

## 「冠動脈インターベンションの最前線」

# DESの可能性と限界について ベンチテストからの考察

挽地 裕\* 野出 孝一

Yutaka HIKICHI, MD\*, Koichi NODE, MD, PhD, FJCC

佐賀大学医学部循環器内科

### 要約

**背景** 本邦で5種類の薬剤溶出性ステント (DES: SES, PES, EES, ZES, BES) が使用可能になり, 冠動脈疾患に対するDESの使用頻度が増すとともに適応病変の拡大が図られている。DES使用により再狭窄率は大きく改善したが, 克服すべき新たな課題も出現した。晚期ステント内血栓症がその一つであり, 限界を超えたDESの使用に一因があると推察される。

**目的と方法** 5種類のDESを模擬冠動脈モデルに留置し, マイクロ-CTを用いて解析を行い, 可能性と限界について評価を行った。

**結果** SESは, 拡張後の変形は少ないが, 屈曲病変への血管追従性は劣るし, 側枝拡張には限界がある。PESは屈曲部への血管追従性に優れており, 側枝拡張時にもステントの変形が少ない。EESは血管径が大きい場合は側枝拡張により本管ステントの変形を来たしやす。ZES, BESは血管追従性に最も優れている反面, 屈曲部において大弯側で粗になる。側枝拡張は容易だがステントが変形しやすく本管の一部がカバーされない場合がある。

**結語** DES毎の利点と限界があり, 完全な構造を持つステントは存在しない。DESの使い分け・組み合わせにより, より良い結果を得られる可能性があるが限界を超えた使用は長期予後を悪化させる危険性が潜在する。

<Keywords> 薬剤溶出性ステント  
マイクロ-CT  
プラットフォーム

屈曲部  
分岐部病変

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 299 – 304

### はじめに

世界初の薬剤溶出性ステント (Drug eluting stent: DES) であるCypher (ジョンソン・エンド・ジョンソン: J & J) が日本で初めて使用可能となったのは2004年であった。2007年にはTAXUS Express 2 (Boston Scientific Japan: BSJ) ステントが登場した。更に2009年にはENDEAVOR (Medtronic) が登場した。その後, ステントプラットフォームあるいはデリバリーシステムに改良が加えられCypherはCypher Select Plus™に, TAXUSはTAXUS Liberteに, またENDEAVORはENDEAVOR Sprintへと進化した。

2010年春にはXIENCE V (Abbott Vascular Japan: AVJ) /

Promus (BSJ) (AVJとBSJの併売: ステントおよびデリバリーシステムは全く同じである) が登場し急速にシェアを拡大し, 2011年春に国産第一号のDESとなるNobori (TERUMO CORPORATION, Japan: TERUMO) が登場した。

このように日本でも5種類のDESが使用可能になり, 冠動脈疾患に対する使用頻度が増すと共に適応拡大が現場の医師の手によって図られてきた。確かに, DESの登場により従来のbare metal stent (BMS) の限界であった, ステント内再狭窄については劇的な改善が得られた。しかし, その一方で生命予後の改善が得られたとの報告は希有であり, BMSでPCI (percutaneous coronary intervention: 経皮的冠動脈インターベンション) を行っていた時代と比較しても再狭窄を除くMACE (major adverse cardiovascular events: 主要心血管イベント) については明らかな改善の報告が無い。この理

\*佐賀大学医学部循環器内科  
849-8501 佐賀市鍋島5-1-1  
E-mail: hikichi@cc.saga-u.ac.jp

由の一つとして新たな課題として出現した晩期ステント内血栓 (late stent thrombosis: LST) が挙げられる<sup>1)</sup>。DESを特徴付けている薬剤の強力な新生内膜増殖の抑制作用により、ステント表面の被覆化が遅れ結果としてステント留置から長時間経過しても血管内に被覆化されていない金属が残っているとの報告が血管内エコー検査・血管内視鏡やOCT (optical coherence tomography: 光干渉断層法) を用いた観察からなされており、また被覆の程度とパターンがDESの種類毎に違う傾向があることもOCTあるいは病理学的な検索から報告されている<sup>2,3,4)</sup>。

更に、日本人を対象としたJ-CypherレジストリーからLSTの危険因子として、「分岐部病変」、「複数のステント留置」が挙げられることも報告されている。分岐部病変に対するPCIの方法は未だ確立されておらず、術者によってDESと留置方法、更に術者の技量も様々である。術者はDESのどれにも同等の有効性と安全性を期待して使用するが、実際にはステントデザイン、薬剤の種類および含有量、薬剤のデリバリーシステムは大きく異なっており、血管追従性や耐久性さらに薬効や生体適合性にそれぞれのステントで大きな違いが有る。

