

「冠動脈インターベンションの最前線」

日本の実地臨床におけるシロリムス溶出性
ステントの治療成績：j-Cypher Registryからの知見豊福 守^{1,*} 木村 剛² 森本 剛² 塩出 宣雄¹ 林 康彦¹ 光藤 和明³Mamoru TOYOFUKU, MD^{1,*}, Takeshi KIMURA, MD, FJCC², Takeshi MORIMOTO, MD², Nobuo SHIODE, MD¹,
Yasuhiko HAYASHI, MD¹, Kazuaki MITSUDO, MD, FJCC³¹土谷総合病院循環器科, ²京都大学医学部附属病院循環器内科, ³倉敷中央病院心臓病センター

要約

j-Cypherレジストリーは、医師主導型の多施設観察研究で、冠動脈治療用シロリムス溶出性ステント (Cypher stent ; SES) 使用患者連続12,824例が登録された。ステント血栓症は30日以内0.3%, 以後、毎年0.2%~0.3%程度で出現している。2年解析の結果では、アスピリン、チエノピリジン双方の内服中止患者において血栓症の頻度が高く、チエノピリジンもしくはアスピリンのどちらか一方の投与中止患者においては血栓症のリスク増加はみられなかった。SESの安全性が懸念される病変に対する使用については、急性冠症候群患者への使用は、一年以降慢性期の死亡・心筋梗塞、ステント血栓症を増加させておらず、また左主幹部への使用も、死亡率を明らかに増加しなかった。新たに明らかとなってきた問題として、遅発性再狭窄の頻度がベアメタルステントより高い事が示され、また、SES留置後再狭窄病変の治療はSESの使用がバルーン治療より優れていた。

<Keywords> 薬剤溶出性ステント
ステント血栓症
急性冠症候群

左主幹部
ステント再狭窄

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 305 – 310

はじめに

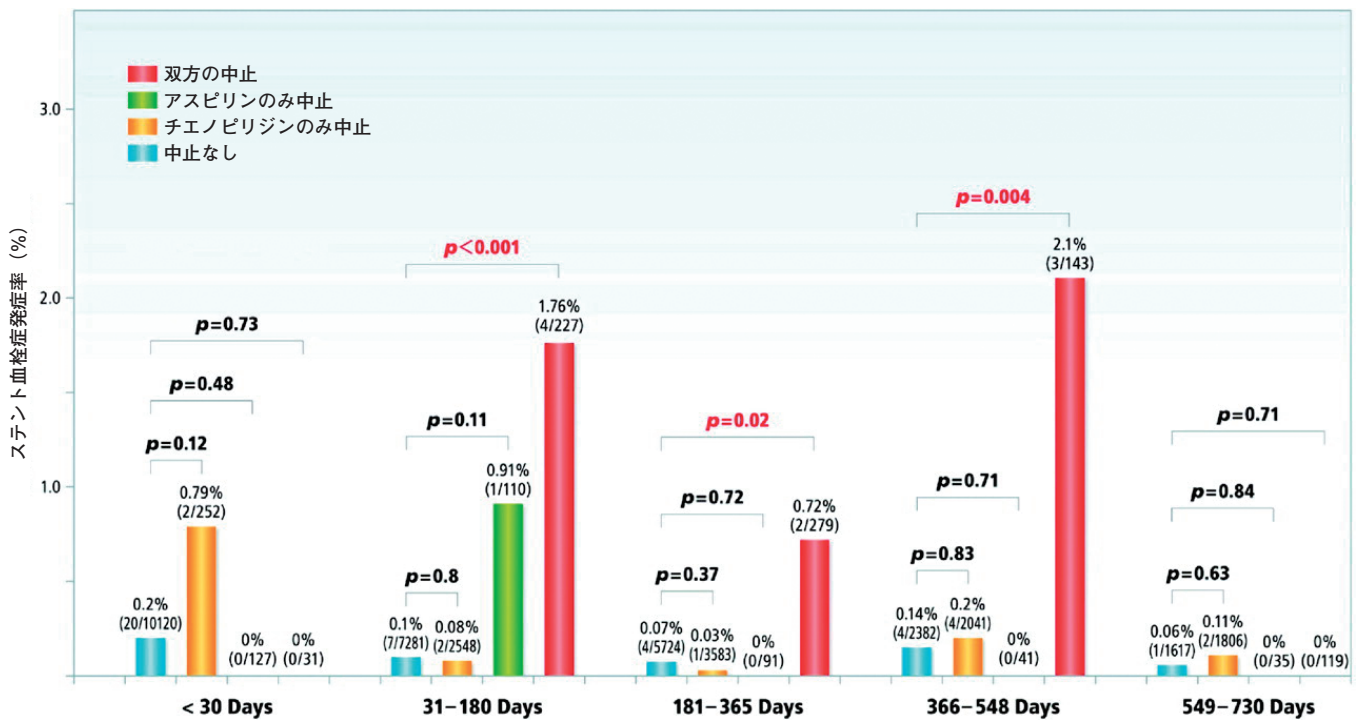
j-Cypherレジストリーは、医師主導型の多施設観察研究で、冠動脈治療用シロリムス溶出性ステント (Cypher stent ; SES) 使用患者連続12,824例が登録された。本稿では、この研究から得られた知見のうち、薬剤溶出性ステント使用に際して懸念される因子に対するモニタリングの結果として、ステント血栓症発症頻度および血栓症発症と抗血小板薬療法との関連、急性冠症候群患者に対する使用成績、左主幹部患者に対する使用成績、を紹介する。また、新たに明らかとなってきた問題に対する探索的な検討の結果として遅発性再狭窄の頻度、およびSES留置後再狭窄病変の治療成績についても紹介する。

