

薬剤溶出ステント (DES) の臨床試験

尾崎 行男, 菱田 仁

Ozaki Y, Hishida H: **Current clinical trials of drug-eluting stent (DES)**. J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 140-143

I. 冠動脈インターベンション (PCI) と問題点

日本においては、食生活の欧米化に伴い虚血性心疾患は増加の一途をたどっている。この治療法として、冠動脈狭窄病変をバルーンやステントを用いて治療する冠動脈インターベンション (PCI) が 1977 年に Grüntzig らにより始められて以来、低侵襲で、低コストな PCI は世界中に急速に普及した¹⁾。とくにバルーン後の冠動脈解離の bailout や、バルーンよりも比較的再狭窄率が低かったステントによる PCI は急速にその症例数を伸ばしてきた²⁻⁴⁾。しかし、そのステントをもってしても半年後の慢性期に再狭窄が 30% 前後発生することや、このステント再狭窄は一度陥るとこれを繰り返すという問題があり、ステント再狭窄は治療される側への負担、医療スタッフへの負担、医療経済への負担の点からも大問題であった²⁻⁴⁾。

II. 薬剤による再狭窄抑制の試み

過去には多くの経口薬剤による再狭窄抑制の試みが行われた。それらの多くは動物実験レベルでは内膜増殖抑制効果が認められるものの、人体には有効でなかった。この多くの原因は、人体に応用した場合、安全性の点から十分な濃度の薬剤が投与できないという問題であった。この問題を解決すべく、local drug delivery balloon により局所のインターベンション部位に薬剤を注入する方法が開発された⁵⁾。しかし、薬剤が冠動脈壁に留まる率は 5% 以下であり、またその持続性にも限界があり、大規模臨床応用ではその有効性が実証されなかった⁵⁾。この点から、ステントを薬剤の持続的プラットフォームとして用いる drug-eluting stent (DES) はある意味では薬剤の理想的な局所投与方法といえる⁶⁾。

III. DES に用いられる薬剤

DES に用いられる薬剤には抗血栓性、細胞増殖抑制、抗炎症作用などが期待されることから、候補としては heparin, abciximab などの抗血栓薬、dexamethasone, sirolimus,

tacrolimus, everolimus などの免疫抑制剤, paclitaxel, actinomycin D, Quanam などの抗腫瘍薬、さらにはスタチン製剤などが考えられている。

これらのうち heparin coated stent は抗血栓作用が認められたものの、dexamethasone や tacrolimus などの免疫抑制剤では明らかな再狭窄抑制効果が認められなかった。また抗腫瘍薬である actinomycin D ではむしろ合併症が多く、臨床試験途中で使用が中止された薬剤もある。DES の場合、薬剤、コーティング技術、プラットフォームとしてのステントデザインのいずれもが優れていなければ良好な成績が望めない⁶⁾。実際、動物実験では良好な成績を上げていた Quanam という薬剤を用いたステントでは、ポリマーやデザインに問題があったため合併症が多く、このステントはすでに市場から姿を消している。

このような背景の中、現在欧米で臨床試験が行われ、本邦でもすでに使用されている免疫抑制剤の sirolimus に加え、間もなく使用される可能性のある抗腫瘍薬の paclitaxel, 免疫抑制剤の everolimus, ABT-578 などが今後可能性のある薬剤である。本編ではこの 4 種類に絞って臨床成績の比較、検討を行いたい⁷⁻¹⁷⁾。

IV. Sirolimus 溶出性ステントの登場

Sirolimus はイースター島の土壌から発見された免疫抑制剤で、欧米では腎移植後の免疫抑制薬として使用されている⁷⁻¹⁰⁾。Sirolimus は冠動脈インターベンション時の injury による炎症性反応を抑えるとともに、FKBP12 受容体と結合して平滑筋細胞の cell cycle における G1 phase から S phase への移行を阻害し、PCI 後の反応性内膜増殖を抑制する⁷⁾。動物実験では、コントロールに比し有意な内膜増殖抑制効果が認められものの血管内皮の再生が阻害されず、また明らかな血栓形成性や重篤な副作用は認められなかった。しかし、delayed intimal hyperplasia がブタ冠動脈において指摘され、超長期的の有効性に疑問を投げかける意見もある。

人類初めての DES の植込みは、1999 年 12 月ロツテルダムの Patrick Serruys 教授とサンパウロの Eduardo Sousa 医師らにより行われた。この初めての臨床試験は The first in men study (FIM) と呼ばれ、6 カ月後の再狭窄は

藤田保健衛生大学循環器内科 (〒 470-1192 豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98)

認めず (0% restenosis), 3年後に30例中1例に late restenosis を認めたのみであった⁸⁾.

