

薬剤溶出ステントと金属ステントの使い分け

平山 治雄

Hirayama H: What cases should we choice the drug-eluting stent?—Considering the history of restenosis after PCI and late outcome of the bare metal stent. J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 133-139

I. 経皮的冠動脈形成術 (PCI) における再狭窄克服の歴史

1977年にPCIが初めてヒトに施行されて以来、PCIの発展の歴史は、PCIのアキレス腱といわれた再狭窄との戦いの歴史でもあった。バルーン形成術 (POBA; plain old balloon angioplasty) 時代には、急性冠閉塞が一定の頻度で発症することは避けられなかったが、急性冠閉塞対策として開発された bare metal stent (BMS) が実用化されると、再狭窄がPOBAよりも少ないことが明らかとなり (図1)^{1,2)}、ステントがPCIの中心となった。

POBA後に再狭窄を生ずる機序には以下の3種類がある (図2)。

1. バルーン拡張時には、内腔の拡大とともに血管径も拡大する (Dotter効果) が、バルーン収縮により即座に生じる acute elastic recoil による内腔の狭小化
2. 平滑筋の増殖による内腔の狭小化
3. 遠隔期に late remodeling と呼ばれる血管そのものが shrinkage をきたし、その結果生じる内腔の狭小化

Acute elastic recoil と late remodeling が内腔の狭小化に及ぼす影響について、Mintzらは血管内超音波 (IVUS) を用いて、POBA後の内腔は同じだがアテローム量が多い血管とアテローム量が少ない血管を比較し、血管面積の減少率が同等であっても、アテローム量が多い血管のほうが内腔の狭小化が強いことを明らかにした (図3)³⁾。また、内膜増殖の機序は早い段階から明らかにされ (図4)、1980年代以降、再狭窄の各段階に抑制的に作用するあらゆる薬物について有用性を検討する試験が行われたが、経口投与や静注では臨床的に有用性が証明された薬物はなかった (表1)。

II. Bare metal stent (BMS) の有用性と限界

BMSはacute elastic recoilとlate remodelingを抑制し、再狭窄の要因を内膜の増殖だけに減らすことができた結

果、再狭窄率を25%前後に減少できたわけである (図5)。しかし、BMSの内膜増殖量は少ないわけではない。異物反応も加わるためPOBAよりも内膜増殖量が多いが、急性冠閉塞を心配する必要がないのでPOBAよりも大きな内径を獲得できる。その結果、内膜増殖量が多いにもかかわらず遠隔期にPOBAよりも大きな内径が残ることになり、再狭窄や再PCI (TLR) が少なくなるわけである (図1)。したがって、内膜増殖量が著しく多くなる要因があったり、POBAよりも大きな内径を獲得することができない条件があると、BMSの再狭窄率は高くならざるを得ない (図6)。

KastratiらはPalmaz-Schatz stentを植え込んだ1349症例1753病変を追跡し、再狭窄に関与する因子を多変量解析し、患者の因子として糖尿病、病変因子として小血管病変と長い病変が有意な再狭窄予測因子であると報告した (図7)⁴⁾。また、AssaliらはBMSで治療した分岐部病変を、非真性分岐部病変と真性分岐部病変に分け、遠隔期成績を比較した結果、1側ステントとkissing balloon法で対処できる非真性分岐部病変の再狭窄率が11%、再形成術率が5.6%であるのに対し、両側にステントを必要とする真性分岐部病変では再狭窄率は40.6%、再形成術率は37.6%と、有意に真性分岐部病変の予後が悪いことから、真性分岐部病変にはBMSは使用すべきでないと主張した⁵⁾。

また、ステントのデザインやステントの厚さが再狭窄に影響を与える可能性が考えられ、いくつかの研究が行われたが、代表的なものとしてISAR-STEREOとISAR-STEREO-2がある (図8)。ISAR-STEREOでは薄いステント群326例と厚いステント群325例を比較し、type AやB1では再狭窄率は両群ともに16.7%で有意差を認めなかったが、type B2、Cの複雑病変では再狭窄率について、薄いステント群は14.5%で厚いステント群の29%より有意に少ないと報告された⁶⁾。ISAR-STEREO-2では、厚さ50μmでringデザインのmulti-link群302例と、厚さ140μmでclosed cellタイプのBX-Velocity群309例とを比較し、再狭窄率についてmulti-link群は17.9%でBX-Velocity群の31.4%より有意に低いと報告された⁷⁾。