SES留置後ステント血栓症の頻度と、抗血小板療法

薬剤溶出性ステントは、ベアメタルステントに比べて再狭窄を劇的に軽減したが、そのtrade-offとして血栓症を増やすという懸念がある¹⁾。それに関連して、ステント血栓症予防にアスピリン、チエノピリジン2剤の内服 (DAPT) をいつまで継続するのが適切かについて結論は出ていない。

j-Cypherレジストリー登録症例約13,000例中、血管造影で確認されたステント血栓症発症は30日までに44例 (0.3%), 30日以降5年まで、年間20-30例程度、(Kaplan-Meier 推定値0.2%~3%/年) と、欧米の報告より低い頻度であった。また、2年解析結果から得られた6カ月以降の抗血小板薬内服継続とステント血栓症発症の関連²⁾では、DAPT双方の内服中止患者においてステント血栓症の頻度が高く、チエノピリジンもしくはアスピリンどちらか一方の投与中止患者においては双方内服患者に比べて血栓症のリスクの増加はみられなかった (図1)。この結果からはSES留置後6カ月以降はアスピリンもしくはチエノピリジン単剤の投与でよ

* 土谷総合病院循環器科
730-8655 広島市中区中島町3-30
E-mail: matoyofuku-circ@umin.ac.jp



(Kimura, T. et al. Circulation 2009;119:987-995)

図1 ステント留置後期間別，チエノピリジンと/もしくはアスピリンの中止と，ステント血栓症の関係。(文献2より引用)

いという解釈ができる。今後、現在検討されている persistent contrast staining³⁾など、遅発性血栓症の危険因子がある程度確立すれば、限定された高リスク患者のみに長期間の強力な抗血小板療法を継続する治療戦略が可能になるかもしれない。

