冠動脈ステントの進化

新家 俊郎

Toshiro Shinke: **Advances in coronary stent.** J Jpn Coron Assoc 2016; 22: 34-38

I. はじめに

急性冠症候群、安定型冠動脈疾患に対する冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) は症状緩和、予後改善を目的として世界中で広く行われるようになっていく。1990 年代初頭に冠動脈ステント (bare metal stent: BMS) が初めて臨床応用されたところ、術後 1 ヶ月以内に生じる早期ステント血栓症が問題となっていたが、アスピリンとチエノピリジン系薬剤による抗血小板薬 2 剤併用療法 (dual anti-platelet therapy: DAPT) はステント血栓症を大幅に減少させたため、現在にいたるまで DAPT はステント留置後、一定期間継続される標準治療法となっている。

薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) は BMS のアキレス腱であった再狭窄を著明に抑制したが、留置 1 ヶ月以後に生じる遅発性血栓症 (late stent thrombosis: LST)、1 年以後に生じる超遅発性血栓症 (very late stent thrombosis: VLST) の存在が明らかとなった。その結果 DAPT 期間の延長が必要とされるようになったが、血栓症と出血性合併症予防の両面から治療指針を考える必要がある。本稿では、冠動脈ステントがどのように進化をとげ、われわれの日常臨床にパラダイムシフトを起こしてきたのか歴史を振り返ってみよう。

II. PTCA の創生期における問題点と冠動脈ステントの誕生

1977 年に Andreas Gruentzig が世界で初めてバルーンによる冠動脈狭窄の拡張を臨床応用し PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) は世界に広まっていった¹⁾。しかし、バルーンによる拡張のみでは、血管壁の解離、リコイルを防ぐことはできず、高頻度に発生する急性冠動脈閉塞や慢性期再狭窄が問題となっていた。適切なバルーンサイズや拡張方法につきさまざまな議論がなされていたが、臨床成績が大きく改善するにはいたらなかった²⁾。さまざまな研究者が、冠動脈内腔を支えてリコイルと解離を抑制するため冠動脈ステントの開発を進めていった。主として金属のメッシュあるいはコイル構造を用いて冠動脈に植え込む「筒」を

開発していったが、曲がった冠動脈の内腔に適切に留置することは困難であった。1992 年世界で初めて臨床応用された Palmaz-Schatz ステントは、2 つの slotted tube を articulation と呼ばれる連結部で結合させ屈曲に対応することを図った³⁾。その後、コイル型などさまざまな形態のステントが開発され、現在まで広く臨床使用されるようになっていく (Fig. 1)。

III. 亜急性期ステント血栓症と DAPT の確立

STRESS/BENESTENT という 2 つのランダム化試験で、バルーン拡張のみ (plain old balloon angioplasty: POBA) に比較してステント留置により慢性期再狭窄率を抑制することが示されたが^{4,5)}、亜急性期ステント血栓症 (sub-acute stent thrombosis: SAT) の発生がステント治療の大きな問題点であった。多くは留置 2 週間以内に発生する血栓性閉塞であるが、ステントという血栓源性を有する異物を留置することが要因と考えられ、さまざまな抗血栓療法が試みられた。STARS 試験において、低用量アスピリンに加えてワルファリンを追加しても有意な SAT 抑制が得られなかったが、チエノピリジンを追加することにより著明な SAT 抑制効果が確認され、現在まで続く DAPT 療法が確立された (Fig. 2)。さらに血管内超音波法 (intravascular ultrasound: IVUS) を用いてステントの十分な拡張を確認することで SAT、再狭窄の発生を抑制することが示され、冠動脈ステント治療は、日常臨床での汎用性が大幅に増し、広く用いられるようになった⁶⁾。

IV. 冠動脈ステントの改良

主として金属材料を用いたステントは、bare metal stent (BMS) と呼ばれる。そのほとんどはバルーンにマウントされ血管内で拡張留置されるため、材料や構造を改良するために、生体工学や生体力学的な研究が進んだ。ステントにまず求められるのは十分に血管壁を支持する能力であり、円周方向への圧縮剛性を高めるためには金属の接触面積が大きいことが求められる。しかし、金属量やステント厚が増加すればより血管壁の損傷が増加し再狭窄率が増加するとともに、留置操作の際に求められる flexibility, conformability, trackability, pushability, crossability などが低下する。適度な支持力と柔軟性を兼ね備えたステント材料として、ステンレス鋼 (316L)、