この結果、薄いステントは再狭窄を減らし得るのではな

名古屋第二赤十字病院循環器センター (〒466-8650 名古屋市昭和区妙見町2-9)

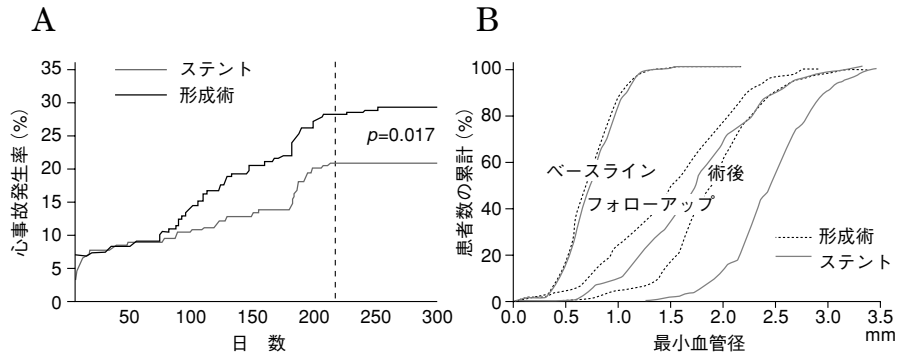


図1 ステンツの再狭減少効果
 (A) BENESTENT study, (B) STRESS study
 Restenosis rate: (A) Balloon 32%, Stent 22%, p=0.02, (B) Balloon 42.1%, Stent 31.6%, p=0.046

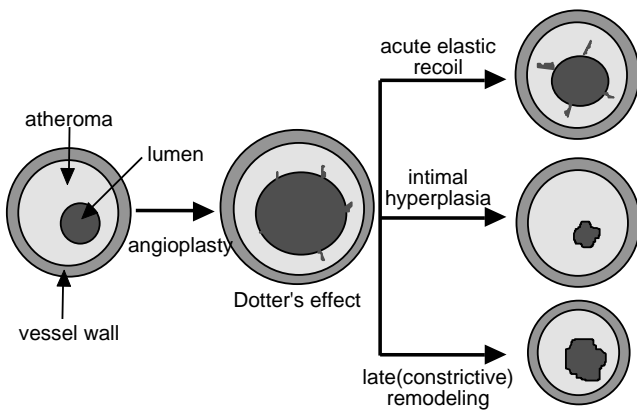


図2 再狭窄の機序

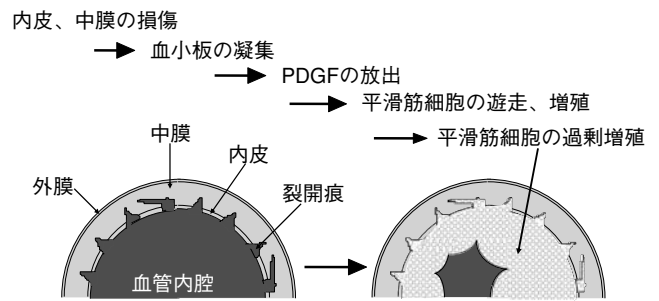


図4 Intimal hyperplasia の機序

表1 再狭窄の抑制を目的に試験された薬物

1. 血栓形成抑制
 アスピリン, チクロピジン, ヘパリン, ワーファリン, 魚油, セロトニン拮抗薬, トロンボキサン, A2 阻害/遮断薬
2. 平滑筋細胞増殖抑制
 ACE 阻害薬, HMG-CoA 還元酵素阻害剤, プロブコール, コルヒチン, 低分子量ヘパリン, トラピジル, トラニラスト, ステロイドホルモン
3. 平滑筋細胞遊走抑制
 ACE 阻害薬, コルヒチン
4. 成長因子抑制
 トラピジル, ACE 阻害薬, トラニラスト, 低分子量ヘパリン
5. Ca 拮抗薬
 ジルチアゼム, ニフェジピン, ベラパミル

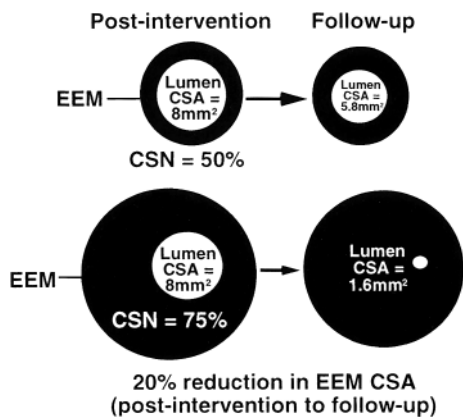


図3 アテローム量により late remodeling が内腔に及ぼす影響の差 (文献3より引用)
 CSN, cross sectional narrowing; CSA, cross sectional area; EEM, external elastis membrane.

