薬剤溶出型冠動脈ステント： 金属ステントを利用した薬剤デリバリーシステム

西宮市、病院事業管理者*

南都伸介*

Coronary Drug Eluting Stent: The drug delivery system using a bare metal stent

Percutaneous coronary intervention (PCI), which was invented by Grüntzig in 1977, has become the most important therapeutic procedure in patients with coronary heart disease. Although the use of balloon angioplasty was limited by abrupt vessel closure and chronic re-stenosis, coronary stents improved procedural safety and long-term efficacy.

Drug-eluting stents (DES) with controlled local release of antiproliferative agents have consistently reduced restenosis rate after implantation as compared with bare-metal stent. Although first generation DESs has an adverse effect of very late stent thrombosis that needs to continue dual antiplatelet therapy for more than one year, new polymers and platforms for new DESs that are aimed at improving safety and efficacy have been developed.

This review provides the history of PCI and information of currently available DESs.

虚血性心疾患に対するカテーテル治療 (Percutaneous coronary intervention : PCI) として 1980年代当初に脚光を浴びた balloon angioplasty は、低侵襲であるが急性冠動脈閉塞、再狭窄といった課題があった。1986年に冠動脈ステントが登場することで PCI の成績は飛躍的に向上し、バイパス手術とほぼ肩を並べるまでになった。一方で、血管平滑筋細胞の増殖を主因とするステント再狭窄からは逃れることができず、長期成績は依然バイパス術に敵わなかった。世界初の薬剤溶出型ステント (Drug Eluting Stent : DES) であるサイファーステントの臨床応用が 1999年に開始され、その後すばらしい長期臨床成績を示した。DES は金属ステント (Platform)、新生内膜増殖を抑制する薬剤 (Drug)、薬剤の溶出を制御するコーティング (Polymer) の3つの構成要素からなる。現在の DES はそれぞれの要素を発展させ、さらにこれらの組み合わせを変えることで進歩を遂げてきた。DES の進化の歴史は PCI の発展の歴史といっても過言ではない。

Shinsuke Nanto*

Keywords: Drug Eluting Stent, Platform, Polymer, Sirolimus, Angioplasty

1. 冠動脈インターベンション治療の発展の歴史

冠動脈インターベンション治療 (Percutaneous Coronary Intervention : 以下 PCI) が考案されるまでは、血行再建術はバイパス手術 (以下 CABG) のみであった。本治療法は、開胸下に人工心肺を用いるため、侵襲度の高い治療法であった。低侵襲で血行再建の可能なインターベンション治療法は、爆発的に普及したのであるが、1980年当初の本治療法の

適応症例は、一枝病変の安定型狭心症であり、病変形態も近位部、求心性、非びまん性、非石灰化のいわゆる単純病変を有する症例に限られた。主幹部病変は、長年インターベンション治療の絶対禁忌と考えられていたが、近年開発された薬剤溶出型ステント (Drug Eluting Stent : 以下 DES) の登場により、この考えは否定されつつある。慢性完全閉塞病変には CABG が適応であるとしてきた米国においても、治療技術の向上による初期成績の向上や低再狭窄率の DES の登場によって長期成績が向上し、PCI が選択されるようになっている。

* Superintendent, Nishinomiya Hospital Affairs

このような適応拡大は、カテーテルシステムの進歩にも負うところが大きい。そもそも、1977年にGrüntzig¹⁾がバルーンカテーテルによる狭心症の治療を、ヒトに初めて適応した当初は、ガイドワイヤーはバルーンカテーテルに固定されていたが、1981年Simpson と Robert は、バルーンカテーテル中心に柔軟でかつ可動性のガイドワイヤーを有したシステムを開発した。このシステムにより冠動脈枝の選択が容易となり、さらにカテーテルおよびガイドカテーテルの外径も細くなり (low profile) 初期治療成績が向上した。

急性冠閉塞は、バルーンカテーテルを用いたインターベンション治療法 (Plain old balloon angioplasty : 以下POBA) の重大な急性期合併症であり、その多くは冠動脈解離に起因するものである。急性冠閉塞が発生すると緊急バイパス術での対応が必要であったが、金属製ステント (bare metal stent : 以下BMS) の登場により容易に対処可能となった。また、ステントは、POBA のもう1つのアキレス腱である慢性期の再狭窄の軽減効果も有した。しかしながら、ステントを利用しても術後6カ月の再狭窄率は2割弱存在し、これは血管平滑筋の過剰増殖による新生内膜が冠動脈内腔を狭小化することによる。再狭窄が生じれば再治療が必要で、このためにPCIは長期成績がバイパス手術に比較し劣ることとなり、POBA以来の大問題であった。経口薬などにて再狭窄予防が図られたが、全身投与による局所反応の抑制には限界があることがわかり、金属ステントを用いて局所に薬剤を作用させる local drug delivery (LDD) の考えが時代の趨勢となった。そしてBMSの登場から十数年の時を経て、1999年に世界初のDESであるサイファーステント (Sirolimus eluting stent : 以下SES) の臨床応用が開始され、その成績は世界を驚愕させた²⁾。

