

DES の安全性と有効性および解決すべき問題

浅野 竜太, 住吉 徹哉

Asano R, Sumiyoshi T: **Safety, efficacy and remaining problems on first generation drug-eluting stents.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 66-74

I. はじめに

冠インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)が臨床応用されてから 30 年が経過したが, PCI は初期成功率向上と再狭窄率の低下を目標として発展してきた. バルーン(plain old balloon angioplasty; POBA)のみでは初期成功を得ることすら困難であり, 慢性期再狭窄率は非複雑病変を対象としても 30%を超えていた(図 1). ベアメタルステント(bare metal stent; BMS)は急性冠閉塞の治療あるいは予防手段として極めて有効で, 緊急 CABG を激減させ PCI の安全性は飛躍的に高まったが, その再狭窄低減効果に限界があった. その後 2004 年に薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent; DES)が認可されると長年の課題であった再狭窄の問題は解決に向けて大きく前進した. 昨年からはシロリムス溶出性ステント(sirolimus-eluting stent; SES, Cypher[®])に加えて抗がん剤であるパクリタキセルがコーティングされた paclitaxel-eluting stent; PES(Taxus[®])も認可され, 現在は実臨床における様々な複雑病変に対しても DES を用いることで良好な結果を得ることが可能となってきた. しかし経験を積むに従い, 超遅発性ステント血栓症(very late stent thrombosis; VLST)や遠隔期のステント圧着不良(late incomplete malapposition), stent fracture などが指摘されるようになった. これらは PCI 導入期に抱えていた問題と比べると頻度の低いものであるが(図 1), 今後解決されるべき課題であることに変わりはない. 本稿では現在用いられている第一世代 DES の有効性と安全性について解説するとともに残された問題点についても考えてみたい.

II. DES と BMS の遠隔期成績の比較

SES と BMS を比較した 4 つの無作為試験(RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, 計 1748 例)と PES と BMS を比較した 5 つの無作為試験(TAXUS I, II, IV, V, VI, 計 3513 例)をそれぞれ 4 年間追跡し集計した結果を図 2 に示した. SES, PES いずれも死亡, 非致死的心筋梗塞

(MI)発症については BMS と差がなく, 標的病変再血行再建(target lesion revascularization; TLR)は有意に少ないという結果であった¹⁾. また, 日常臨床における PCI では無作為比較試験と異なり様々な複雑病変に対しても DES が使用されており, 再狭窄の問題は完全に解決されたわけではなく DES にも限界があることがわかってきている. 近年はこのような real world における DES の成績が報告され始めている. 2007 年にはこれまでに行われた臨床試験のメタ解析結果が複数報告されたが(表 1)²⁻⁴⁾, それらも DES の遠隔期成績は死亡, MI 発生については BMS と同等であり, 再血行再建率は低下させるといものである. SES と PES の比較では死亡および MI 発症に差はなく, TLR の減少は SES においてより顕著であるとされている. また, ステント血栓症(stent thrombosis; ST)については SES のほうが少ないという報告がある(表 1).

III. 複雑病変に対する DES の成績

1. びまん性病変

BMS の時代にはステント長が長くなるほど再狭窄が高率となることが明らかにされており^{5,6)}, ステントは必要な部位に最小限に挿入すべきとされてきたが, DES 時代となり病変を完全に被覆する概念が定着し, 30 mm を超えるような長い狭窄も比較的容易に治療可能となった. 表 2 にびまん性病変に対するステントの遠隔期成績に関する報告を示したが, DES 時代には対象とする病変長が BMS とは比較にならないほど長いものとなっているにもかかわらず, その再治療率は低い. しかし, われわれの関連施設で行った HIJC(Heart Institute Japan Cardiology) DES レジストリーにおける 30 mm 以上の単独病変に対する治療成績は 30 mm 未満の単独病変と比較するとステント内再狭窄率が 11.6% vs 3.1%($p < 0.001$), TLR が 8.2% vs 2.2%($p = 0.001$)であり, 非びまん性病変と比べるとその成績は劣ることが明らかであった. また, 長い狭窄に対して複数の SES を留置する際には stent fracture にも注意する必要がある¹⁴⁾.

2. 小血管

小血管を対象とした SES の臨床成績を図 3 に示した.

