

## シロリムス溶出性ステントを用いた 冠動脈疾患のカテーテル治療

木 村 剛\*

### はじめに

冠動脈疾患の経皮的カテーテル治療(PCI)が臨床導入されて、既に25年が経過した。操作性の悪いOn-the-wireのバルーンでスタートしたPCIであるが、その後のガイドカテーテルやバルーンカテーテルの改良、冠動脈ステントの開発とその洗練、Thienopyridine系の抗血小板剤の導入など、いくつかのブレイクスルーを経て、PCIは冠動脈疾患における血行再建療法のための中心的役割を担うに至った。解決困難な問題と考えられていた再狭窄も薬剤溶出性ステントの開発によって、解決の方向に大きく前進しようとしている。本稿では、薬剤溶出性ステント、特に、現在日本において使用可能なSirolimus溶出性ステント(CYPHERステント)に関する、最近の話題を紹介し、その有効性と潜在的な問題点について考察し、冠動脈疾患のカテーテル治療の今後を展望したい。

### シロリムスによる再狭窄抑制

全身性の薬物投与による再狭窄予防の試みが悉く不成功に終わった最大の理由は薬剤の十分な局所濃度が得られていないことであり、薬剤あるいは遺伝子の局所注入(local drug delivery)が再狭窄克服のための最も有望な方法論であろうと、多くの研究者は考えていた。現在のPCIの中心はステントであり、ステント再狭窄の原因は新生内膜増殖であることから、新生内膜増殖抑制作用を有する薬剤をステントに結合させるという、ステントをベースにしたlocal drug deliveryが研究の中心となっている。しかしながら金属性ステントに薬剤を

結合させることは容易ではなく、たとえ結合させることができたにしても、表面積が小さいため薬剤の量は十分でないことが多かった。そこで十分な量の薬剤を結合させるためステントをポリマーでコーティングする方法が模索された。当初実験的に使用されたポリマーは炎症反応を惹起し、かえって内膜増殖を増強させるという結果であった。最近になってメタクリレート、ポリアミド、ヒドロゲルなどの生体適合性のあるポリマーが開発された。種々の薬剤を含有したポリマーをステントにコーティングすることにより、種々の薬剤溶出性ステントの研究開発が進められている。テストされている薬剤としてはシロリムスをはじめとするライムス系の薬剤やパクリタキセルなどが挙げられる。

シロリムスは抗真菌作用を持つ抗生物質として発見されたが、その免疫抑制作用のため抗生物質としての開発は中止された。しかしながら移植医療の進歩により、その強力な免疫抑制作用が注目され、FDAにより腎移植の際の拒絶反応予防のための免疫抑制剤として承認された。スタンフォード大学のグループは免疫抑制剤としての実験において、シロリムスを投与されたラットの移植心では冠動脈に通常みられる内膜増殖が認められないことを発見した。移植心の内膜増殖と再狭窄とはその発生機序が異なることは勿論であるが、その組織学的類似性から、彼らはラットの頸動脈バルーン傷害モデルでシロリムスの投与を試み、内膜増殖の抑制を示した。マウントサイナイのグループはブタの冠動脈のステント再狭窄モデルでシロリムスの全身投与により内膜増殖を52%抑制することに成功した。これらの有望な実験結果をうけて、Johnson and Johnson社はシロリムスをBX-

\*京都大学循環器内科

Velocity ステントにコーティングした CYPHER ステントの作成に成功した。ステントはベースコートとトップコートと呼ばれる2層のポリマーにより被覆されている。使用されたポリマーは poly-n-butyl methacrylate と polyethylene-vinyl acetate のコポリマーである。ベースコートはステントあたり 185 $\mu$ g のシロリムスを含むポリマーであり、トップコートは薬剤の放出速度を調節する拡散障壁として機能する。15日以内に薬剤を放出する fast release formulation と 28日以上かけて薬剤を放出する slow release formulation の2種類が作成されたが、現在臨床において使用されているのは slow release formulation である。72時間後の薬剤濃度は組織で 97 $\pm$ 13ng/artery と高く保たれているのに対し、血中では 0.4ng/ml 未満と微々たるもので全身性の毒性についての懸念はないようである。