2. 薬剤溶出型ステントとは

BMS留置後には、冠動脈の中膜から遊走してきた平滑筋細胞が、ステント内で増殖し新生内膜が形成される。新生内膜が過剰に形成されると、冠動脈の内腔は再び狭小化し狭心症の再発につながる。

したがって血管平滑筋の過剰増殖を抑止できれば、PCI後の長期成績を改善しうる。DESは、BMSのプラットフォームを平滑筋増殖抑制の薬剤を含んだポリマーで被覆した local drug delivery system である。

最初に登場したのが、第1世代DESといわれるSESとタキサスステント (Paclitaxel eluting stent : 以下PES) である。これらのDESは頻用されたが、内膜増殖を強力に抑制する³⁾ ことにより生ずる遅発性ステント血栓症という新たな課題がもたらされた。このためにFDAは、ACC/AHA/SCAIガイドラインに準じ、2006年に12カ月間の抗血小板薬2剤併用 (dual antiplatelet therapy : 以下DAPT) を推奨する緊急通達を発し、CABGのシェアを奪うまでに広がったDESの勢いに翳りがみられた。これを受け、DESの構成要素であるプラットフォーム、ポリマー、薬剤の改良がそれぞれ進められた。プラットフォームにおいては、X線下での視認性と薄いステントストラットを実現するコバルトクロミウムやプラチナクロミウム合金といった素材が投入された。また、コンピューターシミュレーションにより形状にもさまざまな工夫が施され、通過性、強度、血管追従性を兼ね備えたモデルへと変貌を遂げた。薬剤においては、リムス系薬剤 (図1) が次々と開発された。ポリマーにおいては、異物反応を抑制すべく生体適合性ポリマー (図2) や生分解性ポリマーの使用や、再内皮化を過度に抑制しないよう血管壁側のみに薬剤コーティングを施すなどの工夫が開発された (図3B)。これらを組み合わせた第2世代DESでは、第1世代で課題となったDAPT期間を短縮させる試験が各地で行われ、欧州では留置後1カ月で抗血小板薬を単剤にすることが許可されるものまで現れた。

前述したようにDESは、プラットフォーム (BMS)、薬剤 (新生内膜増殖を抑制する薬)、ポリマー (薬剤の溶出を制御するコーティング) の3つの構成要素からなる。プラットフォームは金属チューブをレーザーカットして作成されるものが多いが、金属ワイヤーをレーザー溶接して作成される場合もある。プラットフォームが必要とする特性 (表1) は、材質と形状に規定される。つまり、狭窄した血管、

図1 薬剤溶出型ステントに使用される薬剤の構造式

A) はリムス系薬剤である。Sirolimus の C40 位の水酸基を置換することによって Biolimus A9, Everolimus, Zotalolimus となる。
B) は Paclitaxel の構造式である。[Biolimus A9 is a Trade Mark of Biosensors International.]

図2 生体適合性ポリマー：図左はホスホリルコリンポリマー、図右は BioLinx™ polymer の模式図

表1 プラットフォームが必要とする特性

ステント材質とセグメントが寄与するもの	リンクの数とデザインが寄与するもの
高いラディアルフォース	長軸強度
低いリコイル	コンフォマビリティ
均一な拡張	高い耐フラクチャー性
ステント最大拡張径	大きなストラットの拡張径(サイドブランチアクセス)

特に高度に石灰化した固い血管壁を確実に開大するためには、高いラディアルフォースを必要とする。また、開大した後にその開大径を確実に維持する低いコイル率も、長期的な血管内腔開存のために必要である。冠動脈は屈曲しており、かつ心拍動によりねじれや短縮運動があるため、良好な通過性能を約束する柔軟性(conformability)や、ストラットの断裂(fracture)に対する耐久性が要求される(図4)。ステントは側枝をまたいで留置されることも多く、本管に留置したのちに、側枝へのアプローチが容易で、側枝への血流を妨げる(stent jail)ことのないようにその部分のストラットをできるだけ大きく開大できることも必要である(図5)。