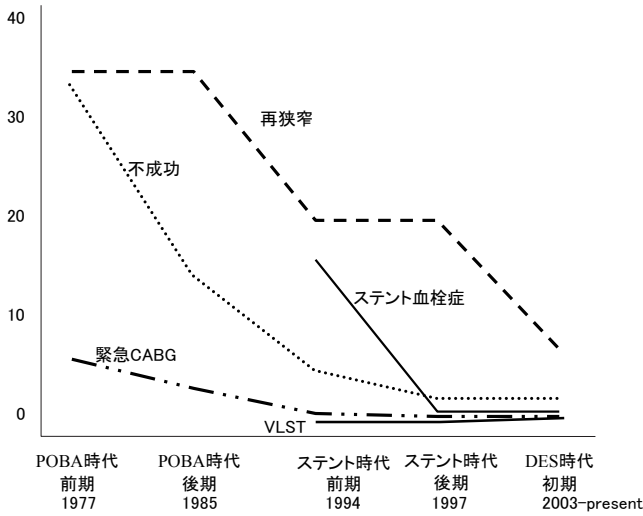


図1 PCIの変遷
POBA 時代前期には初期成功を得て再狭窄を免れる確率は極めて低いものであった。それに比較して現在はPCI後の初期から遠隔期まで含め、そのイベント発生は低率である。今日注目されている超遅発性ステント血栓症(very late stent thrombosis: VLST)は重要な問題であるが、PCI変遷の歴史のなかでみると、その議論の対象が微細な点に及んできたということがわかる。(Baim D: FDA Panel Meeting December 2006より改変引用)

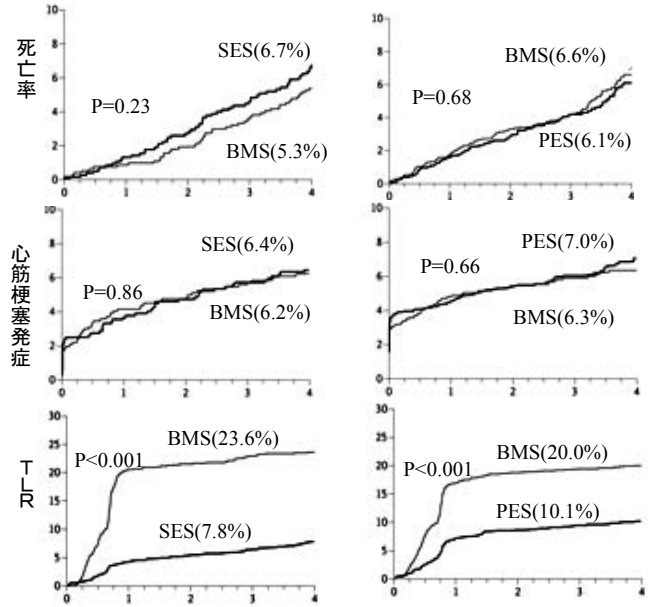


図2 DESの代表的無作為比較試験からみた4年間の心事故
4つのSESとBMSの無作為比較試験(RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, 計1748例)と5つのPESとBMSの無作為比較試験(TAXUS I, II, IV, V, VI, 計3513例)の4年間の集計データによるKaplan-Meier曲線を示した。SES, PESいずれも死亡, 心筋梗塞発症についてはBMSと差がなく, TLRは有意に少ない。(文献1より改変引用)

表1 2007年に報告されたDESに関するメタ解析

Kastrati ²⁾ SES vs BMS 14-Trial Meta-Analysis 4,958 例	Stettler ³⁾ (Network Meta-Analysis) SES vs PES vs BMS 38-Trial Meta-Analysis 18,023 例	Schömig ⁴⁾ SES vs PES 16-Trial Meta-Analysis 8,695 例
RAVEL, SIRIUS E-SIRIUS, C-SIRIUS DIABETES, DECODE SCORPIUS, PRISON II SCANDSTENT TYPHOON, SESAMI STRATEGY, Pache et al BASKET	RAVEL, SIRIUS E-SIRIUS, C-SIRIUS DIABETES, DECODE SCORPIUS, PRISON II SCANDSTENT TYPHOON, SESAMI Pache et al BASKET Cervinka et al, CORPAL Han et al, ISAR-DESIRE ISAR-DIABETES, ISAR-SMART 3 Long DES II, Petronio et al PROSIT, REALITY SIRTAX, SORT OUT II, TAXI Zhang et al, PASSION HAAMU-STENT, SES-SMART RRISC, MISSION, Ortolani et al TAXUS I, II, IV, V, VI	BASKET Cervinka et al, CORPAL Di Lorenzo et al Han et al, ISAR-DESIRE ISAR-DIABETES, ISAR-SMART 3 Long DES II, Petronio et al, PROSIT REALITY SIRTAX, SORT OUT II, TAXI Zhang et al
SES と BMS の比較 死亡, MI 発症に差はない 再血行再建は BMS で多い VLST は SES に多い	死亡率は 3 群で差はない MI は SES で有意に低率 TLR は BMS>PES>SES ST に差はないが, LST, VLST は PES>SES	SES と PES の比較 死亡, MI 発症に差はない 再血行再建と ST は PES で多い

