

「日本における薬剤溶出ステントの長期成績と問題点」

薬剤溶出性ステントは 糖尿病患者の予後を改善するか

中村 正人*

Masato NAKAMURA, MD, PhD, FJCC*

東邦大学医療センター大橋病院

要約

percutaneous coronary intervention (PCI) の歴史は再狭窄克服の歴史であり、薬剤溶出性ステント (drug eluting stent : DES) の登場で問題解決に向け大きく前進した。糖尿病は再狭窄の規定因子でありPCI例の40%を占めるため、糖尿病例にDESが有効であるか否か大きな関心を集めている。当初、DESは再狭窄の防止に有効であるが、糖尿病例ではステント血栓症のリスクを高め予後が不良となる可能性が指摘された。その後の検討でこのリスクは通常のステントと遜色ないことが判明した。わが国の4,000例以上の市販後調査でもステント血栓症、死亡、心筋梗塞のリスクは非糖尿病例と糖尿病例で差がなく、再狭窄防止に有効であることが示されている。DESの有効性に関しては、インスリン使用例、透析例で sirolimus eluting stent の作用が減弱する可能性が示唆されているが、DES間での有効性差異については一貫した成績はなく結論は得られていない。至適な薬物療法下でのPCIが標準となっている今日、糖尿病例に対する有効性を検証するためにはより長期の追跡が必要である。

<Keywords> 糖尿病
ステント予後
冠動脈疾患

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 244 – 252

はじめに

冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention : PCI) の歴史は再狭窄との戦いであり、この問題克服のために全精力が注がれてきた。その結果、バルーンによるPCIの時代、ステントを代表とするニューデバイス時代を経て、薬剤溶出ステント (drug eluting stent : DES) 時代に至った。DES時代の今日、糖尿病に対するPCIの有効性について大きな関心が寄せられているが、これはPCIの歴史を通じて一貫した再狭窄の規定因子は血管径、病変長、糖尿病であり、PCI治療の4割が糖尿病合併例であることによる。本稿では糖尿病に対するDESを用いたPCIの有効性について、わが国の市販後調査 (PMS) の結果をふまえて考察する。

糖尿病の病変の特徴からみたPCI

糖尿病の冠動脈病変は、び慢性、小血管で代表されPCI治療に不向きな病変が多いことが示唆される。さらに最近の血管内超音波を用いた検討から粥腫量が多くnecrotic coreが大きいこと (図1)、薄い線維性被膜が高頻度であること^{1,2)}、病歴が長いほどこれら特徴的所見が顕著となることが明らかになっている³⁾。また、突然死の剖検から糖尿病例は粥腫、necrotic coreが大きく、炎症細胞浸潤が有意に多いことが明らかになっている⁴⁾。これらの所見は、糖尿病例の冠動脈病変はvulnerabilityが高いことを示唆する所見であると考えられる。さらに薬物の介入による粥腫の退縮が生じにくいことが示されており⁵⁾、糖尿病の血管病変は再狭窄のみでなく、遠隔期に新規病変の発現が高率であることを裏づけている。

DESとBMSの比較 : DESで予後は改善したのか

バルーンによる拡張の時代は、糖尿病の合併は急性冠閉塞、心筋梗塞、緊急冠動脈バイパス術、院内死亡が高率で

*東邦大学医療センター大橋病院
153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6
E-mail: masato@oha.toho-u.ac.jp