ストラット厚を薄くすることは、柔軟性(conformability)や血管追従性(trackability)を向上させ、システム自体の細径化につながるため、初期手技成功率を改善する。さらに、血管損傷や炎症反応の軽減、早期再内皮化に有効との病理報告もあり、長期成績も向上する可能性がある。一方、ストラットの菲薄化は、血管支持力や機械的耐用性、X線視認性とのトレードオフとなるため、金属材質の工夫は不可欠である。316L ステンレス製の第1世代DESのストラット厚は100～150 μm であるが、第2世代のコバルトクロム合金製(CoCr)では80～90 μm のストラット厚を達成している。さらに最近では、プラチナクロム(PtCr)などの新しい合金製

図3 ポリマーによるステント被覆の方法

図AのSESでは、シロリムスを含むベースコートとそれを覆うトップコートからなり、トップコートにより薬剤の溶出が制御される。

図Bのノボリステントでは数カ月で分解する生分解性ポリ乳酸ポリマーが使用されており、さらにポリマーのコーティングはステントの血管接触面のみにされており血管内腔側には薬剤が存在しない(abluminal coating)。

図CはJATMコーティングである。

図4 ステント断裂

Nakazawa らによると、SES において長いステントと長期間の留置がステント断裂の危険因子であった⁴⁾。

I : single-strut fracture、II : ≥ 2 struts、III : ≥ 2 struts with deformation、V : with transection causing gap in stent segment

のプラットフォームも開発されている。

ポリマーは、薬剤を含有するのみならず薬剤の溶出を制御する(図6)。ポリマーは生体反応が強く、初期の DES においては過敏反応や慢性炎症反応による血管の過度なモデリングや長遅発性ステント血栓症が問題となった。次世代 DES では、過敏反応や慢性炎症反応を回避するため、ポリマーの生体親和性向上が試みられている。薬剤の放出が終了したのちのポリマーはその存在理由はなく、一定期間後に消失する生体吸収性ポリマーの使用は、DES の

長期予後を向上する可能性がある。新しい素材としては、分解時に抗炎症・抗血小板作用を有するサリチル酸を遊離するポリ酸無水物も提唱されている。ユニークな新技術としては、薬剤を包入したポリ乳酸/グリコール酸共重合体(PLGA)ナノ粒子を金属ストラット表面に電着する方法もある。親水性薬剤の溶出特性の制御に役立つほか、粒子表面にリガンドを組み込むことで、特定の細胞や組織を標的とした薬剤投与も実現可能である。

SES ではポリマーが BMS の全周を被覆している

図5 側枝を有する病変へのステント留置

ステントは側枝をまたいで留置されることも多く、本管に留置したのちに、その部分のストラットをできるだけ大きく開大できる必要がある。ノボリステントでは、2リンクという特徴のためストラットを大きく広げることができ、3.0mm で3.7mm、3.5mm で4.2mm まで拡大可能である。

図6 各薬剤溶出型ステントにおける薬剤の溶出曲線

(図3A)。多くのステントはその形態を踏襲しているが、ノボリステントでは非対称性被覆が施こされている(図3B)。血管壁との接触面側に集中的に薬剤・ポリマーを搭載する方法であり、全周性の均等被覆と比較し、薬剤やポリマーの少量化が可能であると同時に、内腔側の再内皮化遅延の改善が期待できる。この概念の発展型であるJATMコーティングは、薬剤と吸収性ポリマー(DLPLA)の複合物をストラット血管壁側に点状に塗布する技術である(図3C)。ストラット側面および内腔面は非被覆のため、隣接するストラットやバルーンとの接触によるポリマー損傷を生じにくい。

ステント再狭窄を予防するためには、再狭窄の最大の要因である血管平滑筋の増殖を制御することが必要である。当初は、スタチン、ACE阻害薬、抗血小板薬などの経口薬が試験されたが、いずれも無効であるか大きな効果を得ることができなかった。そもそも、血管の局所の生体反応を全身投与で抑止することに無理があり、local drug delivery がもっとも効率的であることは説明の余地がない。そのdelivery systemとして当時多用されていた冠動脈ステントが利用されたのは自然な流れである。薬剤としての候補として、アクチノマイシンDなど多くの平滑筋増殖抑制作用のあるものが試されたが、臨床応用に最初にたどり着いたのは、SESに用いられたシロリムス(Sirolimus)であった。その次に臨床応用されたのは、タクサスステントのパクリタキセル(Paclitaxel)であるが、シロリムスよりやや臨床成績が劣り、その後は主にリムス系の薬剤が、次々と実用化された(図1)。

異なる薬理作用を有する薬剤を組み合わせることにより、新生内膜増殖抑制効果、または抗炎症や抗血栓、治癒促進といった安全性能を高めることができる可能性がある。ヘパリン(抗凝固)やゲニステイン(抗血小板、抗炎症、抗酸化)、CD34抗体(内皮化促進)などを複合したシロリムス溶出型ステントが開発されているし、さらに特殊な応用例としては、血管壁側に細胞増殖抑制薬、内腔側にアデノシンなどの心筋保護薬を溶出させることで、急性心筋梗塞治療時に末梢の傷害心筋保護を行うことも模索されている。

