

## Drug-eluting stent は時代を変えたか

谷岡 克敏, 北岡 裕章, 土居 義典

Tanioka K, Kitaoka H, Doi Y: **New frontiers in PCI: Drug-eluting stent.** J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 155-157

### I. はじめに

経皮的冠動脈インターベンション (PCI) は、冠動脈疾患治療において、重要な位置を占める。なかでも stent は急性冠閉塞の予防・治療や re-coil 防止による再狭窄の減少を目的としてその使用は拡大され、現在 PCI の約 8 割の症例に使用されている。しかし、従来のステント (bare metal stent: BMS) では、再狭窄は減少したとはいえ、20%前後の症例で認められ、PCI の大きなアキレス腱であった。再狭窄予防のために種々のアプローチが行われてきたが、現時点では薬剤溶出ステント (drug-eluting stent: DES) が再狭窄予防に最も有用と考えられ、本邦においても 2004 年 3 月に承認され、その使用が可能となった。

DES が PCI の現状に大きな変化をもたらすことは間違いないと考えられるが、DES のみで虚血性心疾患の治療が完結するわけではない。本稿では、使用開始から約 1 年を経た DES の現状や問題点、今後の展望などについて述べる。

### II. DES の構造

DES は、(1) 再狭窄を抑制するための薬剤、(2) プラットフォームとなる stent、(3) 薬剤放出や stent との密着性に重要な役割を担うキャリアマトリックスからなる<sup>1)</sup>。現在本邦で使用されている Cypher<sup>®</sup> は、マクロライド系の抗生物質で、免疫抑制剤として開発されてきた sirolimus を、Bx-Velocity stent<sup>®</sup> に非生体吸収性合成ポリマーコーティングを用いて塗布したものである。Sirolimus は脂溶性で、血管平滑筋細胞の G1 後期を選択的に抑制し、細胞を非増殖状態にする。さらに、血管平滑筋の遊走も抑制する。また、sirolimus は、細胞膜を通過しやすいうえ組織との親和性が高く、効果や安全性の用量ウィンドウが広いなど、局所投与に適した性質をもっている。Cypher<sup>®</sup> は、この sirolimus を非吸収性ポリマーでコーティングし、その上にトップコートを使用することにより、約 8 日間で 50%、そ

の後 90 日ではほぼ全ての薬剤放出が徐々に行われるように設計されている。BMS 留置後にはストラット周囲に炎症反応が生じ、炎症細胞から産生放出された増殖因子に反応して平滑筋細胞の遊走や増殖が亢進し、さらに合成される細胞外基質も増加することにより、新生内膜の増生、肥厚が促進され、再狭窄が生じるとされる。DES 植込み後の動物実験での検討では、sirolimus により細胞周期を休止期に止めるのみならず、血管損傷による炎症を抑えることにより、平滑筋細胞の増殖および遊走を抑え、新生内膜の増殖が軽度抑えられると報告されている。

### III. DES の臨床応用

Sirolimus-eluting stent を用いて 1999~2000 年に行われた FIM (First In-Man) 試験、続いて行われた RAVEL 試験<sup>2)</sup> では、6 カ月後の再狭窄率が 0% という衝撃的な結果であった。またその後、より実際の臨床に近い “real world” の症例を対象とした SIRIUS 試験が行われ、stent 内再狭窄率 3.2%、エッジ再狭窄を合わせても 8.9% で、BMS 群に比べ、target vessel revascularization, target vessel failure, major adverse cardiac events (MACE) も有意に減少したと報告された。さらにその後カナダで C-SIRIUS<sup>3)</sup>、欧州で E-SIRIUS<sup>4)</sup> が行われ、同様に良好な結果が報告された。また、RESEARCH<sup>5)</sup> や e-CYPHER などのさまざまな背景をもつ患者群で行われた検討でも、糖尿病患者、小血管、long lesion など、これらの因子を有しない例に比べるとやや MACE が高いものの、BMS との比較では十分な再狭窄抑制効果を認めている。このように DES の優れた再狭窄予防効果はほぼ確立されたものになったと考えられる。

### IV. DES の問題点

DES の臨床的有用性は確立されたものの、DES 特有の問題点・懸念も指摘されている。それは、stent 血栓症と長期の安全性に集約される。

#### 1. Stent 血栓症

従来の BMS においても約 1% の症例に生じる stent 血栓症は大きな問題であり、stent 血栓症の 60~70% に心筋梗塞を生じ、死亡率も 20~25% におよぶとされる。Stent 血

