

## 薬剤溶出ステントの基本構造

上妻 謙

Kozuma K: **Basic components of drug-eluting stent.** J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 121-125

### I. 薬剤溶出ステントの基本概念

1980年代から発展してきた冠動脈インターベンション(PCI)は、この虚血性心疾患治療において中心的役割を果たすようになった。なかでも、標準治療となってきたのが冠動脈ステント植込み術である。ステントの普及により再狭窄の減少のみならず、解離や急性冠閉塞による緊急バイパス手術の危険が減少し、安全な治療となってきた。しかし無作為試験用の治療の平易な病変ではなく、現実に治療することの多い病変に対するPCIでは、ステント植込み後も再狭窄率は20%以上認められ、なかでも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。その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。

こうした背景で登場したのが薬剤溶出ステント (drug-eluting stent; DES) である。有効な薬剤の局所投与と放出速度の調節が可能となり、新生内膜の増殖を抑制することのできる効率の良いデバイスである。手技が通常のステント植込みと大きな違いがなく、特別なスタッフや時間を要さないため、それまでのさまざまな新技術と比較し、導入が円滑であるなど多くの利点がある。

### II. DESの基本構造

DESを考えるには、3つの要素に分けることができる(図1)。基本構造の第一に考えなければならないのはステントのプラットフォームである。そして薬剤を運ぶためのキャリアマトリックスが必要であり、そして新生内膜の増殖を抑えるなどの目的をもった薬剤が存在して、初めて薬剤溶出ステントとなる。これら3つの要素のどれか一つでも問題があれば、そのDESは再狭窄抑制のためのステントとして有効に働かないのである。

### III. DESに適したステントプラットフォーム

薬剤溶出ステントは従来の冠動脈ステントをベースに開

発されていることが多い。ステントデザインとしては slotted tube タイプ、コイルあるいはリングのタイプ、マルチリンクデザイン、self expanding のタイプなどが挙げられる。薬剤を有効に分布させるためには slotted tube ステントが適しており、図2左のように薬剤が均等に拡散しやすい。また、図2中央のようにカーブなどで外側になる部分のステントストラットが疎になりやすいデザインはあまり適していないものと考えられる。

一方でデリバリーの性能が高く、難易度の高い病変でも成功率が高くないではステント本来の性能として問題となる。この点では slotted tube よりもリングタイプのほうが優れていることも多い。さらに近年話題となっている stent fracture は DES の再狭窄の要因の一つといわれており、屈曲などでの金属疲労などが発生の原因と考えられている。これを防ぐためにはカーブへのフィッティングも重要な要素であり、この点もステントの資質として重要であると考えられる。

### IV. ステントコーティング技術 (キャリアマトリックス)

DES のなかで薬剤デリバリーの主流となっているのは、ポリマーを利用した方法である。当初ポリマーは炎症反応を惹起し、むしろ再狭窄反応は強まるとされていたが<sup>1)</sup>、生体適合性の高いポリマーが開発され、コーティングそのもので問題を引き起こさなくなってきた。現在多いのは非吸収型ポリマーを用いて薬剤を染みこませるタイプのステントであるが、生体吸収性ポリマー、ホスホリルコリンなど赤血球膜を模したコーティングや生体吸収性ポリマーを用いたもの、ステントに溝を掘って薬液を入れ表面だけをポリマーで加工するもの、またセラミックなどポリマーを使用しないものなども開発されている。さらにパクリタキセルなどではステントの表面を加工するだけで薬剤を塗布するだけの DES も登場している。

一般的に再狭窄のプロセスを抑制するためには、最初の30日間の反応を薬剤で抑制できれば良いといわれており、いずれも有効な薬剤を有効な期間放出するための工夫をしている(図3)。日本で現在使用されているシロリムス溶出ステント(商品名Cypher<sup>®</sup>)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。Conor-Medsys-

帝京大学医学部附属病院循環器科 (〒173-8606 板橋区加賀 2-11-1)