この結果を受け, 同じく Serruys 教授らにより 238 例を対象とした多施設共同研究の RAVEL study の結果は, 6 カ月後の再狭窄率 0%, 1 年後の major adverse cardiac events (MACE) 発生率 5.8% と素晴らしいデータであった⁹⁾. 3 番目の研究は米国で行われた SIRIUS trial で, 1058 例を対象とし, 再狭窄率が 8.9% とゼロではなかったが, 9 カ月後の event-free survival が 90% を越え, 日本での使用に期待が高まった¹⁰⁾.

V. Paclitaxel 溶出性ステント

Paclitaxel はアメリカ北西部に原生する西洋イチイ (*Taxus brevifolia*) の樹皮から抽出された抗腫瘍薬で, 1992 年に FDA に承認された¹¹⁾. 微小管における蛋白重合を促進し, 微小管過剰形成, 脱重合を抑制し安定化させ, 細胞分裂を阻害する抗癌剤で, 細胞増殖過程において cell replication を阻害することによりその効果を現すとされている¹¹⁾.

今までに, paclitaxel を DES に用いるべくいくつかのグループが開発を進めてきたが, すべてのグループが成功を取めたわけではなかった. 初めての臨床応用であったスリーブタイプのポリマーを用いたステント (Quanam stent; QuaDDS-QP2 stent) は, このデザインや薬剤を放出した後のポリマー素材に問題があり, 血栓閉塞や遅延性内膜増殖反応が生じたためその後使用されなくなった. また, ステント表面を一部改良し, 薬剤散布により直接接着させたもの (dip-coating: Cook/Guidant) は大規模試験 (DELIVER) で有用性を示せず, 臨床応用が中止された.

これらに対し, 生体親和性の高いポリマーに paclitaxel を染み込ませコーティングした TAXUSTM stent (Boston Scientific) が開発された. ベースのステントは当初 NIRTM stent, 最近では ExpressTM stent で 1 mg/mm² の paclitaxel がステントに付着している¹²⁾.

臨床試験は TAXUS series としていくつか行われ, TAXUS-I から TAXUS-III はヨーロッパで, TAXUS-IV はアメリカで行われた. TAXUS-I は safety & feasibility を目的に 61 例を対象とした study であり, 30 例の paclitaxel 群では再狭窄率は 0% であった. TAXUS-II はより規模が大きく, 532 例を対象にした multicenter prospective randomized study で, いずれも non-coated NIR stent を対象としている. TAXUS-II では drug lease pattern が slow と moderate の 2 種類用いられ, 再狭窄率はおのおの 5.5% と 8.6% で, コントロール群に比し有意に低い再狭窄率が得られた. ただ in-stent restenosis を対象にした TAXUS-III では再狭窄率が 16% になったが, これもコントロール群に比し有意に低い成績であった.

大規模多施設共同無作為試験は 1314 例を対象とし, 主にアメリカで行われた TAXUS-IV である. この研究では

NIRTM stent に代え EXPRESSTM stent がベースのステントとして用いられ, コントロール群の再狭窄率 26.6% に対し drug-eluting 群 7.9% と, sirolimus を用いた SIRIUS trial と変わらない成績が得られた¹²⁾.

VI. Everolimus 溶出性ステント (FUTURE study)

免疫抑制剤の everolimus は sirolimus に似た薬理作用をもち, DES の有望な薬剤とされている一方, この DES ステントは生体吸収性ポリマー PLA を用いていることから, 薬剤消失後のポリマーによる炎症反応を避けることができ, 注目を集めている. 臨床応用に関しては, この everolimus-eluting stent (Biosensors/Guidant) を用いた初めての FUTURE-I study や FUTURE-II study が行われ, 初期の安全性は確保された (表 1)^{13, 14)}. 将来性はあるが, 生体吸収性ポリマーを用いている関係上, 広い臨床応用にはまだ越えなくてはならない課題も多いと思われる.

VII. ABT-578 溶出性ステント (ENDEAVOR study)

ABT-578 もまた sirolimus と相同の FKBP 結合部位, mTOR 結合部位を有する類似化合物である¹⁴⁾. ENDEAVOR-I 試験は, 病変長 15 mm 以下, 対照部血管内腔径が 3.0~3.5 mm の新規病変を有する 100 例を対象に, 3.0 ないし 3.5 mm×18 mm の ABT-578 溶出性 phosphorylcholine 被覆 driver ステントの安全性, 有用性を調べる試験である. 100 例を対象とし 4 カ月後の冠動脈造影 (QCA) が行われ, 初期の安全性が確認された (表 2)¹⁶⁾. この結果を受け, 1191 例を対象とした多施設共同無作為試験 (ENDEAVOR-II) が最近始まり, その結果に注目が集まっている.