留置後の傷害治癒を促進し、早期の内皮再生とその機能回復を促すことは、安全性を確保する上で理想的な方向性である。CD34抗体被覆ステントは、流血中の血管内皮前駆細胞を捕捉して早期の再内皮化をねらうもので、初期臨床試験の成績は良好であった⁵⁾。しかしながら、その後の実臨床大規模レジストリや急性心筋梗塞症例の無作為化比較試験では、従来のDESに対する優位性は必ずしも示されていない。類似の技術としては、血管内皮細胞の遊走、分化を刺激する細胞外基質タンパクや特殊なペプチド、アプタマーによるステント被覆も提唱されている。一般に、治癒促進のみでは新生内膜抑制が十分でないことが多く、細胞増殖阻害薬との複合搭載も検討されている。また、捕捉した細胞が健全な機能を有する血管内皮に分化成長しているかの検証も必要であろう。

デキサメサゾンやスタチンなどの抗炎症、抗酸化剤も古くから検討されているが、ユニークな試みとしては、血管内皮細胞増殖因子(Vascular Endothelial Growth Factor: 以下VEGF)に対するモノクローナル抗体(ベバシズマブ)のDES搭載も行われている。VEGFは血管新生に関与する糖タンパクであり、留置部位のvasa vasorumの新生を抑制し、粥腫の安定化をねらうものである。少数の急性冠症候群例を対象とした初期試験では、良好な成績が報告された⁶⁾。多数例での有効性と長期安全性の検証が必要であるが、再狭窄予防をねらう現行DESとは異なる方向性の技術として、今後の発展が望まれる分野である。

3. 本邦で薬事承認を得ている薬剤溶出型ステント

本邦ではすでに、7種類の薬剤溶出型ステントが薬事承認されている。以下に、薬剤溶出型ステントの3つのコンポーネントを中心にその概要を説明する。

3-1. サイファーステント(Sirolimus eluting stent (SES)、CYPHER STENT)(図7)

本ステントに用いられている薬剤は、イースター島で最初に発見された天然の抗菌物質シロリムス

製品名	Cypher (SES)	Taxus (PES)	Endeavor (ZES)	Xience (EES)	Promus (EES)	Nobori (BES)	Resolute (R-ZES)
承認 (年)	2004	2007	2009	2010	2010	2011	2012
プラットフォームの形状と横断面

図7 本邦で薬事承認が得られている薬剤溶出型ステントのプラットフォームの形状とその横断面

横断面において中央の大部分が金属ステントであり、その周囲に薄いポリマーの被膜が示されている。プラットフォームの形状は、各ステントシリーズの初代のデザインであり、最新のものとは若干異なる。

(Sirolimus)である。腎移植後の拒絶反応予防薬 Rapamune[®](ラパミューン)としてFDA承認取得した免疫抑制剤で、G1後期のチェックポイントの前で作用し、細胞障害または細胞死を引き起こすことなく、平滑筋細胞増殖を抑制する。炎症性細胞の増殖も抑制する(図1)。

ポリマーはPBMA(ポリブチルメタクリレート)、PEVA(ポリエチレンビニルアセテート)が用いられており、シロリムスを含むベースコートとそれを覆うトップコートからなる(図3)。トップコートにより薬剤の溶出が制御され、薬物の50%を約8日、約90日で90%以上を溶出させる(図6)。また、生体適合性、抗血栓形成性に優れ、耐久性・弾性に富む。コーティング完全性は拍動負荷試験を行っており、コーティングは試験前と有意差はない。医療材料としても20年以上の歴史を有し、骨セメント、子宮内避妊具等で実績がある。

ステントプラットフォームには、BMSであるビーエックスヴェロシティステント(BX VELOCITY STENT)が用いられている。本ステントは、厚み0.0055 In. の316L ステンレス鋼製ステントで、Closed-cell デザインにより長軸方向、円周方向のいずれにも均一かつ至適な薬物のデリバリーが可能。また Open-cell デザインに比べてプロラプスや背骨折れ現象が少なく、スキヤッフオールディングに優れている。