シロリムスによる血管平滑筋細胞増殖抑制の作用機序は以下のように考えられている。腫瘍抑制蛋白である Retinoblastoma protein (pRb) は血管平滑筋細胞増殖の最も重要な調節因子として知られている。cyclin/cyclin-dependent kinase 複合体による pRb のリン酸化による pRb の不活性化がセルサイクルを進行させ、G1 から S への移行をもたらす。シロリムスは細胞内の受容体である FKBP12 と結合し、cyclin/cyclin-dependent kinase のインヒビター (CDKI) のひとつである p27 を upregulate し cyclin/cyclin-dependent kinase 複合体による pRb のリン酸化を抑制し、後期 G1 phase での細胞周期停止をもたらす。シロリムスはまた血管平滑筋細胞の遊走も抑制することが知られている。鈴木らはブタの冠動脈モデルで CYPHER<sup>TM</sup>を用いて、ステント留置後の新生内膜増殖抑制により 28日後の狭窄度の 50%減少を報告した。

### 臨床に定着する薬剤溶出性ステント

これらの有望な動物実験データを受けて RAVEL 試験, SIRIUS 試験, New SIRIUS 試験などの CYPHER ステントとベアメタルステントの大規模無作為比較試験で、CYPHER ステントはおしなべて、造影上の再狭窄率 10%以下、臨床的再狭窄(標的病変再血行再建: TLR) 5%以下、相対的再狭窄低下率 70%という驚くべき再狭窄抑制効果を示した。これらの試験において対象となった病変はか

なり限られた病変であり、より複雑な病変においても同様の再狭窄抑制効果を示すことができるのが問題であるとされていた。しかしながら最近の報告では、再狭窄病変、びまん性病変、慢性完全閉塞病変、分岐部病変など大規模試験で除外されていた複雑病変を多く含む、現実臨床のレジストリーにおいても、同様の再狭窄抑制効果が示されている。ヨーロッパ、ラテンアメリカ、アジア、オセアニアの 15000 例規模のレジストリーである e-CYPHER Registry の 1000 例の 1 年追跡の報告では、TLR を含む有害事象の頻度は、SIRIUS 試験, New SIRIUS 試験などの大規模試験における成績とほぼ同様であった。

また最大の懸念であったステント血栓症も、少なくとも短期的には 4 つの大規模無作為比較試験 (N=878) で 0.6%, e-CYPHER Registry で 0.9% と低率であった。これらの結果を受けて 2004 年 10 月 18 日 FDA は、承認された範囲内の適応で適切な抗血小板療法併用の基に使用されれば、CYPHER ステントはベアメタルステントに比べてステント血栓症の頻度が高いとは言えないという声明を発表した。

このような流れの中で、米国では 2004 年の PCI におけるステントの使用頻度は 95% であり、そのうち薬剤溶出性ステントのシェアは 85% と、薬剤溶出性ステントはしっかりと臨床の現場に定着していることが窺える。

日本においても発売後 3 ヶ月の時点で CYPHER ステントのマーケットシェアは使用本数ベースで約 60% と推定され、2004 年 10 月 14 日までに 18635 本の CYPHER ステントが使用されている。日本においては欧米における標準的抗血小板薬 Clopidogrel が使用できず、やや副作用の頻度が高いとされる Ticlopidine を使用することになるが、副作用で Ticlopidine を中止せざるを得なくなった場合にステント血栓症の発症が懸念されていた。しかしながら、この時点で企業に報告されたステント血栓症は 23 例であり、1 人当たり 1.5 本使用されたとしてステント血栓症の頻度は 0.2% と推定される。勿論、CYPHER ステントの実使用患者数が不明であり、またすべてのステント血栓症が企業に報告されているわけではないので、実際の頻度はもう少し高い可能性が強いが、これまでのと