いかと期待されたが、一方、BMS の遠隔期における内径減少を造影所見から定量評価した各トライアルの成績を一覧表示すると、図9で示すようにステントストラットのデザインや厚さに関係なく、内径減少は0.7~1.0 mm の範囲に収まることと、また薄いステントが必ずしも遠隔期の内径

減少を小さくするわけではないことも判明した。これは従来いわれてきた“Bigger is better”の根拠であり、2.5 mm 以上のステントを植え込むことができない小血管に再狭窄が多いことの原因でもある。ISAR-STEREO は再狭窄率を比較した研究なので、この結果と矛盾するものではなく、薄いステントは conformability が良くなるので、蛇行の強い血管の病変や長い病変に使用した場合に、蛇行部や両端の血管の歪みを少なくして局所的な内膜増殖を減らす可能性はあると思われる。

Stenting- ~25% of restenosis

Stents eliminate vessel recoil
elastic recoil & late remodeling

Stents restenosis depend of intimal hyperplasia

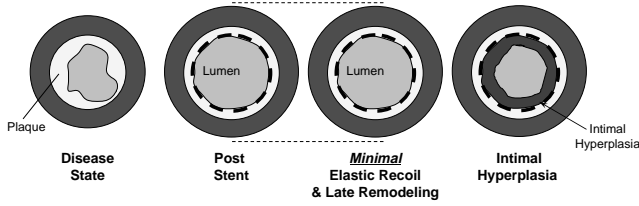


図5 BMSの再狭窄は内膜増殖量により左右される

ISAR-STEREO

(Type B2,C Binary restenosis)

ISAR-STEREO-2

(Binary restenosis)

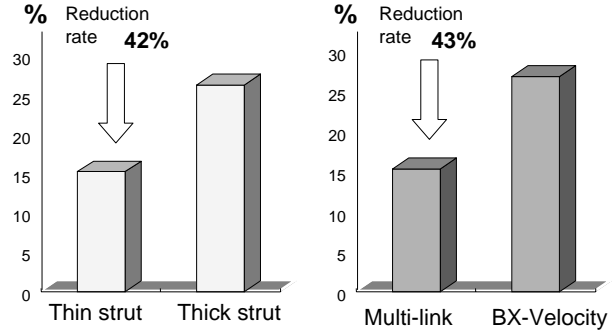


図8 ステントの厚さ・形状が再狭窄に与える影響試験の結果

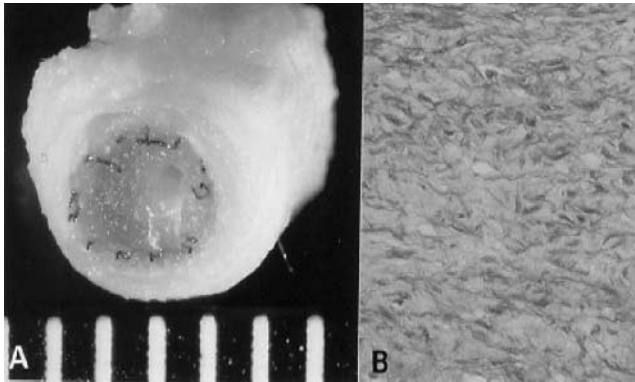


図6 ステント植込み後の内膜増殖 (A), および平滑筋細胞と膠原線維の増生 (B)