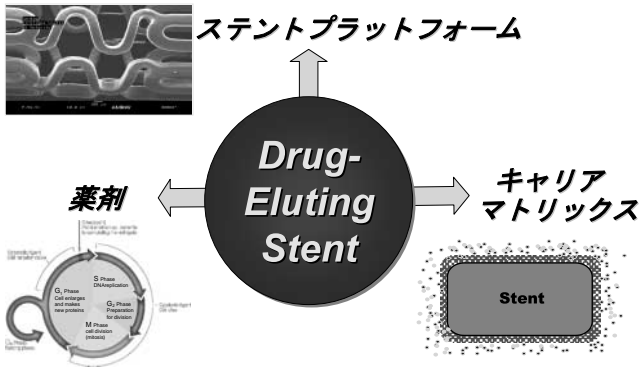


図1 薬剤溶出ステントを構成する3つのコンポーネント

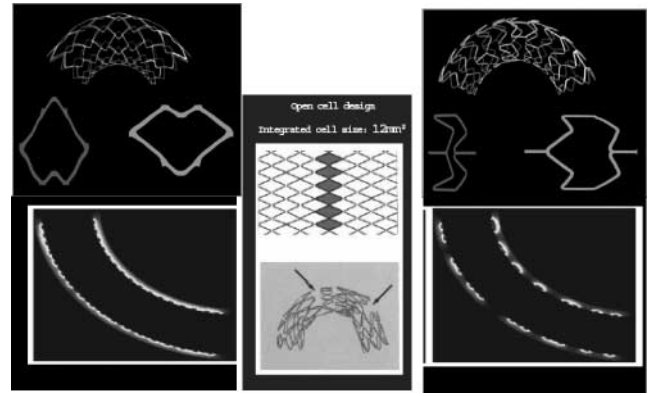


図2 ステントデザインと薬剤の拡散  
左：closed cell デザインでカーブの外側でも比較的均一に薬剤が拡散する．中央：open cell デザインでカーブの外側が疎になる．右：semi open デザインでカーブの外側の薬剤の拡散が不均一となる．

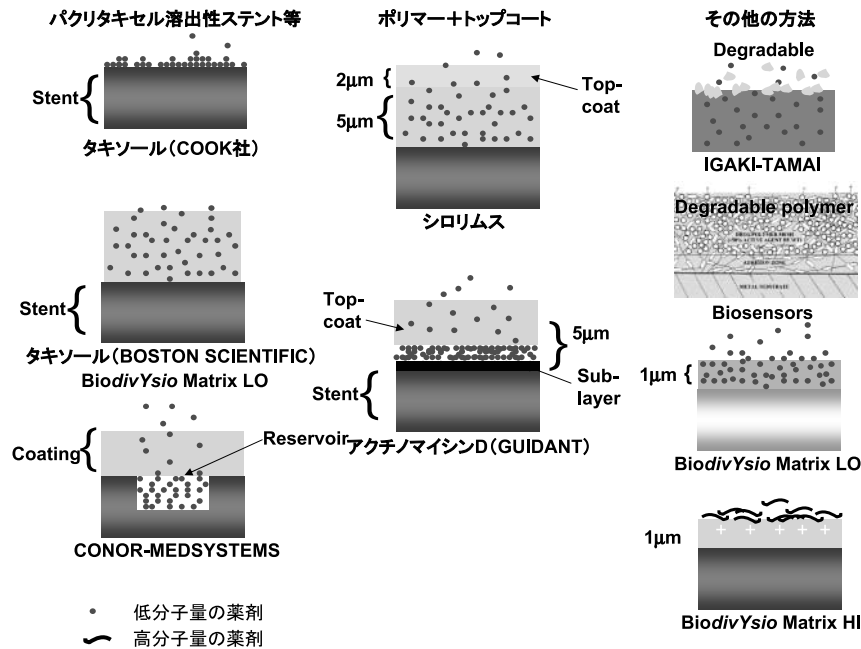


図3 現在の代表的薬剤溶出ステントにおけるコーティングの技術  
ポリマーを利用して薬剤を溶出させるものが多い。

tems のシステムは、カバーするポリマーを調節することで、放出速度をコントロールすることができ、やはり 30 日かけて放出するパターンの成績がもっとも良かったことが示されている。このシステムは薬液を多くステントに含ませることができ、再狭窄抑制のみならず、心筋梗塞の心筋障害の抑制など、さまざまなローカルドラッグデリバリーシステムとしての活用も期待されている。一方、パクリタキセル溶出ステントである TAXUS<sup>®</sup> ステントでは薬剤の溶出を極めて緩徐に設定しており、数年以上の単位で放出が続く。したがってステントによって薬剤放出曲線はさまざままで (図4)、同じ薬剤でもステントによる差が大きくなる可能性がある。