ころ日本における CYPHER ステンットの導入は順調にスタートしたと言える。

### 薬剤溶出性ステントによりステント再狭窄は撲滅されたか？

薬剤溶出性ステントによる再狭窄抑制に関して、残った問題としては、実際の臨床の場で、しばしば遭遇する極端なび慢性病変で末梢 run-off の悪い病変においても再狭窄抑制効果が保たれるのかが指摘できる。このような病変も現在までの報告の中に含まれているのかもしれないが、日本においては、欧米に比べて、このような極端なび慢性病変にも PCI が試みられることが多い。こうした病変における薬剤溶出性ステントの有効性については日本から情報発信すべきであり、また自分の経験で効果を実感することも重要であろう。

明確な再狭窄抑制効果を示している薬剤溶出性ステントであるが、再狭窄率はゼロではない。CYPHER ステンント留置後の再狭窄率をさらに低下させるための試みも行われている。糖尿病は CYPHER ステンント留置後の再狭窄のハイリスク群でもあることが示されているが、このハイリスク群における再狭窄率低下を目的として、3D 試験においてダブルドーズの Sirolimus がテストされたが、内膜増殖抑制効果は通常量の Sirolimus 溶出性ステントと差がなく、本試験では薬剤量の増加による再狭窄抑制効果は認められなかった。現在のところ、CYPHER ステンント留置後の再狭窄率をさらに低下させるための方向性は明確になっていない。

また CYPHER ステンントの再狭窄はび慢性ではなく限局性の再狭窄が多いとされている。ベアメタルステントの場合、限局性再狭窄はび慢性再狭窄に比べて、再度の PCI 後の再発のリスクが少なく、良性の再狭窄と認識されてきた。しかしながら Lemos らの 27 病変の CYPHER ステンントの再狭窄の報告では、限局性再狭窄の頻度は 71% (多発性限局性再狭窄 19% を含む) と限局性再狭窄の頻度が高いことは従来の報告通りであったが、再度の PCI (多くは再度の薬剤溶出性ステントの留置) 後の再々狭窄率は 43% と決して低くはなかった。CYPHER ステンントの再狭窄が難治性になるのかどうか、今後の多数例での検討が必要である。

また長期的な再狭窄抑制効果の維持については、

CYPHER ステンントで 4 年まで、TAXUS ステンントでは 2 年まで有効性が維持されていると報告されている。しかしながら冠動脈内放射線治療では治療後 3~4 年で再狭窄の増加が見られた (Late catch-up) との報告もあり、長期成績については今後の経過を慎重に観察する必要がある。

以上のような問題を残してはいるが、ごく一部の患者で TLR が必要とされ、それもさらに 1~2 回のカテーテル治療でほとんどの病変の開存が得られるとすれば、臨床的には再狭窄の問題はかなり解決に近づいたとは言えよう。

### 薬剤溶出性ステントについての潜在的な懸念

TAXUS ステンントの 2 年の追跡結果に関して気になったことは、TAXUS-2 で 3 例、TAXUS-4 で 3 例の患者に 1~2 年の時期にステント血栓症が発症しており、コントロール群においてはステント血栓症の発症は見られなかった点である。2 年の時点でのステント血栓症の頻度は、TAXUS ステンント群 1.5%、コントロール群 0.6% と、統計学的有意差はなかったようであり、問題ないのかもしれないが、30 日以降のステント血栓症の頻度は、TAXUS ステンント群 1.2%、コントロール群 0.1% と、TAXUS ステンント群でステント血栓症の発生頻度が高い印象を受ける。我々のベアメタルステントの経験でも、この時期にステント血栓症の発症をみることはきわめて稀であり、今後の報告に注意すべきであると考えている。