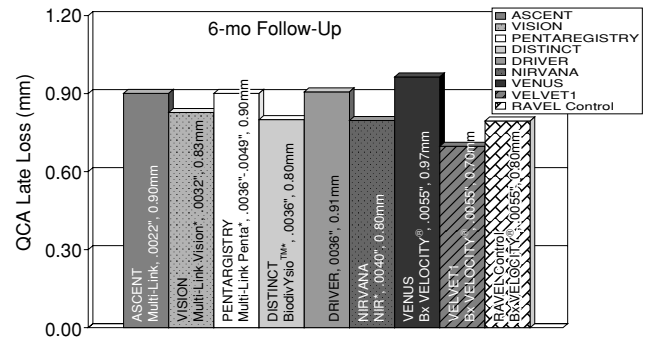


図9 BMSの遠隔期における内径減少に関する評価トライアル成績一覧

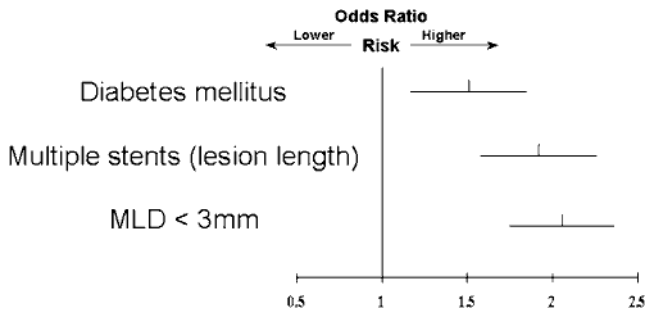


図7 ステント植込み後の再狭窄予測因子 (文献7より引用)

血管内径の減少が断面積の減少率に及ぼす影響を表2に示す。小血管では大血管に比べ、血管内径の減少が同じであっても、血管内腔面積の減少度が大きいことが理解でき

る。心筋虚血の原因とならないための最小血管径は2.0 mmとされており、あらゆるBMSの遠隔期における獲得径の減少が平均0.7~1.0 mmであることから、TLRにならないためのステント植込み時の獲得内径は2.7~3.0 mm以上が必要ということになるが、それ以下の内径しか得られない小血管においては、BMSでは再狭窄を減らすことに限界があることを理解できる。再狭窄を克服できないBMSをわれわれは約10年間使用してきたわけだが、BMSの臨床効果を適切に評価しておく必要がある。

BMSでもDES (drug-eluting stent) に匹敵する遠隔期成績の得られる病変を検討してみる。2003年にバクリタキセルをコーティングしたDESの治験TAXUS IVの成績が報告されたが、BMS (Express II) が使用されたコント

表2 遠隔期損失径と断面積の減少率 (%) の関係

血管内径 (mm)	遠隔期損失径 (mm)										
	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
2.0	0	10	19	28	36	44	51	58	64	70	75
3.0	0	7	13	19	25	31	36	41	46	51	56
4.0	0	5	10	14	19	23	28	32	36	40	44
5.0	0	4	8	12	15	19	23	26	29	33	36

は高度狭窄

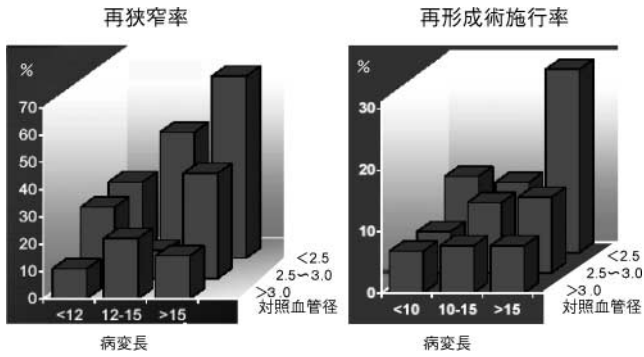


図 10 TAXUS IV のコントロール (Express II) 群における、病変長と対照血管径とが再狭窄率と再形成術施行率とに及ぼす影響

ロール群のうち、血管径が 3.0 mm 以上で病変長が 12 mm 以下の群は再狭窄率は 12% 以下であり、血管径が 3.0 mm 以上で病変長が 15 mm 以下の群と、血管径が 2.5~3.0 mm であっても病変長が 10 mm 以下の群とでは再形成術施行率は 8% 前後と低く、DES と同等の遠隔期成績が得られていることが示された (図 10)。以上から、糖尿病がなく、病変長が 15 mm 以下で、3.5 mm 以上のステントが使用できる血管で、真性分岐部病変でない病変は、BMS で良好な遠隔期成績が得られると判断される。

また、Serruys らは多枝病変を有する狭心症患者 1205 例を、無作為にステント群 600 例と CABG 群 605 例とに分け、一次エンドポイントを死亡、脳血管障害、一過性脳虚血発作、RIND、非致死的心筋梗塞、PCI または冠動脈バイパス術 (CABG) による再血行再建術施行として、1 年後の調査結果を 2001 年に報告した⁸⁾。その結果は、評価項目を死亡だけにすると両群間に有意差はなく、死亡、脳血管障害、心筋梗塞を評価項目としても両群間に有意差はなく、評価項目にさらに再血行再建術を加えると PCI は CABG よりもイベント発生率が有意に増加することが明らかとなった (図 11)。両群の遠隔期成績には糖尿病の有無が大きな影響を及ぼし、本研究のサブ解析として行われたその後 3 年間の追跡結果を見ると、CABG 群では糖尿病の

