

薬剤溶出性ステントを用いた PCI の進歩

木村 剛*

はじめに

従来 PCI (Percutaneous Coronary Intervention) の最大の問題点は新生内膜増殖による再狭窄であった。第一世代の薬剤溶出性ステント (DES), すなわち Sirolimus 溶出性ステント (SES) と Paclitaxel 溶出性ステント (PES) は, とともに無作為化試験 (Randomized controlled trials: RCT) あるいは実地臨床のレジストリーにおいて著明な再狭窄抑制効果を示した。

しかしながら DES の開発の当初から, 著明な新生内膜増殖抑制効果は諸刃の刃であり, 血管内皮細胞の再生遅延はステント血栓症の増加を招くのではと懸念されていた。しかしながら 8~9 ヶ月の中期的な追跡が行われた臨床治験においては, SES も PES もそれぞれの対照のベアメタルステント (BMS) と比べ, ステント血栓症の頻度の増加を認めず, 有意の再狭窄抑制効果を証明し, 米国さらに日本において薬事承認された^{1,2)}。DES は, その強力な再狭窄抑制効果から臨床現場で急速に受け入れられたが, 追跡期間の延長とともにいくつかの大きな問題が存在することが明らかになった。

第一世代の DES の問題点

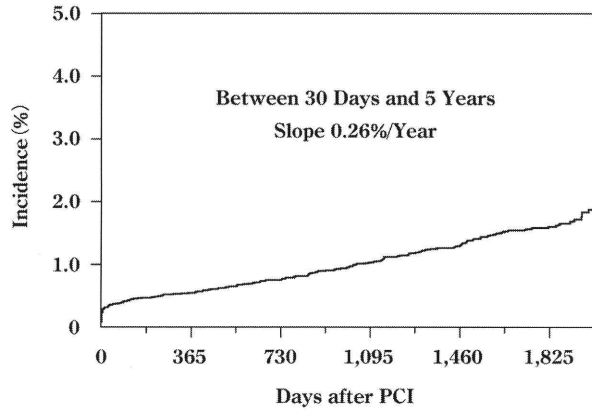
A. ステント血栓症と抗血小板療法

我が国で最も広く用いられた第一世代の DES である SES と BMS を比較した 14 の RCT のメタ解析あるいは Stettler らのネットワークメタ解析において, 1 年以内のステント血栓症の発生率には SES と BMS の間で全く差がないことが明確に示されている^{3,4)}。一方で, SES の 1 年以降のステント血栓症 (Very late stent thrombosis: VLST) 発症率は

Bern/Rotterdam Registry で年率 0.5% と報告されており⁵⁾, 従来報告されている BMS の VLST 発症率 0.1% よりもその発症頻度が高い可能性が示唆されている⁶⁾。日本における SES の多施設連続症例登録研究である j-Cypher Registry の 5 年追跡結果でも, VLST は年率 0.26% の頻度で 5 年までその発症頻度の減衰を見ることなく発症が持続していた (図 1)⁷⁾。VLST はほとんどの場合に心筋梗塞を発症し, 死亡に繋がることも多い重篤な遅発性有害事象であり, 年率 0.26% という比較的低い頻度であるとはいえ VLST の発症が終焉を迎えていないことは第一世代の DES の大きな問題点である。また j-Cypher Registry と Bern/Rotterdam Registry を比較すると, 30 日以内の早期ステント血栓症 (Early stent thrombosis: EST) には 0.4% と 1.1% と大きな差を認めるが, VLST の発症率についてはあまり大きな相違がないことは興味深い。

j-Cypher Registry の 5 年追跡 VLST の臨床的危険因子としては, SES 留置時の喫煙 (HR 2.04 95%CI [1.34~3.11], $p < 0.001$) および総ステント長 $> 28\text{mm}$ (HR 1.58 95%CI [1.04~2.41], $p = 0.03$) の 2 因子が同定されたのみで, その効果サイズは軽度から中等度であった。臨床背景から VLST のリスクが著しく高い症例を同定すること, すなわち適切なりスク層別化は困難であると考えられた。EST の危険因子は急性冠症候群 (HR 2.34 95%CI [1.25~4.41], $p = 0.008$), 近位部 LAD 病変 (HR 1.99 95%CI [1.05~3.78], $p = 0.03$) であり, 30 日から 1 年のステント血栓症 (Late stent thrombosis: LST) の危険因子は分岐部 2-stent (HR 6.01 95%CI [2.15~16.81], $p < 0.001$), 透析 (HR 5.63 95%CI [2.15~14.76], $p < 0.001$), 糖尿病 (HR 3.86 95%CI [1.51~9.88], $p = 0.005$), 非透析末期腎不全 (HR 3.83 95%CI [1.23~11.93], $p = 0.02$) と, ステント血栓症の危険因子がそ

*京都大学循環器内科



	30 Days	1 Year	2 Years	3 Years	4 Years	5 Years
Cumulative incidences	0.34%	0.55%	0.76%	1.03%	1.33%	1.6%
No. of events	44	70	93	121	146	164
No. of patients at risk	12,812	12,627	11,967	10,813	9,244	4,431