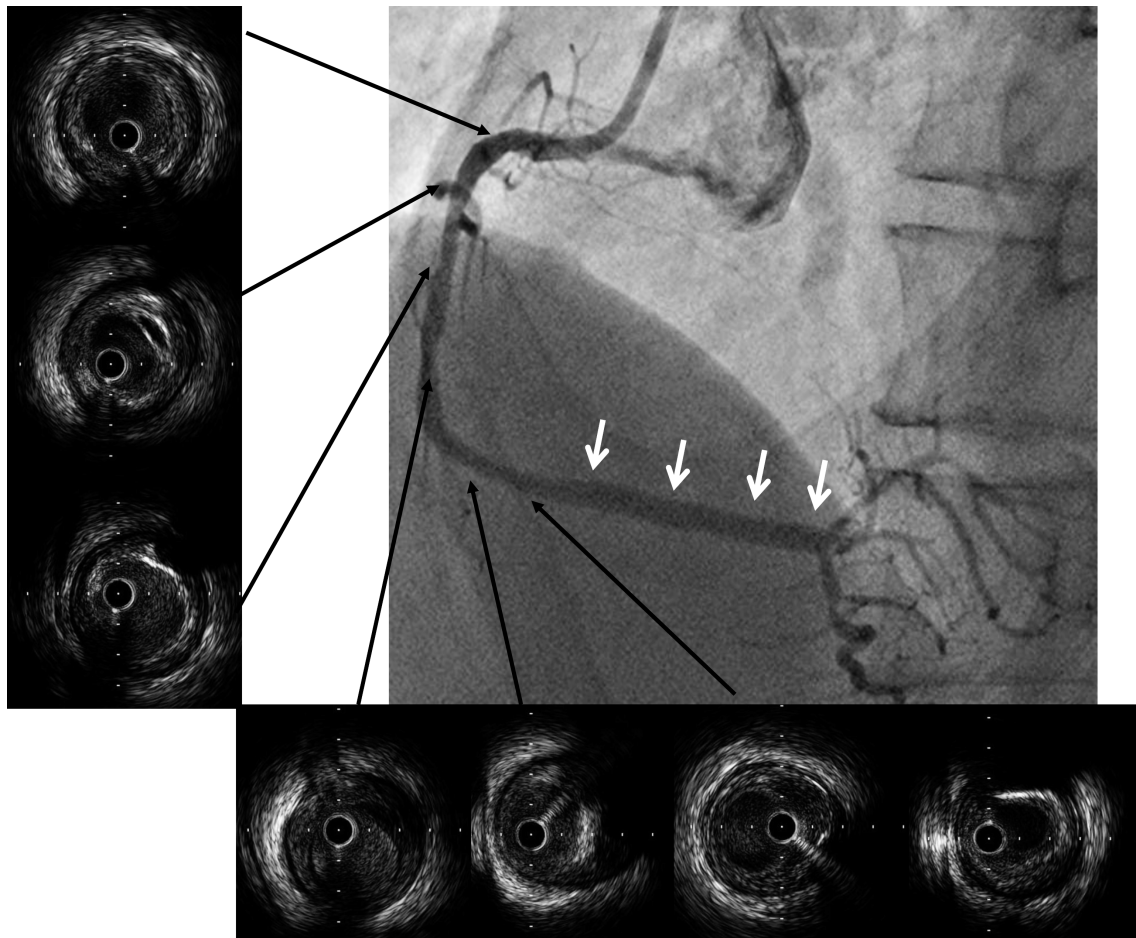


図1 糖尿病冠動脈の血管内超音波像。

右冠動脈ステント治療部（白矢印）の近位部は造影上軽度狭窄であるが、大きな粥腫が連続性に観察される。

あり、糖尿病を合併する虚血性心疾患に対するPCIは、初期の手技成功率そのものが問題であった。このことは、バルーンによる拡張には不向きな病変が糖尿病例には多いことを示している。ステントの登場で、急性冠閉塞、緊急冠動脈バイパス術の問題は解決し、院内成績、初期成績は著しく改善した。遠隔期再狭窄率も、バルーンによる拡張時代に比し著しく低下した。ことに、完全閉塞の形態を呈する再狭窄が減少したことの意義は大きい⁶⁾。完全閉塞となる再狭窄は治療抵抗性で再狭窄を繰り返すばかりでなく、心機能の悪化につながることもあるからである。しかし、依然として再狭窄は一定の頻度で認められ、特に糖尿病例の再狭窄はステント時代においても高率であった。DESの登場で再狭窄は問題解決に向け大きく前進、糖尿病例の短期的成績も著しく改善した。そこで、DESの長期的な安全性ならびに長期予後へのインパ

クトが問われることとなった。当初、sirolimus eluting stent (SES) と通常の金属ステント (bare metal stent: BMS) の比較試験の統合解析結果から、SESの4年死亡率が糖尿病例ではBMSに比し有意に悪いこと⁷⁾、EVASTENT registryでSESのDMに対する成績は非糖尿病者に比し著しく劣ること、特にインスリン使用者において成績が不良であることが報告された⁸⁾。当時、DESの超遅発性ステント血栓症が新たな臨床問題としてクローズアップされており、糖尿病はステント血栓症の独立した危険因子であることから⁸⁾、糖尿病例に対するDESの有効性についての懸念が急速に高まった。その後、TAXUS試験の統合解析で、BMSとpaclitaxel eluting stent (PES) で生命予後に差がないことが報告され⁹⁾、35の臨床試験のnet workメタ解析でも、糖尿病例の死亡率、心血管死にDESとBMSで差がないことが報告された¹⁰⁾。臨床試

