

## 「日本における薬剤溶出ステントの長期成績と問題点」

日本における薬剤溶出性ステントを用いた  
PCIの現況

門田 一繁\*

Kazushige KADOTA, MD, FJCC\*

倉敷中央病院循環器内科

## 要約

強力な再狭窄予防効果のある薬剤溶出性ステントが本邦でも積極的に使用され、j-Cypherレジストリーを含め多くのデータが蓄積され、その有用性が確認されてきた。実際に急性冠症候群や左主幹部病変などに対しても薬剤溶出性ステントの適応が拡大してきている。ただ、長期成績の検討から、頻度は少ないものの遅発性の再狭窄や超遅発性ステント血栓症など、薬剤溶出性ステント特有の問題点も明らかになってきた。これらの原因の一つとして、ポリマーの関与が考えられ、生体適合性を改良したり、ポリマーを生体吸収性のものでした新しい薬剤溶出性ステントが開発され、日常診療に使用されてきている。また、長期成績について、十分なエビデンスはないが、ステント血栓症などの安全性の問題は第2世代の薬剤溶出性ステントで、解決されていくものと期待される。今後、薬剤溶出性ステントを用いても、効果が不十分な病変や薬剤溶出性ステント留置後の再狭窄病変に対する至適治療法などが課題として、重要となってくるものと思われる。

<Keywords> 薬剤溶出性ステント  
ステント血栓症  
遅発性再狭窄

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 237 – 243

## はじめに

経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の問題点の一つである再狭窄を、強力で低下させることができる薬剤溶出性ステントの導入によって、虚血性心疾患に対するPCIの適応が大きく変化してきた。実際に、わが国での中長期成績を含め多くのデータが蓄積され、その強力な血行再建予防効果が確認されてきた。しかし同時に、頻度は少ないもののいくつかの薬剤溶出性ステント特有の問題点も、明らかになってきた。現在、新しい世代の薬剤溶出性ステントが使用可能となり、中長期成績のさらなる向上が期待されており、薬剤溶出性ステントの問題についても解決される可能性が出てきている。さらに、病変、病態に応じた薬剤溶出性ステントの使い分けも重要となってきている。本稿ではこのような点について、一部海外のデータを含め、薬剤溶出性ステント用いたわが国のPCIについて、概説する。

## 各種薬剤溶出性ステント

薬剤溶出性ステントの構成要素として、溶出薬剤、薬剤を溶出させるためのポリマー、プラットフォームとしてのステントがある。

現在、この各要素を改良した薬剤溶出性ステントが臨床使用されている。薬剤については、リムス系のもので抗がん剤であるバクリタキセルがあり、薬剤量にも違いがある。ポリマーについては、より生体適合性の高いポリマーへと改良されており、また、Nobnoriステントではポリマーが生体吸収されるしくみとなっている。また、ポリマーのコート法についても、Nobnoriステントでは血管壁側のみでコート法(abluminal coating)し、再内皮化が起りやすいものとしている。ステントそのものについては、素材をステンレススチール製から、コバルト合金製やプラチナ合金製に変え、より薄いストラットでも、視認性や強度が確保できるようにしている。また、ステントのデザインについても、ステントのリンク数を少なくすることなどで、より分岐部病変や屈曲病変などに適