一方、現在日本において使用可能な薬剤溶出性ステントである、CYPHER ステンントについては、RAVEL 試験、SIRIUS 試験、New SIRIUS 試験の 2 年の追跡結果が明らかにされているが、そのメタアナリシスでは遠隔期ステント血栓症 (Late thrombosis) の頻度は CYPHER 群 0.3%、コントロール群 0.5% と全く差がないとする、一応は安心できる結果が報告されている。

しかしながら、最近、薬剤溶出性ステント留置後 1 年前後の時期に、抗血小板療法の中止に伴って 4 例のステント血栓症の発症が Lancet 誌に報告された。内訳は TAXUS ステンント 2 例、CYPHER ステンント 2 例で、3 例は非心臓手術の術後であった。Late thrombosis の頻度を推定するための母集団の症例数が不明であり、現時点で薬剤溶出性ス

テント留置後の Late thrombosis の頻度がベアーメタルステントに比較して高いという確固たる証拠はないが、薬剤溶出性ステントにおける内皮細胞再生の遅延に伴う易血栓形成性を示唆している可能性もある。薬剤溶出性ステント留置後長期に亘って、抗血小板療法中止後に Late thrombosis を発症する可能性が高いとすれば、薬剤溶出性ステントの死活問題である。

今後の課題としては、このような Late thrombosis の症例報告が例外的なものなのか、あるいはベアーメタルステントに比較してかなり高い頻度で発症するものか、さらには Late thrombosis は全ての薬剤溶出性ステントに共通の問題なのか、あるいは一部の薬剤溶出性ステントにおいて特に懸念すべきものなのかを明らかにする必要がある。その意味で、実地臨床における大規模レジストリーにおいて Late thrombosis の頻度を明確にすることや、外科手術施行例のデータベースから薬剤溶出性ステント留置例の術後の結果を明らかにすることなどが重要なアプローチであると考えられる。

当面、患者さんの安全性確保のためには、Aspirin と Thienopyridine 系抗血小板薬を長期に併用するということが慎重に対応するのが妥当と思われる。また外科手術に際しての Aspirin については画一的に中止することには根拠がなく、患者の心血管リスクと出血リスクのバランスで Aspirin の継続の可否を決定すべきである。患者さんには、抗血小板療法中止に伴って Late thrombosis の発症例が報告されていることをインフォームし、抗血小板療法に対するコンプライアンスの重要性や、外科手術を受ける際の循環器専門医への相談の必要性などについてしっかりと理解していただく必要があると考える。

### 薬剤溶出性ステントによる PCI の適応拡大

上記のように、遠隔期のステント血栓症についての懸念は残っているものの、明確な再狭窄抑制効果を反映して、PCI の適応拡大の可能性を示唆する重要な報告もいくつか行われている。

Serruys PW らは多枝疾患に対する CYPHER ステントの前向きレジストリーである ARTS-2 レジストリーの6ヶ月後の結果を報告している。ARTS-2 レジストリーでは、多枝疾患に対する CABG と

ベアーメタルステントを用いた PCI を比較した ARTS-1 ランダム化試験と同じ登録基準を用いているが、実際に登録された患者背景は ARTS-2 レジストリーにおいて、糖尿病患者、3枝疾患、治療病変数が多かった。ARTS-2 CYPHER ステント群、ARTS-1 CABG 群、ARTS-1 PCI 群を比較すると、6ヶ月後の死亡率(0.5% vs 1.8% vs 2.3%)、脳血管障害(0.5% vs 1.2% vs 1.5%)、心筋梗塞(0.7% vs 3.5% vs 4.5%)と、重大心事故はいずれも ARTS-2 CYPHER ステント群で低い傾向にあった。再度の CABG および PCI を含めた主要心事故の頻度も ARTS-2 CYPHER ステント群 6.4%、ARTS-1 CABG 群 9.0%、ARTS-1 PCI 群 20.0%と、CYPHER ステント群において CABG 群よりも低い傾向であった。勿論、現時点では6ヶ月の結果であり、PCI 群では6ヶ月から1年の間に再度の血行再建の頻度が増加すると予想される。さらには新規病変の発生に起因する心事故については、CABG の保護的効果が証明されており、多枝疾患における CYPHER ステントを用いた PCI と CABG の長期成績について結論を出すには時期尚早であろう。しかしながら、長年の間 PCI の最大の問題であった繰り返す再狭窄について、一応の解決が視野に入り、再度の血行再建というイベントを含めても PCI と CABG が競合できる可能性が示されたことは、多枝疾患における血行再建法選択に大きな影響を及ぼすことは、PCI と CABG の侵襲性の差を考えれば明らかである。