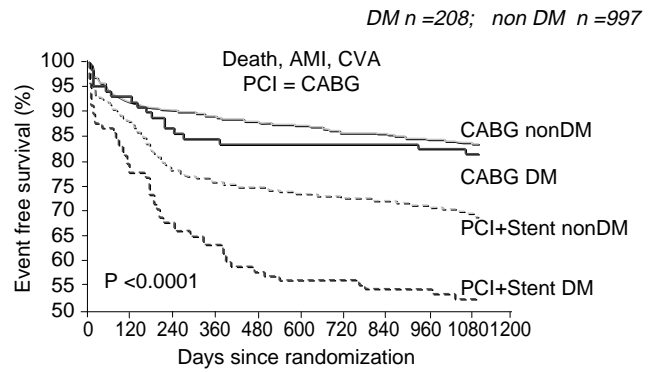


図 12 糖尿病の関与を追跡した ARTS 試験 3 年遠隔成績 (文献 9 より引用)

有無はイベント発生に有意な影響を及ぼしていないのに対して、PCI 群では DM (diabetes mellitus) 患者においてイベント発生が 20% 前後増加する結果であった (図 12)⁹⁾。BARI 研究の 7 年間の追跡結果でも同様の結果が出ており、非糖尿病患者群では術後 7 年間の生存率は、CABG 群 86.8%、PCI 群 86.4% と同等であるが、糖尿病患者群では CABG 群 76.4% に対し PCI 群 55.7% と有意に低下していた (図 13)¹⁰⁾。

以上から、糖尿病、長い病変、小血管、分岐部病変の再狭窄を克服できれば、ステントの遠隔期成績は CABG と同等であることが予測される。

III. DES の有用性と将来

DES が実用化され、RAVEL 研究や SIRIUS 研究の結果、再狭窄率と TLR 率は 1 桁に改善された^{11, 12)}。また、Serruys らが報告した RESEARCH registry の解析結果によると、BMS の遠隔期成績を悪化させる要因である糖尿病、長い病変、小血管、分岐部病変以外の因子については、すべて有意に TVR (target vessel revascularization) を減少させていた。BMS の遠隔期成績を悪化させる因子については、TVR の risk reduction は、糖尿病で 28%、33 mm 以上の長い病変で 59%、2.5 mm 以下の小血管で 67%、分岐部病

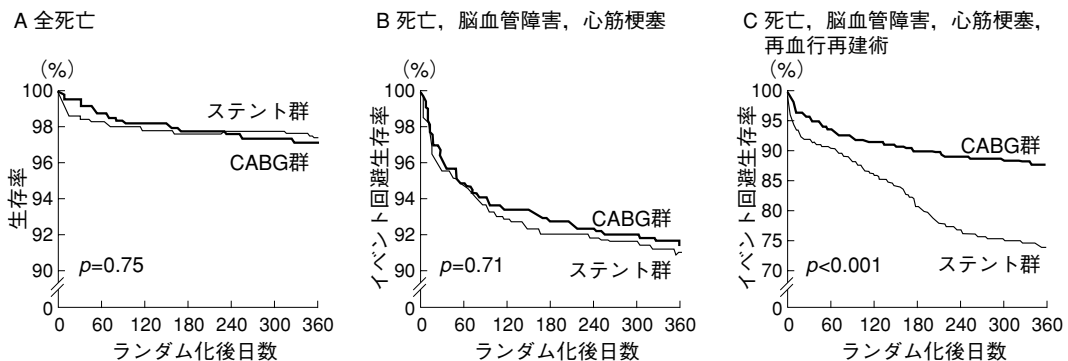


図 11 Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) 試験における生存率およびイベント回避の Kaplan-Meier 曲線 (文献 8 より引用)