高知大学医学部老年病科・循環器科 (〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮)

栓症は、24時間以内に生じる急性血栓症、30日以内に生じる亜急性血栓症、それ以降の遅発性血栓症に分けられる。

DESにおける懸念として、

- (1) 再狭窄予防に働く薬剤の作用で、新生内膜の増殖を抑えるだけでなく、血管の内皮化もBMSに比べ遅れ、長期間にわたりstentストラットが血管に露出した状態で存在する恐れがある。
- (2) 海外での治験は主に、アスピリンとクロピドグレル（本邦未発売）の併用で行われており、本邦で一般的であるアスピリンとチクロピジンの併用ではstent血栓症が増加するのではないか。
- (3) DESに使用されている非吸収性ポリマーが血管に対して何らかの悪影響（とくにアレルギー）を与えるのではないか。

ということが挙げられる。では、実際のデータはどうだろうか。前述の治験では、DESとBMSの間にstent血栓症の発生頻度には差を認めなかった<sup>6,7)</sup>。また、後述する本邦でのCypher<sup>®</sup>の市販後調査でも、stent血栓症は0.2%と報告されており、DESでstent血栓症が多いのではないかと懸念は一応払拭された。しかし、DES留置8カ月後の造影検査で良好な拡張が得られていたにも拘らず、18カ月目に遅発性stent血栓症で死亡した例の剖検で、DES留置部は高度の好酸球浸潤を伴う過敏性血管炎の像を示しており、その原因がポリマーにあるのではないかと推察する報告や<sup>8)</sup>、良好な経過中に抗血小板剤の中止により遅発性stent血栓症をきたした4例の報告<sup>9)</sup>もみられ、DES留置後1年が経過してもなお、遅発性血栓症を生じる可能性があることを認識する必要がある。（今後DES留置患者が外科手術等を受ける際には問題になってくる可能性がある。）

## 2. 長期予後に対する懸念

DESの長期予後に対する懸念として、前述のポリマーに対する長期の安全性および遅発性血栓症の問題に加え、late catch up現象が挙げられる。Late catch up現象とは、DESと同様に新生内膜抑制の目的で施行された血管内放射線療法において、短期的には良好な結果が示されたものの、放射線の影響がなくなった時期に新生内膜が増殖し、遅れて再狭窄が生じた現象である。DESにおいても、薬剤により単に再狭窄の過程を延長させているに過ぎず、遅れて再狭窄が生じるのではないかと懸念がある。現時点では、RAVEL試験の3年間の経過<sup>10)</sup>ではlate catch up現象は認めなかったと報告されているが、これに関しては経過を慎重に追う必要がある。

## V. 本邦におけるDES使用の現状

Cypher<sup>®</sup>の発売元であるジョンソン・エンド・ジョンソンからの報告によると、2004年5月から2005年4月28日までの約1年間に本邦では95,461本のCypher<sup>®</sup>が使用されたとのことである。またCypher<sup>®</sup>に関する国内の多施設前向きレジストリーであるj-Cypher Registry<sup>11)</sup>が開始さ

れ、本邦における現況もしだいに明らかになってきている。すなわち、

- (1) DESを積極的に使用し、8割を超す症例に積極的に使用している施設から、その適応に極めて慎重で10%前後の症例にしか使用していない施設まであり、Cypher<sup>®</sup>の使用について、専門医の間でも一定のコンセンサスが得られていないこと、
- (2) 全体としては全PCI症例の5割前後でCypher<sup>®</sup>が使用されていること、
- (3) Cypher<sup>®</sup>の使用は添付文書では「対照血管径2.5 mmから3.5 mmの冠動脈に新規病変（病変長30 mm以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療」にしか認められていないが、実際には、急性心筋梗塞症、ステント再狭窄、分岐部病変、左主幹部病変などの病変にも多く使用されており、いわゆる適応外使用が75%を占めること、
- (4) ステント血栓症の頻度は0.25%と、欧米の治験に比べても決して高くないこと、

などである。これらの点は日常臨床でDESを使用した際のわれわれの実感とも一致しており、本邦におけるCypher<sup>®</sup>の中長期の有用性、安全性など多くの有用な情報をこれからも提供してくれるものと期待される。

また、避けて通れない問題としてコストの問題が挙げられる。Cypher<sup>®</sup>の価格は421,000円とBMSに比して高額である。また、挿入に際しては、病変のfull coverが推奨されているため、1症例当りの使用本数が増える結果となり、従来のPCIよりも当然価格的に増大してしまうことになる。再狭窄率が減少し、再造影や再PCIの必要性が減少すると思われるが、それを上回る勢いで今後DESの使用が拡大していくことが予想される。いかにコストを抑えながら、DESを適正に使用すべきか、早急に議論が必要と思われる。