験で対象となる限られた病変のみならず, real worldの成績を意味するregistryでもDESの安全性, 有効性が示された。たとえばマサチューセッツ州における糖尿病例に対するPCIデータによると, DES留置例の予後はむしろBMSよりも良好であった¹¹⁾。これらの報告によって, DESによる糖尿病例長期予後悪化の懸念は拭い去られた。それでは, DESは予後を改善するのであろうか。BMSに比しDESが長期予後を改善する可能性をいくつか挙げることができる。①再狭窄を減ずることで再狭窄に対する再治療に伴う心血管事故を減らす, ②完全閉塞となる再狭窄例を減らすことで心機能低下リスク

表1 糖尿病例, インスリン使用が占める割合.

SES-市販後調査	
Diabetes mellitus	43.3% (889/2,051)
Insulin-treated	22.1% (199/889)
PES-市販後調査	
Diabetes mellitus	44.4% (944/2,126)
Insulin-treated	21% (199/944)

表2 SESの市販後調査患者背景.

SES-PMS	Diabetes	Non-diabetes	p value
Number of patient	889	1,162	—
Age (years ± SD)	67.0 ± 9.3	67.2 ± 10.6	0.257
Male sex	651 (73.2%)	899 (77.4%)	0.033
Diabetes	889 (100.0%)	— —	—
Non-insulin treatment	682 (76.7%)		
Insulin treatment	207 (23.3%)		
Angina pectoris			
Stable angina	485 (54.6%)	611 (52.6%)	0.396
CCS classification III or IV	45 (5.1%)	70 (6.0%)	0.384
Unstable angina	115 (12.9%)	162 (13.9%)	0.515
Myocardial infarction			
Acute myocardial infarction (≤72 h)	29 (3.3%)	59 (5.1%)	0.048
Recent myocardial infarction	24 (2.7%)	30 (2.6%)	0.890
Old myocardial infarction	101 (11.4%)	168 (14.5%)	0.041
Silent ischemia	130 (14.6%)	125 (10.8%)	0.010
Others	5 (0.6%)	7 (0.6%)	1.000
Previous myocardial infarction	359 (40.4%)	419 (36.1%)	0.048
Previous coronary angioplasty	530 (59.6%)	623 (53.6%)	0.007
Previous coronary artery bypass graft surgery	83 (9.3%)	83 (7.1%)	0.073
Hyperlipidemia	532 (59.8%)	632 (54.4%)	0.015
Hypertension	632 (71.1%)	797 (68.6%)	0.226
Dialysis	74 (8.3%)	31 (2.7%)	<0.001
Cerebrovascular disease	62 (7.0%)	98 (8.4%)	0.245
Peripheral vascular disease	76 (8.5%)	54 (4.6%)	<0.001

表3 市販後調査.

	PES-PMS	Diabetes (N = 944)	Non-diabetes (N = 1,182)	p value
Age (year)		67.8 ± 9.0 (940)	68.7 ± 9.9 (1,166)	0.03
Male		72.1% (681/944)	75.8% (896/1,182)	0.06
History of PCI		58.6% (551/941)	52.3% (615/1,176)	0.004
History of CABG		8.1% (76/941)	6.6% (78/1,179)	0.20
History of MI		34.9% (328/940)	33.2% (390/1,174)	0.42
Acute coronary syndrome		19.0% (179/944)	24.7% (292/1,182)	0.002
Current or previous smoker		52.0% (451/868)	55.5% (610/1,099)	0.12
History of hyperlipidemia requiring medication		70.5% (664/942)	68.6% (810/1,180)	0.36
History of hypertension requiring medication		84.7% (798/942)	82.1% (969/1,180)	0.11
Family history of coronary artery disease		14.4% (116/803)	16.0% (164/1,022)	0.35
Current dialytic treatment		7.9% (74/942)	3.6% (42/1,177)	<0.001
History of congestive heart failure		13.7% (127/928)	10.7% (125/1,166)	0.04
History of peripheral vascular disease		10.7% (100/936)	7.1% (83/1,176)	0.003
History of cerebrovascular disease		14.9% (140/942)	10.5% (123/1,176)	0.002
History of renal disease		15.5% (146/942)	9.1% (107/1,178)	<0.001
Left ventricular ejection fraction		58.9 ± 12.9 (750)	60.2 ± 12.6 (937)	0.04

を減らす, ③DESによって完全血行再建が可能となる, ④DES留置後抗血小板薬の長期服薬による心血管事故を減らす, などである.