SIRIUS 試験における BMS コントロールの小血管病変(対照血管径平均 2.42 mm)に対する再狭窄率 39%と比べる

と, SES の成績は良好であるが, 非小血管と比べるとその再狭窄率は高く, SVELTE 以外は 10%もしくはそれ以上

表2 びまん性病変に対するステントの長期成績(1年でのTLR, TVRおよび心事故)

報告	(年)	症例数	総ステント長 (mm)	TLR (TVR) (%)	心血管事故 (1年) (%)
BMS 時代					
Koronowski (2000) ⁷⁾		117	28±5	14.5	18.7
ADVANCE (2002) ⁸⁾		145	26.1±7.7	(17.9)	23.4
TULIP angio (2003) ⁹⁾		71	35±11	23	27
DES 時代					
Degertekin (2004) ¹⁰⁾		96	61±21	4.2 (6.2)	8.3
Tsagalou (2005) ¹¹⁾		66	80±20	(15)	—
Aoki (2005) ¹²⁾		122	79	(7.5)	18.0
Kim (SES) (2006) ¹³⁾		184	44.4±16.7	3.8	13.0
HIJC (2007)		146	病変長>30	8.2	16.4*
Cypher PMS (2007)		197	病変長>30	8.6	12.3

TVR: target vessel revascularization
 HIJC: Heart Institute Japan Cardiology
 Cypher PMS: Cypher post marketing survey
 *心不全, 心室性不整脈を含む

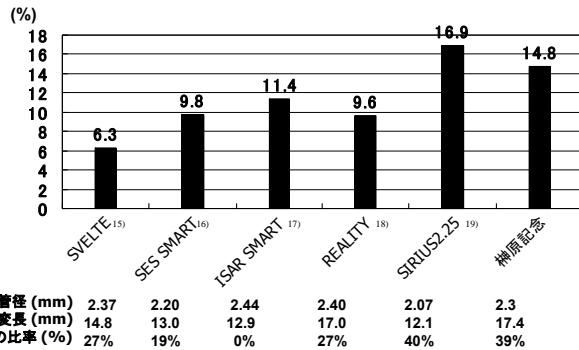


図3 小血管を対象としたSESの遠隔期再狭窄
 小血管を対象とした場合は非小血管と比べてその再狭窄率は高くSVELTE以外は10%前後もしくはそれ以上である。特に糖尿病合併例の比率が高いSIRIUS 2.25および当院における再狭窄が高率である。

である¹⁵⁻¹⁸⁾。特に糖尿病症例の比率が高いSIRIUS 2.25試験や自験例における再狭窄は高率であった¹⁹⁾。小血管を対象としたわれわれの検討では糖尿病合併例のオッズ比は6であり、極めて強い再狭窄予測因子であった。また、再狭窄例は血管内超音波で計測したステント断端のプラーク面積(% plaque area)が有意に大きく、糖尿病合併例における病変完全被覆の困難さが推測された。糖尿病症例の小血管病変に対する治療成績改善は今後の課題である。

3. 分岐部病変

分岐部病変に対するステント留置手技としては、側枝ステントを本管ステントで圧迫拡張するCrushステント、2ステントを同時拡張するkissingステント、側枝入口部にステントを留置し本管のステントとT字状にするTステント、僅かにcrushさせるmodified Tステント、2つのステントをY字状に留置するculottesステントなど様々な留置方法が試みられてきたが、DESを用いても側枝入口部

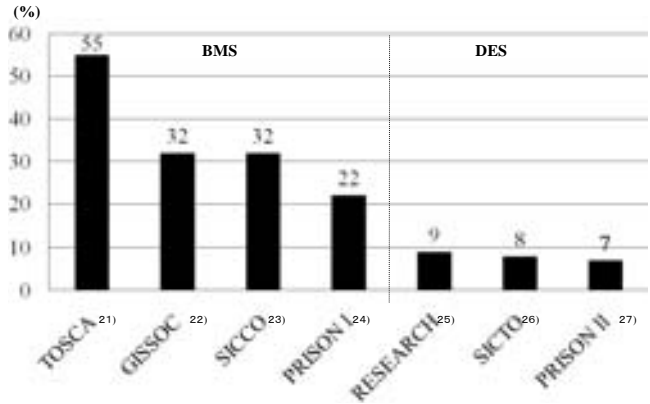


図4 CTOに対するPCIの慢性期再狭窄率(in-stent restenosis)

の再狭窄率が比較的高い²⁰⁾。また、複雑なステント手技はステント血栓症のリスクも高率になることが予想され、現行のデバイスでは可能であれば本管1ステントの手技で終了するほうが望ましいと思われる。このように他の病変と比べ分岐部に対するDESの治療成績は十分満足のものではなく、現在分岐部病変治療を目標としたデバイス開発が進められている。