図1 j-Cypher Registry: ARC definite ST stent thrombosis of SES

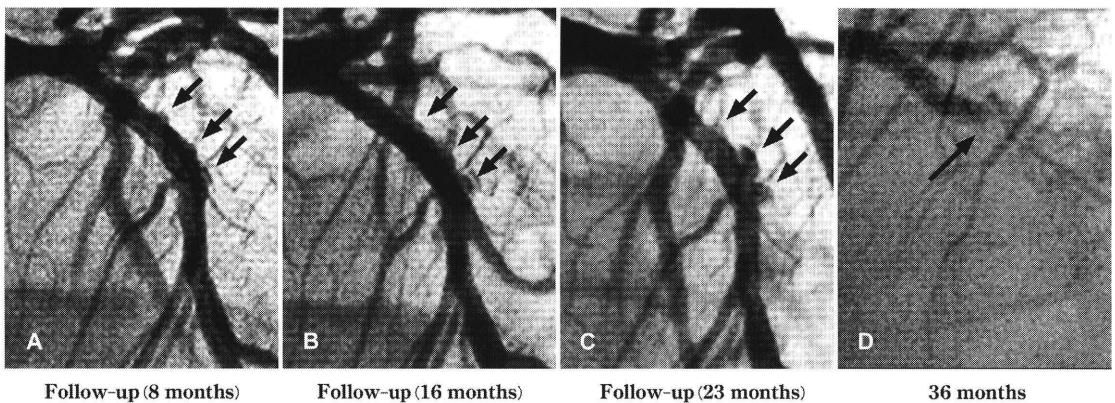


図2 Progressive PSS and very late stent thrombosis

の発症時期により全く異なることは興味深い⁷⁾。日本の SES 血栓症症例を登録した RESTART Registry においても、ステント血栓症の発症時期により患者背景が大きく異なることが報告されており、ステント血栓症の発症機序がその時期により異なる可能性が示唆されている⁸⁾。

臨床的因子の検索では VLST の非常に強い危険因子は同定し難いのであるが、一方で、Peri-Stent contrast Staining (PSS) と称される追跡冠動脈造影から得られる所見が VLST の非常に強い危険因子として注目されている。PSS とはステントの辺縁像の外側に造影剤が染みだすような造影像を指す。SES 留置後の追跡造影で経時的に PSS 所見の増悪を認め、ステント留置 3 年後に VLST 発症し死亡

した剖検症例を示す(図2)⁹⁾。ステント留置部位の組織学的検索では、Panarteritis ともいべき好酸球浸潤を伴う非常に強い炎症反応やステントストラットの内側に新規動脈硬化巣の形成(Neoatherosclerosis)を認めた(図3, 4)。倉敷中央病院の検討では、SES 留置後 1 年以内に追跡造影が施行された 2,812 病変中 51 病変(1.8%)に PSS の所見を認めた。その後 3 年間の追跡で VLST の発症率は PSS を認めた病変で 8.2%、PSS を認めなかった病変で 0.2%と PSS 群で極めて高率であった(図5)¹⁰⁾。PSS 群のイベント発生数が少ないため追試が必要であるが、PSS が VLST の非常に強い予知因子となる可能性が示唆されている。病理学的にも SES 留置後には非常に強い炎症反応や新規動脈硬化が見られ