急性冠症候群 (ACS) に対するSESの使用

いわゆる vulnerable plaque に対する薬剤溶出性ステント治療については安全性の懸念が指摘される⁴⁾。

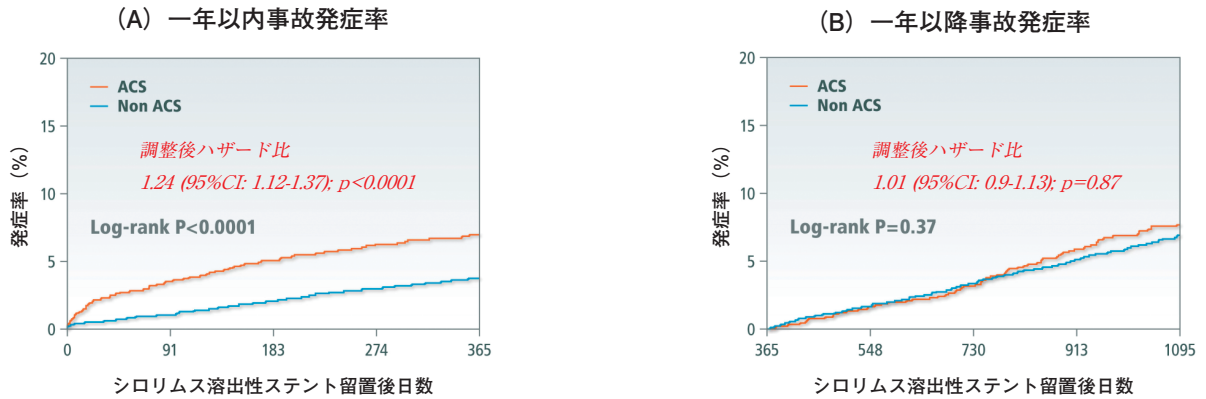
河口ら⁵⁾は、j-Cypher cohort から、SES のみにて治療された10,778患者において、ACS患者2,308名と非ACS患者8,470名の、3年予後を比較した。ACS患者は治療後一年以内の死亡・心筋梗塞発症リスク(ハザード比 [HR] 1.24, 95%信頼区間 [CI] 1.12 to 1.37, $p < 0.0001$) および definite or probable ステント血栓症 (HR 1.43, 95% CI 1.11 to 1.82, $p = 0.006$) の発症リスクは高かった。しかし、一年以降は死亡・心筋梗塞、およびステント血栓症のリスクは同等であった。(HR 1.01, 95% CI 0.90 to 1.13, $p = 0.87$, HR 1.32, 95% CI 0.92 to 1.86, $p = 0.13$) (図2)。ACS患者内では急性心筋梗塞

(AMI) 患者は不安定狭心症 (UAP) 患者に比べて一年以内の死亡・心筋梗塞 (HR 1.33, 5% CI 1.12 to 1.6, $p = 0.001$) そしてステント血栓症 (HR 1.57, 95% CI 1.05 to 2.39, $p = 0.03$) 発症リスクが高かったが、一年以降においては、死亡・心筋梗塞 (HR 1.00, 95% CI 0.78 to 1.22, $p = 0.83$) ステント血栓症 (HR 0.83, 95% CI 0.38 to 1.6, $p = 0.59$) 発症リスクは同等であった。以上より、SESのAMI, UAPへの使用は、一年以降の慢性期の死亡・心筋梗塞、ステント血栓症を増加させないことが示唆された。

左主幹部のSESによる治療

冠動脈左主幹部の病変は、その灌流域が左前下行枝、左回旋枝にわたり、著しく広いことから、他部位病変と区別される。j-Cypher登録患者のうち、左主幹部治療患者582例は、非左主幹部治療患者12,242例に比べて、術後3年の死亡率は高かったが (14.6% versus 9.2%, $p < 0.0001$)、しかし、死亡についての交絡因子と補正すると、有意差は消失した。(HR 1.23, 95% CI 0.95 to 1.60, $p = 0.12$)⁶⁾。左主幹部患者の高い死亡率は、治療自体の危険性を示すものではなく、ハ

死亡もしくは心筋梗塞 急性冠症候群 対 非急性冠症候群



シロリムス溶出性ステント留置後日数	0	91	183	365
累積発症率 急性冠症候群		3.6%	5.2%	7.0%
事故発症数		82	118	160
リスク状態にある人数	2308	2198	2145	2057
累積発症率 非急性冠症候群		1.1%	2.1%	3.8%
事故発症数		94	180	318
リスク状態にある人数	8470	8309	8193	7909

シロリムス溶出性ステント留置後日数	365	730	1095
累積発症率 急性冠症候群		3.2%	7.7%
事故発症数		234	387
リスク状態にある人数	2057	1521	633
累積発症率 非急性冠症候群		3.4%	6.9%
事故発症数		233	386
リスク状態にある人数	7909	6088	2885

(Kawaguchi R, et al. Am J Cardiol 2010 106 1150-60)

図2 急性冠症候群へのシロリムス溶出性ステント使用。(文献5より引用)