神戸大学大学院内科学講座循環器内科学分野
(〒 650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2)
doi: 10.7793/jcoron.22.002

Fig. 1 A: Palmaz-Schatz coronary stent : 2つの slotted tube を articulation で連結させバルーンで拡張留置するシステムを確立した。
B: 左下から右周りに Wallstent, Palmaz-Schatz stent, Wiktor stent, Gianturco-Roubin stent, Cordis stent, AVE stent, and multilink stent.

Fig. 2 STARS 試験：抗血栓療法の違いとステント血栓症発現率
冠動脈ステントを留置した虚血性心疾患患者 1,653 例を対象として、アスピリン (325mg/日) 単独群、アスピリン (325mg/日) + ワルファリン併用群、アスピリン (325mg/日) + チクロピジン (500mg/日) 併用群に割り付け、30 日以内の死亡、標的病変の再血行再建術、血管造影で確かな血栓症、心筋梗塞を評価したところ、アスピリン単独群に比しアスピリン + ワルファリン群では早期ステント血栓症の予防効果は改善せず、アスピリン + チクロピジン (DAPT) により、著明な血栓症予防効果が発揮された

コバルトクロム合金、タンタル、ニッケル-チタン合金、プラチナクロム合金などが開発されてきた。近年のステントはよりストラット厚が薄く、また血管壁に適合して圧着するようなデザインの工夫がなされてきた。

V. 薬剤溶出性ステント (DES) の登場

BMS と補助療法としての DAPT が確立すると、PCI とステント治療は加速度的に世界に広まっていった。しかし、ステントは POBA で形成された解離を圧排し内腔を大きく拡大することができる反面、POBA にくらべより強い血管壁への損傷とそれにより惹起された炎症反応により、平滑筋細胞が遊走、増殖するためにステント内に新生内膜が形成される。過度の新生内膜増殖はステント再狭窄をきたし、再血行再建が必要となる率は 15 ~ 30% に上るとされた⁷⁾。そのアキレス腱を克服するために 2000 年代初頭に DES が臨床応用され

た。DES は大きく、ステントプラットフォーム、薬剤、薬剤溶出母体であるポリマーの 3 つの要素からなるが、これらのバランスをいかに適切に図って優れた製品を作り上げるかが開発のキーとなっていた (Fig. 3)。第 1 世代 DES である sirolimus-eluting stent (SES) が BMS にくらべ、再狭窄率を大幅に低下させた事実は、当時としては画期的であった。しかし現代の製品とくらべると、ストラットが厚く、過剰といえる量の sirolimus を搭載しており、ポリマーの生体適合性も高いものではなかった。

VI. 第 1 世代 DES における VLST 問題と第 2 世代 DES の開発

その後、第 1 世代 DES である SES や paclitaxel-eluting stent (PES) 留置後慢性期に、VLST による心筋梗塞の発症が報告されるようになった。VLST 症例を病理学的に検討すると、

Fig. 3 DES の 3 要素。ステントプラットフォーム，薬剤，ポリマー。DES の性能はこの 3 者のバランスによって決定され，それぞれの領域での進化が進んできた。

	第 1 世代 DES			第 2 世代 DES		
	Cypher	TAXUS Express	TAXUS Liberte	Resolute Integrity	Xience Xpedition	Promus PREMIER
耐久性 ポリマー DES						
ストラット厚	140 μ m	132 μ m	96 μ m	89 μ m	81 μ m	81 μ m
コーティング厚	7 μ m / side	16 μ m / side	14 μ m / side	6 μ m / side	8 μ m / side	8 μ m / side
生分解性 ポリマー DES	Biomatrix	Nobori		Ultimaster	SYNERGY	
ストラット厚	120 μ m	125 μ m		80 μ m	74 μ m	
コーティング厚	10 μ m	20 μ m		15 μ m	4 μ m	
非ポリマー DES						BIOFREEDOM
						112 μ m
						NA