4. 慢性完全閉塞

慢性完全閉塞(chronic total occlusion; CTO)病変はバルーンのみによる拡張では再狭窄や再閉塞率が極めて高く、BMSを留置しても再狭窄率は32~55%と高率であったが²¹⁻²⁴⁾、最近CTO病変に対するDESの遠隔期成績が報告されており²⁵⁻²⁷⁾、それによると再狭窄率は10%未満と低率になっている(図4)。CTO病変は冠動脈病変を有する症例の20~38%に存在するが、実際にPCIの標的として治療が試みられるのは10%程度と少ないといわれている。また、冠血行再建法としてCABGが選択される場合の理

由として治療困難な CTO 病変の存在は大きい。さらに、長い距離にわたる偽腔成腔や冠動脈穿孔など CTO 治療に特徴的な合併症にも注意しなければならない。初期成功率の向上をめざして近年本邦で CART(controlled antegrade and retrograde subintimal tracking)法などの新しい技法が開発されており²⁸⁾、今後の発展が期待される。

5. 左主幹部病変

非保護左主幹部(unprotected left main trunk; ULMT)に対する薬物治療の予後は不良で、CABGは薬物治療と比較して生命予後を改善することが明らかにされており、ULMT 病変例に対するゴールドスタンダードの治療とされてきた²⁹⁾。一方、近年の技術的進歩により、本邦のガイドラインでは ULMT 病変例を PCI の絶対的禁忌ではなく原則禁忌としているが³⁰⁾、ULMT 病変に対する BMS 時代の短期および中期成績の結果は満足できるものではなかった³¹⁻³³⁾。ULMT 病変の約 60%は左前下行枝と左回旋枝の分岐部にあり、ここはステントを用いても比較的高率な再狭窄を生じる部分であるため分岐部病変をいかに治療するかが今後の重要な課題である。表 3 に ULMT 病変に対する DES を用いた治療成績に関する最近の報告を示し

た³⁴⁻³⁸⁾。分岐部を含まない ULMT 入口部および体部病変については多施設による 147 例 (SES 107 例, PES 40 例) のレジストリーの成績が報告されている³⁹⁾。それによると急性期の結果は肺炎による院内死亡 1 例 (0.7%) のみで、Q 波梗塞なし、待機的 CABG 1 例 (0.7%) であり、平均フォローアップ期間 886 日における遠隔期成績は心臓死 4 例 (2.7%)、Q 波梗塞なし、TVR 7 例 (4.7%) と極めて良好である。

IV. 多枝病変に対する冠血行再建 (PCI vs. CABG)

本邦における虚血性心疾患治療の特徴として、冠血行再建における PCI の比率が高いこと (2000 年の調査で PTCA/CABG=6.23) や施設間における治療選択の較差が大きいことが以前より指摘されており、このことは循環器内科医と心臓外科医の間でしばしば議論されてきた。POBA 時代に行われた大規模無作為比較試験から最近の DES の成績まで含めた多枝病変に対するこれら 2 つの治療の遠隔期成績の比較を表 4 に示した。これら試験に共通した結果は死亡、心筋梗塞発症には差はないが、再血行再建率で CABG に軍配が上がるというものであった。DES を用い

表 3 DES を用いた非保護左主幹部病変 (ULMT) の遠隔期治療成績

報告者 (年)	症例数	分岐部 (%)	心臓死 6~12 m (%)	アンギオ F/U (%)	再狭窄 (%)	TLR/TVR (%)
Park (2005) ³⁴⁾	102	72	0	84.3	7.0	2
Chieffo (2006) ³⁵⁾	85	81	3.5	—	14.1	19.6
Valgimigli (2005) ³⁶⁾	95	65	11*	—	—	6.3
Lee (2006) ³⁷⁾	50	60	4	42	—	10
Price (2006) ³⁸⁾	50	50	2	98	44	38

*対象に急性心筋梗塞症例を含む

表 4 多枝病変に対する CABG と PCI の遠隔期成績を比較した臨床試験

試験名	観察期間	症例数	死亡/MI	狭心症改善	再血行再建
POB 時代					
RITA (1993) ⁴⁰⁾	2.5 年	1,011	同等	CABG	CABG
GABI (1994) ⁴¹⁾	1 年	359	PCI	PCI	CABG
EAST (1994) ⁴²⁾	3 年	292	同等	CABG	CABG
CABRI (1995) ⁴³⁾	1 年	1,054	同等	CABG	CABG
BARI (1995) ⁴⁴⁾	10 年	1,829	同等	同等	CABG
ERACI (1996) ⁴⁵⁾	3 年	127	同等	CABG	CABG
ステント時代					
SoS (2002) ⁴⁶⁾	2 年	988	CABG (死亡率)	CABG	CABG
AWESOME (2002) ⁴⁷⁾	5 年	454	同等	同等	CABG
ERACI-2 (2005) ⁴⁸⁾	5 年	450	同等	同等	CABG
ARTS (2005) ⁴⁹⁾	5 年	1,205	同等	CABG	CABG
MASS-2 (2007) ⁵⁰⁾	5 年	408	CABG (MI)	—	CABG
DES 時代					
ARTS II	3 年	1,209	同等	—	CABG

