

薬剤溶出ステントの現況

原 久男*¹ 常喜信彦*² 長谷弘記*²

*¹ 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科 *² 同 腎臓内科

key words : 薬剤溶出性ステント, 再狭窄, 遅発性ステント内血栓症

要 旨

現在, 冠動脈インターベンションは, 虚血性心疾患の中心的な役割を果たすようになってきている。その中において薬剤溶出性ステントの登場は, 冠動脈インターベンションのアキレス腱といわれてきた再狭窄の問題を解決したといっても過言ではない。しかし, 遅発性ステント血栓症や再狭窄を繰り返す病態など問題点も指摘されている。本稿では薬剤溶出性ステントの背景から現在の課題に関し報告する。

1 薬剤溶出性ステント登場の背景と現在の課題

1980年代から発展してきた冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI), 特にステント (bare metal stent; BMS) を用いた治療は, バイパス手術に比較して低侵襲であり, 手技自体も簡便なことから飛躍的に普及した。しかし, 治療後に再治療を要する再狭窄が20%以上に認められ, 症例によってはステント内にびまん性の再狭窄を繰り返すきわめて難治性の病態が存在し, その克服が大きな課題となってきた。また, 最近では再狭窄によって急性冠症候群となる確率が10%程度存在することが判明している¹⁾。ステント内再狭窄は, 血管平滑筋細胞と細胞外基質による新生内膜が原因となっていることがわかっており, 新生内膜の増殖抑制が主な再狭窄抑

制のターゲットとなってきた。

こうした再狭窄抑制のために登場したのが薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent; DES) である。その再狭窄予防の効果は圧倒的で, 発売後世界各国で瞬く間に普及し, 2006年前半には使用率70%を超え, PCIの代表的なデバイスとなった。このCypher™ステント (JJ) からはじまったDESの使用は, 臨床の現場において劇的な変化をもたらし, 現在では待期的PCIの第一選択といっても過言ではないレベルにある。しかしBASKET LATE試験²⁾の報告などからステント血栓症の問題, 長期予後をむしろ悪化させるといった結果も散見している。さらにDESを使用しても依然として再狭窄率が高い病変や患者背景も存在し, それらに対する対策も今後の課題となっている。

2 DESの基本構造

DESの基本構造は, ①ステントのプラットフォーム (形状), ②使用薬剤, ③ポリマーなど薬剤を運ぶコーティング, の三つの要素から成り立っている (図1)。これらの要素のどれか一つでも問題があると, そのステントは有効に働かなくなってしまう。

① プラットフォーム

ステントデザインには slotted tube タイプ, コイルタイプ, マルチリンクデザインタイプがある。薬剤を有効かつ均等に分布させるためには slotted tube