\*倉敷中央病院循環器内科  
710-8602 倉敷市美和1-1-1  
E-mail: kk5617@kchnet.or.jp

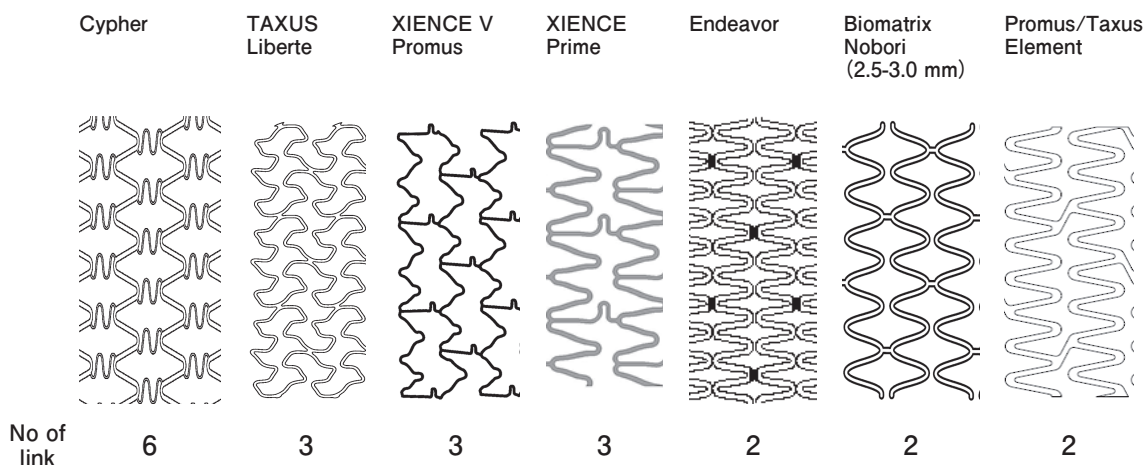


図1 各種薬剤溶出性ステントのステントデザイン。

したものに改良されている(図1)。

### 薬剤溶出性ステントの適応の拡大とその成績

薬剤溶出性ステントの適応は、当初は無作為比較試験で、その有用性が確認された病変が適応とされていた(オンラベル適応)が、その強力な再狭窄予防効果から、オフラベルの適応とされる病変にも積極的に使用されることが多かった。その後、オフラベル適応の病変に対する多くの観察研究や無作為比較試験で、良好な成績が報告されてきている。実際に左主幹部病変に対するCypherステント留置の成績についても、分岐部に2本のステント留置を必要としない病変では、良好な成績が報告されている<sup>1)</sup>。また、急性冠症候群に対してCypherステントを留置しても、安定型の病変と比較して超遅発性ステント血栓症が頻度が高くないことが示されている<sup>2)</sup>。適切な症例選択が重要ではあるが、薬剤溶出性ステントを用いた左主幹部病変や急性心筋梗塞のPCIで、良好な長期予後が得られるものと思われる。

### 薬剤溶出性ステントの再狭窄予防効果

薬剤溶出性ステントの導入で、多くの病変で、強力な再狭窄予防効果が得られ、また実際に再血行再建率も低下してきている。さらに、新しい世代の薬剤溶出性ステントでは従来の第1世代の薬剤溶出性ステントに比べ、再血行再建率の低下が期待されている。わが国でも、CypherステントとXIENCE Vステントとで無作為比較試験が行われたが、1年時点では、再標的病変血行再建率に違いを認めなかった<sup>3)</sup>。

本研究では、対象に制限を設けていないが、実際には、複雑病変の比率が少なく、比較的単純な病変が多いと違いを確認するのは困難なのかもしれない。

薬剤溶出性ステントの経験が蓄積されるにつれ、通常の病変に比べ、再狭窄予防効果が十分でない病変や病態が明らかになってきた。このような病変として、透析患者、分岐部に2個のステントを留置した場合、糖尿病患者、静脈グラフト病変などが挙げられる。このような病変での薬剤溶出性ステントの再狭窄予防効果は、ステントの種類によって、違いがある可能性がある。実際に透析患者で、第1世代の薬剤溶出性ステントのCypherステントとXIENCE Vステントとで無作為比較試験が行われ、XIENCE Vステントのほうが良好な成績が得られている<sup>4)</sup>。分岐部病変に適した構造のステントが使用可能となっており、このようなステントを用いることで、より良好な成績が得られるようになってくる可能性がある。今後は、再狭窄予防効果が必ずしも十分でない病変や冠動脈バイパス術との適応を考慮するような症例での、薬剤溶出性ステントの評価がより重要となってくるものと思われる。

### 遅発性再狭窄

ベアメタルステントでは、6カ月前後で再狭窄を認めなかった場合、その後に再狭窄をきたすことは少なく、反対に狭窄度が軽快(退縮)することが多い。これに対して、薬剤溶出性ステントでは1年以内に再狭窄を認めなくても、その後に再狭窄が進行する場合が少なくない。また、ステント留置後1年以後の再血行再建の頻度に低下傾向を認めないとする報告

