

## Sirolimus-eluting stent 使用による long stent の臨床成績： Bare metal stent との比較

宇都宮 誠, 原 久男, 中村 正人

**【背景】**sirolimus-eluting stents(SES)を用いた冠動脈形成術はステント再狭窄を減少させることができた。しかし慢性病変等に対してもステントが留置されてきているが、その臨床成績は明らかではない。**【目的】**冠動脈形成術における long stent(ステント長 $\geq 50$  mm)留置の臨床成績を検討すること。**【対象および方法】**Long stent 植込み術を行った連続 116 病変(SES 群 88 病変, bare metal stent(BMS)群 28 病変)について検討し、SES, BMS の初期成績および長期成績を比較検討を行った。**【結果】**8 カ月の経過観察で死亡 3 例(非心臓死 2 例、心臓死 1 例), QMI を認めず、再血行再建率(TLR)は BMS 群に比べ SES 群で有意に少なかった(46% vs 19%; P=0.008)。ステント断裂(stent fracture)は SES 群のうち 8 例(13%)に認められたが、再狭窄がみられたのは 1 例のみであった。またステント血栓症は両群ともにみられなかった。再狭窄を生じた群と生じなかつた群とで比較すると、再狭窄を生じた群では有意に糖尿病患者が多かった(83% vs 43%; P=0.03)。**【結語】**SES 使用による long stent の臨床成績は短期・8 カ月後とも BMS 時代に比べ十分に許容できるものであった。

KEY WORDS: long stent, sirolimus-eluting stents, bare metal stent, restenosis

Utsunomiya M, Hara H, Nakamura M: Clinical result of ultra long stenting for sirolimus-eluting stents comparison of bare metal stent. J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 90-95

### I. はじめに

び慢性病変に対する経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)においては、その成功率、合併症はもちろんのこと、特に遠隔期に高率に発生する再狭窄が問題である。bare metal stent(BMS)時代には、び慢性病変(通常病変長 20 mm 以上)に対する治療成績は芳しくなく、高い再狭窄率が報告されている。また、長いステント長もステント血栓症および再狭窄の予測規定因子であり、冠動脈び慢性狭窄に対してスポットステンティングが推奨されていた<sup>1)</sup>。一方、シロリムス溶出性ステント(sirolimus-eluting stents; SES)を留置する場合には、留置後の再狭窄と病変の不完全被覆が関係するとする報告<sup>2)</sup>を受けて、病変の完全被覆を目的としてステント長/病変長比は BMS 時代より大きい傾向にある。そのため、び慢性病変では非常に長い SES が使用される結果となった。これによりステント血栓症、再狭窄などが増加する可能性が懸念される。

しかし、その安全性および有用性を検討した報告は少ない。本研究の目的は、び慢性病変に対して長い SES を留置した場合における初期および慢性期成績を BMS と比較し、その安全性と有用性を明らかにすることである。

### II. 方法と対象

#### 1. 対 象

1つの病変に対し留置した合計ステント長が 50 mm 以上となったものを long stent と定義した。1997 年 10 月から 2006 年 2 月にステント長 50 mm 以上のステントを留置した連続 106 症例、116 病変を対象とした。慢性期(6~8 カ月)まで経過観察可能であったのは 99 症例(93%)、再造影を施行したのは 82 症例(77%)、90 病変であった。

- ① BMS 群：SES 使用以前の 1997 年 10 月から 2004 年 8 月までの BMS を用いた 28 症例、28 病変を BMS 群とした。
- ② SES 群：2004 年 8 月から 2006 年 2 月までは SES 留置が行われており、それら 78 症例、88 病変を SES 群とした。

#### 2. 方 法

対象症例において患者背景、病変背景、手技および慢性期のステント血栓症発生率、再狭窄の有無、心血管事故発生の有無を調査した。主要心血管事故の定義は、心臓死、心筋梗塞、標的病変血行再建術(target lesion revascularization; TLR)とした。定量的冠動脈造影により PCI 前後の対照血管径(RD)、最小血管径(MLD)、狭窄率(% DS)および病変長(lesion length)を測定し、慢性期にも同部位に対して計測を行った。再狭窄の定義は、ステント留置部位から前後 5 mm 以内において定量的冠動脈造影にて 50% 以上の狭窄を認める場合とした。また、ステント断裂は、治療後の透視所見に比べ、慢性期の透視所見においてステントストラットの連続性が保たれていないものと定義した。

SES 群, BMS 群とともに, ステントを留置する際には全例血管内超音波法(intravascular ultrasound; IVUS)を併用した。SES 留置時においては、ステントが病変を完全被覆するように留置した。ステント留置後にも IVUS を使用し、ステントが血管壁に密着していることを確認した。

ステント留置前後の抗血小板薬の投与方法は、待機的 PCI では少なくとも 2 週間前からパナルジン 200 mg, アスピリン 100 mg を内服させ、緊急 PCI では、術前にチクロピジン 200 mg, アスピリン 200 mg を内服させた。チクロピジン副作用出現時にはシロスタゾール 200 mg もしくはクロピドグレル 75 mg に変更した。チクロピジンの投与期間は SES 留置では最低 3 カ月, BMS では最低 4 週間とし、原則的にアスピリンは継続投与した。