代表的臨床試験として SIRIUS 試験がある⁷⁾。本

試験は、新規病変を伴う冠動脈疾患患者(1,058症例)を登録し、対照ステントには、SES のプラットフォームである BMS のヴェロシティステントを用いて、この BMS に対する SES の安全性と有効性を検討した多施設二重盲検試験である。留置後9カ月でのステント内の血管平滑筋の増殖量の指標である late loss は、SES で0.17mm、BMS で1.00mm と優位に SES で低値であり、ステント内での狭窄率も BMS は35.4%であるのに対し SES は3.2%と有意な低減を示した。しかしながらステントエッジ(ステントの Proximal と Distal それぞれ5mm)を含む再狭窄率では、BMS は36.3%であるのに対し SES は8.9%であり、有意な低減を示したものの、SES の Proximal 側のステントエッジにおける再狭窄は、バルーンによる損傷部分を SES でフルカバーする重要性が示唆された。主要心イベント(major adverse cardiac event : 以下MACE)では、SES 7.1%、BMS 18.9%と SES において明らかに低値であり、この差は標的病変再治療率(target lesion revascularization : TLR)の差によるものであった。

3-2. タクサスステント：パクリタキセルシリーズ(Paclitaxel eluting stent (PES)、TAXUS Express2, TAXUS Liberté)(図7)

本ステントに使用される薬剤のパクリタキセル(Paclitaxel)は、タキサン化合物の1つであり、微小管を形成する主要構成物であるチューブリンに結合

することによって、細胞周期G1期への進行を抑制し、またG1期での細胞周期を停止させることで、シグナル伝達経路によらず平滑筋細胞増殖を抑制する。疎水性かつ、脂溶性である特徴を有する(図1)。ポリマーは、トランスリュート ポリマー(Translute Polymer)という、トリブロック共重合体のポリマーで、優れた柔軟性、疎水性、弾性を有するのが特徴である。また、長期での血管適合性や生物学的安定性にも問題ないことが確認されている。このポリマーは、ポリマー中のパクリタキセルの放出量をコントロールしている(図6)。

プラットフォームは、各々タクサスエクスプレス2ステント、タクサスリバティーステント(TAXUS Express2, TAXUS Liberté “©2008 Boston Scientific Corporation. All rights reserved.”)が使用されている。厚さ0.0038 in. の316L ステンレススティール製で、後にTAXUS Elementでは、厚さ0.0032 in. のプラチナの合金製となった。独自のセルデザインを採用することにより、スキャッフオールディングを高いレベルで維持しながら、かつ非常に良好なコンフォーマビリティを兼ね備えている。

代表的臨床試験としてATLAS Workhorse試験がある。本試験は、TAXUS Express ステントをヒストリカル・コントロール群とした、非ランダム化非盲検外部対照比較臨床試験で、TAXUS Liberté の安全性と有効性を検証した。主要評価項目は9カ月の標的血管再血行再建術(target vessel revascularization : 以下TVR)で、世界7カ国61施設より、871例が登録された。TAXUS Liberté 群で複雑な症例に使用されているにもかかわらず、9カ月間のTVR発現率は7.95%であり、主要評価項目でのTAXUS Liberté の非劣性が証明された⁸⁾。

3-3. エンデバーステント(Zotarolimus eluting stent (ZES)、Endeavor Stent) (図7)

エンデバーステントに用いられるゾタロリムス(Zotarolimus)は、脂溶性の高い免疫抑制系(リムス系)薬剤である(図1)。ポリマーとしては、ホスホリルコリンポリマー(PC Polymer)が使用される。ホスホリルコリンは、赤血球の細胞膜を模倣した生

体適合性の高いポリマー(図2)である。非コーティングステントに対するホスホリルコリンポリマーの抗血小板作用は有意に良好であり、同時に生体安定性ポリマーに比して良好な抗炎症性も証明されている。ゾタロリムスは14日以内にホスホリルコリンポリマーから速やかに血管組織側へ溶出する(図6)。他のDESに比して、薬剤溶出期間が短いために平滑筋増殖抑制効果はやや劣るが、その分早期に良好なステント内の内膜化が達成され、ステント血栓症のリスクが低いと考えられている⁹⁾。

プラットフォームは、ドライバーステント(Driver/Micro Driver)であり、厚さ0.0036 in. のコバルト合金製で、ストラット長1mm(Micro Driverは1.2mm)のエレメントをレーザー溶着する独自の製法により、強度・剛性・支持力・柔軟性・薬剤伝播性等、DESに求められる機能を一切のTrade-offなく実現したモジュラー型コバルト合金製ステントである。

代表的な臨床試験には、ENDEAVOR II (Pivotal) 試験¹⁰⁾がある。本試験は、片群にEndeavor(DES)、もう片群にDriver(BMS)を持つ無作為二重盲検試験で、登録数は1,200症例で片群600例ずつが割り振られた。主要評価項目は9カ月後の標的血管不全(target vessel failure : TVF)である。結果はDriver群が15.1%であったのに対し、Endeavor群が7.9%と $p = 0.0001$ にてEndeavor群の有意性が証明された。