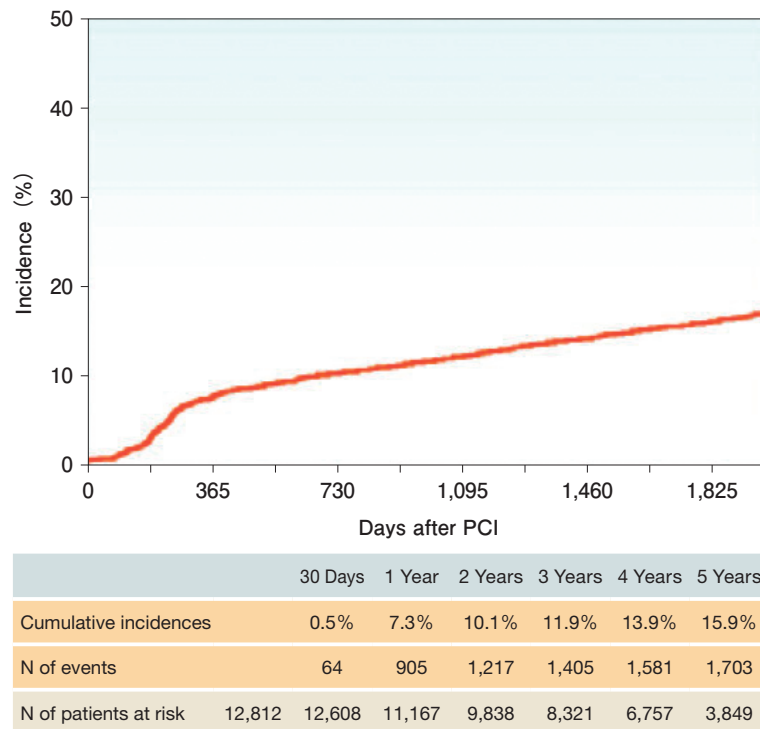


図2 Cypherステントの標的病変再血行再建率。(文献5より引用)

もなされている(図2)<sup>5)</sup>。遅発性再狭窄の原因として、新たな動脈硬化病変の進行の促進が、その原因の一つとして考えられているが、第2世代薬剤溶出性ステントでも同様の傾向を長期にわたって認めるのか今後のデータの蓄積が必要と思われる。

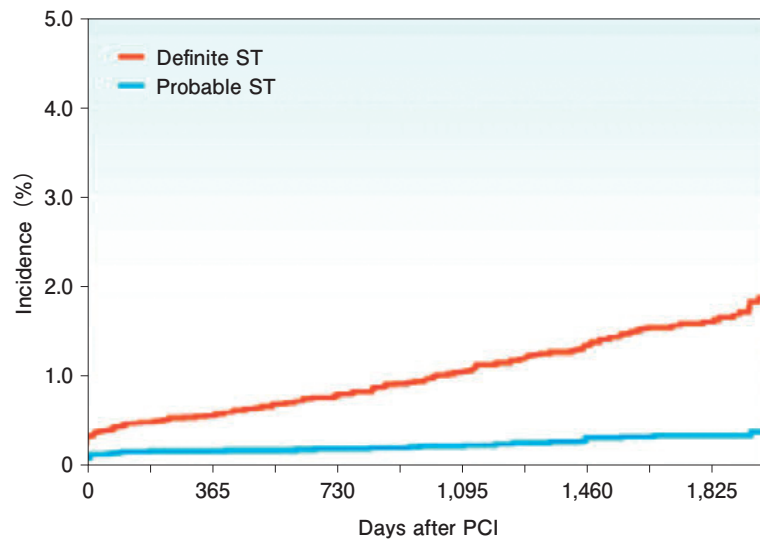
### 薬剤溶出性ステントの再狭窄に対する対応

薬剤溶出性ステントの使用で、再狭窄はかなり減少しているが、薬剤溶出性ステントの使用頻度の増加に伴い、再狭窄例も増加してきている。また、薬剤溶出性ステントを用いても、再狭窄予防効果が不十分な病変もある。このような再狭窄病変に対する再治療法には、通常、バルーンでの再拡張を行う方法と薬剤溶出性ステントを再度留置する方法とがある。中期成績からの検討では、薬剤溶出性ステントの再留置のほうがその予後が良いと報告されているが<sup>6)</sup>、再度、薬剤溶出性ステントを留置するとステントが二重となり、その後の治療法に影響を与える可能性がある。最近、パクリタキセルと造影剤とをバルーンの表面にコーティングして、バルーンを拡張することで、血管壁に薬物を溶出させるしくみの薬物溶出性バ

ルーン(薬物溶出性バルーン, drug eluting balloon: DEB)が開発、臨床応用されている。当初、ベアメタルステントの再狭窄に有用との報告がされ<sup>7)</sup>、薬剤溶出性ステントの再狭窄に対する有用性も確認されている<sup>8)</sup>。現在、わが国で、臨床治験が行われており、早期の認可が望まれる。