Efficacy and problem of drug-eluting stent

Division of cardiovascular Medicine, Toho University Ohashi Medical Center

Hisao Hara

Division of Nephrology, Toho University Ohashi Medical Center

Nobuhiko Joki

Hiroki Hase

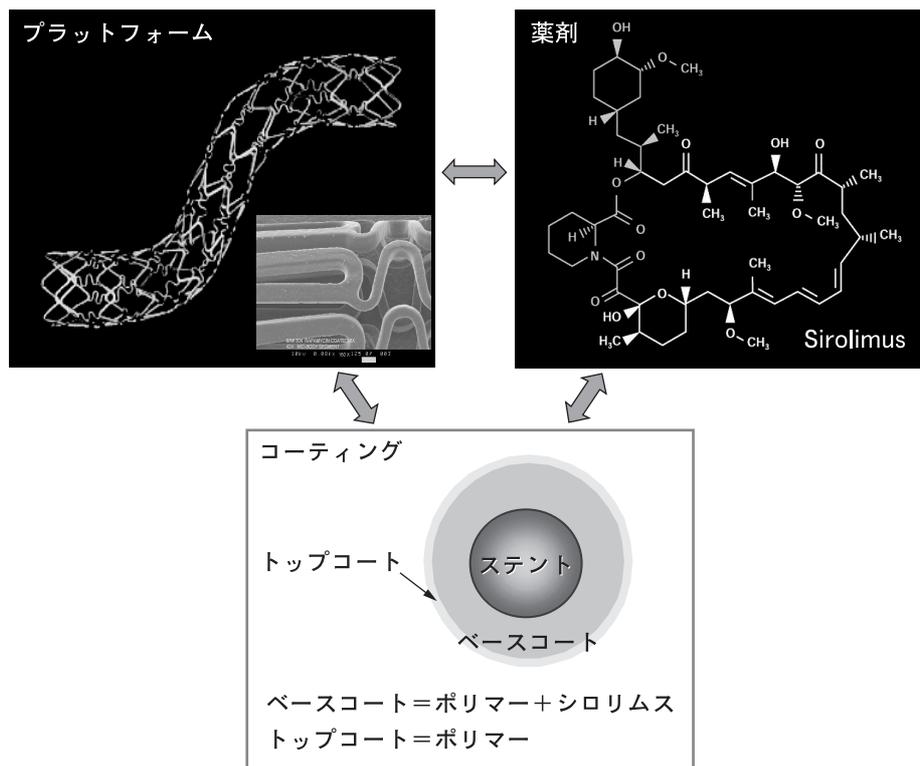


図1 薬剤溶出性ステントを構成する3要素 (Cypher stent)

タイプが適している。しかし、操作性などではコイルタイプのほうがすぐれていることが多い。

② 薬剤

DES に使用される薬剤としては、免疫抑制薬・抗癌薬・細胞外基質調節薬・治療促進薬がある。現在の主流は免疫抑制薬と抗癌薬であるが、最近の傾向として免疫抑制薬である Limus 系の薬剤を使用した DES に移行してきている。

③ コーティング

薬剤デリバリーの主流は、ポリマーを使用した方法である。一時はポリマーによる炎症反応惹起が問題となったが、生体適合性ポリマーが開発され問題は少なくなってきた。一般的には再狭窄を抑制するために、最初の 30 日間の反応を抑制できればよいとされており、CypherTM は 80% の薬剤が最初の 30 日間で放出されるように調整されている。

3 DES の種類

現在、日本国内で承認されている DES は、CypherTM と TAXUSTM (Boston) であり、この二つを第一世代としている。さらに国内で臨床試験中のものに EndeavorTM、XienceTM、NoboriTM の 3 種類が存在し、薬剤のみならず仕様に様々な工夫が施されている (第

二世代)。今後は各特徴を生かしたデバイスの選択が必要となる。

4 DES の臨床効果および長期予後

再狭窄抑制という観点において、DES の効果はエビデンスが十分認められている (図 2)。CypherTM、TAXUSTM の randomized control trial (CypherTM: RAVEL³⁾, SIRIUS⁴⁾, E-SIRIUS⁵⁾, C-SIRIUS⁶⁾, TAXUSTM: TAXUS I⁷⁾, TAXUS II⁸⁾, TAXUS IV⁹⁾) は、対象病変が比較的シンプルなものを選択されていたが、その再狭窄率は DES vs BMS: 0.0~8.9% vs 10.0~52.3% と著明な減少を認めている。また、複雑な病変を含めたロッテルダムにおける RESEARCH registry¹⁰⁾ では、CypherTM 群の標的病変再治療率 (target lesion revascularization; TLR) が 3.7% と、BMS の 10.9% と比較して有意に低率 ($p < 0.001$) であった。さらに糖尿病患者を 28.6% に含む e-Cypher¹¹⁾ では (SIRIUS では除外となるハイリスクな患者が約 6 割含まれる)、6 ヶ月後の TLR が 1.49%、12 ヶ月後が 3.07% という結果であった。

なお、RESEARCH registry に引き続き TAXUSTM に関する T-SEARCH¹²⁾ もその成績が報告されている。この検討では CypherTM と TAXUSTM の routine use