VIII. Sirolimus 溶出性ステントと paclitaxel 溶出性ステントの比較 (REARITY study)

このように, 今後有望な薬剤の臨床現場への応用に期待が掛かるものの, 欧米においての市販モデルは sirolimus 溶出性ステントの CYPHER[®] と paclitaxel 溶出性ステントの TAXUSTM であり, 世界中の臨床医の関心はいずれのステントが優れているかという点である.

最近この疑問に答えるべく, 2 つの異なったメーカーの

表 1 FUTURE study における QCA

	Everolimus n=27	Control n=15	p value
Ref diameter (mm)	3.10	2.96	NS
MLD (mm)			
pre	1.12	1.11	NS
post	3.07	2.94	NS
follow-up	2.98	2.11	<0.001
Acute gain (mm)	1.95	1.83	NS
Late loss (mm)	0.10	0.83	<0.001
Restenosis (%)	0.0 (0/25)	9.1 (1/11)	NS

表2 ENDEAVOR-I studyでのQCAならびにMACE

	N (100)
Reference vessel size (mm)	2.96±0.47
MLD (mm)	
pre	0.88±0.33
post	2.52±0.42
follow-up	2.31±0.44
Lesion length (mm)	10.9±3.1
Restenosis rate (%)	2.1
MACE at 30 days (%)	1
Death	0
MI	1
TLR	0
MACE at 4 months (%)	2
Death	0
MI	1
TLR	1

垣根を越える多施設共同無作為試験 (REALITY) が、ロツテルダムの Serruys 教授やフランスの Marie-Claude Morice 医師らの努力によりヨーロッパを中心に施行され、2005年3月のアメリカ心臓病学会 (ACC) でそのデータの一部が報告された¹⁷⁾。

REALITY study では、血管径 2.25~3.0 mm で 2 病変以下に DES を植え込んだ 1353 例、1911 病変を対象に、8 カ月後に follow-up 造影が行われた¹⁷⁾。CYPHER[®] には 684 例 970 病変が割り付けられ、TAXUS[™] には 669 例 941 病変が割り付けられた。血管径は CYPHER[®] 2.40±0.48 mm に対し TAXUS[™] 2.40±0.48 mm と全く同一であったが、慢性期の MLD (minimal lumen diameter) in stent は CYPHER[®] 2.00±0.54 mm に対し TAXUS[™] 1.85±0.52 mm と TAXUS[™] で有意に小さくなり (p<0.001)、これに伴い、late loss も TAXUS[™] 0.31±0.44 mm に対し、CYPHER[®] 0.09±0.43 mm と、QCA 上 CYPHER[®] が TAXUS[™] よりも優れた結果を残した (表 3)¹⁷⁾。しかし、その差は再狭窄率には反映されず、in-stent の CYPHER[®] の再狭窄率 7.0% に対し、TAXUS[™] 8.3% (p=0.32)、また in-lesion の CYPHER[®]

表3 REALITY study 1353 症例の 8 カ月後 follow-up QCA

	CYPHER [®] (684 pts)	TAXUS [™] (669 pts)	p value
MLD (mm)			
In-stent	2.00±0.54	1.85±0.52	<0.001
In-lesion	1.79±0.51	1.71±0.49	<0.001
Late-loss (mm)			
In-stent	0.09±0.43	0.31±0.44	<0.001
In-lesion	0.04±0.38	0.16±0.40	<0.001
Restenosis rate* (%)			
In-stent	7.0	8.3	0.32
In-lesion	9.6	11.1	0.31

*再狭窄は follow-up 造影時における内径 50% 以上の狭窄状態を指す。

Morice MC, et al: ACC 2005¹⁷⁾。

表4 REALITY study の 9 カ月 follow-up における血栓性ステント閉塞

	CYPHER [®] (684 pts)	TAXUS [™] (669 pts)	p value
Stent thrombosis (n, %)	3 (0.4%)	12 (1.8%)	0.0196

Morice MC, et al: ACC 2005¹⁷⁾。

の再狭窄率 9.6% に対し、TAXUS[™] 11.1% (p=0.31) と有意差は認めなかった (表 3)¹⁷⁾。

一方、最近ロツテルダムの McFadden らからも報告され、とくに話題になっているのが血栓性ステント閉塞、なかでも慢性期に発生する late stent thrombosis である¹⁸⁾。9 カ月までの慢性期を含めた血栓性ステント閉塞は、CYPHER[®] 0.4% に対し、TAXUS[™] 1.8% と、TAXUS[™] で SAT の発生率が有意に高くなった (p=0.0196) (表 4)¹⁷⁾。

IX. む す び

Sirolimus による DES を用いた初期の FIM study や RAVEL study が報告した 0% restenosis は、real world clinical situation では達成できないことが明らかになったが、それでも DES は再狭窄率の低下に大きく貢献した。