LSTが発生する機序として様々な原因が考えられているが、原因の一つとして構造的限界を超えたDESの使用があるものと推察される。過拡張によるステントの変形・分岐部病変への留置に伴う血管壁への不完全圧着が関与していると考えられる<sup>5)</sup>。

今回、日本で使用可能なDESのプラットフォームの可能性と限界について、マイクロ-CTを用いて観察し検討を行った。

## 方 法

各DESのプラットフォームであるBx Velocityの改良型のselect plus stent, Liberte, DRIVER, VISION, 改良型S-stentを用いた。3.0 mmと4.0 mmのシリコンチューブを組み合わせて角度45度, 80度, 90度の屈曲部・分岐部モデルを作成し、これを用いて屈曲部に対する各種ステントの追従性と変形の程度を評価し各ステントの利点と欠点を検討した。さらに側枝に見立てたチューブに対してストラット越しにガイドワイヤーをリクロスさせkissing balloon technique (KBT) を用いて同時拡張を行った。いずれの実験も一連の操作を透視下で、通常治療を行う場合に近い条件下で行っている。

ステント留置時には最大拡張圧 (rated burst pressure: RBP) まで加圧した。またKBTを行う際には基本的に本管

にはステントデリバリーバルーンを用い、側枝には側枝サイズにあったバルーン径を選択してKBT時の拡張圧は本管14気圧、側枝10気圧程度で同時拡張を行った。拡張時間は目標拡張圧に達した後いずれの場合も30秒間維持し完全圧着を図った。この長時間拡張は圧の不均一さによる結果の不均一性を除外する目的で行っている。

完成した標本をマイクロ-CT (SMX-225CT: 島津株式会社, 日本) を用いて、三次元再構築像を作成して任意の方向からの観察と解析を行った<sup>6)</sup>。

## 結 果

### 1. Cypher Select Plus (J & J)

プラットフォームにBx Velocityの改良型であるselect plus オリジナルステントを採用している。316Lステンレス製でありstrutの厚さは140 $\mu$ m。日本では径2.5~3.5 mmのサイズが選択でき径2.5~3.0 mmのプラットフォームは同じサイズ、同じデザインである。Select plusは留置された冠動脈壁に対して均一にシリリムスが分布する目的でclosed cell構造を採用している。2.5~3.0 mm径のサイズでは6 cell, 3.5 mm径のサイズでは7 cellであり、それぞれ6個7個のarticulation (Flex segment<sup>TM</sup>) を有している。Closed cell構造であるために屈曲部に留置した場合でも、金属分布が不均等になることは少ないが、高度の屈曲に対しては追従できず不完全圧着部分を残す場合がある (図1a)。また、一つのcellの最大拡張径は3.2 mm程度までにしか拡張出来ないことから、分岐部病変の治療に用いる際には側枝入口部に圧着できない可能性があるため血管径を検討する必要がある。一方で、二本のバルーンを用いたKBTを行っても本管のstrutが変形しにくいという利点がある (図1b)。今後さらなる改良が期待されていたが、J & J社は2011年内にCypher, Cypher Select Plusの製造を中止し、開発中であった次世代DESのNEVO<sup>TM</sup>シリリムス溶出性冠動脈ステントの開発中止も発表した。今後新規に使用する機会は無くなるが、これまで多くの患者さんに留置されており、再治療を行う際に注意を要する。

### 2. TAXUS Liberte (BSJ)

プラットフォームにLiberteを採用している。316Lステンレス製であるが厚さ97 $\mu$ mとstrutは薄く、柔軟性と血管追従性に優れている。一方で視認性は悪い。クラウンの形状に工夫を凝らすことにより、cell 1個の拡張限界が他のDESと比較

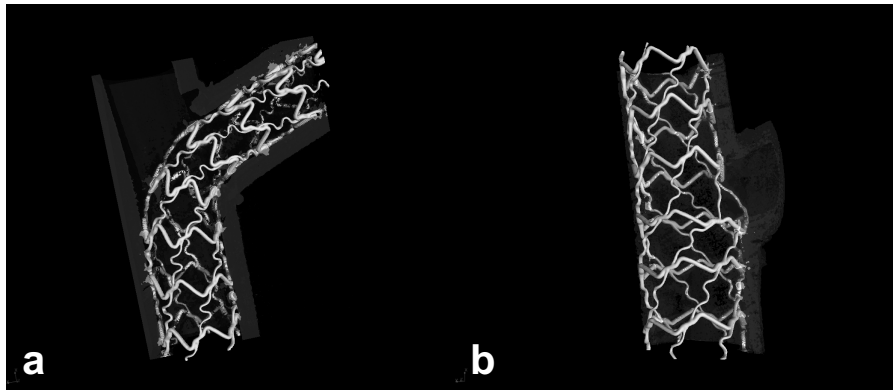


図1 Cypher Select Plus.