ることにより再血行再建においても両者の差がなくなることが期待されたが、ARTS(Arterial Revascularization Therapies Study)II 試験の3年目の再血行再建回避率はCABG 群 93.4%, ARTS II(SES)85.5%であり、有意にCABG 群で良好であった(p<0.001)。現在PESを用いたPCIとCABGの比較試験(SYNTAX 試験)や糖尿病を有する多枝冠動脈疾患を対象としたFREEDOM 試験やCARDIA 試験が進行中でありその結果が待たれる。

Orlicらは155例(573病変)の多枝疾患患者をSESにより治療した(1例あたりの平均使用本数3.3±1.3本、全病変の87%に留置)6カ月の遠隔期成績を報告しており、主要心事故は22.3%(死亡2.7%, 非致命的Q波心筋梗塞3.6%, TVR 16.1%)であったとしている⁵¹⁾。無作為比較試験の成績と比較するとTVR施行例が高率であるが、1病変あたりのTLRは6.7%に抑えられている。つまり単一病変の再狭窄率は低くても多枝を治療することによって患者あたりの再治療率は当然のことながら増加してしまうことが示されている。また、本研究でSESが留置された病変は以前に報告されているARTS 試験やSoS(stent or surgery)試験よりも多くの複雑病変(長い狭窄32%, 小血管39%など)を含み、TVRに至った再狭窄はすべてDESの留置部位であったことからするとreal worldで多くの複雑な多枝病変が治療対象となるとTVRは思ったほど減少しないことが懸念される。多枝病変治療の限界を克服するためには、個々の病変に対する再狭窄率をさらにゼロに近づけることが望まれる。

近年、特に本邦においては体外循環を使用しないoff-pump bypass(OPCAB)が広く普及し、より低侵襲に完全血行再建率を向上させる工夫がなされている。On-pumpと比較して術後死亡率や脳、腎臓の合併症を減らすことが報告されているが、遠隔期の再血行再建率を含む心血管イベントや高次脳機能障害の抑制効果があるのかなどについ

て、本邦から世界をリードする成績が明らかにされることを期待したい。

V. スtent血栓症

既に多くの試験で報告されているようにSESおよびPESのstent血栓症発生率はいずれも2%未満であり、BMSと比較して高率というわけではない。しかし、図5に示したように1年以降のVLSTはBMSと比較して明らかにDESにおいて高率であることは否定できない¹⁾。抗血栓薬に関しては欧米人と日本人の反応にかなりの違いがみられ、国内でのエビデンス確立が重要であるが、日本人におけるSTの頻度はj-Cypherレジストリーの成績では1年で0.62%、またVLSTについては1年から2年にかけて0.11%であったとしており、これはDaemenらの報告にある年率0.6%という結果と比べると低率である⁵²⁾。抗血小板薬中止後に遅発性stent血栓症(late stent thrombosis; LST)を生じたという報告やDESに使用されているポリマーに対する反応(hypersensitivity)で巨細胞や好酸球の浸潤が認められ、そのことがLST発生に関与しているのではないかという報告もある。stent血栓症は抗血小板薬の早期中断例に多く2剤併用の抗血小板薬服用の重要性が強調されている。またstentの血管壁への圧着不良(incomplete stent apposition; ISA)はLSTの発生や冠動脈瘤合併に関連するという懸念がある。DES留置後の遠隔期に新たにISAを認める症例もあるが、その長期予後についてはいまだ不明な点が多く今後も注意が必要な所見である。

