがステント内血栓の残存(もしくは形成)は決して稀な現象ではない、という特徴が挙げられる。致死率が高い遅発性ステント血栓症が引き起こされると、DESによってもたらされる恩恵が帳消しとなり、その発症は危惧される重要な問題となっている。遅発性ステント血栓症の発症には、患者(個体)の素因、抗血小板薬の早期中断や耐性、手技的因子(ステントの不完全拡張や圧着不良、長いステントの留置、分岐部病変におけるステント留置)、晩期に起こる血管リモデリングにともなうステントの不完全圧着など多くの要素が関係していると考えられている³⁴⁾。病理学的検討では、遅発性ステント血栓症の発症における最も強力な予測因子は内皮化の欠如したストラットの存在であるとされる¹⁷⁾。実際われわれが経験したSES留置31カ月後に発症した遅発性ステント血栓症においても、血管内視鏡上新生内膜による被覆が欠如したストラットに血栓が形成されていた^{35,36)}(図9)。ただし血管内視鏡を用いて評価する肉眼的な新生内膜による被覆と病理学的な内皮化はおそらく

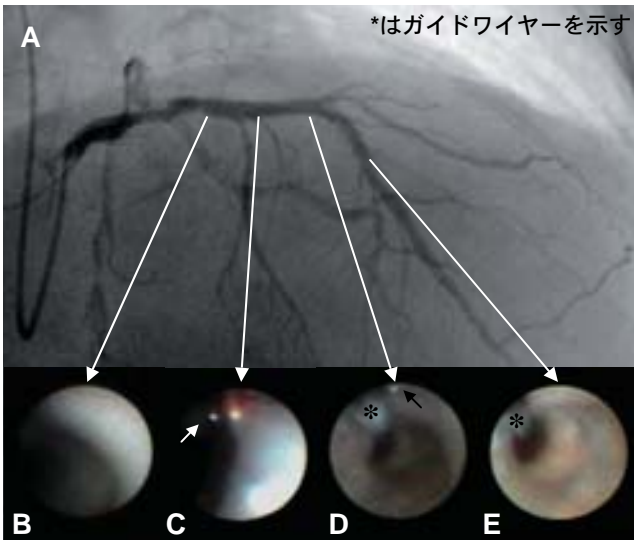


図8 SES留置2年後の冠動脈造影(A)ならびに血管内視鏡所見(B~E)
Cにおいて赤色血栓を認める。この症例はSES留置6カ月後には血栓を認めなかった。新たに形成された血栓は露出したストラット(白矢印)に付着している。B、Eでは新生内膜で完全に被覆され、ストラットは透見不能である。Dでは透見可能なストラットが認められる(黒矢印)。SES内の新生内膜による被覆は均一でないことが理解できる。