## V. DES に使用される薬剤

現在 DES に使用される薬剤としては、表1のような4種類に分類される。これらのうち免疫抑制薬と抗癌薬が市販され、世界で使用されており、今後登場予定のものもこの2種類の分類に含まれるものが多い。

### 1. シロリムスとそのアナログ

シロリムス (ラパマイシン/Rapamune<sup>®</sup>, Wyeth-Ayerst) は、1975年にイースター島 (Rapa Nui) の土壌から発見された分子量 914 のマクロライド系の抗生物質であり、主に免疫抑制剤として開発されてきた。他剤に比べ腎毒性が少ないことから、腎移植後の免疫抑制剤として、1999年に米

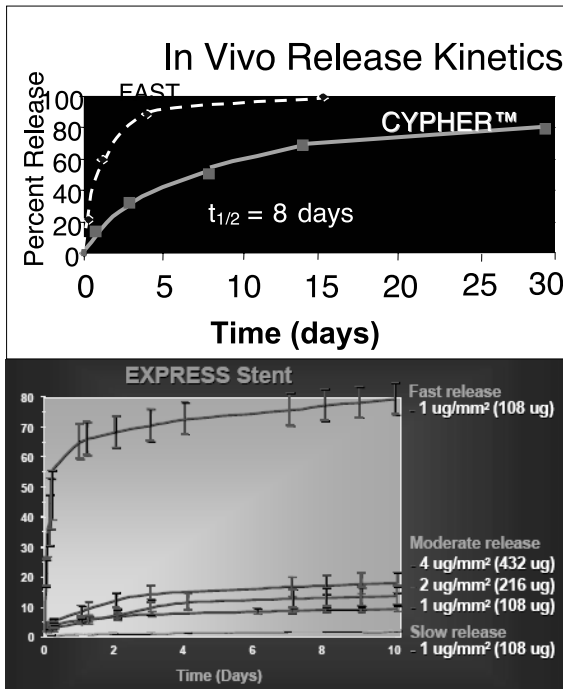


図4 シロリムス溶出ステントの薬剤放出曲線（上）とパクリタキセル溶出ステント（下）

国で、2000年に欧州で認可された。心・肝・臓器移植後の免疫抑制剤としても効果が期待されている。

シロリムスは免疫抑制作用に加え、抗炎症作用と細胞増殖抑制作用があるとされ<sup>2)</sup>、ステント治療後の再狭窄予防の薬剤として検討されるようになった。さらに、シロリムスは脂溶性薬剤で細胞膜を通過しやすい上、組織との親和性が高く、分子サイズが小さく安定しており、組織中の半減期が長く（約60時間）、効果・安全性の用量域が広いなど、局所投与に適した性質をもっている。さらに血管平滑筋細胞のG1後期を選択的に抑制し、かつ内皮細胞の再生は阻害されにくいなど、安全性が高いことが特徴である<sup>3)</sup>。さらには平滑筋細胞の遊走も抑制すること<sup>4)</sup>も報告されて

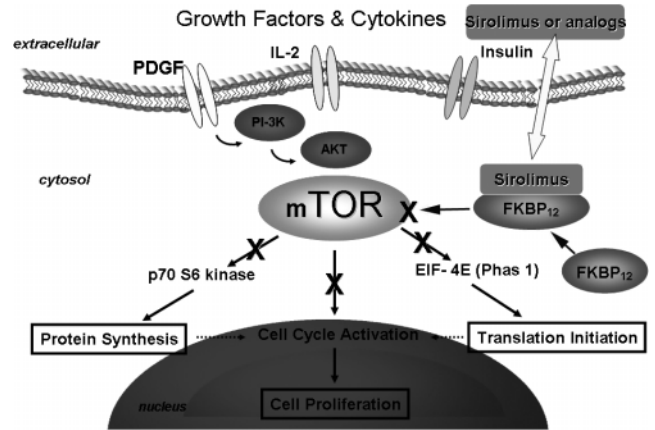


図5 シロリムスの再狭窄抑制メカニズム  
シロリムスやそのアナログの薬剤はFKBP12レセプターに結合することによって細胞増殖回路に働き、G1後期において抑制作用をもつ。