わが国における市販後調査の成績

わが国では現在5種類のDESが市販されているが, 最初に導入されたSESとPESの短期, 中期予後がPMSから明らかになっている^{12,13)}.

1. 市販後調査の患者背景

PMSで糖尿病は40%以上, インスリン治療例は20%以上を占め(表1), 欧米からの報告よりも高率である. 糖尿病例の患者背景は有意に不良であり, 女性, 血行再建の既往, 末梢血管閉塞性動脈硬化症や脳血管障害の合併, 血液透析施行例が有意に高率である(表2, 3). これは糖尿病例に対するPCIの成績が不良である一因と考えられる.

2. 糖尿病の有無による市販後調査の成績

SES留置1年後の成績では死亡, 心筋梗塞, 緊急冠動脈バイパス術合併頻度に差はないが再血行再建はインスリン使用糖尿病例で有意に高率であった. 3年追跡データでは, インスリン使用例は死亡, 心筋梗塞, 再血行再建すべての事象で非インスリン使用糖尿病例に比し不良であった(図2). 一方, PESにおいては患者背景を調整後の1年予後に糖尿病と非糖尿病で差を認めず, インスリン使用の有無でも予後に差がなかった(図3). また, いずれのDESも糖尿病でステント血栓症のリスクが高まることはなかった.

3. 予後規定因子について

予後規定因子に関する多変量解析の結果を表4, 5に示す. SESの市販後調査では血液透析, インスリン使用はMACE, TLRの有意な規定因子であった. 一方, PESの市販後調査では入口部病変, ステント留置数が予後の規定因子であった. すなわち, DES留置後の転帰は, SESは病態とPESは病変と関連するという結果であった. ステントの違いにより成績に差