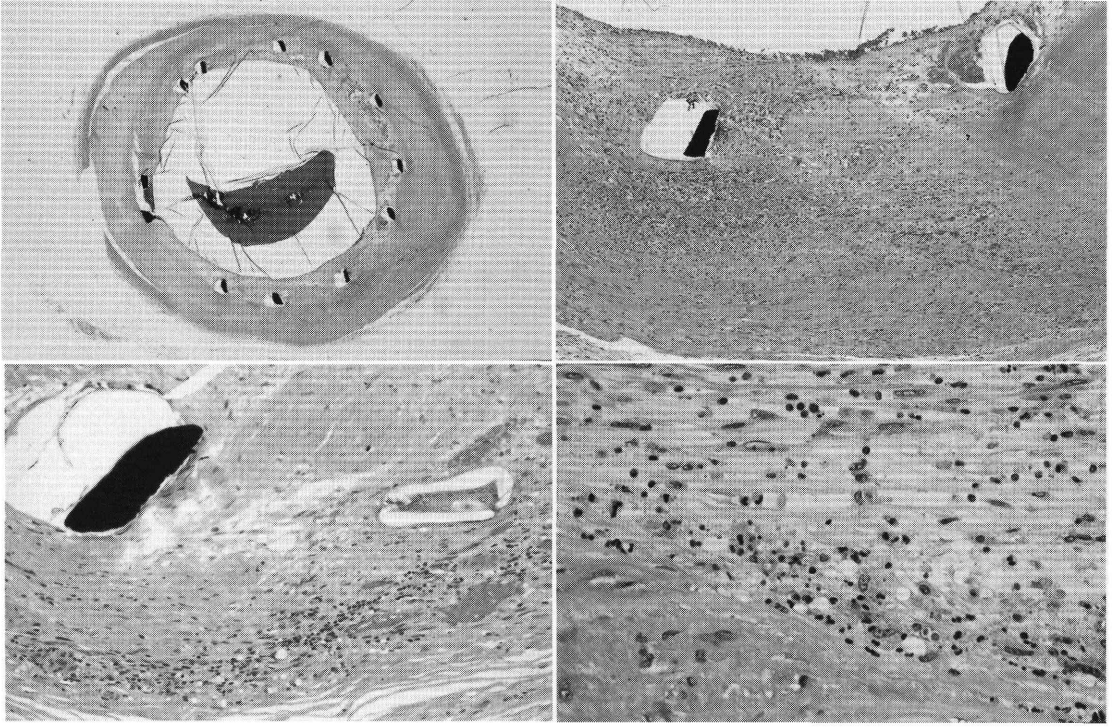


図3

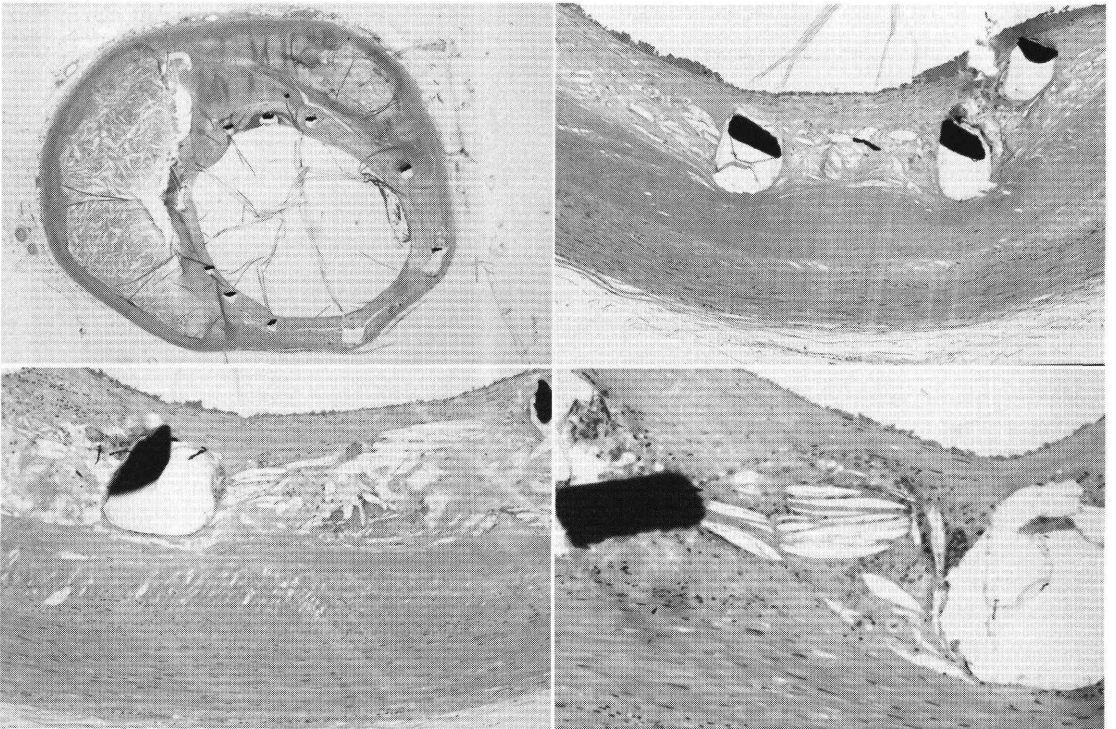
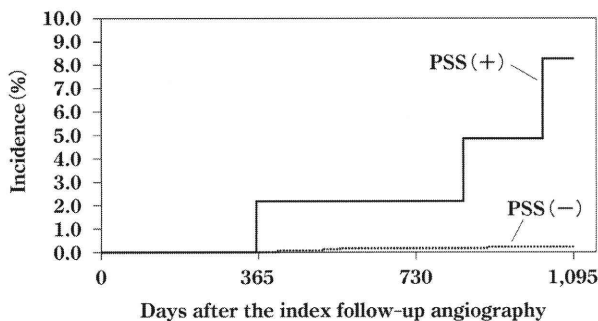


図4



Days	0	365	730	1,095
PSS (+) No. of lesions at risk	51	46	40	26
No. of lesions with events	0	1	1	3
Cumulative incidence	0%	2.1%	2.1%	8.5%
PSS (-) No. of lesions at risk	2,761	2,532	1,847	580
No. of lesions with events	0	0	3	4
Cumulative incidence (%)	0%	0%	0.13%	0.2%

図5 Cumulative incidence of ST after the index follow-up angiography in lesions with or without PSS