さらに重要なことは、BARI 試験において患者登録が行われた15年前に比較し、スタチン、ACE 阻害薬、β遮断薬、Thienopyridine 系抗血小板剤など薬物治療の進歩はめざましく、これら冠動脈疾患患者の生命予後改善効果の証明された薬剤は、動脈硬化進展予防、プラーク安定化、血栓形成抑制などを介して、CABG 施行例に比し PCI 施行例により大きな好影響を与えるものと予測される。

また Park SJ らは従来からベアーメタルステントを用いて選択された(正常左室機能患者)左主幹部疾患患者に PCI を施行し、良好な成績を報告してきたが、今回 CYPHER ステントを用いた多数例の左主幹部疾患患者の PCI の自験成績を報告している。135例の非保護左主幹部疾患患者に対し、CYPHER ステントを用いた PCI を施行しているが、

今回の患者背景は従来と異なり、51%の患者が高齢、低左室機能、3枝疾患などのハイリスク因子を含んでいた。現時点での6ヶ月の成績は、死亡0%、TLR 1.5%ときわめて良好であった。左主幹部病変は、今後、薬剤溶出性ステントを用いたPCIがその適応を拡大して行く上で、もっとも重要なターゲットであることは明らかであり、Parkらの成績が今後、多施設の前向き研究で確認されれば、現在CABGが施行されている患者の多くがPCIで安全に治療可能となると思われる。

### PCIの適応拡大のために必要なエビデンスの構築

今後、これらの観察研究をより高いエビデンスレベルで証明することを目的として、糖尿病患者における薬剤溶出性ステントを用いたPCIとCABGを比較するFREEDOM試験や、非保護左主幹部疾患患者および3枝疾患患者におけるTAXUSステントを用いたPCIとCABGを比較するSYNTAX試験などのランダム化試験が計画されている。特に非保護左主幹部疾患については、日本のインターベンション施行医には、今迄の経験やデータの蓄積があり、こうしたガイドラインの基礎となる新しいエビデンスの構築を目的としたランダム化試験に積極的に参加すべきであると考えている。しかしながら他方で、現状のデータを全て開示した時に、日本人の患者さんの多くが、PCIとCABGという侵襲性が著しく異なる2つの治療法を比較す

る“くじ引き試験”への参加を同意されるのかということについて、個人的には強い疑問を持っている。

勿論、ランダム化試験は観察研究よりもエビデンスレベルが高いのではあるが、適切にデザインされた観察研究にはランダム化試験に劣らない価値があるとされている。PCIとCABGを比較するランダム化試験では通常、超高齢者、低左室機能例、腎機能低下例、脳血管障害既往例などの重症例や、また完全閉塞病変などPCIに不適と考えられる病変を有する患者は除外されている。したがって、ランダム化試験の結論はこのような重要なカテゴリーの患者群には適用できない。また患者登録に時間を要した場合、試験の結論が出た頃には、PCIやCABGの方法論が変化し、また薬物治療の進歩もあって、試験の結論は古くさいものになってしまうという問題もある。一方、観察研究では患者選択にバイアスがあるということは勿論であるが、Propensity score analysisやCox proportional hazard modelなどの適切な統計学的処理を用いることによって、種々の患者群におけるPCIとCABGの成績について、患者選択バイアスを排除してタイムリーに情報発信できる。ランダム化試験を行うことが困難な日本においては、適切にデザインされた観察研究を推進することこそが、新たなエビデンスの構築に貢献する道であると考えている。