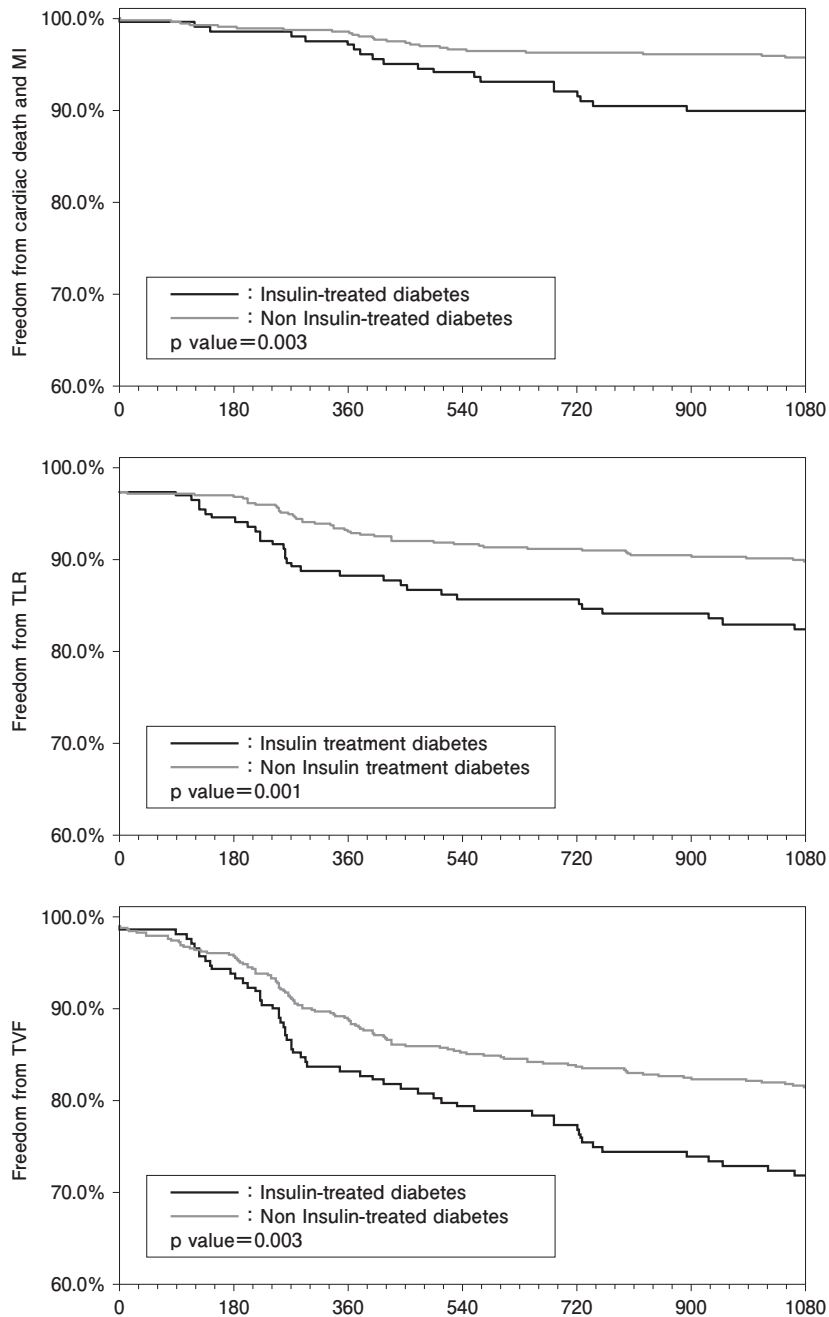


図2 SESのPMS.
 インスリン使用糖尿病例は非使用糖尿病例に比しすべての心血管事故が有意に高率であった。

異が生じる可能性が示唆される。

DESの違いによる成績の差異, 他の臨床試験の成績

わが国の市販後調査の成績は, PESが透析, インスリン使

用例でより有効である可能性を示唆するものであるが, これまでのDESの違いによる有効性の差異に関する報告は一貫したものではない。直接比較試験ISAR-DIABETESでは再血行再建に有意な差を認めなかったものの, 一次エンドポイ