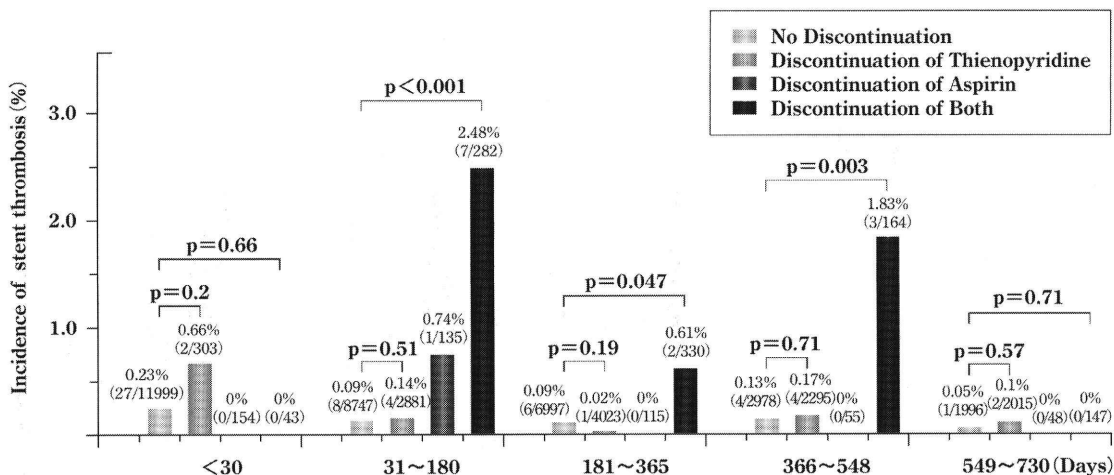


図6 j-Cypher Registry: Stent thrombosis and discontinuation of aspirin and/or thienopyridine

る症例が多いことが報告されており、このような血管壁の異常な反応が VLST 発症の基盤となることが示唆されている^{11,12)}。

ステント血栓症の非常に強い予知因子として抗血小板療法の早期中止が指摘されている¹³⁾。しかしながら従来の報告では Aspirin の中止と Thienopyridine の中止が別個に評価されておらず、抗血小板療法の早期中止イコール Thienopyridine の中止であるかのように一般には受け止められていた。J-Cypher Registry において Aspirin/Thienopyridine の中止とステント血栓症の発症率との関係を見ると、SES 留置後 1 ヶ月以降では Thienopyridine の

みの中止はステント血栓症のリスクではなく、Aspirin/Thienopyridine の同時中止こそがステント血栓症のリスクであることが示された(図6)¹⁴⁾。

ステント血栓症発症予防のために長期に渡る 2 剤の抗血小板療法 (Dual antiplatelet therapy: DAPT) 継続の重要性が強調されているが、至適な DAPT 投与期間は未だ明確には規定されていない。我々は j-Cypher Registry において SES 留置後 6 ヶ月の時点で Thienopyridine を継続していた患者群と既に中止していた患者群で、6 ヶ月から 2 年までの死亡/心筋梗塞のリスクをランダム解析の形で比較した。多変量解析で補正した死亡/心筋梗塞の

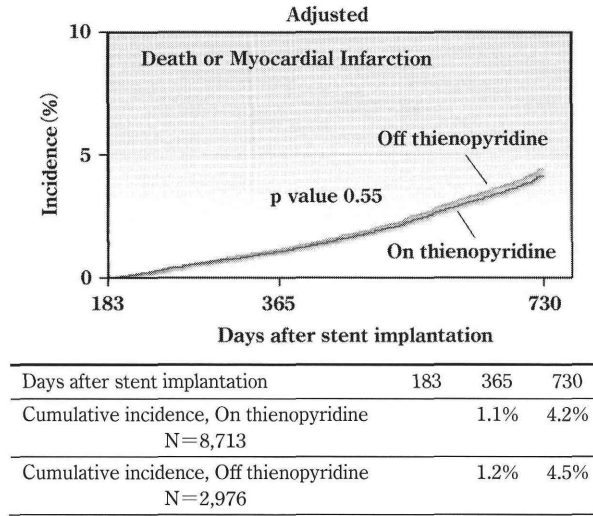
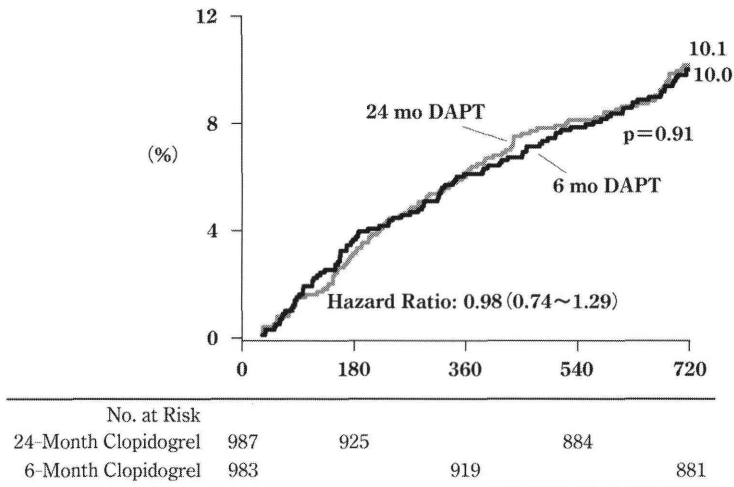


図7 j-Cypher Registry: 6-month landmark analysis according to thienopyridine use
Inclusion criteria: Patients free from cardiovascular events (death/MI/Stroke/ST) and on aspirin at 6 months landmark.



SE2934815 Rev. A.