おり、DES用の薬剤として適した性質を有しているといえよう。シロリムスのもつ主な再狭窄予防のメカニズムは、シロリムスとFKBP12受容体が結合し（図5）、Rapamycin標的タンパク（mTOR）という細胞質に存在する酵素と結合してmTOR作用を抑制することにより、p27レベルが上昇し、サイクリン・CDK活性が抑制され、細胞増殖周期がG1後期で休止期に切り替わるためとされている。

Cypher<sup>®</sup>の成功を受けて、各社がシロリムスの構造の一部を変更した薬剤にてDESの開発を行っており（図6）、いくつかのステントは実用段階となっている。Everolimus, Biolimus A9, ABT-578, Pimecrolimusなどで、これらを用いたDESは初期臨床試験を終え、承認試験の段階となっている。どれもシロリムスのマクロライド環につく塩基を置き換えたもので、同じFKBP12レセプターに結合し、mTORに作用するため、作用機序は基本的には同じである。EverolimusとBiolimus A9はシロリムスのマクロライド環の40番目の塩基を他の構造に置き換えて精製され

表1 ステントをコーティングするために臨床応用あるいは開発中の薬剤一覧

治療の目標	傷害に対する炎症反応	血管平滑筋細胞増殖	増殖細胞の遊走	損傷治療
種類	免疫抑制薬	抗癌薬等	細胞外基質調節薬	治療促進薬
薬剤	Dexamethasone M-prednisolone  Interferon $\gamma$ -1b Leflunomide Sirolimus Tacrolimus Everolimus Mycophenolic acid Cyclosporine Tranilast ABT-578 7ND	QP-2, Taxol Actinomycin D  Methothrexate Angiopeptin Vincristine Mitomycin C Statins C-MYC antisense PCNA ribozyme	Batimastat Prolyl hydroxylase inhibitors Halofuginone C-proteinase inhibitors Probucol	BCP671 VEGF  Estrogen EPC

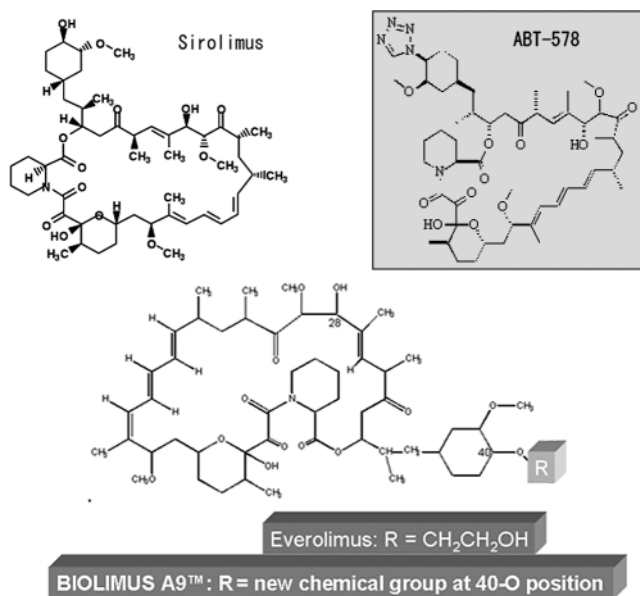


図6 シロリムスとそのアナログ  
いずれも共通のマクロライド環を有する。

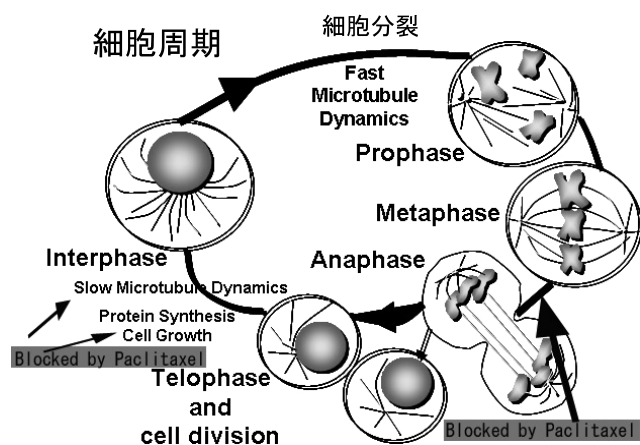


図7 パクリタキセルの作用メカニズム  
パクリタキセルは細胞微小管と結合し、その蛋白重合を促進することにより細胞分裂に必要な微小管の脱重合が阻害され、細胞分裂そのものを抑制する。