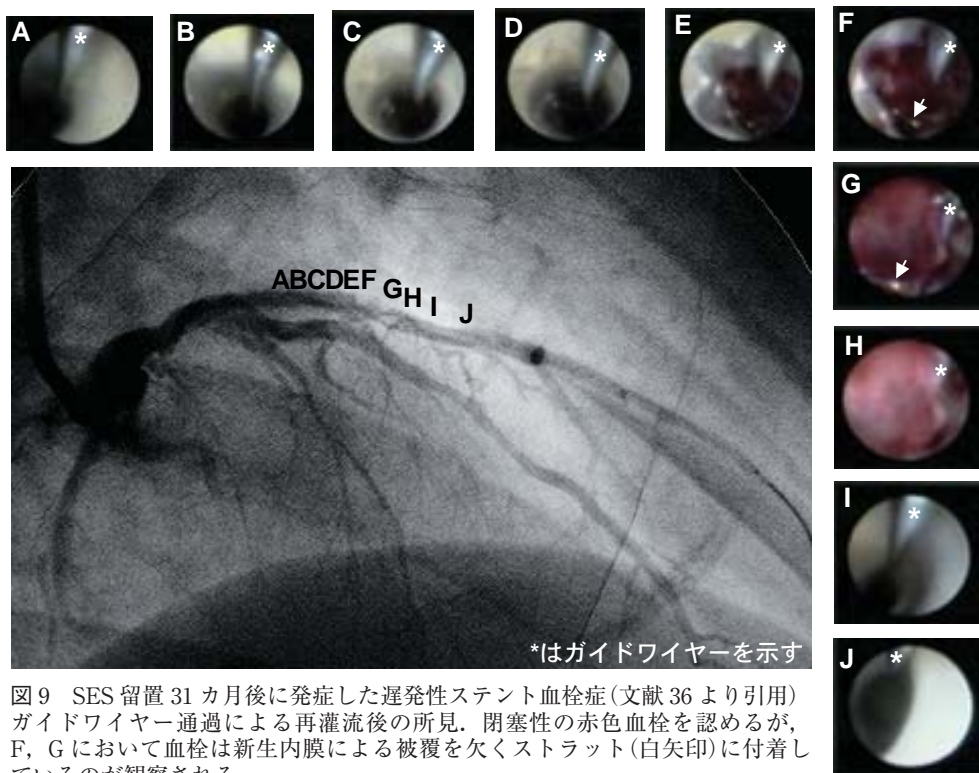


図9 SES留置31カ月後に発症した遅発性ステント血栓症(文献36より引用)ガイドワイヤー通過による再灌流後の所見。閉塞性の赤色血栓を認めるが、F、Gにおいて血栓は新生内膜による被覆を欠くストラット(白矢印)に付着しているのが観察される。

異なる。近年開発された光干渉断層装置は画像軸解像度が15 mmと極めて高く、定量的な評価やより薄い新生内膜の同定を可能にする^{37,38)}。しかし光干渉断層装置を用いても、極めて薄い1層の血管内皮細胞がストラット上に存在するか否かの判定やストラット周囲の組織が新生内膜なのかフィブリンなのかを確実に識別することは困難かもしれない^{38,39)}。海外のデータでは、DES留置後の遅発性ステント血栓症の発症率は年次0.6%で、留置後3年を経過してもなお累積発症率はプラトーに達することなく漸増しつつあることが示された⁴⁰⁾。現在進行中の本邦におけるSES留置後の追跡調査(j-Cypher レジストリー)では遅発性ステント血栓症の発症率は欧米のデータと比べると低率である。本邦ではPCIの際にステントの十分な拡張を確認することができる血管内超音波の使用率が高いという手技的に関わる要素や、抗血小板薬の内服期間、種族による血液凝固能(不安定な血液)の違い、DESの種類なども要因として考えられる。われわれの検討では、血管内視鏡による評価では20%の症例で新生内膜による被覆が欠如した(完全に露出した)ストラットを認めた。さらに新たな血栓形成を認めるものの、遅発性ステント血栓症の発症は皆無であった。これらの事実は露出したストラットは遅発性ステント血栓症の必要条件となっても、絶対条件ではないということである。換言すると、被覆が欠如したストラットの存続という条件に特殊な条件(血液の過凝固や血流の障害など)が加わり、血栓が形成され冠血流を制限するまでに増大し、最終的に遅発性ステント血栓症が発症するのかもしれない。遅発性ステント血栓症を予防するという観点からDES留置後いつまで2種類の抗血小板薬の継続投与が必要かという疑問に対して、個体差の存在や病変部特性など様々な要因が関与するため画一した明確な答えは見いだせない。しかしながら、血管内視鏡や光干渉断層装置などの補助的な冠動脈画像診断法を利用して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。したがってDES留置後に血管内視鏡などを使用して新生内膜によるストラットの被覆の状態を把握することはわれわれ循環器科医にとって大きな情報を与えてくれると考えられる。

文 献

- Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB: Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; **94**: 1247-1254
- Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM: Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 183-193
- Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB: In-stent restenosis: contribution of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 224-230
- Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, Virmani R: Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; **99**: 44-52
- Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM: Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 157-162
- Chung IM, Gold HK, Schwartz SM, Ikari Y, Reidy MA, Wight TN: Enhanced extracellular matrix accumulation in restenosis of coronary arteries after stent deployment. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 2072-2081
- Glover C, Ma X, Chen YX, Miller H, Veinot J, Labinaz M, O'Brien E: Human in-stent restenosis tissue obtained by means of coronary atherectomy consists of abundant proteoglycan matrix with a paucity of cell proliferation. *Am Heart J* 2002; **89**: 702-709
- Marx SO, Marks AR: Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001; **104**: 852-855
- Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, Klugherz BD, Papandreou G, Narayan P, Leon MB, Yeung AC, Tio F, Tsao PS, Falotico R, Carter AJ: Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001; **104**: 1188-1193
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: 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
- Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Foley DP, van den Brand MJ, van den Gissen WJ, de Feijter PJ, Serruys PW: Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001; **22**: 2125-2130
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; 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
- Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, Guagliumi G, Wijns W, Lindeboom WK, Lighthart J, de Feyter PJ, Morice MC; RAVEL Study Group: Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (Randomized 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
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, Mattos LA, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; **111**: 2326-2329
- McFadden E, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL,

- Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; **364**: 1519–1521
- 16) Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R: Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 193–202
 - 17) Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie FD, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R: Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; **115**: 2435–2441
 - 18) Sakai S, Mizuno K, Yokoyama S, Tanabe J, Shinada T, Seimiya K, Takano M, Ohba T, Tomimura M, Uemura R, Imaizumi T: Morphologic changes in infarct-related plaque after coronary stent placement: a serial angiography study. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1558–1565
 - 19) Takano M, Mizuno K, Yokoyama S, Seimiya K, Ishibashi F, Okamatsu K, Uemura R: Changes in coronary plaque color and morphology by lipid-lowering therapy with atorvastatin: serial evaluation by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 680–686
 - 20) Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K: Elevated troponin-T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; **109**: 465–470
 - 21) Takano M, Inami S, Ishibashi F, Okamatsu K, Seimiya K, Ohba T, Sakai S, Mizuno K: Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 652–658
 - 22) MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster V, Jang IK: Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 1333–1342
 - 23) Takano M, Jang IK, Inami S, Yamamoto M, Murakami D, Okamatsu K, Seimiya K, Ohba T, Mizuno K: In vivo comparison of optical coherence tomography and angiography for the evaluation of coronary plaque characteristics. *Am J Cardiol* (in press)
 - 24) Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, Kurita A, Arai T, Sakurada M, Yanagida S, Nakamura H: Angioscopic morphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991; **337**: 809–812
 - 25) Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Nakamura H, Ambrose JA: Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; **326**: 287–291
 - 26) Takano M, Mizuno K, Okamatsu K, Yokoyama S, Ohba T, Sakai S: Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 99–104
 - 27) Ueda Y, Nanto S, Komamura K, Kodama K: Neointimal coverage of stents in human coronary arteries observed by angiography. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 341–346
 - 28) Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M, Hori M, Kodama K: Remodeling of in-stent neointima, which become thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation* 1998; **97**: 2003–2006
 - 29) Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, Mintz GS, Nagata S: Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2108–2111
 - 30) Takano M, Ohba T, Inami S, Seimiya K, Sakai S, Mizuno K: Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. *Eur Heart J* 2006; **27**: 2189–2195
 - 31) Oyabu J, Ueda Y, Ogasawara N, Okada K, Hirayama A, Kodama K: Angioscopic evaluation of neointimal coverage of neointima coverage: sirolimus drug-eluting stent versus bare metal stent. *Am Heart J* 2006; **152**: 1168–1174
 - 32) Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, Skorija K, Weber DK, Gold HK, Virmani R: Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2005; **112**: 270–278
 - 33) Takano M, Yamamoto M, Xie Y, Murakami D, Inami S, Okamatsu K, Seimiya K, Ohba T, Seino Y, Mizuno K: Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angiography. *Heart* 2007; **93**: 1353–1356
 - 34) Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R: Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; **115**: 1051–1058
 - 35) 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
 - 36) Takano M, Mizuno K: Angioscopic findings after drug-eluting stent implantation. *Herz* 2007; **32**: 281–286
 - 37) 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
 - 38) Takano M, Inami S, Jang IK, Yamamoto M, Murakami D, Seimiya K, Ohba T, Mizuno K: Evaluation by optical coherence tomography of neointimal coverage of sirolimus-eluting stent three months after implantation. *Am J Cardiol* 2007; **99**: 1033–1038
 - 39) Takano M, Yamamoto M, Inami S, Murakami D, Seimiya K, Ohba T, Seino Y, Mizuno K: Long-term follow-up evaluation after sirolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: do uncovered struts persist? *J Am Coll Cardiol* (in press)
 - 40) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Jüni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW: Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; **369**: 667–678.