3-4. ノボリステント (Biolimus eluting setnt (BES)、Nobori) (図7)

薬剤は、バイオリムスA9 (Biolimus A9, a Rapamycin Derivative)であり、SESで用いられているシロリムスと類似の構造式を持つマクロライド系化合物で、血管組織への移行をしやすくするためにシロリムスのC40位の水酸基をエトキシエチル基に置換し、脂溶性を高めた構造に可変された化学物質である(図1)。

ポリマーは、数カ月で分解する生分解性ポリ乳酸ポリマー(Polylactic acid (PLA)/Parylene)が使用されており、ポリマーが恒常的に残存することによる遠隔期の血栓症などの潜在的リスクを軽減すると

考えられている。さらにポリマーのコーティングはステントの血管接触面のみにされており、血管内腔側には薬剤が存在しない(abluminal coating)ために、ステント留置後の再内皮化が障害される可能性が少なくなると考えられている(図3B)。

プラットフォームはエスステント(S Stent)であり、厚さ0.0049"の316L ステンレススティール製である。Quadrature-link デザインで、ステント径2.5/3.0mmではクラウン数6個、ステント径3.5mmではクラウン数10個である(図5)。

代表的な臨床試験として NOBORI 1 試験がある¹¹⁾。本試験では、Nobori(TRE-932)が238例に、対照群の125例に TAXUS Express2が留置された。その結果、主要評価項目であるステント留置後9カ月のステント内Late Lossは、Taxus 群で $0.32 \pm 0.50\text{mm}$ であったのに対し、Noboriでは $0.11 \pm 0.30\text{mm}$ であり($p = 0.006$)、Taxus に対する非劣性($\Delta = 0.20\text{mm}$ 、 α (片側) = 2.5%)が示された。当該Studyにおける9カ月のMACE発生率は、TAXUS Express2の20.0%に対し、TRE-932が11.8%で、TVRはTAXUS Express2の11.4%に対し、TRE-932が7.1%であり、TRE-932の安全性が確認された。また本試験において、両群とも

急性、亜急性の血栓症、および9カ月までの遅発性のステント血栓症の発生はなく、冠動脈造影上の再狭窄も認めなかった。

3-5. ザイエンスステントシリーズ(Everolimus eluting stent(EES)、XIENCE V、XIENCE PRIME、XIENCE Xpedition、XIENCE Alpine) (図7)

薬剤はエベロリムス(Everolimus)が使用されている(図1)。シロリムスの誘導体であるエベロリムスは、本邦では心移植における拒絶反応の抑制に使用される免疫抑制剤である。留置後30日で約80%が溶出し、4カ月で完全に溶出する(図6)。本薬剤は、mTORと結合し、細胞周期G1期におけるタンパク合成を阻害することにより、平滑筋細胞増殖を抑制する。

ポリマーは、フルオロポリマー(Fluoropolymer : Fluorinated Copolymer)である。薬剤を搭載するマトリックスにフッ化ポリマーを使用。フルオロポリマーは高い生体適合性を有し、不活性であるため、心臓血管縫合糸や血液透析膜など、さまざまな血液接触をともなう用途に使用されている。

プラットフォームにはマルチリンクシリーズ

図8 ザイエンスステントのプラットフォームであるマルチリンクステントの形状
MULTI-LINK 8にいたるまでの形状の変化

図9 プロマスステントシリーズのプラットフォームの開発の経緯

(MULTI-LINK VISION/MINI-VISION, MULTI-LINK 8)が使用されている。コバルトクロム材質の採用により、0.0032”の最も薄いストラット厚を達成。均一なスキヤフォールディング、優れたデリバリー性能、良好なクリニカルデータにより、世界No.1のステントプラットフォームとなっている。XIENCE VにはMULTI-LINK VISIONが、XIENCE PRIME、XIENCE Xpedition、XIENCE AlpineにはMULTI-LINK 8がプラットフォームとして使用されている(図8)。

代表的臨床試験には、SPIRIT II、III試験¹²⁾やEXAMINATION試験¹³⁾がある。SPIRIT II & III試験においては、Xience XIENCE VとTAXUS(主にExpress2だが、SPIRIT IIは27%がLiberte)を比較した非劣性試験のPooled Analysisの2年成績が示された。2つの試験合わせた患者数は1,302例で、それぞれXience XIENCE V群とTAXUS群は3:1、2:1の割り付けである。主要評価項目は9カ月後のLate Lossであったが、非劣性を証明したばかりか、有意差をもってXience XIENCE V群が優位性を示した。2年経過時のMACEでは有意にMACE(全死亡、MIおよびTLR)を低減し、Xience XIENCE Vの有効性と安全性を証明した。