a: 高度屈曲部において大弯側の flex segment は伸びきった状態に性弯側では strut が不完全拡張の状態になる。 b: KBT を追加することで一つの cell は完全拡張状態になるが周囲の strut はほとんど変形しない。

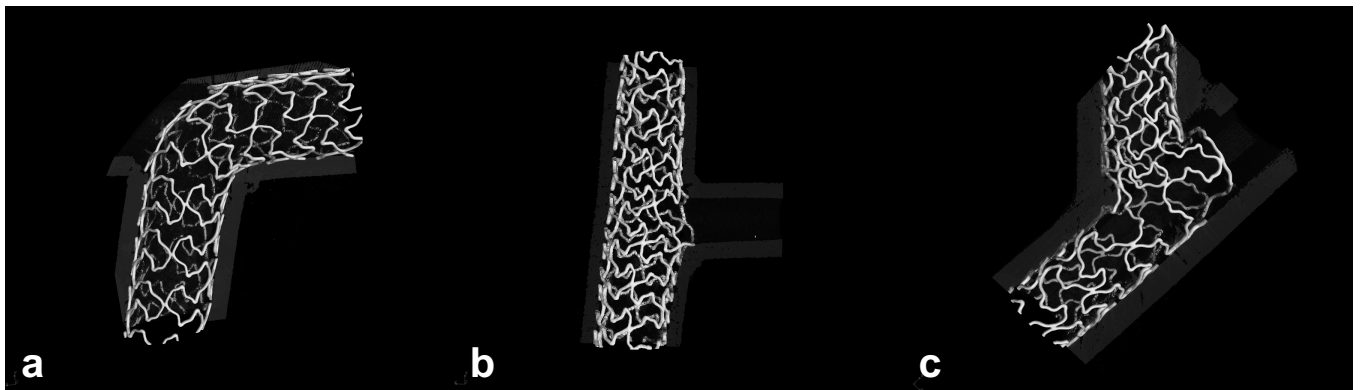


図2 TAXUS Liberté.

a: 独特の cell 構造により屈曲に対し良好に追従する。大弯側のセルは開き気味になる。 b: KBT を追加すると側枝側に strut の一部が倒れ込み、側枝入口部の血管壁に接着しているのが分かる。本幹のステントの変形も少ない。 c: 本幹から側枝に向けて留置した Liberté に KBT を追加している。血管壁への接着は維持されているが分岐部近傍の strut が大きく伸びている。

して大きい。Cellの拡張限界はSV型で最大3.0 mm, WH型で4.25 mmである。2~3個の短いarticulationを採用したことにより屈曲部に対するステントの柔軟性が確保されており、同時に独特のcell構造で屈曲部大弯側において金属量がまばらになる減少を最小限に抑えている(図2a)。また一つのcellの拡張限界が大きいことは側枝に向けて拡張した際(KBTを行った際)に本管側のステントが大きく変形することを防いでいるが(図2b)、限界を超える条件では金属量が粗になり血管を支える力が粗になる可能性があり注意を要する(図2c)。

### 3. ENDEAVOR (Medtronic)

プラットフォームにDRIVERを採用している。コバルト合金製であり厚さ91 $\mu$ mである。丸形の薄いコバルト合金を採用しておりマウント時の柔軟性/通過性の良さを生み出していると共に、視認性の良さを確保している。日本では径2.5~3.5 mmのサイズが選択できる。径2.5, 2.75 mmのプラットフォームは, Micro DRIVERを採用しておりarticulationは1カ所である。径3.0, 3.5 mmのプラットフォームはDRIVERであり2個のarticulationを有する。レーザー接合されたarticulationは非常に短い。ステントの拡張限界はMicro DRIVER型で最大3.25 mm, DRIVER型で5.0 mmである。いずれも1~2個のarticulationを採用しており屈曲部に対するステントの柔