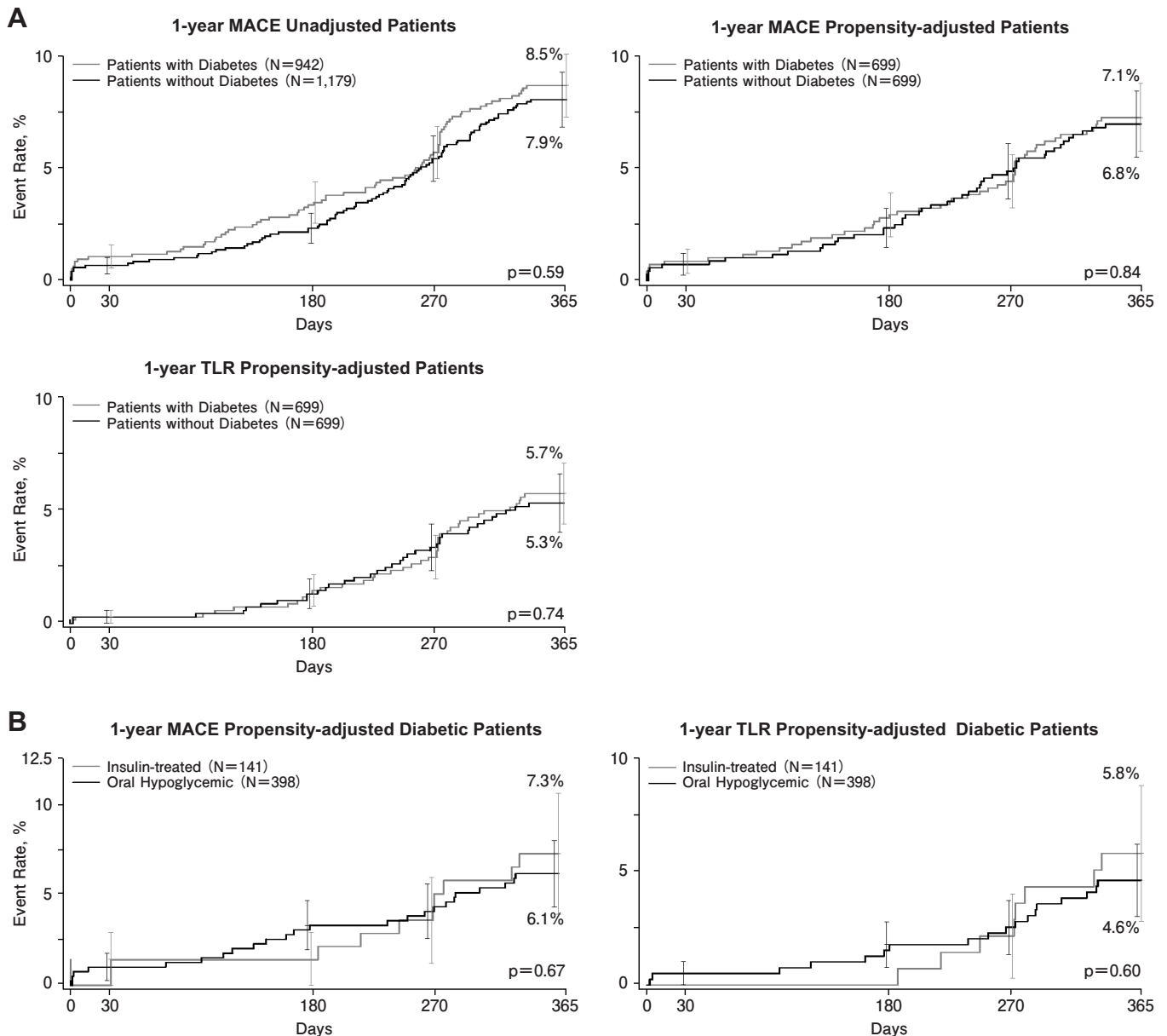


図3 PESのPMS。
糖尿病と非糖尿病，インスリン使用例と非使用例で1年予後に差は認められなかった。

ントである遠隔期損失ではSESの優位性が示され¹⁴⁾，SIR-TAX，ISAR-SMARTでは血管造影上ならびに血行再建率でのSESの優位性が示された^{15,16)}。一方，より対象を拡大した比較試験ならびにregistryのREALITY，SORT-OUT，STENT，TAXi，ISAR-DESIRE，BASKET，TC-WYREでは有意差が認められていない^{17-19,20-23)}。また，スウェーデンのSCAAR registryでは，PESのみにおいて糖尿病と非糖尿病

で有効性に差がないことが報告されている²⁴⁾。SCAAR registryの成績は，わが国のPMSの成績に合致するものである。

報告された成績に一貫性がみられない理由

薬剤の違いによりDESの有効性に差異が存在するという仮説は，基礎実験から導き出されたものである。すなわち，インスリン刺激によりPI₃キナーゼ，mTOR蛋白を介した細胞

表4 SESの市販後調査における心血管事故, 血行再建の予測因子.

	Hazard risk (95% CI)	p value
MACE predictors		
Hemodialysis	4.921 (3.076-7.872)	<0.001
Insulin-treated diabetes	1.535 (1.034-2.279)	0.033
Ostial	1.502 (0.986-2.287)	0.058
Multi-vessel disease patients	1.399 (0.972-2.014)	0.071
Ejection fraction < 30%	1.637 (0.892-3.005)	0.112
Hyperlipidemia	1.356 (0.916-2.008)	0.128
Current smoking	1.386 (0.882-2.179)	0.157
TLR predictors		
Hemodialysis	5.684 (3.290-9.820)	<0.001
Insulin-treated diabetes	1.676 (1.018-2.761)	0.043
Lesion length > 30 mm	1.878 (1.021-3.456)	0.043
Multi-vessel disease patients	1.547 (0.958-2.499)	0.075
Ostial	1.639 (0.945-2.845)	0.079
Current smoking	1.601 (0.900-2.851)	0.110
Ejection fraction < 30%	0.381 (0.116-1.252)	0.112
Bifurcation	1.464 (0.908-2.360)	0.117

表5 PESの市販後調査における心血管事故, 血行再建の予測因子.