Fig. 4 現在までにわが国で使用されている DES。第 1 世代から第 2 世代に移行するとストラット厚，ポリマーコーティング厚ともに薄くなっている。耐久性ポリマー（durable polymer: DP）が中心であったが，最近は生分解性ポリマー（bioabsorbable polymer: BP）が採用されるようになった。

再内皮遅延，持続性炎症，フィブリン沈着の遷延等が観察され，血管治癒の遷延（delayed healing）をきたしていることが判明した。Finn らは，DES の効果により新生内膜増殖が抑制されることにより，ステントストラットの組織被覆が悪い領域に血栓が付着していることを見出した⁸⁾。筆者らは，光干渉断層映像法（optical coherence tomography: OCT）を用いて SES 留置慢性期のストラット被覆不良の状態と，それに関連した血栓の付着像を報告した⁹⁾。これら delayed healing 現象を解決するために，前述の DES の 3 要素それぞれの領域に対して，改良，開発の努力が払われてきた。

Fig. 4 に示すように，DES 時代に入っても，よりストラット厚の薄い DES への進化が進んだ。薬剤の搭載量も過剰な新生内膜増殖抑制をきたさないように減量が図られ，より生体適合性が高いポリマーが選択されるようになった。さらに

は，薬剤溶出後も生体内に残る耐久性ポリマー（durable polymer: DP）ではなく，一定期間ののちは生体吸収される生分解性ポリマー（bioabsorbable polymer: BP）が採用されるようになり，長期の安全性を担保方向にステントは進化してきたといえる。

薬剤の溶出動態もまた重要である。Fig. 5 に，現在使われている DES の drug release curve を示す。最新の BP を採用した DES では，ポリマーの分解と薬剤溶出がリンクして動態するため，以前の DES でみられた initial burst が緩和されている。

VII. 第 2 世代 DES がもたらしたパラダイムシフト

病理学およびイメージングの研究から，uncovered strut が残存または新たに出現する領域は血栓の付着と関連すると考

Fig. 5 それぞれの DES における薬剤溶出動態を示す。最新の生分解性ポリマーを採用した DES では、ポリマーの分解と薬剤溶出がリンクして動態するため、以前の DES でみられた initial burst が緩和されている。E-ZES: Endeavor zotarolimus-eluting stent, C-SES: Cypher sirolimus-eluting stent, CoCr EES: Xience / promus everolimus-eluting stent, R-ZES: Resolute zotarolimus-eluting stent, BES: Nobori biolimus-eluting stent, BP-PtCr EES: Synergy everolimus-eluting stent, U-SES: Ultimaster sirolimus-eluting stent.

	1st generation DES (n = 120)	EES (n = 127)	P
解析ストラット数 / ステント (n)	201.2±101.6	214.0±102.1	0.25
平均ステント径 (mm)	2.93±0.41	2.87±0.29	0.09
平均新生内膜厚 (μm)	142±111	111±59	< 0.01
非被覆ストラットの頻度 (%)	6.09±9.12	2.24±4.73	< 0.01
圧着不良ストラットの頻度 (%)	0.65±1.32	0.65±1.76	0.96
血栓の付着, n (%)	42 (35)	16 (13)	< 0.01

第1世代 DES および EES における、9 ヶ月フォローアップ OCT 所見の対比。EES では、有意に非被覆ストラットの頻度が少なく、血栓付着も少なかった。(文献 11 より引用改変)

えてよさそうである。現在、第2世代の薬剤溶出性ステントとして CoCr everolimus-eluting stent が標準治療として用いられている。これらは、ポリマーの改良、ステントデザインの改良によって、早期のステントストラットの内皮化、血管壁へ炎症性の低下が期待され、世界で行われた多施設ランダム化試験のメタ解析で、BMS を含めても、EES が最もステント血栓症が少ないと報告されている¹⁰⁾。われわれが、第1世代 DES (SES+PES) と EES を留置した病変をそれぞれ9 ヶ月後に OCT で観察し治療所見を比較したところ、EES において明らかに非被覆ストラットの頻度が少なく、血栓の付着も少ないことが明らかとなった (Table 1)¹¹⁾。