EXAMINATION試験¹³⁾は、XIENCE Vとデザインが同等であるBMSのMULTI-LINK VISIONを比較した多施設前向き無作為一重盲検試験である。登録された患者群は、すべてSTEMI患者であり、同じデザインのプラットフォームで、薬剤とポリマーが有無での比較試験である。複雑病変を有する1,504名の患者がXIENCE群とBMS群1:1

に割り付けられた。主要評価項目である1年におけるpatient-oriented複合エンドポイントにおいて、XIENCEはBMSに対して非劣性を示した。また、ステント血栓症において、XIENCEはBMSに対して有意にステント血栓症が低率であった。

3-6. プロマスステントシリーズ(Everolimus eluting stent (PtCr-EES)、PROMUS Element、PROMUS Element Plus、Promus PREMIE)(図7)

薬剤は、エベロリムス(Everolimus)で、ポリマーはPVDF-HFPであり、サイエンスと同じである。プラットフォームは、開発順にプロマス、エレメント、プレミア(PROMUS、Element、PREMIER)である。ElementとPREMIERは厚さ0.0032 in.のプラチナ合金製である。その前身のPROMUS(CoCr-EES)は、コバルト合金製でML Visionと同じものである(図9)。プラチナ合金の金属組成は、すでにステント材質として実証されたステンレス素材の鉄とニッケルの一部を33%プラチナに置き換え、視認性を高めている。またニッケルは発がん性やアレルギー反応があるといわれているため、できれば入っていないほうがよい金属であるが、加工性を高めるためどうしても抜くことができない金属でもある。プロマスのプラチナ合金ではニッケルの割合を最小限化し、これまで発売されているステント素材の中では最も少ない9%という割合に抑えてある。プラチナはL605コバルト合金と同等の強度(Pt-Cr 480 ; L605 500)をもち、さらに最も密度が高い金属であるため、薄いストラットながら視認性を

より高めるという目的でプロマスにはプラチナが採用された。リンク数が2個であるプロマスであるが長軸方向の耐変形性を高めるために近位部のストラットのリンク数は4リンクと増やしてある。

代表的臨床試験である PLATINUM 試験¹⁴⁾では、国際共同治験で日本を含む132医療機関において1,530例が登録され、プロマスエレメントステント (PtCr-EES) の有効性と安全性を評価された。主要評価項目の12カ月間標的病変不全 (TLF) 発現率において対照群のプロマスステント (CoCr-EES) に対する被験群の非劣性が示された (CoCr-EES vs. PtCr-EES : 3.4% vs. 2.9%)

3-7. リゾリュートシリーズ (Zotarolimus eluting stent (ZES)、Resolute、Resolute Integrity) (図7)

薬剤はエンデバーステントと同じゾタロリムス (Zotarolimus) である (図1)。ただし、エンデバーと異なり、植込み後60日で85%程度が溶出し、約180日で完全溶出する (図6)。リムス系の薬剤であり、mTOR と結合し、細胞周期G1期におけるタンパク合成を阻害することにより、平滑筋細胞増殖を抑制する。ポリマーは BioLinx polymer (図2) であり、従来のポリマーより親水性が高く、単球接着や組織因子・プラスミノゲン活性化因子インヒター1の亢進、eNOS mRNA の発現などに有意な改善が示されている。3種類のポリマー (C10、C19、PVP) から構成され、C10は疎水性であり、薬剤溶出を制御し、C19は親水性で、C10と結合して生体

適合性を高め、PVP は親水性で初期の薬剤溶出を増加させる。

プラットフォームは Driver/Integrity であり、厚さ0.0036 in. のコバルト合金製である。初期のプラットフォームである Driver は、正弦波状に成形されたコバルト合金製のワイヤーをリング状にしたものを作成し、リングをレーザー溶接したコイルステントであったが、Integrity では、正弦波状に形成したコバルト性ワイヤーをらせん状に巻いた後にレーザー溶接することにより、flexibility と conformability をより向上させている。このステント製造技術は CST (Continuous sinusoid technology) と呼ばれ、プラットフォームの可動域を拡げ、複雑な形状の血管に対する良好なストラット圧着を可能とした (図10, 11)。

代表的臨床試験として RESOLUTE All Comers 試験がある¹⁵⁾。本試験では、欧州17施設において、2008年4月よりほぼすべてのステント留置術対象患者 (2,292症例) を連続登録した大規模実臨床試験。R-ZES留置群と EES (Xience V) 留置群が1:1で無作為化割り付けされた。主要エンドポイントである12カ月後の標的病変不全 (TLF ; 心臓死、標的血管に起因する心筋梗塞および虚血症状に基づくTLR) は両群間で差が認められず (R-ZES : 8.2%、EES : 8.3%、 $p = 0.92$)、R-ZES の EES に対する非劣性が証明された。RESOLUTE 臨床試験プログラムの統合解析結果からは、R-ZES留置後1カ月以降は DAPT 中断/中止とステント血栓症発症とに相関がないことが示唆されている¹⁶⁾。