### 薬剤溶出性ステントの血栓症の病因

薬剤溶出性ステント留置後のステント血栓症の病因として、当初、薬剤溶出性ステントの再内皮化の遅延が重要な要因と考えられていたが<sup>9)</sup>、光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT)での検討などから再内皮化の遅延の問題は、超遅発性ステント血栓症ではその関与は大きくないことも判明してきている。そのほかの機序として、ポリマーに対するアレルギー反応などの血管の異常反応や新規の動脈硬化病変の促進などが、ステント血栓症の病因として重要とされるようになってきている<sup>10)</sup>。これらの所見の一部は後述のような病理所見と関連する血管内画像所見についても、報告されてきている。



	30 Days	1 Year	2 Years	3 Years	4 Years	5 Years
<b>Definite ST</b>						
Cumulative incidences	0.34%	0.55%	0.76%	1.03%	1.33%	1.6%
N of events	44	70	93	121	146	164
<b>Probable ST</b>						
Cumulative incidences	0.12%	0.16%	0.18%	0.22%	0.27%	0.33%
N of events	15	20	23	26	31	35
N of patients at risk	12,812	12,627	11,967	10,813	9,244	7,640

図3 Cypherステントのステント血栓症の頻度。(文献5より引用)

## 薬剤溶出性ステントのステント血栓症の実際

薬剤溶出性ステント留置後のステント血栓症の頻度について、5年の長期成績として、j-Cypherレジストリーの成績が報告されている。年率0.26%と低い頻度ではあるが発症し、5年時点でも、その傾向は落ち着く傾向を認めていない(図3)<sup>5)</sup>。薬剤溶出性ステント留置後の超遅発性のステント血栓症については、第1世代の薬剤溶出性ステントでの検討が多かったが、最近、海外のデータではあるが、第2世代の薬剤溶出性ステントの成績も報告されてきている。メタアナリシスではあるが、エバロリムス溶出性ステントの血栓症の頻度が、第1世代の薬剤溶出性ステントに比べ低いと報告されており<sup>11)</sup>、ステントデザインの改良が関連している可能性があるものと思われる。

## ステント血栓症と各種画像所見

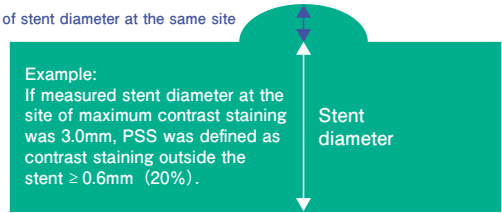
ステント血栓症と関連する画像所見として、冠動脈瘤や冠動脈瘤の定義にはあてはまらない所見として、造影剤がステントの外側にしみ出る像(peristent contrast staining:PSS)が注目されている(図4)<sup>12)</sup>。このPSSについては、当初、血管内超音波所見やOCT所見から、病態として、ステント不完全圧着(incomplete stent apposition:ISA)が考えられていたが、最近のOCTでの検討では、PSSを認める部位では、ISAに加え、ステントストラットの間に複数のくぼみを認める所見(multiple interstrut hollows:MIH)も認めることが報告されている<sup>13)</sup>。ただ、現時点で、このISAとMIHとの関連性については、不明であり、今後の検討が待たれる。また、上述の所見とは別に、ステントフラクチャー像もステント血栓症と関連する所見として注目されている<sup>14,15)</sup>。



**Definition\*:**

PSS was defined as contrast staining outside the stent contour extending to  $\geq 20\%$  of stent diameter measured by quantitative coronary angiography.

Maximum contrast staining outside the stent  $> 20\%$  of stent diameter at the same site



Classification of PSS Morphology		Definition
<b>Focal</b>		PSS width $\leq$ Stent diameter
<b>Mono-focal</b>		Single focal PSS at the stented segment
<b>Multi-focal</b>		Multiple focal PSS at the stented segment
<b>Segmental</b>		PSS width $>$ Stent diameter
<b>Irregular-contour</b>		Segmental PSS with irregular contour
<b>Smooth-contour</b>		Segmental PSS with smooth contour

図4 PSSの定義と分類.(文献12より引用)

**薬剤溶出性ステント留置後の抗血小板療法**

ステント血栓症の予防のためには抗血小板療法が重要であり、特に、その投与期間が問題となる。2剤による抗血小板療法の至適投与期間として、欧米のガイドラインでは出血性の合併症のリスクが低ければ、1年間の投与が推奨されてきた。ただ、これらのガイドラインについては必ずしも十分なエビデンスに基づいたものではなかった。わが国での登録研究であるj-Cypherレジストリーでは6カ月以後の2剤による抗血小板療法の有用性は確認されていない<sup>16)</sup>、また、海外の成績ではあるが、抗血小板療法投与期間を6カ月あるいは1年間とした無作為比較試験で、6カ月あるいは1年以後の抗血小板薬2剤の投与の有用性を認めないとする報告がなされている<sup>17,18)</sup>。このような成績からは、薬剤溶出性ステント留置例全体で考えれば、長期の抗血小板療法の意義は確認されないといえる。ただ、実際に抗血小板薬休薬に伴い、ステ