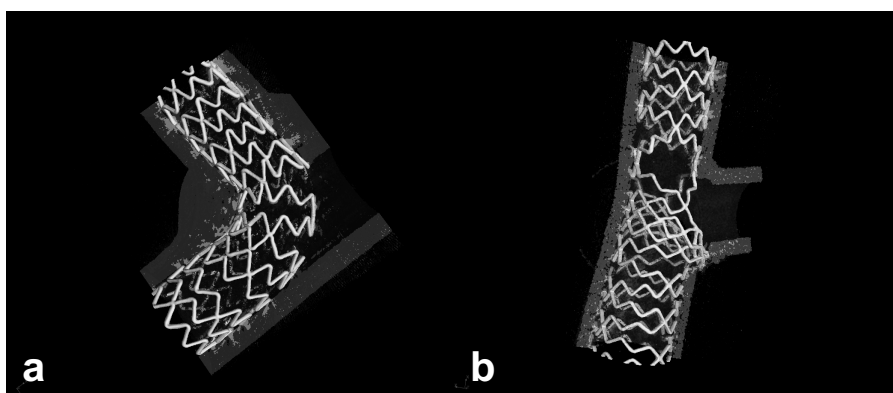


図3 ENDEAVOR.

a: articulationが2個であるために屈曲への追従は良好であるが、大弯側で articulationの無い部分が大きく開く。b: 大血管の分岐部でも良好に追従する。分岐部に対してKBTを追加すると側枝の拡張は容易だが、本幹のstrutが縦方向に容易に変形する。

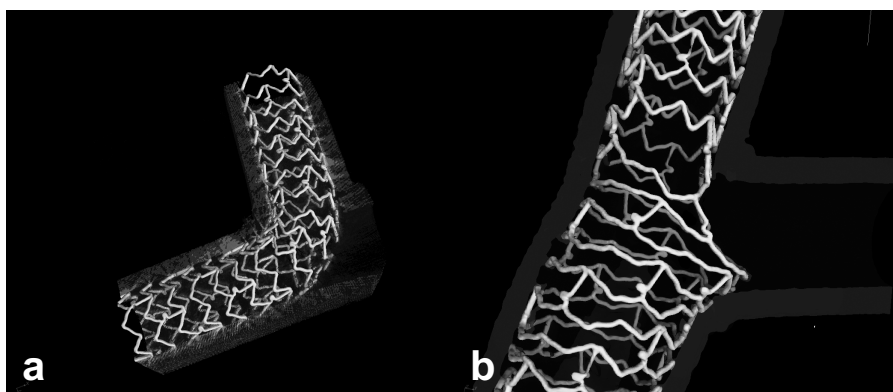


図4 XIENCE V/PROMUS.

a: 大弯側のstrutは articulationの位置により交互に拡大する。小弯側でstrutが重なる場合もある。b: 4.0 mm × 4.0 mm × 80°といった大きな血管径の分岐部に留置しKBTを追加した場合には側枝入口部の不完全接着と併に、対側の本幹壁への不完全接着を起こしうる。

軟性を確保している。Articulationが短く少ないために屈曲部大弯側において金属量がまばらになる減少が起こる反面、屈曲部に対してもステントが追従できるため、血管壁に対しての圧着は良好である(図3a)。また一つのcellの拡張限界が大きいために、KBTを必要とする分岐部病変治療に用いやすいステントではあるものの、過拡張に伴い本管ステントが変形しやすいために注意を要する(図3b)。

#### 4. XIENCE V (AVJ) /PROMUS (BSJ)

プラットフォームにVISIONを採用している。コバルト合金製でstrutの厚さは81 μmである。径2.5 mm～3.0 mmが6-crestであり径3.5 mmが9-crestを採用している。Strutの

形状はENDEAVORが円形であるのに対しXIENCE V/PROMUSは四角形のstrutを採用している。いずれのサイズも3個のarticulationを持っておりその長さは6-crestが約1.2 mm、9-crestが約1.1 mm程度である。このarticulationを採用することで留置後の柔軟性を確保している。Cellの最大拡張径は6-crestが径3.4 mm程度、9-crestが3.6 mm程度である。屈曲部に対しての追従性は良好であるが(図4a)、KBTを追加する際には、側枝側を大きく拡張すると本管のステントの変形が大きくなる可能性もあるため注意を要する(図4b)。