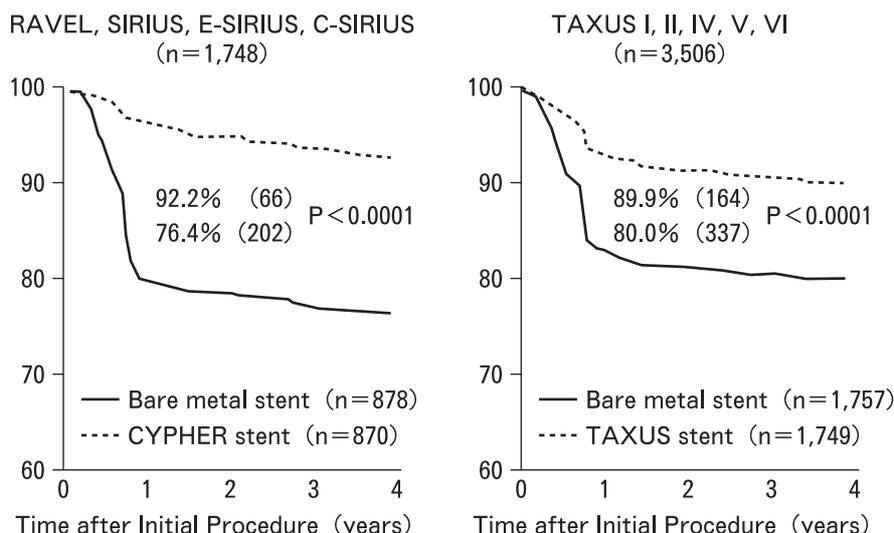


図2 DESのTLR

各臨床試験をまとめたメタアナリシスを示す。CYPHER™, TAXUS™ ともに従来のBMS治療と比較して圧倒的なTLRの改善効果が認められている。

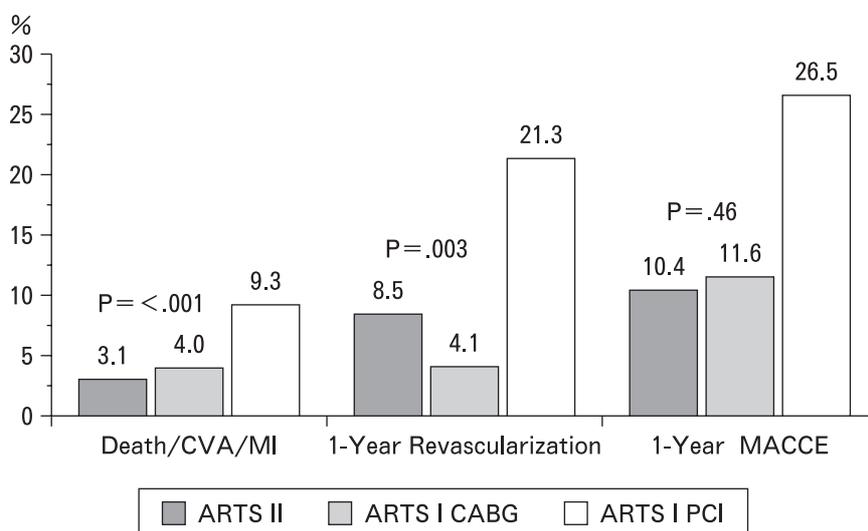


図3 ARTS II試験における脳心血管イベント

(6カ月・1年後のイベントと1年後のTLR)

DESを使用したARTS IIは、半年後の脳心血管イベントが、バイパス術の成績を上回っている(左棒グラフ)。1年後のイベントでは有意差がなくなるが、リスクなどを考慮し補正するとARTS II vs ARTS I CABG patients (8.1% vs 13.1%)とDES群で低値であった。

における比較もされており、1年後の標的血管再治療率(target vessel revascularization; TVR)はCypher™が3.4%、TAXUS™が5.4%と有意差はないもののTAXUS™において高いものであった。ただしこの検討の患者背景はTAXUS™群で病変形態が複雑であったと結論づけられている。DES cover registryは、2005年の半年間の登録期間中に6,906名(BMS 397名, Cypher™ 3,873名, TAXUS™ 2,636名)の患者の治療を行ったが、1年後の臨床成績では

TLRがCypher™6.3%、TAXUS™5.5% (p=0.20)であり、臨床的に同等の効果であった¹³⁾。

DESが普及したことによりその長期成績も散見されてきている。TLRに関しては長期的に安定しており、心血管イベント自体もよく抑制されている。今後は重症冠動脈疾患の予後改善の結果がまたれるが、バイパス術とCypher™の多肢疾患に対するARTS IIでも、半年後の脳心血管イベントは、DESがバイパスを上回る成績であった(図3)。

5 DES 使用後の遅発性ステント血栓症

現状で最大の問題と考えられるのは、遅発性のステント血栓症である。DES は血管内皮細胞の再生が遅延することが指摘されており、抗血小板治療を長期間必要とするとされている。しかし、いつまでも抗血小板薬を続ければよいのか明確なデータはなく、チクロピジンなどを使用した抗血小板療法は延長される傾向にある。最近の AHA・ACC・SCAI などの学会が共同で示したガイドラインでは、DES 植込み後の推奨される期間は 12 ヶ月とされた。しかし今までの大きな無作為試験を解析してみると、Cypher™、TAXUS™ とともに 1 年以後に一定の確率でステント血栓症が発症していることがわかり、報告によっては年間 0.6% の発症頻度があるとされている。そのため、より長期の投与が必要である可能性がある¹⁴⁾。