ント血栓症をきたす症例もあり、症例によっては、長期の抗血小板療法の意義があるハイリスク症例も存在するものと思われる。ハイリスク症例を同定して、個々の症例に応じた抗血小板療法を考慮するアプローチも重要だと思われる。

**薬剤溶出性ステント留置後の内皮機能障害**

冠動脈に薬剤溶出性ステントを留置することで、ステント留置部位の前後の冠動脈の血管内皮機能が慢性期に障害されることが報告されている<sup>19)</sup>。この現象はすべての薬剤溶出性ステントで認める現象ではなく、第2世代のステントのなかでも、EndeavorステントやNoboriステントではこの内皮機能障害をほとんど認めていない<sup>20)</sup>。内皮機能障害の原因は不明であるし、また、冠攣縮性狭心症や心血管事故との関連についても、十分な検討がなく、その臨床的意義については今後の課題と思われる。

以上、わが国における薬剤溶出性ステントを用いたPCIの現状について述べた。今後、第2世代の薬剤溶出性ステントの、わが国での中長期成績のデータが蓄積されることで、PCIの適応が拡大することに期待したい。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Kimura T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Igarashi K, Kadota K, Tanabe K, Morino Y, Akasaka T, Takatsu Y, Nishikawa H, Yamamoto Y, Nakagawa Y, Hayashi Y, Iwabuchi M, Umeda H, Kawai K, Okada H, Kimura K, Simonton CA, Kozuma K. Comparison of Everolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Coronary Stents: 1-Year Outcomes from the Randomized Evaluation of Sirolimus-Eluting Versus Everolimus-Eluting Stent Trial (RESET). *Circulation* 2012; 126:1225-1236.
- 4) Sakakibara T, Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Kamoi D, Kawamura Y, Kawashima K, Yoneda K, Amano T, Tanaka M, Yoshikawa D, Hayash M, Matsubara T, Murohara T. Sirolimus-eluting stent vs. everolimus-eluting stent for coronary intervention in patients on chronic hemodialysis. *Circ J* 2012; 76: 351-355.
- 5) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Kawai K, Miyazaki S, Muramatsu T, Shiode N, Namura M, Sone T, Oshima S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hayashi Y, Nobuyoshi M, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation* 2012; 125: 584-591.
- 6) 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.
- 7) Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113-2124.
- 8) Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Katoh H, Oka N, Fuku Y, Hosogi S, Hirono A, Maruo T, Tanaka H, Shigemoto Y, Hasegawa D, Tasaka H, Kusunose M, Otsuru S, Okamoto Y, Saito N, Tsujimoto Y, Eguchi H, Miyake K, Yoshino M. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 149-154.
- 9) Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435-2441.
- 10) Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, Virmani R. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1314-1322.
- 11) Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabatè M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 1393-1402.
- 12) Imai M, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Fuku 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.
- 13) Tada T, Kadota K, Hosogi S, et al. Optical Coherence Tomography Findings in Lesions after Sirolimus-Eluting Stent Implantation with Peri-stent Contrast Staining. *Circ Cardiovasc Interv* (in press).
- 14) Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich E, Kutys R, Balazs I, Kolodgie FD, Virmani R. Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1924-1931.
- 15) Umeda H, Kawai T, Misumida N, Ota T, Hayashi K, Iwase M, Izawa H, Sugino S, Shimizu T, Takeichi Y, Ishiki R, Inagaki H, Ozaki Y, Murohara T. Impact of sirolimus-eluting stent fracture on 4-year clinical outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 349-354.
- 16) 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 Investi-

- gators. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; 119: 987-995.
- 17) Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362: 1374-1382.
- 18) Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fucà G, Kubbaejeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parinello G, Ferrari R; Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012; 125: 2015-2026.
- 19) Fuke S, Maekawa K, Kawamoto K, Saito H, Sato T, Hioka T, Ohe T. Impaired endothelial vasomotor function after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J* 2007; 71: 220-225.
- 20) Hamilos M, Sarma J, Ostojic M, Cuisset T, Sarno G, Melikian N, Ntalianis A, Muller O, Barbato E, Beleslin B, Sagic D, De Bruyne B, Bartunek J, Wijns W. Interference of drug-eluting stents with endothelium-dependent coronary vasomotion: evidence for device-specific responses. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1: 193-200.