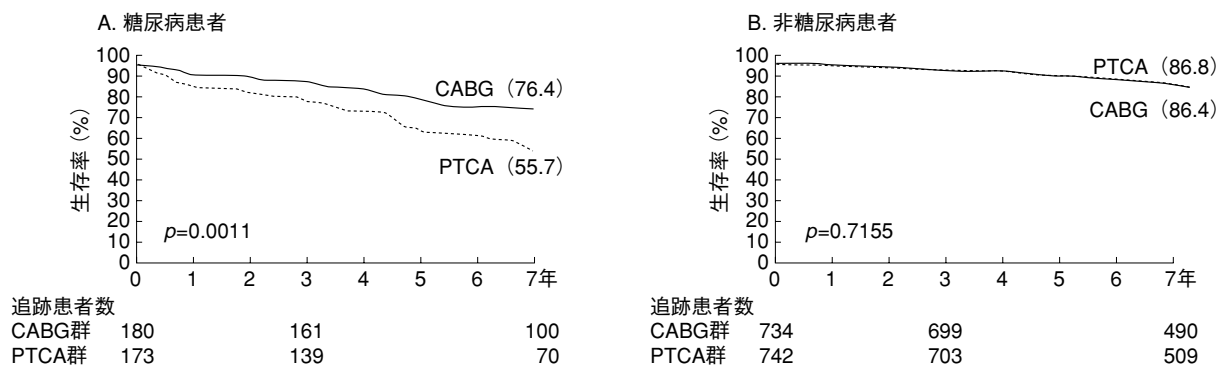


図13 初期の血行再建術後7年までのKaplan-Meier曲線(文献10より引用)

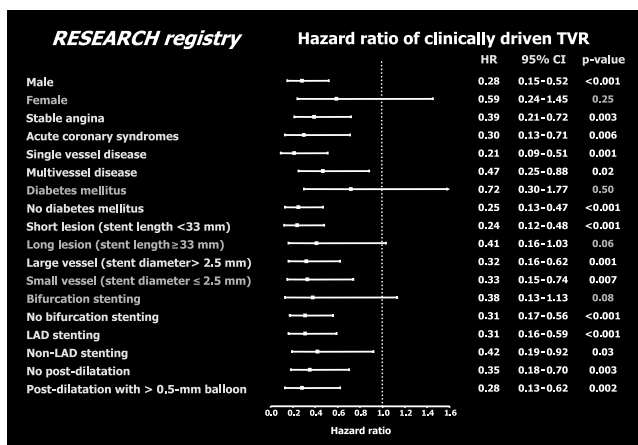


図14 Cypher® stentにおける長期予後に影響を与える因子別の再PCIを施行する危険率(文献13より引用)

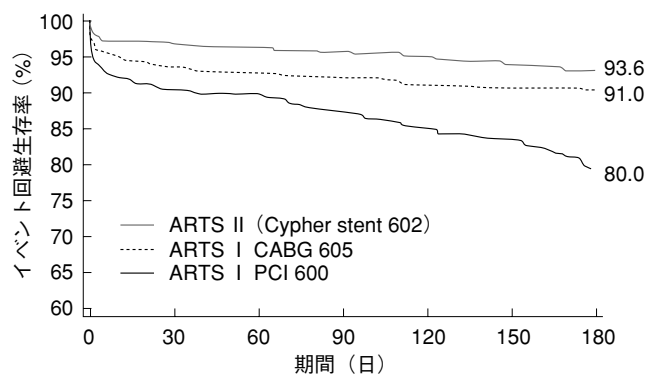


図15 ARTS II試験のイベント回避生存率(TCT 2004)

変で62%であったが、糖尿病、長い病変、分岐部病変については有意差はなかった(図14)¹³⁾。DESの時代になっても糖尿病、長い病変、分岐部病変は依然として課題であることが示されたが、TVRが減少したことは事実であり、SerruysらはCypher® stentを留置した605例の術後180日までの遠隔期成績をARTS研究のCABG群と比較し、イベント回避率は同等であることを示した(図15)。

これらの結果を基に、当循環器センターではCypher® stentの適応対象を

1. 糖尿病患者
2. 長さ20mm以上の長い病変
3. 対象血管の中膜径(IVUS guideによる)が3.0mm未満の小血管
4. 分岐部病変

とした。この適応に従い2004年5月から2005年6月までにCypher® stentを留置した症例数は429症例であり、全ステント留置症例の59.7%であった。この429症例と2003年3月から2004年4月までにBMSを留置した657症例の背景を比較検討し、PCIの治療対象や治療戦略の変化を検討した。またDESに関しては8~9カ月後の追跡造影が終了したのは10%前後であるが、その時点での遠隔期成績を

比較した。結果は図16~20、表3、4に示す。DESの症例ではBMSの時代と比べて、1症例あたりのステントの使用本数が多くなり(図16)、また長い病変を積極的に治療するようになり(図17)、かつ細かい病変も積極的に治療するようになった(図18)ことがわかる。