図10 インテグリティステントの製造工程

正弦波状に成形したコバルト性ワイヤーをらせん状に巻いた後にレーザー溶接する。

図11 リゾリュートステントのプラットフォームであるインテグリティステントまでのプラットフォームの開発経緯

4. 今後の展望

再狭窄の時期のみに機能し、最終的に完全分解消失する生体吸収型デバイスは、将来のDESの理想型の1つである。その利点は、①異物反応に起因する慢性期合併症を回避できること、②留置部位の生理的血管反応性の回復が期待できること、③標的血管の再治療時の治療選択枝が増えること、④CTやMRIと干渉しないこと、⑤薬剤のリザーバー容量が大きいことである。現在、PLLA/PDLLAポリマー(乳酸ポリマー)(図12A)やチロシン誘導体ポリカーボネート(図12B)、マグネシウム合金(図12C)など、さまざまな生体吸収素材のデバイスが開発されている。ただし、広く臨床応用される

には、解決されるべき問題もある。一般に、ポリマーのみで十分な血管支持力を得るためには厚いストラットを要し、病変通過性や柔軟性の点で不利である。また、X線視認性や貯蔵寿命、特殊な保存法の問題や、大量の中間代謝産物による炎症の可能性もある。臨床例での至適薬剤溶出期間、ステントの至適消失時期、さらに抗血小板療法の至適継続期間も明らかにされる必要がある。

次世代DESの開発の目標は、安全性と有効性のさらなる向上であるが、個々の技術はむしろ多様な方向性と可能性を切り開いているといえる。1つのデバイスですべての症例が治療できるのは理想ではあるが、病態・病変・患者背景に応じて最適化されたDESを選択するのが現実的な将来展望であろう。

図12 完全生体吸収性ステント

各ステントの成分は、(A)PLLA/PDLLA ポリマー、(B)チロシン誘導体ポリカーボネート、(C)マグネシウム合金である。

同時に、薬物療法や冠動脈バイパス術も日々進歩しており、虚血性心疾患治療のなかでの各治療法の位置づけも常に再評価していく必要がある。短期的な治療成績のみならず、患者のQOLや生命予後、治

療の侵襲性、施行に必要な技術や設備、さらに医療経済的影響など、総合的な見地から捉えていくことが重要であろう。

文献

- 1) Grüntzig AR et al. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med. 1979 Jul 12; 301(2):61-68.
- 2) Morice MC, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346:1773-1780.
- 3) Kotani J, Nanto S et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. J Am Coll Cardiol. 2006 May 16; 47(10):2108-2111.
- 4) Nakazawa G et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis. J Am Coll Cardiol. 2009 Nov 17; 54(21):1924-1931.
- 5) Aoki J et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 1574-1579.
- 6) Stefanadis C et al. First-in-man study with bevacizumab-eluting stent: a new approach for the inhibition of atheromatic plaque neovascularisation. EuroIntervention. 2007; 3:460-464.
- 7) Jeffrey W, et al. : Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. N Engl J Med. 349(14) : 1315-1323, 2003.
- 8) Turco MA1 et al. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberté stent in de novo lesions: the pivotal TAXUS ATLAS trial. J Am Coll Cardiol. 2007 Apr 24; 49 (16): 1676-1683.
- 9) Awata M, Nanto S et al. Angioscopic comparison of neointimal coverage between zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. J Am Coll Cardiol. 2008 Aug 26; 52(9):789-790.
- 10) Fajadet J et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. Circulation. 2006 Aug 22; 114(8):798-806.
- 11) Chevalier B et al. Randomized comparison of Nobori, biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus(R), paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori I trial. Euro Intervention. 2007 Feb; 2(4):426-434.
- 12) Onuma Y et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents: pooled analysis of the 2-year clinical follow-up from the SPIRIT II and III trials. Eur Heart J. 2010 May; 31(9):1071-1078.
- 13) Sabate M et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomized controlled trial. Lancet. 2012 Oct 27; 380(9852):1482-1490.
- 14) Stone GW et al. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINUM (a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions) trial. J Am Coll Cardiol. 2011 Apr 19; 57(16):1700-1708.
- 15) Serruys PW et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. N Engl J Med. 2010 Jul 8; 363(2):136-146.
- 16) Silber S et al. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. Eur Heart J. 2014 Aug 1; 35(29):1949-1956.