遅発性ステント血栓症の原因としては、血管内皮再生遅延が主に考えられているが、長いステント長、分岐部病変、急性心筋梗塞症例に多いといわれており、日本では特に血液透析患者などでの発症が多いとされている。また近年ステントの破断 (fracture)、圧着不良 (incomplete apposition) によるものの報告も増えてきており、さらにポリマーに対するアレルギー反応の可能性を示唆する報告もある¹⁵⁾。したがって DES の血栓症を引き起こす誘因は多数の因子からなっており、対策が一様でない現状がある。特に抗血小板薬がどの程度の期間必要か、また観血的処置に対する対応など今後の課題である。

6 課題となる病変・患者背景

① 糖尿病

糖尿病は、前述の RESEARCH registry での成績がよくないことなどから Cypher™ ステントの弱点と言われた。しかし従来の Cypher™ ステントの多施設共同研究の解析では、BMS と比較して Cypher™ ステント使用により再狭窄による再血行再建率は強く抑制されており、糖尿病だけを対象とした無作為試験である DIABETES¹⁶⁾ や DECODE では圧倒的な差をもって Cypher™ が良好な成績を示した。

糖尿病患者はびまん性の重症病変が多いこともあり、無作為試験にエントリーされた症例は必ずしも現実を反映しているとはいえず、リアルワールドの病変を対

象にした成績も 糖尿病患者の治療を考える上では重要であろう。さらに糖尿病患者は内皮機能が減弱しており、これらの患者に DES を使用することで遅発性血栓症の頻度を増加させる危険性もあり、長期のデータ解析を見守る必要がある。

② 分岐部病変・左主幹部病変

分岐部病変の成績は、DES であっても再狭窄を無視できるほどの減少効果を得られていない。分岐部に対し側枝にステントを使用せず 1 ステントで治療するか、側枝にも DES を使用し 2 ステントで治療するかを検討した場合、いくつかの多施設共同研究において 1 ステントと 2 ステントでは再狭窄率に差がなかった。とりわけ本幹にくらべて側枝の再狭窄率が高くなることが多く、側枝にもステントを入れると、ステント血栓症の頻度の高いことが示されている¹⁷⁾。特に左主幹部病変は分岐部を含むことが多く、分岐部への対応が進むことが左主幹部を PCI で治療する正当性を得るためには必須である。

③ 小血管・びまん性病変

小血管に対する検討としては SES-SMART・SVE RTE が代表的である。小血管における再狭窄率は、通常の血管径の結果と差がなく BMS との差は歴然である。びまん性病変に対しては、RESEARCH registry のサブ解析で、36 mm 以上のステント植え込みに対する再狭窄率は 11.9% と抑制効果が高いことが示されている。

④ BMS のステント内再狭窄病変

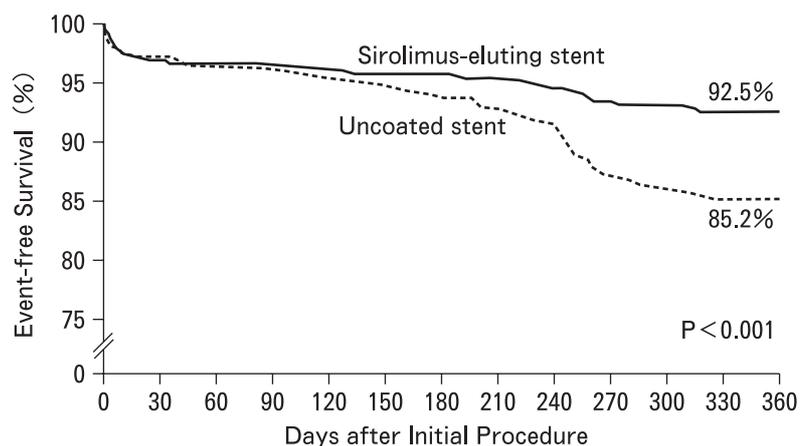
BMS 植込み後の再狭窄病変に対する治療として、Cypher™ の stent in stent の有効な成績が示されている。

⑤ 急性冠動脈症候群

急性冠動脈症候群 (acute coronary syndrome; ACS) に対して、DES を使用した無作為試験として Typhoon¹⁸⁾ (図 4) があり、DES と BMS では安全性に差がなく、むしろ TLR の低下により心血管イベントが減少する結果が得られた。今後エビデンスが集積することによって積極的に使用されるものと考えられる。しかし ACS は緊急症例であり併存疾患などの十分な検討ができない状況にあり、インフォームドコンセントが大切となる。

⑥ 透析患者

むしろ糖尿病よりも大きな問題とされているのが透



No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Sirolimus-eluting stent | 355 | 353 | 340 | 338 | 337 | 336 | 334 | 332 | 329 | 325 | 319 | 316 | 289 |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Uncoated stent | 357 | 353 | 341 | 338 | 336 | 333 | 330 | 323 | 316 | 312 | 296 | 291 | 263 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