また、筆者の施設ではBMSの時代からLMT(left main trunk)病変を含む複雑病変を積極的にPCIで治療してきたが、複雑病変全体の比率は大きく変わらないものの、LMT病変の比率が3倍以上に増加したことがわかる(図19、20)。BMS時代には、IVUS guideにて、本来のLMTの中膜径が4.5mm以上あり、PCI後MLA(minimum lumen area)が14mm²以上獲得できる症例で真性分岐部病変ではない症例を選択し、PCIとCABG両方のメリットとデメリットを説明し、PCIを希望された症例にPCIを施行していた。また、DCA(directional coronary atherectomy)にて分岐部前後のプラーク量をできるだけ減量してから、BMSで仕上げる方法を取っていた。DESの時代では、上記の条件はすべて撤廃し、ガイドワイヤーが通過する病変であれば、全例にCABGとPCIの説明を行い、PCIを希望されれば全例PCIを行う方針とした。DCAは大きな側枝にプラークシフトを生じ得る症例だけに施行するようにし、真性分岐部病変にはsemi-crush stentingとkissing balloon法の併用を必ず行うようにした。

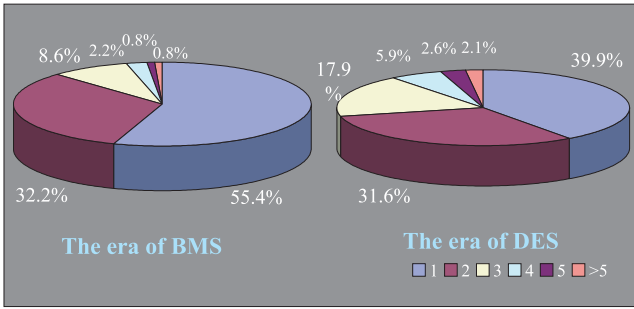


図 16 BMS と DES の 1 症例あたりステント使用本数比較

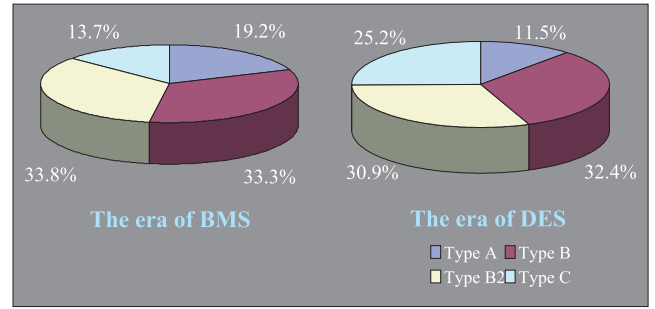


図 20 BMS と DES の ACC/AHA 分類からみた治療対象病変別比較

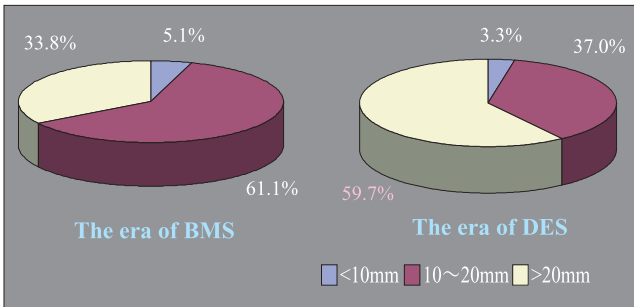


図 17 BMS と DES の病変長別使用比較

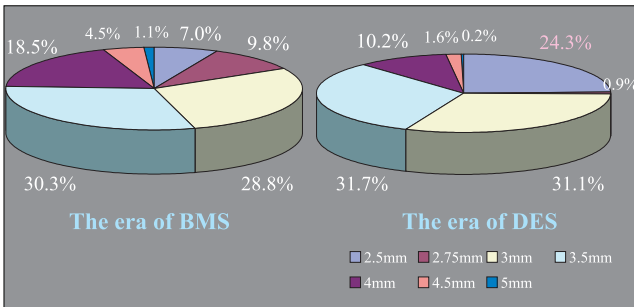


図 18 BMS と DES の使用ステント径別比較

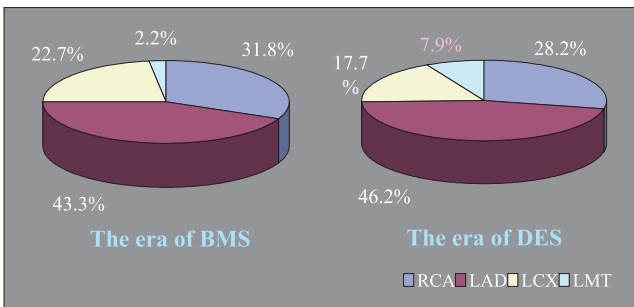


図 19 BMS と DES の治療対象病変別比較

中間報告ではあるが遠隔期成績は、糖尿病患者、長い病変、小血管、分岐部のいずれにおいても DES は BMS よりも再狭窄率、TLR ともに少なく満足できる結果であった(表4)。