図8 PRODIGY Trial: Overall death, MI or CVA

スクは両群で全く差がなかった(図7)¹⁴。最近報告された PRODIGY 試験では冠動脈ステント留置患者を Thienopyridine 投与期間 6 ヶ月と 24 ヶ月の 2 群に無作為に割り付け、2 年の死亡/心筋梗塞/脳卒中中の発生率を比較したが、イベント発生率には両群間で全く差が見られなかった(図8)¹⁵。観察研究と RCT の結果が見事に一致した例である。長期の Thienopyridine 投与は出血を増加させる上に、コストのかかる介入であり、実地臨床において 6 ヶ月以上の Thienopyridine 投与の必要性がないことが明確になりつつある。さらに我々は DES 時代の

冠動脈初回血行再建症例の連続症例登録研究である CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 の DES 留置症例の 4 ヶ月のランドマーク解析を行った。DES 留置後 4 ヶ月の時点で Thienopyridine を継続していた患者群と既に中止していた患者群で、4 ヶ月から 3 年までの死亡/心筋梗塞/脳卒中中のリスクは全く差がなく、出血性合併症は継続例に多かった¹⁶。DES 留置後の至適な DAPT 投与期間は 6 ヶ月よりもさらに短いという可能性が示唆されている。

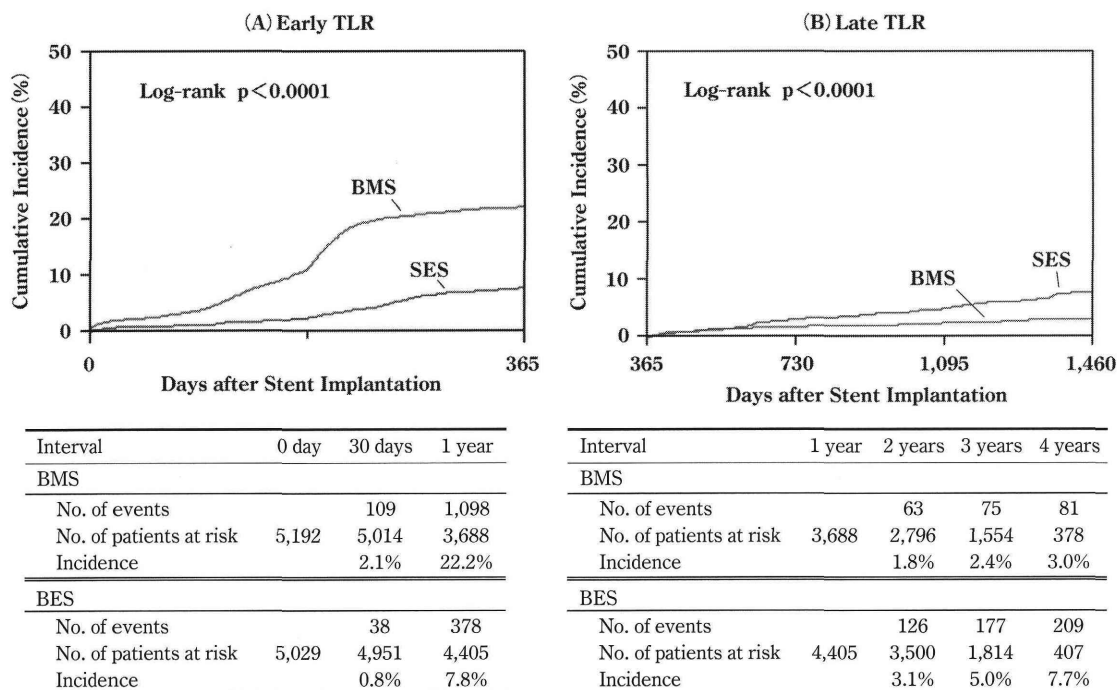


図9 CREDO-KYOTO PCI/CABG Registry Cohort-2: Target lesion revascularization

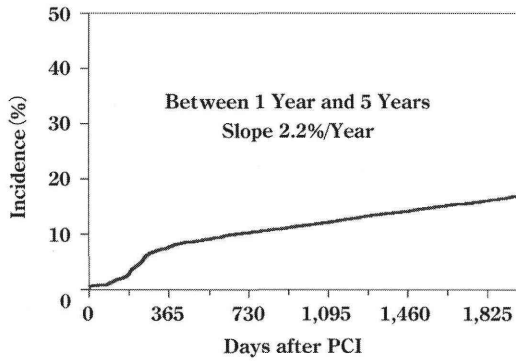
B. 遅発性再狭窄

VLSTに加えて第一世代のDESの遅発性有害事象として、遅発性再狭窄が挙げられる。BMSの場合には再狭窄はステント留置後1年以内に好発し、一旦再狭窄を免れると1年から4~5年までの期間に新たに再狭窄が出現することは稀であった^{17,18)}。SESとBMSを比較した研究では、主として再狭窄による標的病変再血行再建(Target-lesion revascularization: TLR)の発生率は1年以内にはSES群で顕著に低いが、1年以降ではSES群で有意に高いことが報告されている(図9)^{19,20)}。J-Cypher Registryの5年追跡結果では、1年以降のLate TLR発生率は年率2.2%で、これもVLSTと同様に減衰することなく5年までその発生が持続していた(図10)⁷⁾。再狭窄に対するTLRはステント血栓症とは異なり、それほど重篤な有害事象とは位置づけられていない。しかしながら年率2.2%ということは10年間で22%の発症率となり、発症率の観点からはステント血栓症よりも大きな問題と言えるかもしれない。またBMSの早期再狭窄は発症時期が比較的限定されていたのに対し、DESのLate TLRはいつ発生するかの予測が困難であるという点が大きな問題である。Late TLRの臨床発現状況の詳

細は明らかにされていないが、急性冠症候群で発生するケースも稀ではなく、また左主幹部など再狭窄が血行動態破綻に繋がる病変にDESが留置されていることも多いため、再狭窄とはいえ必ずしも良性的イベントとは言えない。