ており、免疫抑制作用はシロリムスに比較して弱いとされているが、血管平滑筋の増殖抑制作用は同等で、また組織への吸収に優れているとされている。

## 2. パクリタキセル

パクリタキセルは婦人科系悪性腫瘍や乳癌・肺癌・頭頸部癌等に用いられる抗癌剤で、わが国でも既に認可されている。増殖能の高い細胞の細胞分裂を停止させることにより、再狭窄反応を抑制するのが目的で薬剤溶出ステントに利用され始めた。シロリムスと同様に疎水性で、分子量は854、環状構造とエステル側鎖をもつ安定した薬剤である。パクリタキセルは北米大陸北西部に生息する針葉樹である Pacific yew tree から精製され、1960年代から抗癌剤とし

での作用が認められ、開発が続けられ、1992年にはFDAにてまず卵巣癌に対する承認を取得した。作用メカニズムは、図7のように細胞微小管と結合し、その蛋白重合を促進することにより低用量では微小管の構造を安定させ、高用量ではその過剰形成を引き起こす。これにより細胞分裂に必要な微小管の脱重合が阻害され、細胞分裂そのものを抑制することによって細胞増殖抑制作用を発揮する<sup>5)</sup>。増殖能の高い細胞を抑制することで、細胞選択性をもつことになる。微小管は細胞骨格の維持、遊走、シグナル伝達、細胞間輸送などの細胞機能にも関わっている重要な構造体であり、細胞自体の機能も低下させる作用をもつ。

一方で、最近では低用量のパクリタキセルは cytostatic な作用ももつとされており、そのメカニズムは細胞内 P53 と P21 の抑制により、cyclin/CDK kinesis の阻害をもたらし、シロリムスと同様に G1 期で細胞周期を止めるという報告もある。さらには癌細胞に比べて血管平滑筋細胞のパクリタキセルに対する感受性は高いにも拘らず細胞死にいたるまでの用量はむしろ高く、血管内皮細胞に対する増殖抑制効果は低いという、ステント後の再狭窄抑制には最適の性質があることが報告され<sup>6)</sup>、さまざまなメーカーの DES に利用されるようになった。現在世界各国で最も使用されている DES である TAXUS® は用量を低く設定し、安全性を重視しているが、Cypher® に匹敵した臨床成績を収めており、この cytostatic な作用機序の関与も考えられている。パクリタキセルを利用した DES は他社からも続々と臨床応用されているが、成功しているものと不成功に終わったものがあり、コーティング技術のほかに、デリケートな用量および溶出速度設定が必要なことにも原因があるものと思われる。

## VI. その他の DES

免疫抑制剤や抗癌剤を利用したステントの開発が最も盛んとなっているが、その他の分野の DES の開発も続けられている。細胞増殖を抑制するために使用される薬剤としては、血管内皮増殖因子など血管新生因子、血管内皮前駆細胞の抗体、アンチセンス c-myc などが挙げられる。これらは損傷に対する治癒反応を促進するための役割を期待されている。また、現在までのところ有効で実用化されたものはないが、血管平滑筋細胞の遊走を阻止し、細胞外基質の調整をするための薬剤も開発が続けられている。この作用では唯一 Batimastat という MMP (matrix metallo proteinase) の阻害薬が臨床試験で使用されたが、効果は認められなかった。再狭窄のメカニズムに特異的に働くさまざまなコーティングステントが実用段階あるいは開発中となっている。

## VII. おわりに

DES の登場によって、再狭窄の問題は劇的に改善し、虚血性心臓病の治療における第3の革命といわれている。し

かし DES といっても、有効性や注意点は一つひとつ異なり、それぞれの基本構造の特性を活かした使用法を理解していく必要があるものと思われる。

文 献

- 1) van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, Ellis SG, Topol EJ: Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; **94**: 1690-1697
- 2) Gregory CR, Huie P, Billingham ME, Morris RE: Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both allo-immune and mechanical injury. Its effect on cellular, growth factor, and cytokine response in injured vessels. *Transplantation* 1993; **55**: 1409-1418
- 3) Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, Morris RE: Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* 1995; **59**: 655-661
- 4) Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR: Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996; **98**: 2277-2283
- 5) Rowinsky EK, Donehower RC: Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 1995; **332**: 1004-1014
- 6) Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Kuttner A, Wild DH, Brehm BR, Riessen R, Koveker G, Karsch KR: Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997; **96**: 636-645