図4 Typhoon 試験

ACS に対する CYPHER は、BMS に比較して長期的にイベントが減少している。

析患者である。透析患者に関しては成績の不良な要因が判明しておらず、再狭窄の機序が十分解明されていない。

透析患者は、全身の動脈硬化が高度で石灰化を伴っていることが多いことが知られている。このため PCI の合併症である出血性合併症や脳血管障害などの発生が非透析患者に比べ高率であり¹⁹⁾、PCI 自体の成績も不良である²⁰⁾。また、その透析に至った原因疾患として、糖尿病が 25% 以上を占めていることも大きな問題である。糖尿病は PCI の成績に影響を及ぼす独立した因子であり、非糖尿病患者に比し、初期成功率が低く、再狭窄率が高いことが知られている²¹⁾。さらに、シャントが上肢に形成され、対側上肢も将来使用する可能性があり、アプローチも大腿動脈しかのこされていないことが多く、大血管・冠動脈の蛇行が強い。

このように透析患者に対する PCI には制限があり、成績も不良である。そのうえ、冠動脈バイパス術においても透析患者の成績は不良であることが知られており、以上の経緯から DES に大きな期待がかけられていた。しかし、日本の J-cypher レジストリーでも、post marketing study (PMS) でも、ともに透析患者が再狭窄、ステント血栓症の両方の危険因子であることが示され、再狭窄率は薬剤溶出性ステントを使用しても 20% をこえ、ステント血栓症も 2% と高い²²⁾。透析患者における治療選択とその後の抗血小板療法など未だに検討が必要であり、今後の大きな課題と言え

る。

7 DES の将来像

DES の問題点や限界が明らかになり、それを克服するための次世代のステントの開発が盛んになっている。第二世代の DES は間もなく日本でも市販されるが、ポリマーの工夫やステントストラットの厚みを薄くすることで、遅発性のステント血栓症を減らそうと試みているもののなかなか完全に解決できるものではない。新生内膜の増殖抑制を薬剤で行うと当然血管内皮細胞の再生も抑制されるため、現在のような増殖抑制の薬剤のみのコーティングでは根本的な解決ができない。内皮の再生を選択的に促進し、ステントの圧着不良や破断が起こりにくいようなステントのデザインも必要であり、さらにはポリマーのアレルギーの問題も解決できるステントが求められている。また課題となる分岐部病変や透析患者にも成績の良いステントを模索していく必要がある。

文 献

- 1) Chen MS, John JM, Chew DP: Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*, 151(6): 1260-1264, 2006.
- 2) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al.: Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents.

- J Am Coll Cardiol, 48(12); 2584-2591, 2006.
- 3) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al.: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 346(23); 1773-1780, 2002.
 - 4) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al.: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 349(14); 1315-1323, 2003.
 - 5) Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, et al.: Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*, 362(9390); 1093-1099, 2003.
 - 6) Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, et al.: The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*, 43(6); 1110-1115, 2004.
 - 7) Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al.: Two-year-plus follow-up of a paclitaxel-eluting stent in de novo coronary narrowings (TAXUS I). *Am J Cardiol*, 96(1); 79-82, 2005.
 - 8) Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al.: Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*, 108; 788-794, 2003.
 - 9) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al.: Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294; 1215-1223, 2005.
 - 10) Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al.: Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*, 109; 190-195, 2004.
 - 11) Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al.: Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation*, 113; 1434-1441, 2006.
 - 12) Ong AT, Serruys PW, Aoki J, et al.: The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol*, 45; 1135-1141, 2005.
 - 13) Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G: Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation*, 113(11); 1434-1441, 2006.
 - 14) Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al.: Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 356(10); 998-1008, 2007.
 - 15) Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al.: Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*, 109(6); 701-705, 2004.
 - 16) Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al. for the DIABETES investigators: Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*, 112; 2175-2183, 2005.
 - 17) Ge L, Airoidi F, Iakovou I: Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol*, 46(4); 613-620, 2005.
 - 18) Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al.: Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 355; 1093-1104, 2006.
 - 19) Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, et al.: Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation*, 102; 2966-2972, 2000.
 - 20) Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, et al.: Short and long term outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic dialysis patients. *Am Heart J*, 119; 484-489, 1990.
 - 21) Wilson SR, Vakili BA, Sherman W, et al.: Effect of diabetes on long term mortality following contemporary percutaneous coronary intervention; analysis of 4,284 cases. *Diabetes Care*, 27; 1137-1142, 2004.
 - 22) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al.: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 293; 2126-2130, 2005.