遅発性再狭窄のメカニズムは未だ明らかにされていないが、Late TLRの危険因子はEarly TLRの危険因子とほぼ共通であり⁷⁾、遅発性再狭窄は早期の新生内膜増殖を背景にして、あるいは新生内膜増殖過程が遅延して発症するなどというシナリオが想定される。DES留置後の新生内膜に存在する炎症細胞から分泌される炎症性サイトカインが平滑筋細胞増殖と間質形成を主体とする古典的な新生内膜増殖過程を遅延させるのかもしれない。さらには炎症反応そのものの増悪も遅発性再狭窄の原因となり得る。またDES留置後には比較的早い時期に新規動脈硬化形成が認められるが、新規動脈硬化そのものや新規動脈硬化巣の破綻に伴う壁血栓形成も遅発性再狭窄の原因となり得る。

遅発性再狭窄の予防法は現在全く不明であるが、CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2の観察研究結果では、SES留置後の退院時にStatinsが処方されていた患者では、処方されていなかった患者



	30 Days	1 Year	2 Years	3 Years	4 Years	5 Years
Cumulative incidences	0.5%	7.3%	10.1%	11.9%	13.9%	15.9%
No. of events	64	905	1,217	1,405	1,581	1,703
No. of patients at risk	12,812	12,608	11,167	9,838	8,321	6,757

図10 j-Cypher Registry: Late target lesion revascularization

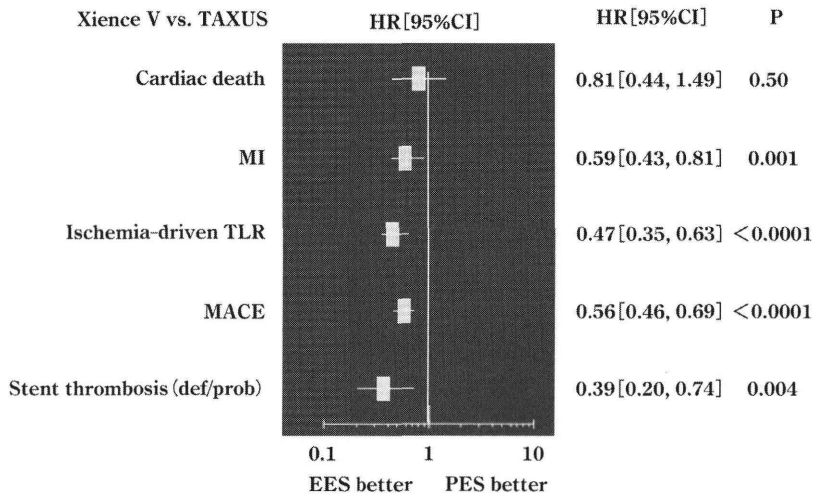


図11 SPIRIT/COMPARE pooled patient level analysis (SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV, COMPARE (N=6,789)): Covariate adjusted 1-year outcomes

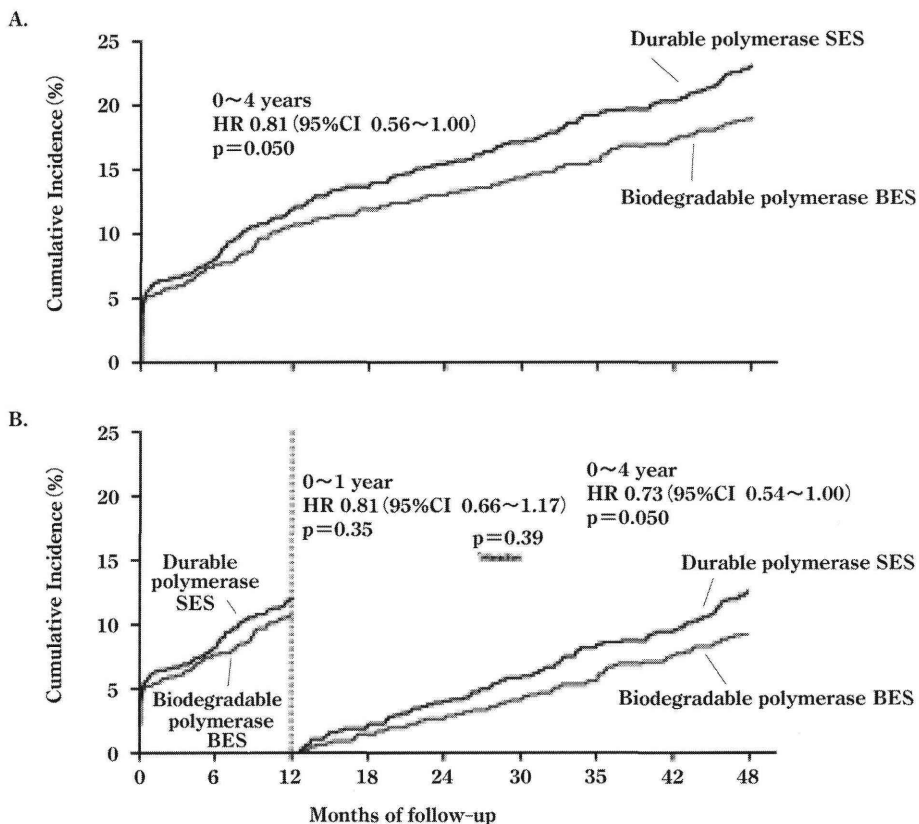
Baseline variables: age, female, diabetes mellitus, smoking in past year, hypertension, hyperlipidemia, prior MI, prior PCI, prior, CABG, presentation=ACS, # treated lesions, RVD, MLD, lesion length, left main, SVG, total occlusion, thrombus, mod/sev calcification