Factor	Hazard risk (95%)	p value
1-year MACE		
Multiple stents per lesion	1.80 (1.27-2.52)	0.0009
Ostial lesion	1.83 (1.25-2.67)	0.002
Current dialytic treatment	2.17 (1.29-3.64)	0.003
1-year TLR		
Multiple stents per lesion	1.84 (1.24-2.74)	0.003
Ostial lesion	1.81 (1.16-2.82)	0.009
Pre-index procedure ISR	1.88 (1.15-3.08)	0.01

シグナル伝達系とMAPキナーゼを介した細胞内シグナル伝達系が活性化され, 細胞増殖は促進されるが, sirolimusはインスリン抵抗下でmTOR蛋白阻害作用が減弱し, ラットの動脈平滑筋の細胞遊走阻害作用が高濃度のグルコース存在下

では減弱するといった実験結果に基づいている²⁵⁾. これら *in vitro* の結果は, 二つの異なった薬剤を溶出するDESの違いを説明するうえで非常に便利であるが, 前述のごとく必ずしも成績に一貫性が示されていない. 理由としては, 研究の規模の差異, 対象例の違い, 血管造影を必須とするプロトコルであったか否かなどが挙げられている. すなわち, これまでの直接比較試験は結論を導き出すには規模が小さく *real world* の成績を反映できず, 逆にregistryは十分なサンプルサイズであるが, 交絡因子を完全に除外することが困難であることを示唆している. わが国で実施され登録を終えたJ-DES-sERT試験は, 比較試験の中で最大規模の臨床試験であり, その結果が待たれる(図4).

今後の課題

虚血性心疾患の予後は薬物治療の進歩により著しく改善した. optimal medical treatment (OMT) といった言葉が誕生し, 安定狭心症に対しOMTと血行再建術のいずれを優先

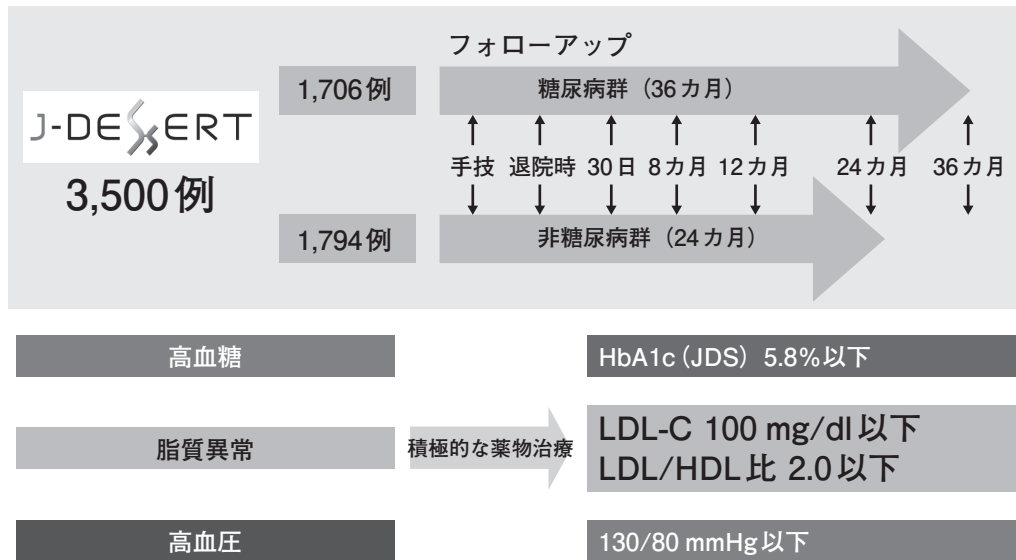


図4 J-DESsERTのプロトコル。糖尿病を標的とした大規模臨床試験。

すべきであるかを論点とした比較試験も実施されている²⁶⁾。本来、局所治療であるPCIは薬物治療と対立するものではなく、OMTによって低侵襲であるPCIの有効性はさらに明らかになると考えられる。現在、糖尿病例に対し、いかにOMT、DESを用いたPCIを実践していくかが問われている。このためには今日の薬物治療下でのreal worldのPCIの長期予後検討が必須である。

おわりに

DESは糖尿病に対する治療成績を改善し、非糖尿病に匹敵する中期成績を導き出しているが、インスリン使用例、透析例は依然として改善の余地が残されている。ステント血栓症のリスクは第二世代ステントの登場でさらに軽減したとされるが、neoatherosclerosis, late catch upといった長期予後に関わる新たな問題点も指摘されている²⁷⁾。糖尿病に対するDESの有効性を検証するためには、より長期の成績が求められている。

文献

- 1) Araki T, Nakamura M, Utsunomiya M, Sugi K. Visualization of coronary plaque in type 2 diabetes mellitus patients using a new 40 MHz intravascular ultrasound imaging system. *J Cardiol* 2012; 59: 42-49.
- 2) Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Fujita H, Surmely J,

Ehara M, Kinoshita Y, Tanaka N, Matsubara T, Asakura Y, Asakura K, Terashima M, Suzuki T. Plaque characterization by virtual histology intravascular ultrasound analysis in patients with type 2 diabetes. *Heart* 2008; 94: 429-433.