イリスクな患者特性によるものと解釈される。また、左主幹部病変の治療成績は一様ではなく、非分岐部病変は、分岐部病変と比べると、標的病変再血行再建 (TLR) は有意に低く、また、分岐部病変患者のうち、主枝、側枝ともにステントを留置した2ステント治療病変は、主枝のみ治療した1ステント治療病変に比べて、高いTLR発症がみられた(図3)。また、左主幹部の患者のうち、左主幹部+3枝病変を有する治療患者は、TLR、ステント血栓症頻度が有意に高かった。このことは、患者単位で使用した総使用ステント長が34 mm以上でTLR、血栓症とも多く見られたとする白井らの報告⁷⁾にも通じる結果であった。

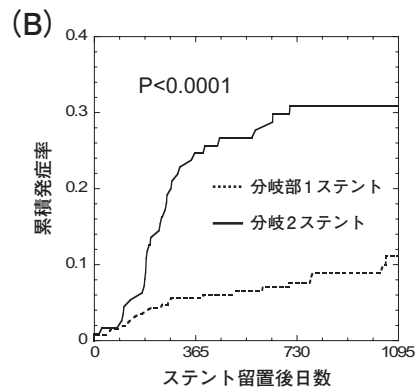
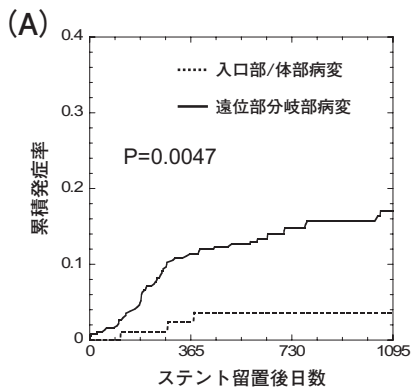
遅発性再狭窄

SES留置後にステント再狭窄病変が、遅発性に出現してくるlate catch-upといわれる問題は、十分に明らかになっていない。中川ら⁸⁾は、j-Cypher登録患者から、早期(1年以内)、

そして遅発性(1年から3年)のTLRについて、SESで治療された17,050病変とベアメタルステント(BMS)で治療された1,259病変を比較した。SES治療病変のTLR発症率は1年では5.7%と、BMS治療病変の14.2%に比べて劇的に低かった。ところが、1年以降の遅発性TLR発症率はSESの方がBMSに比べて有意に多かった。(2年:2.6% vs. 1.4%, 3年:4.5% vs. 1.4%, $p=0.0007$) (図4)。多変量解析の結果、遅発性のTLRの予測因子は、早期TLRとほぼ同様であった。

再発性ステント再狭窄

薬剤溶出性ステントは、再狭窄を劇的に軽減したが、再狭窄の問題が消失したわけではない。阿部ら⁹⁾は、SES再狭窄1,094病変に対してSES治療 (SES群:537病変)、もしくはバルン治療 (BA群:557病変)の死亡率、および再発性TLRについて検討した。再発性TLRの頻度は、SES群で有意に低かった(23.8% versus 37.7%; $p<0.0001$) (図5)。交

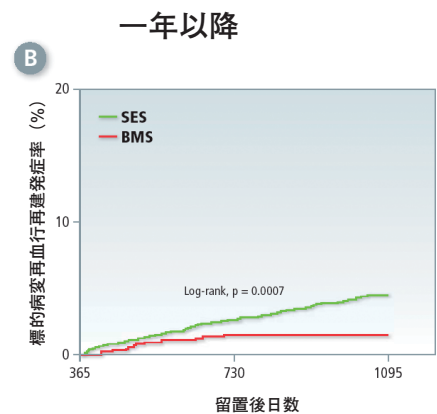
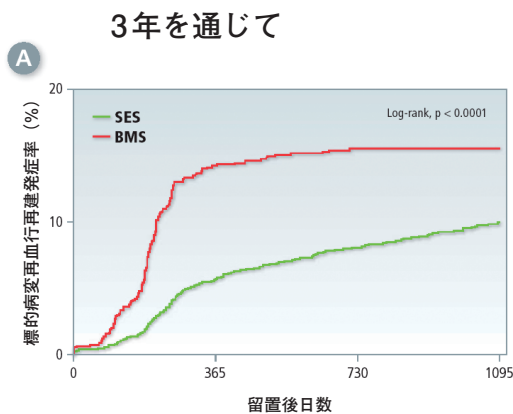