に比べて Late TLR の発生リスクが有意に低かったと報告されている²⁰⁾。

新しい世代の DES の評価

VLST や遅発性再狭窄といった第一世代 DES の問題点を解決すべく、第二世代、第三世代の DES が開発され、現在の臨床現場では、これらの新しい DES が広く使用されている。Everolimus 溶出性ステント (EES) は永久に生体に残るポリマー (Durable polymer) ではあるが、より生体適合性や

抗血栓性の強い Fluorinated co-polymer を用いた DES で、現在、臨床現場で最も広く使用されている。SPIRIT-4 試験や COMPARE 試験など EES と PES を比較する RCT がいくつか施行され、PES が EES に比較し 1 年後の心筋梗塞、ステント血栓症、TLR などを 40~60%抑制することが示された(図 11)^{21,22)}。しかしながら VLST や遅発性再狭窄といった 1 年以降のイベント発生率が PES に比べ EES で有意に低いかどうかについては現在のところ明確ではない。一方、EES と SES を比較する RCT の



	Number at risk									
Durable polymerase SES	850	775	738	718	702	676	656	639	614	
Biodegradable polymerase BES	857	781	749	733	723	710	697	677	659	

図12 LEADERS Trial: Four-year Cardiac death MI clinically-driven TVR

メタ解析結果では1年後の標的血管再血行再建 (Target-vessel revascularization: TVR), 心筋梗塞, ステント血栓症などのエンドポイントについて EES と SES の間に差を認めていない²³⁾。日本において施行された EES と SES を比較する最大規模の RCT である RESET 試験においても, 1年後の TLR は EES 群と SES 群で有意の差を認めなかった (4.3% versus 5.0%, p=0.34)²⁴⁾。EES と SES の間で1年以降の遅発性有害事象の発生頻度に差があるかどうかについては現在のところ十分なデータはなく, RCT の長期追跡の結果が待たれるところである。

Biolimus 溶出性ステント (BES) は生体吸収性ポリマー (Bioabsorbable polymer) を用いた DES で, ステント留置後 6~9 ヶ月でポリマーは完全に生体吸収されて後には BMS だけが残るというコンセプトで開発された。LEADERS 試験において BES と

SES が比較され, 1年の時点ではプライマリーエンドポイントである心臓死/心筋梗塞/臨床的 TVR の複合エンドポイントの発生率に差を認めなかったが, 4年累積イベント発生率あるいは1年から4年までのプライマリーエンドポイントイベント発生率は SES 群に比し BES 群で低い傾向であった (図12)²⁵⁾。また1年以降のステント血栓症 (VLST) のリスクは SES 群に比し BES 群で有意に低かった (RR 0.20 95%CI: 0.06~0.67, p=0.004)。

Resolute™ Zotarolimus 溶出性ステント (ZES) は Durable polymer ではあるが, より生体適合性の高いポリマーを用いた新しい世代の DES である。新しい世代の DES 同士の比較として, Resolute™ ZES と EES を比較した RCT である RESOLUTE All Comers Trial の2年追跡結果が報告されているが, TLR などのイベント発生率には差を認めず臨床的には同等と考えられる成績であった²⁶⁾。

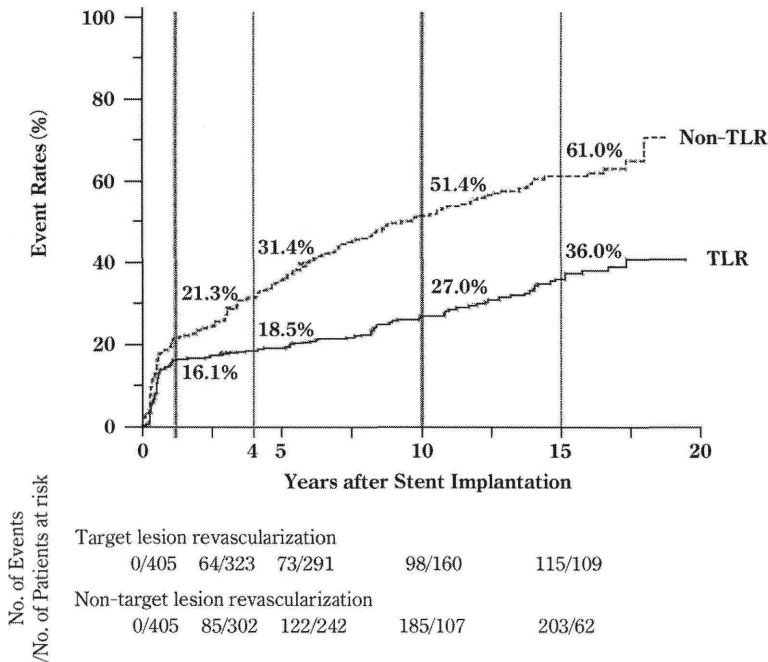


図13 Kokura experience: Very long-term (15~20 years) outcome after Palmaz-Schatz stent implantation