- 3) Lindsey JB, House JA, Kennedy KF, Marso SP. Diabetes duration is associated with increased thin-cap fibroatheroma detected by intravascular ultrasound with virtual histology. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 543-548.
- 4) Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, Farb A, Virmani R. Morphological findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: A postmortem study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1266-1271.
- 5) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of disease on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling. A pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 255-262.
- 6) Mark KH, Faxon DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2003; 24: 1087-1103.
- 7) Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. Outcomes associated with drug eluting and bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-997.
- 8) Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, Fauvel JM, Bonnet JL, Marliere S, Foote A, Quesada JL, Eltchaninoff H, Vanzetto G; EVASTENT Investigators. Risk factor for stent thrombosis after implantation of sirolimus eluting stents in diabetic and non-diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 501-508.

- 9) Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, Colombo A, Grube E, Popma JJ, Fahy M, Leon MB, Moses JW, Mehran R, Stone GW. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus: pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 708-715.
- 10) 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. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents; a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-948.
- 11) Garg P, Normand SLT, Silbaugh TS, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, Varma MR, Zhou Z, Mauri L. Drug-eluting or bare metal stenting in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2008; 118: 2277-2285.
- 12) Nakamura M, Yokoi Y, Hamazaki Y, Watarai M, Kijima M, Mistudo K; Cypher J-PMS Investigators. Impact of insulin-treated diabetes and hemodialysis on long-term clinical outcomes following sirolimus-eluting stent deployment. Insight from a sub-study of the Cypher Stent Japan Post-Marketing Surveillance. *Circ J* 2010; 74: 2592-2597.
- 13) Nakamura M, Kotani J, Kozuma K, Uchida T, Iwabuchi M, Muramatsu T, Hirayama H, Fujii K, Saito S. Effectiveness of Paclitaxel-eluting Stents in Complex Clinical Patients: Insights from the TAXUS Japan Postmarket Surveillance Study. *Circ J* 2011; 75: 2573-2580.
- 14) Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schomig A; ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353: 663-670.
- 15) Billinger M, Beutler J, Taghetchian KR, Remondino A, Wenaweser P, Cook S, Togni M, Seiler C, Stettler C, Eberli FR, Lüscher TF, Wandel S, Jüni P, Meier B, Windecker S. Two-year clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 718-725.
- 16) Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 2006; 27: 260-266.
- 17) Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Stoll HP. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 895-904.
- 18) Galløe AM, Thuesen L, Kelbæk H, Thayssen P, Rasmussen K, Hansen PR, Bligaard N, Saunamäki K, Junker A, Aarøe J, Abildgaard U, Ravkilde J, Engstrøm T, Jensen JS, Andersen HR, Bøtker HE, Galatius S, Kristensen SD, Madsen JK, Krusell LR, Abildstrøm SZ, Stephansen GB, Lassen JF; SORT OUT II Investigators. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 409-416.
- 19) Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schuhlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schomig A. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165-171.
- 20) Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 308-311.
- 21) Simonton CA, Brodie B, Cheek B, Krainin F, Metzger C, Hermiller J, Juk S, Duffy P, Humphrey A, Nussbaum M, Laurent S. Comparative clinical outcomes of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents: results from a large prospective multicenter registry—STENT Group. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1214-1222.
- 22) Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, Bernheim A, Zutter A, Zellweger M, Grize L, Pfisterer ME. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomized Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005; 366: 921-929.
- 23) Mayor M, Malik AZ, Minor RJ Jr, Deshpande MC, Strauss WE, Maloney TH, Baim DS, O'Neill W, Kandzari DE. one-year outcomes from the TAXUS express stent versus cypher stent. *Am J Cardiol* 2009; 103: 930-936.
- 24) Fröbert O, Lagerqvist B, Carlsson J, Lindbäck J, Stenstrand U, James SK. Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1660-1667.
- 25) Patterson C, Mapera S, Li HH, Madamanchi N, Hilliard E, Lineberger R, Herrmann R, Charles P. Comparative effects of paclitaxel and rapamycin on smooth muscle migration and survival: role of AKT-dependant signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1473-1480.
- 26) BARI 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-2515.
- 27) Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-stent neoatherosclerosis. a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2051-2057.