## VI. 今後の展望

DESの今後の展望としては、DES自体の改良による次世代DESの登場と、DESを使用したPCIが冠状動脈バイパス術（CABG）にどこまで取って代わるのか、という問題が挙げられる。

Cypher<sup>®</sup>は、Bx Velocity stent<sup>®</sup>をプラットフォームに作成されており、そのstentデザイン上、屈曲病変や分岐部病変には不向きと考えられる。また、非吸収性ポリマーの問題もある。これらの弱点を補うべく、(1)血管支持力、delivery性能、病変部に確実かつ均等に被覆する能力をもったプラットフォームstentの改良、(2)より生体適合性の高いポリマーの開発（生体吸収性ポリマー）や、多孔性DES（stentストラットを貫通した管状の孔に薬剤を注入する）の開発、(3)多剤併用や薬剤による新生内膜の抑制とは異なる内皮前駆細胞捕捉stentの開発、などの新しいアプローチがなされている。将来的にはいくつかのDES

を患者・病変により使い分ける時代がくるのかもしれない。

では、今後 CABG はどうなるのであろうか？ 冠動脈バールン形成術 (POBA) と CABG を比較した BARI 試験や CABRI 試験に比べ、BMS と CABG を比較した SOS 試験や ARTS 試験でも、多枝病変患者ではやはり CABG のほうが優っていた。DES の登場により、その差の主原因であると思われる再狭窄がある程度克服可能となったいま、PCI と CABG との関係はどうなるのであろうか？ 現在までのところ、DES と CABG を直接比較した大規模治験は存在しない。ARTS II 試験<sup>12)</sup> は、以前行われた ARTS 試験の CABG 群と、新たに組み込まれた DES 群を間接的に比較するものである。今年の American College of Cardiology で報告された 1 年後の MACE は CABG と DES では差を認めなかったと報告された。今後、DES の使用が拡がり、CABG が減少することは間違いないと思われるが、現時点では DES にも前述のような問題点が存在すること、DES があくまで血管の局所治療であるということを見ると、糖尿病患者のようにびまん性病変を有する患者など、CABG が望ましい患者が存在するのも事実である<sup>13)</sup>。今後 DES と CABG を比較した研究により、どのような患者を CABG に送るべきかが明らかになると思われるが、われわれ循環器内科医は、up-date される DES の現状・限界を理解し、evidence を参考にしながら、個々の患者にあった最も適切な血行再建術を提供する義務がある。また、CABG の適応とされる患者では、今後ますます high risk 症例の割合が増加すると考えられ、心臓外科医のいっそうの技量の向上が求められる。

## VII. おわりに

DES の現状と将来について概説した。タイトル通り DES の登場が時代に変化を与えたのは間違いない。しかし、この変化は始まったばかりであり、今後、一定の方向に収束するのか、新たな展開を示すのか、常に注目する必要がある。現時点では、DES の利点と懸念を考慮しながら、症例ごとにその適正な使用を心がけるべきである。

## 文 献

- 1) Fattori R, Piva T: Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 2003; **361**: 247-249
- 2) Morice M-C, 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
- 3) Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ, the C-SIRIUS Investigators: 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* 2004; **43**: 1110-1115
- 4) Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G, and for the E-SIRIUS Investigators: Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; **362**: 1093-1099
- 5) Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, Daemen J, Liu TKK, 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
- 6) Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, Hoye A, van Duuren M, Sianos G, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW: Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 2093-2099
- 7) Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW: Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 2088-2092
- 8) Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalcik L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD: Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; **109**: 701-705
- 9) McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, 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
- 10) Fajadet J, Morice M-C, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, Constantini CR, Guermontprez J-L, Eltchaninoff H, Blanchard D, Bartorelli A, Laarman G-J, Perin MA, Sousa JE, Schuler G, Molnar F, Guagliumi G, Colombo A, Ban Hayashi E, Wulfert E: Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation* 2005; **111**: 1040-1044
- 11) 木村 剛, 光藤和明: j-Cypher Registry が貢献できること. *Coronary Intervention* 2005; **1**: 80-89
- 12) Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA, on behalf of the ARTS II Steering Committee and Investigators: Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study Part II (ARTS II). *Heart* 2004; **90**: 995-998
- 13) 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