生体吸収性ポリマーを用いた DES と Durable polymer を用いた新しい世代の DES との比較試験としては BES と EES を比較した RCT である、COMPARE-2 試験や日本の NEXT 試験が進行中である。その結果が待たれるところである。また薬剤徐放のためにポリマーを用いない Polymer-free DES の開発も進んでいる。マイクロポーアを有するステントプラットフォームを用いて Sirolimus と Probucol の 2 種類の薬剤を放出する Polymer-free dual DES は、ISAR-TEST 2 や ISAR-TEST 5 などの RCT で 1 年の TLR について SES や Resolute™ ZES と同等であり、1 年から 2 年の TLR は SES 群に比し Polymer-free dual DES 群で有意に低い (3.6% versus 0.9%, $p=0.009$) とする期待の持てる成績が報告されている^{27,28)}。

今後の DES 開発の方向性

上述のように金属プラットフォームをベースとする DES 開発の方向性としては、より生体適合性の高いポリマーを用いた DES、生体吸収性ポリマーを用いた DES、Polymer-free DES の 3 方向に向かっている。現在広く行われている RCT の長期成績の評価によって、いずれかの方向性がより優れているのか、あるいは長期臨床成績に大差がない

のかが明らかにされると考えられる。

生体吸収性ポリマーを用いた DES、Polymer-free DES などは基本的に薬剤放出後には BMS になるというコンセプトで開発されている。しかしながら BMS の場合にも長期的に見るとステントに起因する遅発性有害事象発生が稀ではないことが報告されている。小倉記念病院における初期の Palmaz-Schatz stent の 15~20 年の追跡では、BMS 留置後 1 年から 4~5 年までの間には新たな Late TLR が発生することは稀であるが、4~5 年以降 15~20 年までの間に新たな Late TLR が年率 1.6% の頻度で減衰傾向を見せることなく発生していることが示されている (図13)²⁹⁾。また VLST も年率 0.1% 程度の頻度で出現した。これらの背景には金属が永久に存在することに対する免疫反応、炎症反応としての新規動脈硬化形成の関与があることが示唆されている³⁰⁾。

最終的に金属が血管壁に残らない完全生体吸収性ステントの開発および初期臨床試験が進行しており、完全生体吸収性ステントがステントの遅発性有害事象を克服することができるかに期待が集まっている。

文 献

- 1) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
- 2) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
- 3) Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al: Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-9.
- 4) Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al: Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-48.
- 5) Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al: Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1134-40.
- 6) Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, et al: Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation* 2007; 116: 2391-8.
- 7) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al: 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: 584-91.
- 8) Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, et al: Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART). *Circulation* 2010; 122: 52-61.
- 9) Kon H, Sakai H, Otsubo M, et al: Contrast staining outside the sirolimus-eluting stent leading to coronary aneurysm formation: a case of very late stent thrombosis associated with hypersensitivity reaction. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: e1-3.
- 10) Imai M, Kadota K, Goto T, et al: Incidence, risk factors, and clinical sequelae of angiographic peri-stent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2011; 123: 2382-91.
- 11) Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al: Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701-5.
- 12) Nakazawa G, Vorpahl M, Finn AV, et al: One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 625-8.
- 13) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
- 14) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al: Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; 119: 987-95.
- 15) Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al: Short-Versus Long-term Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Randomized Multicentre Trial. *Circulation* 2012 Mar 21. [Epub ahead of print]
- 16) Tada T, Natsuaki M, Morimoto T, et al: Duration of dual antiplatelet therapy and long-term clinical outcome after coronary drug-eluting stent implantation: landmark analyses from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; in press.
- 17) Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, et al: Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 561-6.
- 18) Kimura T, Abe K, Shizuta S, et al: Long-Term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circulation* 2002; 105: 2986-91.
- 19) Nakagawa Y, Kimura T, Morimoto T, et al: Incidence and risk factors of late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation (3-year follow-up of the j-Cypher Registry). *Am J Cardiol* 2010; 106: 329-36.
- 20) Natsuaki M, Nakagawa Y, Morimoto T, et al: Impact of Statin Therapy on Late Target Lesion Revascularization After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: an observation from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2. *Am J Cardiol* 2012; in press.
- 21) Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al: Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomized trial. *Lancet* 2010; 375: 201-9.
- 22) Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al: Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1663-74.
- 23) de Waha A, Dibra A, Byrne RA, et al: Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 371-7.
- 24) Kimura T: 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). Oral presentation at European Society of Cardiology 2011, Hot Line session.

- 25) Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, et al: Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 1940-8.
- 26) Silber S, Windecker S, Vranckx P, et al: Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet* 2011; 377: 1241-7.
- 27) Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K, et al: 2-Year clinical and Angiographic Outcomes From a Randomized Trial of Polymer-Free Dual Drug-Eluting Stents Versus Polymer-Based Cypher and Endeavor, Drug-Eluting Stents
J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2536-43.
- 28) Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, et al: Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation* 2011; 124: 624-32.
- 29) Yamaji K, Kimura T, Morimoto T, et al: Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 468-75.
- 30) Yamaji K, Inoue K, Nakahashi T, et al: Bare-metal stent thrombosis and in-stent neoatherosclerosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 47-54.