EES の臨床成績が良好であることは、2つの大きなパラダイムシフトを起こしたといえるのではないか。1つは急性心筋梗塞症例に対する DES の積極的使用であろう。第1世代 DES では、血栓性病変に対して血栓源が高い可能性のあるデバイスを留置することに懸念があった¹²⁾。EES と同じステントデザインの BMS を ST 上昇型急性心筋梗塞 (STEMI) 患者に対して無作為に割り付け比較した EXAMINATION 試験によると、再血行再建などの効果のエンドポイントのみならず、ステント血栓症などの安全性のエンドポイントも EES

で有意に低値を示した。本試験では、留置から1週間までの早期にステント血栓症の発生頻度の差が生じており、EES のポリマーや薬剤自身の抗血栓性が示唆された¹³⁾。

もう1つは、DAPT 期間短縮に向けて舵がきられている点であろう。ESC/EACTS ガイドラインでは、第2世代の DES 使用を推奨し、安定型冠動脈疾患に対する DES 留置後は DAPT 6 ヶ月としている¹⁴⁾。

VIII. 血管内に金属ステントが残ることの問題点と生体吸収スキャフォールドへの期待

2014 年 11 月に DAPT 試験では、DAPT 延長による虚血性イベントの低下効果が報告された¹⁵⁾。ステント血栓症の低下とともに、非責任病変における新規心筋梗塞の発症を抑制している点が注目されている。DES 留置後の長期的なイベント発生のメカニズムとして、ステント留置病変内の新規動脈硬化病変の進展 (neoatherosclerosis) が重要視されるようになっている¹⁶⁾。また、いかに生体適合性が高いポリマーを有したステントといえども、一定の割合で過敏反応を惹起することも報告されている¹⁷⁾。これらは長期的には血管病変を進行させ患者予後を悪化させる可能性があるため、究極的には

Fig. 6 Abbott Vascular 社の Absorb bioresorbable vascular scaffold (BVS)。スキャホールド厚は 150 μm であり、第 1 世代 DES と同等、最新の金属 DES の約 2 倍の厚さとなっている。生体吸収の速度や動態はいまだ不明な点がある。

血管内に異物を残さず、血管本来の機能を回復させるストラテジーが確立できれば理想的である。Abbott Vascular 社の Absorb bioresorbable vascular scaffold (BVS) (Fig. 6) がこれまでのところ最も進んで臨床応用されているが、吸収過程に予想以上に時間を要することや成熟した第 2 世代の金属 DES にくらべて血栓症発生頻度が高い可能性が残されており、今後のデバイス進化と適正な治療戦略の確立が求められている¹⁸⁾。

本論に関して、開示すべき利益相反関係はない。

文 献

- King SB 3rd: Angioplasty from bench to bedside to bench. *Circulation* 1996; **93**: 1621-1629
- Roubin GS, Douglas JS Jr, King SB 3rd, et al: Influence of balloon size on initial success, acute complications, and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A prospective randomized study. *Circulation* 1988; **78**: 557-565
- Bittl JA: Advances in Coronary Angioplasty. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1290-1302
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; **331**: 489-495
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; **331**: 496-501
- de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al: Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998; **19**: 1214-1223
- Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al: Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 2082-2089
- Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al: Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; **115**: 2435-2441
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1665-1671
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al: Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; **379**: 1393-1402
- Konishi A, Shinke T, Otake H, et al: Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism on intra-stent thrombi and lesion outcome after everolimus-eluting stent implantation compared to that after first-generation drug-eluting stent implantation. *Int J Cardiol* 2015; **179**: 476-483
- Brodie B, Pokhare Y, Garg A, et al: Predictors of early, late, and very late stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; **5**: 1043-1051
- Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, et al: Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; **380**: 1482-1490
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; **35**: 2541-2619
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al: Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; **371**: 2155-2166
- Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al: The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 1314-1322
- Otsuka F, Yahagi K, Ladich E, et al: Hypersensitivity reaction in the US Food and Drug Administration-approved second-generation drug-eluting stents: histopathological assessment with *ex vivo* optical coherence tomography. *Circulation* 2015; **131**: 322-324
- Stone GW, Gao R, Kimura T, et al: 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet* 2016; [Epub ahead of print]