LMT は PCI を行う上で技術的に難度が高いわけではな

表 3 名古屋第二赤十字病院における Cypher® stent と BMS の留置症例比較

	BMS	DES
Era	Mar 2003-Apr 2004	May 2004-Jun 2005
Total PCI (case)	903	839
Stent using (case) (DES)	657	718 (429)
No. of lesion	1359	1301
No. of stent	881	1214
Mean no. of stent (/patient)	1.34	2.02

表 4 追跡造影のできた症例を対象にした比率

	Late outcome (%)		P value
	BMS (6-7 mo later)	DES (8-9 mo later)	
TLR			
DM	19.7 (27/137)	7.5 (3/40)	P<0.05
>20 mm	23.9 (26/109)	8.0 (4/50)	P<0.05
2.5 mm	20.0 (6/30)	8.8 (3/34)	N.S
Bifurcation	21.1 (20/95)	2.9 (1/35)	P<0.05
Binary restenosis			
DM	39.4 (54/137)	12.5 (5/40)	P<0.05
>20 mm	48.6 (53/109)	16 (8/50)	P<0.05
2.5 mm	40.0 (12/30)	17.6 (6/34)	P<0.05
Bifurcation	38.9 (37/95)	8.6 (3/35)	P<0.05

いが、再狭窄を生ずると患者が再び生命の危険に曝されることになるため、再狭窄を心配しなくて良い CABG が第一選択とされたわけである。しかし、DES により PCI の再狭窄の危険が著しく低下し、遠隔期成績も CABG と同等となれば、従来の LMT は CABG を絶対適応とする根拠が成立しなくなったといえる。したがって、LMT や多枝病変は、今後 PCI で治療される症例がますます増えると思われる。

しかし、DES の本当のメリットは CABG の適応とされていた患者が PCI で治療できるようになることではない。以前は、LMT 病変や多枝病変で CABG の対象とされる症例であるにもかかわらず、バイパスをつなぐ部分に瀰漫性狭窄を生じているために、バイパスも困難で PCI も遠隔期成

績を考慮すると良い治療対象とされず、やむを得ず内服治療で経過観察せざるを得ない症例が少なからず存在した。

このように、これまで血行再建の恩恵に与れなかった症例も、瀰漫性の長い病変を DES で治療できるようになったことにより血行再建の対象となった。DES により血行再建の対象が拡大したことが DES の真のメリットといえよう。

文 献

- 1) 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, Bourdennec 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
- 2) Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, Ho KK, Siegrist RB, Cleman M, Heuser RR, Brinker JA, Moses JW, Savage MP, Detre K, Leon MB, Baim DS, for the Stent Restenosis Study Investigators: In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. *Circulation* 1995; **92**: 2480-2487
- 3) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Hong MK, Leon MB: Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and predictors of restenosis following coronary angioplasty. *J Invasive Cardiol* 1996; **8**: 1-14
- 4) Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ: Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1428-1436
- 5) Assali AR, Teplitsky I, Hasdai D, Rechavia E, Solodky A, Sela O, Butto N, Shor N, Fuchs S, Battler A, Kornowski R: Coronary bifurcation lesions: to stent one branch or both? *J Invasive Cardiol* 2004; **16**: 447-450
- 6) Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Pache J, Dotzer F, Sattelberger U, Dirschinger J, Schomig A: Impact of lesion complexity on the capacity of a trial to detect differences in stent performance: results from the ISAR-STEREO trial. *Am Heart J* 2003; **146**: 882-886
- 7) Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Muller M, Dirschinger J, Schomig A: Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1283-1288
- 8) Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA; Arterial Revascularization Therapies Study Group: Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1117-1124
- 9) Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Franssen GM, Nielsen TT, Paulsen PK, Gomes RS, de Queiroz e Melo JM, Neves JP, Lindeboom W, Backx B; Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators: Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; **109**: 1114-1120
- 10) The BARI Investigators: Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1122-1129
- 11) Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermonprez JL, Wijns W, Bartorelli A, Constantini C, Degertekin M, Tanabe K, Disco C, Wuelfert E, Morice MC; RAVEL Study Group: Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002; **106**: 1949-1956
- 12) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1315-1323
- 13) Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, Daemen J, Liu TK, McFadden E, Sianos G, Hofma SH, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter PJ: 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* 2004; **109**: 190-195