VI. PCIに残された課題

今後解決すべき課題として前述したようなCTOをはじめとした治療困難な病変に対する初期成功率の向上や糖尿病、透析患者、その他複雑病変に対する再狭窄、TLR/

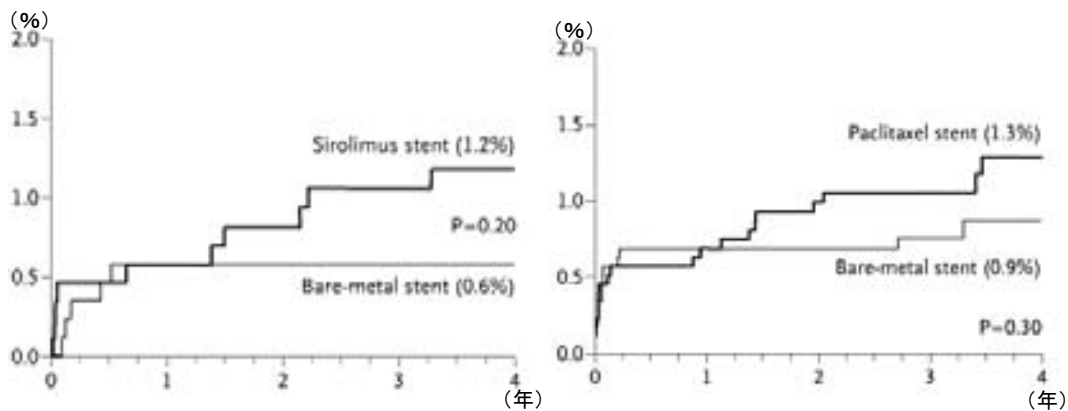


図5 DESとBMSにおけるstent血栓症発生率の比較
4年までのstent血栓症発生率はシロリムス溶出性stent(SES)vs.BMS、パクリタキセル溶出性stent(PES)vs.BMSいずれにおいても有意差は認められなかった。しかし1年以降のVLSTを比較するとSES 0.6% vs. BMS 0% (p=0.025), PES 0.7% vs. BMS 0.2% (p=0.028)であり、DES群での発生率が有意に高い。(文献1より改変引用)

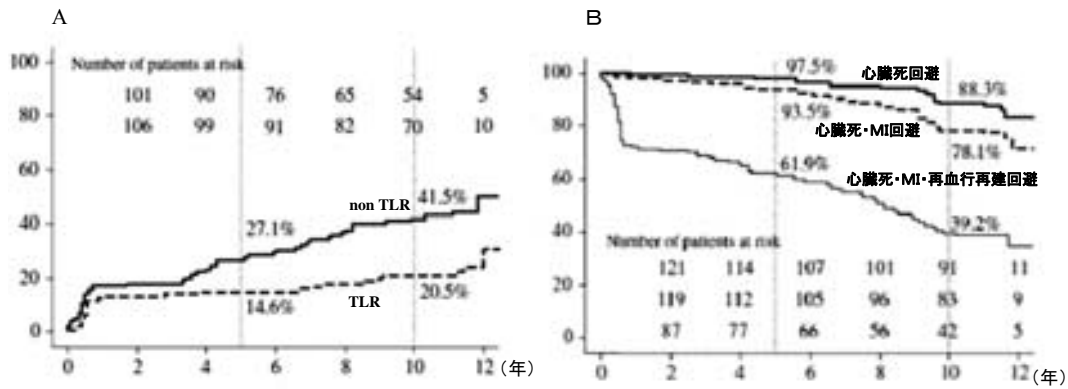


図6 スtent留置後10年間の再血行再建と心血管事故
 A: 再血行再建発生率. ペアメタルstent留置後10年以上経過観察すると, 1年以降のTLR施行率は低くどどまるのに対して, 非標的の血管に対する血行再建(non TLR)は3年目以降に増加し, 10年では41%に達する.
 B: 心血管事故回避率. 10年で心臓死, 非致死的心筋梗塞(MI), 再血行再建を回避する率は40%未満と極めて低率である.
 (文献53より改変引用)

TVRのさらなる低減, VLSTの確実な予防などの問題がある. その他の重要な課題の一つとしてPCIを施行した患者の長期予後改善が挙げられる. 図6は自施設においてBMS stent留置後の10年間長期予後を見たものであるが, 3年以降に非標的病変に対する再血行再建が増加し, 10年では40%以上に達している⁵³⁾. また心臓死, MI, 再血行再建を回避できるのは全体の40%に満たなかった. 近年, COURAGE試験などで強力な薬物治療下においてPCIは遠隔期心血管事故予防に貢献しないことが報告されているが⁵⁴⁾, 今後PCIに携わる医師は個々の患者の長期予後を見据え適切な薬物治療を併用することを忘れてはならない.

VII. おわりに

DES時代となり今後ますますPCI適応例が増加することが予想されるが, それのみですべての冠動脈疾患の治療が可能なのではない. 現在でも再狭窄がなくなったわけではないし, CTOをはじめ治療困難な病変も存在する. また, 適応拡大と症例の重症化によりPCIの合併症は減少しないどころか増加する可能性があることや医療費の問題など今後も解決へ向けて検討を重ねていかなければならないことは多い. DESの長期予後に関するエビデンスは未だ十分ではないものの, 心筋梗塞や心臓死の予防という点では従来のBMSと変わらないことが明らかとなっており, 今後はスタチンをはじめとした薬物治療の重要性をこれまで以上に意識する必要がある.