間隔 (日)	0	365	730	1095
入口部/体部病変				
発症率 (%)		1.1	3.6	3.6
リスク状態にある人数	96	80	62	22
遠位部分岐部病変				
発症率 (%)		11.4	14.8	17.1
リスク状態にある人数	380	309	222	113

日数	0	365	730	1095
分岐部1ステント				
発症率 (%)		5.6	7.6	11.1
リスク状態にある人数	261	229	161	76
分岐2ステント				
発症率 (%)		24.6	30.9	30.9
リスク状態にある人数	119	81	62	37

(Toyofuku, M. et al. Circulation 2009;120:1866-1874)

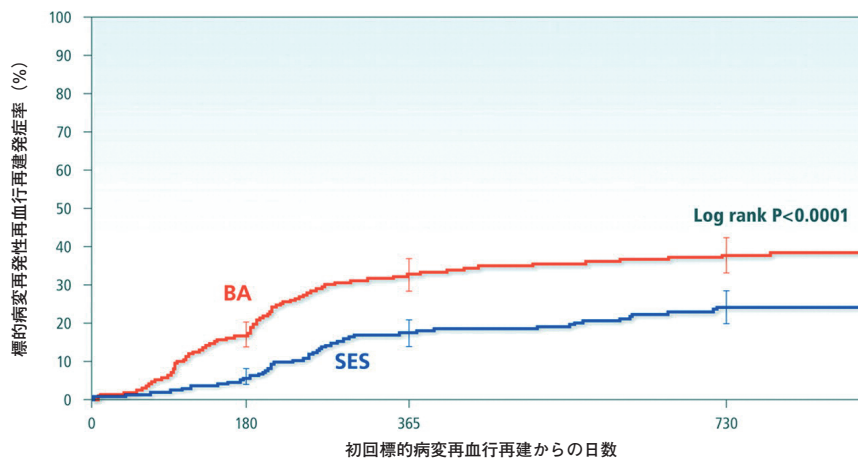
図3 非保護左主幹部治療患者の、病変部位 (A) そして遠位部分岐部ステント治療法 (B) による、標的病変再血行再建累積発症率のカプランマイヤ曲線。(文献6より引用)



留置後日数	0	365	730	1095	365	730	1095
標的病変再血行再建発症率							
シロリムス溶出性ステント	0%	5.7%	8.1%	10.0%	0%	2.6%	4.5%
ベアメタルステント	0%	14.2%	15.5%	15.5%	0%	1.4%	1.4%
事故数							
シロリムス溶出性ステント	0	926	1260	1409	0	334	483
ベアメタルステント	0	169	181	181	0	12	12
リスク状態にある病変数							
シロリムス溶出性ステント	17050	14944	11142	5054	14944	11142	5054
ベアメタルステント	1259	980	721	329	980	721	329

(Nakagawa Y, et al. Am J Cardiol 2010;106:329-36)

図4 遅発性キャッチアップ現象：標的病変再血行再建発症率：シロリムス溶出性ステント対ベアメタルステント。(文献8より引用)



初回標的病変再血行再建からの日数	0	180	365	730
バルン拡張術				
累積発症率		16.8%	32.4%	37.7%
イベント発症数		85	154	171
リスク状態にある病変数	557	387	270	123
シロリムス溶出性ステント				
累積発症率		5.7%	17.0%	23.8%
イベント発症数		28	77	97
リスク状態にある病変数	537	440	327	156

(Abe, M. et al. Circulation 2010;122:42-51)

図5 シロリムス溶出性ステントに関連した再狭窄病変の、シロリムス溶出性ステント治療による再発性標的血管再血行再建術累積発症率；バルン拡張術との比較。(文献9より引用)

絡因子で補正しても再狭窄病変に対してSES治療はBA治療に比べて強力に再発性TLRを減少させた(オッズ比, 0.44; 95% CI, 0.32 to 0.61; $p < 0.0001$)。治療後2年の死亡率, および血栓症は, SES治療群, BA治療群とも同等であった。以上より, SES再狭窄病変に対してSES治療を行うことは, BA治療に比べて有効であり, 安全性を損ねることはなかった。