CYPHER[®] を用いた SIRIUS study における再狭窄率 8.9% の発生部位はステント近傍に多く (proximal segment 5.8%, distal segment 2.0%)、ステント内狭窄は 2.5% と低値であり、同様の傾向は TAXUS-IV においても認められた。このことから、ステント植込みは今までの手法とはやや異なり、多少長くなっても、lesion full cover というコンセプトの下に植え込み、ステント間のギャップをなくするのが主流となってきた。しかしながらその一方で、より長いステントを用いることによる late thrombosis なども危惧されており、抗血小板療法をいつまで持続させるのかも問題となってきている。

この状況の中、2 つの major DES である、CYPHER[®] と TAXUS[™] の成績比較に世界中の注目が集まった。ロツテルダムの Serruys 教授やフランスの Morice 医師らから 2005年3月の ACC において、1353 例、1911 病変を対象とした多施設共同無作為試験 (REALITY) の結果が報告され、再狭窄率には CYPHER[®] と TAXUS[™] に差はないものの、QCA 上の late loss は CYPHER[®] が有意に少なく、9 カ月までの SAT も CYPHER[®] が有意に少なくなった。この結果をどう臨床の場に反映させるかについては、TAXUS[™] が CYPHER[®] の 2/3 以下のコストで手に入る欧米と、医療保険の中では同じ DES のカテゴリーからコストに差のない日本とでは、与えるインパクトが異なることが予想され、欧米の流れがそのまま日本に当てはまるか疑問である。

さらには、年余にわたる治療成績については、限られた症例である FIM study の 4 年の成績が最近発表されたが、

多数例の報告はまだないのが現実である。これらの点も含め、DESの真価はこれから問われることになろう。

文 献

- 1) Gruentzig AR, King SB, Schlumpf M, Siegenthaler W: Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *N Engl J Med* 1987; **316**: 1127-1132
- 2) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel M, for the Benestent Study Group: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 489-495
- 3) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, 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, for The Stent Restenosis Study Investigators: 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
- 4) Ozaki Y, Keane D, Ruygrok P, van der Giessen WJ, de Feyter P, Serruys PW: Six-month clinical and angiographic outcome of the new, less shortening Wallstent in native coronary arteries. *Circulation* 1996; **93**: 2114-2120
- 5) Camenzind E, Kutryk MJ, Serruys PW: Use of locally delivered conventional drug therapies. *Semin Interv Cardiol* 1996; **1**: 67-76
- 6) Ozaki Y, Violaris AG, Serruys PW: New stent technologies. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; **39**: 129-140
- 7) Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, Chesebro J, Fallon J, Fuster V, Marks A, Badimon JJ: Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999; **99**: 2164-2170
- 8) Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van Langenhove G, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; **104**: 2007-2011
- 9) 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, for the 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
- 10) 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, for the 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
- 11) Wu K, Leighton JA: Images in clinical medicine. Paclitaxel and cell division. *N Engl J Med* 2001; **344**: 815
- 12) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME, the TAXUS-IV Investigators: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; **350**: 221-231
- 13) Grube E, Gerckens U, Buellesfeld L, et al: First human experience using a new everolimus stent coating: early findings of the FUTURE trial. *Am J Cardiol* 2002; **90** (Suppl 6A): 71H
- 14) Sonoda S, Grube E, Shimada Y, Hassan AHM, Chan C, Honda H, Kar S, Lansky AJ, Fitzgerald PJ, Honda Y: An intravascular ultrasound analysis from FUTURE I, the first human experience using everolimus-eluting stents: six- and 12-month results. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43** (Suppl): 85A
- 15) Schwartz R, Burke S, Cromack K, et al: Marked neointimal inhibition from a drug eluting stent: effects of local ABT-578 in the porcine coronary model. *Circulation* 2002; **106**: II-448
- 16) Hongo Y, Sakurai R, Meredith I, Whitbourn RJ, Ormiston J, Key P, Muller D, Pitney M, Aroney C, Adams M, Hassan A, Honda Y, Yock PG, Fitzgerald PJ, The ENDEAVOR I Trial Investigators: Intravascular ultrasound analysis of the new ABT-578 eluting phosphorylcholine-coated stent implantation to de novo human coronary lesions: The ENDEAVOR I Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43** (Suppl): 85A
- 17) Morice MC, Serruys PW, Colombo A, Meier B, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Mendiz O, Grube E: Eight-month outcome of the REALITY study: A prospective randomized multi-center head-to-head comparison of sirolimus-eluting stent (Cypher) and the paclitaxel-eluting stent (TAXUS). *J Am Coll Cardiol* 2005; **43**: 68 (ACC final program 2005)
- 18) McFadden EP, 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