文 献

1) Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB: Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; **356**: 998-1008
 2) Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabaté M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schömig A: Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1030-1039
 3) Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P: Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; **370**: 937-48
 4) Schömig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Kaiser C, Park SJ, Goy JJ, Lee JH, Di Lorenzo E, Wu J, Juni P, Pfisterer ME, Meier B, Kastrati A: A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 1373-1380
 5) Kobayashi Y, Gregorio JD, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L, Di Mario C, Colombo A: Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 651-659
 6) Mauri L, Malley AJO, Cutlip DE, Ho KK, Popma JJ, Chauhan MS, Baim DS, Cohen DJ, Kuntz RE: Effect of stent length and lesion length on coronary restenosis. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1340-1346
 7) Kornowski R, Bhargava B, Fuchs S, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Hong MK, Kent KM, Mehran R, Stone GW, Leon MB: Procedural results and late clinical outcomes after percutaneous interventions using long (> or = 25 mm) versus short (< 20 mm) stents. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 612-618
 8) Serruys PW, Foley DP, Suttorp MJ, Rensing BJ, Suryapranata H, Materne P, van den Bos A, Benit E, Anzuini A, Rutsch W, Legrand V, Dawkins K, Coughlin M,

- Bressers M, Backx B, Wijns W, Colombo A: A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 393–399
- 9) Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schali J, Zwinderman AH, Jukema JW, van der Wall EE; TULIP Study: Thrombocyte activity evaluation and effects of Ultrasound guidance in Long Intracoronary stent Placement: Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation* 2003; **107**: 62–67
 - 10) Degertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA, Saia F, Hoye A, Daemen J, Tanabe K, Lee CH, Hofma SJ, Sianos G, McFadden E, van der Giessen W, Smits PC, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW: Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 826–829
 - 11) Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I, Ge L, Sangiorgi GM, Corvaja N, Airoidi F, Montorfano M, Michev I, Colombo A: Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1570–1573
 - 12) Aoki J, Ong AT, Rodriguez Granillo GA, McFadden EP, van Mieghem CA, Valgimigli M, Tsuchida K, Sianos G, Regar E, de Jaegere PP, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW: “Full metal jacket” (stented length > or = 64 mm) using drug-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Am Heart J* 2005; **150**: 994–999
 - 13) Kim YH, Park SW, Lee CW, Hong MK, Gwon HC, Jang Y, Lee MM, Koo BK, Oh DJ, Seung KB, Tahk SJ, Yoon J, Park SJ: Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; **67**: 181–187
 - 14) Aoki I, Nakazawa G, Tanabe K, Hoye A, Yamamoto H, Nakayama T, Onuma Y, Higashikuni Y, Otsuki S, Yagishita A, Yachi S, Nakajima H, Hara K: Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; **69**: 380–386
 - 15) Meier B, Sousa E, Guagliumi G, Van den Branden F, Grenadier E, Windecker S, te Riele H, Voudris V, Eltchaninoff H, Lindvall B, Snead D, Talen A; SVELTE Study Group: Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J* 2006; **151**: 1019 e1–e7
 - 16) Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, Angeloni G, Carosio G, Bonizzoni E, Colusso S, Repetto M, Merlini PA; SES-SMART Investigators: Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004; **292**: 2727–2734
 - 17) Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schömig A; Intracoronary Drug-Eluting Stenting to Abrogate Restenosis in Small Arteries (ISAR-SMART 3) Study Investigators: Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 2006; **27**: 260–266
 - 18) Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Stoll HP; REALITY Trial Investigators: Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; **295**: 895–904
 - 19) Moses JW, Nikolsky E, Mehran R, Cambier PA, Bachinsky WB, Leya F, Kuntz RE, Popma JJ, Schleckser P, Wang H, Cohen SA, Leon MB; SIRIUS 2.25 Investigators: Safety and efficacy of the 2.25-mm sirolimus-eluting Bx velocity stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SIRIUS 2.25 trial. *Am J Cardiol* 2006; **98**: 1455–1460
 - 20) Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB: Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; **109**: 1244–1249
 - 21) Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Barbeau G, Lazzam C, Anderson TJ, Knudtson ML, Marquis JF, Suzuki T, Cohen EA, Fox RS, Teo KK: Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999; **100**: 236–242
 - 22) Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, Vassanelli C, Campolo L, Martuscelli E, Tommasini G: Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GIS-SOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 90–96
 - 23) Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Mølsted P, Emanuelsson H, Albertsson P, Brekke M, Mangschau A, Endresen K, Kjekshus J: Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1444–1451
 - 24) Rahel BM, Suttorp MJ, Laarman GJ, Kiemeneij F, Bal ET, Rensing BJ, Ernst SM, ten Berg JM, Kelder JC, Plokker HW: Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) study. *Am Heart J* 2004; **147**: e22
 - 25) 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
 - 26) Lotan C, Almagor Y, Kuiper K, Suttorp MJ, Wijns W: Sirolimus-eluting stent in chronic total occlusion: the SICTO study. *J Interv Cardiol* 2006; **19**: 307–312
 - 27) Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert MA, Kiemeneij F, Ten Berg JM, Bal ET, Rensing BJ, Eefting FD, Mast EG: Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006; **114**:

- 921-928
- 28) Sumely JF, Tsuchikane E, Katoh O, Kelder JC, Bosschaert MA, Kiemeneij F, Ten Berg JM, Bal ET, Rensing BJ, Eefting FD, Mast EG: New concept for CTO recanalization using controlled antegrade and retrograde subintimal tracking: The CART technique. *J Invasive Cardiol* 2006; **18**: 334-338
 - 29) Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, Hultgren HN, Murphy ML, van der Bel-Kahn J, Thomsen J, Meadows WR: Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. *Circulation* 1982; **66**: 14-22
 - 30) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1998-1999年合同研究班報告): 冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン(冠動脈バイパス術の適応を含む)ー待機的インターベンションー. *Jpn Circ J* 2000; **64**: 1009-1022
 - 31) Tan WA, Tamai H, Park SJ, Plokker HW, Nobuyoshi M, Suzuki T, Colombo A, Macaya C, Holmes DR Jr, Cohen DJ, Whitlow PL, Ellis SG; ULTIMA Investigators: Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001; **104**: 1609-1614
 - 32) Tanabe M, Nishikawa H, Tamai H, et al: Unprotected left main trunk angioplasty in Japan (The ULTRA experience in Japan). *Jpn Circ J* 2001; **65** (suppl 1A): 53
 - 33) Kosuga K, Tamai H, Ueda K, Hsu YS, Kawashima A, Tanaka S, Matsui S, Hata T, Minami M, Nakamura T, Toma M, Motohara S, Uehata H: Initial and long-term results of angioplasty in unprotected left main coronary artery. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 32-37
 - 34) Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Mintz GS, Park SW: Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 351-356
 - 35) Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E, Cosgrave J, Montorfano M, Airolidi F, Carlino M, Michev I, Melzi G, Sangiorgi G, Alfieri O, Colombo A: Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation* 2006; **113**: 2542-2547
 - 36) Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Polad J, Tsuchida K, Regar E, Van der Giessen WJ, de Jaegere P, De Feyter P, Serruys PW: Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1530-1537
 - 37) Lee MS, Kapoor N, Jamal F, Czer L, Aragon J, Forrester J, Kar S, Dohad S, Kass R, Eigler N, Trento A, Shah PK, Makkar RR: Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 864-870
 - 38) Price MJ, Cristea E, Sawhney N, Kao JA, Moses JW, Leon MB, Costa RA, Lansky AJ, Teirstein PS: Serial angiographic follow-up of sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 871-877
 - 39) Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, Kim YH, Daemen J, Sheiban I, Truffa A, Montorfano M, Airolidi F, Sangiorgi G, Carlino M, Michev I, Lee CW, Hong MK, Park SW, Moretti C, Bonizzoni E, Rogacka R, Serruys PW, Colombo A: Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: A multicenter registry. *Circulation* 2007; **116**: 158-162
 - 40) Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; **341**: 573-580
 - 41) Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W: A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; **331**: 1037-1043
 - 42) King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ: A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; **331**: 1044-1050
 - 43) CABRI Trial Participants: First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). *Lancet* 1995; **346**: 1179-1184
 - 44) BARI Investigators: The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1600-1606
 - 45) Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, Bullon F, Perez-Balino N, Liprandi MI, Palacios IF: Three-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1178-1184
 - 46) SoS Investigators: Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 965-970
 - 47) Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, Esposito R; Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation: Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 1951-1954
 - 48) Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, Navia J, Rodriguez Alemparte M, Delacasa A, Vigo F, Vogel D, O'Neill W, Palacios IF; ERACI II Investigators: Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 582-588
 - 49) Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE,

- Jatene A, Bonnier JJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F: Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 575–581
- 50) Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA: Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; **115**: 1082–1089
- 51) Orlic D, Bonizzoni E, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Corvaja N, Sangiorgi G, Ferraro M, Briguori C, Montorfano M, Carlino M, Colombo A: Treatment of multivessel coronary artery disease with sirolimus-eluting stent implantation: immediate and mid-term results. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1154–1160
- 52) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Jüni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW: Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-elution and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two institutional cohort study. *Lancet* 2007; **369**: 667–678
- 53) Fujii N, Asano R, Nagayama M, Tobaru T, Misu K, Hasumi E, Hosoya Y, Iguchi N, Aikawa M, Watanabe H, Umemura J, Sumiyoshi T: Long-term outcome of first-generation metallic coronary stent implantation in patients with coronary artery disease: observational study over a decade. *Circ J* 2007; **71**: 1360–1365
- 54) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503–1516