おわりに

j-Cypher registryからは, 本稿で紹介した以外にも, 分岐部病変, 入口部病変, 糖尿病¹⁰⁾, 心筋梗塞に対する薬物療法¹¹⁾といった多くの問題に対する知見が得られており, 現在も多岐にわたる探索的な研究が継続されている。

謝辞

j-Cypher registryにご協力いただいた全ての関係の方々に

深く感謝申し上げます。また, 一般病院勤務医である小生に大きなチャンスを与えていただいたj-Cypher研究に深謝いたします。

文献

- 1) Curfman GD, Morrissey S, Jarcho JA, Drazen JM. Drug-eluting coronary stents--promise and uncertainty. N Engl J Med 2007; 356: 1059-1060.
- 2) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, Nishikawa H, Hiasa Y, Muramatsu T, Meguro T, Inoue N, Honda H, Hayashi Y, Miyazaki S, Oshima S, Honda T, Shiode N, Namura M, Sone T, Nobuyoshi M, Kita T, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. Circulation 2009; 119: 987-995.
- 3) Imai M, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Fukuyama Y, Hosogi S, Hirono A, Tanaka H, Tada T, Morimoto T, Shiomi H, Kozuma K, Inoue K, Suzuki N, Kimura T,

- Mitsudo K. Incidence, risk factors, and clinical sequelae of angiographic peri-stent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2011; 123: 2382-2391.
- 4) Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, Gold HK, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation* 2008; 118: 1138-1145.
 - 5) Kawaguchi R, Kimura T, Morimoto T, Oshima S, Hoshizaki H, Kawai K, Shiode N, Hiasa Y, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Safety and efficacy of sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndrome in the real world. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1550-1560.
 - 6) Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, Hayashi Y, Ueda H, Kawai K, Nozaki Y, Hiramatsu S, Miura A, Yokoi Y, Toyoshima S, Nakashima H, Haze K, Tanaka M, Take S, Saito S, Isshiki T, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: insights from the j-Cypher registry. *Circulation* 2009; 120: 1866-1874.
 - 7) Shirai S, Kimura T, Nobuyoshi M, Morimoto T, Ando K, Soga Y, Yamaji K, Kondo K, Sakai K, Arita T, Goya M, Iwabuchi M, Yokoi H, Nosaka H, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Impact of multiple and long sirolimus-eluting stent implantation on 3-year clinical outcomes in the j-Cypher Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 180-188.
 - 8) Nakagawa Y, Kimura T, Morimoto T, Nomura M, Saku K, Haruta S, Muramatsu T, Nobuyoshi M, Kadota K, Fujita H, Tatami R, Shiode N, Nishikawa H, Shibata Y, Miyazaki S, Murata Y, Honda T, Kawasaki T, Doi O, Hiasa Y, Hayashi Y, Matsuzaki M, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Incidence and risk factors of late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation (3-year follow-up of the j-Cypher Registry). *Am J Cardiol* 2010; 106: 329-336.
 - 9) Abe M, Kimura T, Morimoto T, Taniguchi T, Yamanaka F, Nakao K, Yagi N, Kokubu N, Kasahara Y, Kataoka Y, Otsuka Y, Kawamura A, Miyazaki S, Nakao K, Horiuchi K, Ito A, Hoshizaki H, Kawaguchi R, Setoguchi M, Inada T, Kishi K, Sakamoto H, Morioka N, Imai M, Shiomi H, Nonogi H, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Sirolimus-eluting stent versus balloon angioplasty for sirolimus-eluting stent restenosis: Insights from the j-Cypher Registry. *Circulation* 2010; 122: 42-51.
 - 10) Tada T, Kimura T, Morimoto T, Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Nakashima H, Ito A, Shiode N, Namura M, Inoue N, Nishikawa H, Nakao K, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Comparison of three-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation among insulin-treated diabetic, non-insulin-treated diabetic, and non-diabetic patients from j-Cypher registry. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1155-1162.
 - 11) Ozasa N, Kimura T, Morimoto T, Hou H, Tamura T, Shizuta S, Nakagawa Y, Furukawa Y, Hayashi Y, Nakao K, Matsuzaki M, Nobuyoshi M, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1225-1233.