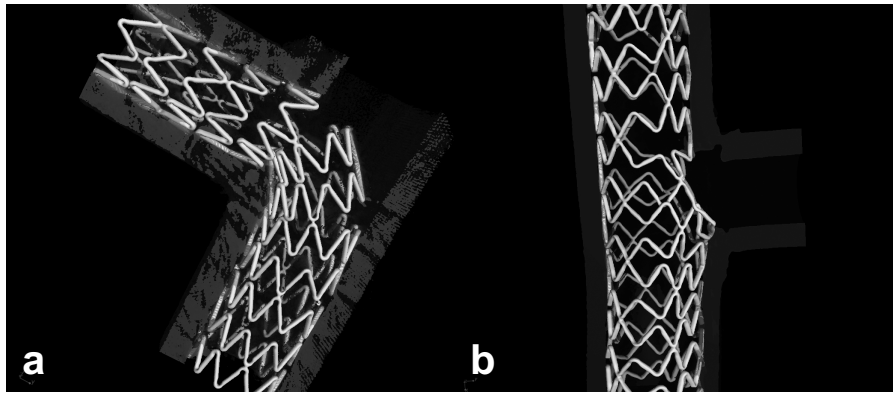


図5 Nobori.

a: ENDEAVORと同じく articulationのあるなしで交互に開大する。血管壁への接着は良好である。  
b: 4.0 mm×4.0 mm×80° といった大きな血管径の分岐部に留置しKBTを追加した場合でも本幹の変形が少なく、側枝入口部に圧着することも可能であるが、縦方向への変形は起こしやすく、側枝を拡張するには細心の注意が必要である。

## 5. Nobori (TERUMO)

プラットフォームにs-stentの改良型を採用している。316Lステンレス製であり厚さが125 $\mu$ mあり、厚いため視認性は良い。日本では径2.5～3.5 mmのサイズが選択でき、径2.5～3.0 mmのプラットフォームは、6クラウンで2個のarticulationを、径3.5 mmのプラットフォームは10クラウンで2個のarticulationを採用している。いずれのarticulationも短い(図5a)。この10クラウン2 articulationは日本でのみ採用されており、屈曲部におけるステントの柔軟性を確保している。厚いstrutを10クラウン構造にしておりステントバルーンにマウントした状態では径が大きく、留置するときには十分な前拡張を必要とする。ENDEAVORと同様にarticulationが少ないために屈曲部大弯側において金属量がまばらになる現象が起こる反面、ステントの追従は良好である。また一つのcellの拡張限界が大きいために、KBTを必要とする分岐部病変治療に向いているステントである。特に10クラウンのNoboriは通常サイズの冠動脈であればKBTを追加しても血管壁への不完全圧着は起こしにくい(図5b)。しかし、他のステントと同様に過拡張すれば本管血管壁の金属量がまばらになることもあり注意を要する。

### まとめ

今回、DESのプラットフォームの構造に注目して各DESの特徴につき検討を行った。現在本邦では5種類のDESが使用可能であるが、それぞれに薬剤・薬剤デリバリーシステム・

プラットフォームが異なっており結果としてそれぞれ全く違った特徴があり全てを「薬剤溶出性ステント」として同一に扱うことは困難である。

DESごとに可能性と限界があり、全ての病変に対応できる完璧な構造をもつDESは存在しておらず、病態に合わせて使い分ける、あるいは組み合わせて使用することが必要になる。特に血管壁への不完全圧着を防ぐことでよりよい結果を導き出せる可能性に期待する。

一方で、大血管を含む分岐部病変、高度屈曲病変など、現存するDESでは治療困難な病変も未だ存在しており、このような病変に対してはCABGをはじめとする他の治療手段を選択することも大切である。

今回、添付文章の改訂により、急性心筋梗塞、左冠動脈主幹部病変(LMT)が禁忌項目から除外されたが、これは積極的な導入を指示しているものではなく、今後よりいっそう病変毎に考慮を行い、DESの長所を生かす方法の選択と併に術者の技量にあった治療法の判断が求められる。

技量と限界を超えた使用には長期を悪化させる危険性が潜在する事を肝に銘じて我々はPCIを行うべきである。

### 文献

- 1) 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.

- 2) Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshtehardi P, Neidhart M, Vogel R, Togni M, Wenaweser P, Billinger M, Seiler C, Gay S, Meier B, Pichler WJ, Jüni P, Virmani R, Windecker S. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2009; 391-399.
- 3) Awata M, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Watanabe T, Onishi T, Iida O, Sera F, Kotani J, Hori M, Nagata S. Angioscopic comparison of neointimal coverage between zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 789-790.
- 4) Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. Vascular responses to drug eluting stents importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1500-1510.
- 5) Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, Vogel R, Hess O, Meier B, Windecker S. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007; 115: 2426-2434.
- 6) Hikichi Y. Benefit and Limitations of Cypher Stent-Based Bifurcation approaches: In vitro evaluation using micro-focus CT scan. *J Interven Cardiol* 2009; 22: 128-134.
- 7) 挽地裕. マイクロフォーカスCTを用いたステントプラットフォームの検討. *Coronary Intervention* 2007; 3: 51-55.