定量的冠動脈造影は CMS Medis medical imaging systems を用いて各パラメーター(lesion length, RD, MLD, %DS)を測定した。術前術後ともに同一症例は同一方向からの撮影で測定を行った。

### 3. 統計

統計的解析には StatViewJ5.0 を用いた。連続変数は平均±標準偏差で示し比較には対応のない Student の t 検定を用いた。非連続変数の出現頻度の比較は  $\chi^2$  独立性の検定で行った。いずれの場合も  $p < 0.05$  を有意差の判定とした。

## III. 結 果

### 1. 患者背景

年齢、性別、冠危険因子、既往歴において両群間に有意差はみられなかった(Table 1)。また術前の心機能に有意差はなかった。

### 2. 病変背景

標的血管では両群間に有意差はみられなかった。Type B2/C 病変は BMS 群で 100%, SES 群で 90% と両群に差はみられなかつたが、慢性完全閉塞病変は BMS 群 61%, SES 群 32% と BMS 群で有意に多かつた(Table 1)。

### 3. 手技背景

ステント留置前に cutting balloon, rotational atherectomy, directional coronary atherectomy(DCA)などを併用した割合は両群間で有意差はなかつた。ステント使用個数は SES 群 2.8 個, BMS 群 2.5 個と SES 群で有意に多く、平均ステント長も SES 群 70 mm, BMS 群 62 mm と SES 群で有意に長かつた。後拡張におけるバルーンサイズは両群ともに平均 3.3 mm で差はなかつたが、最大拡張圧は SES 群 20 atm, BMS 群 15 atm と SES 群で有意に高かつた(Table 1)。

### 4. ステント長

ステント長の分布では BMS 群, SES 群ともに 50~60 mm のものがもっとも多く、SES 群では 90 mm を超える病変もみられた。再狭窄の割合は 50 mm 以上ではステント長との相関はみられなかつた(図 1)。

### 5. 定量的冠動脈造影

治療前の対照血管径は両群間に有意な差はみられなかつたが、慢性完全閉塞病変の割合が高かつたこともあり治療前の最小血管径は BMS 群 0.36 mm, SES 群 0.65 mm と BMS 群で有意に小さかつた。逆に治療後の最小血管径、狭窄率は BMS 群で大きく、acute gain は BMS 群 2.4 mm, SES 群 1.7 mm と BMS 群で有意に大きかつた。それに対し慢性期の定量的冠動脈造影では、最小血管径、狭窄率とともに SES 群で大きく、late loss は SES 群 0.54 mm, BMS 群 1.4 mm と SES 群で有意に小さかつた(Table 2)。また SES 群において late loss が 0 mm 以下となる症例を 4 例に認めたが、何れも 0.1 mm 以下であり、造影所見上も明らかに瘤化した病変はみられなかつた。

### 6. 初期および慢性期成績

BMS 群、SES 群ともに全例で初期成功が得られた。初期成績として BMS 群で 1 例、SES 群で 3 例の非 Q 波梗塞がみられたが、死亡、Q 波梗塞、再血行再建はみられなかつた。慢性期成績では、心筋梗塞の発症は両群ともにみられなかつた。死亡は SES 群で 3 例に認められたが、両群間に有意差はなかつた。慢性期死亡に至つた 3 症例は 2 例が低左心機能、1 例が透析患者における心不全死であった。何れも他の検査所見からステント血栓症は否定的であった。再血行再建率は BMS 群で 46%, SES 群で 19% と SES 群で有意に少なかつた( $p < 0.008$ ) (Table 3)。

### 7. 再狭窄の形態

再狭窄の形態は、SES 群 11 例のうち、全例がステント内の focal type であったのに対し、BMS 群では、focal type は 13 例中 8 例と少なく、また 1 例は完全閉塞となつた(Table 4)。

### 8. ステント断裂

ステント断裂は SES 群において 8 例(13%)に認められた。ステント断裂を起こした部位が再狭窄となつた病変は 1 例のみであった(Table 4)。

### 9. 再狭窄例、非再狭窄例の比較

SES 群における再狭窄例、非再狭窄例を比較すると、患者背景において再狭窄群では糖尿病患者の割合が有意に高かつた。しかしそれ以外の患者背景、病変背景、手技背景、PCI 前後および慢性期の定量的冠動脈造影による各種パラメーターに有意な差はみられなかつた(Table 5)。

## IV. 考 察

BMS 時代における PCI では、冠動脈び慢性病変に対する治療成績は決して良好なものとはいはず、高い再狭窄率が報告されてきた。び慢性病変に対する治療戦略でもっとも一般的であったのが、Colombo らが提唱していた spot stenting という方法である。IVUS を使用し狭窄の強い部位に短いステントを留置する方法で、病変を完全被覆するよりも再狭窄および心血管事故が少ないと報告した<sup>1)</sup>。しかし POBA と BMS 治療で比較した前向き無作為臨床試験

Table 1 Patient and procedural characteristics

	BMS	SES	p-value
Patient (n=106)	28	78	
Age	64±11	69±10	0.36
>70 year	11 (39)	34 (43)	0.40
Men	22 (79)	71 (91)	0.21
Hypertension	23 (82)	55 (70)	0.41
Diabetes mellitus	12 (43)	44 (56)	0.29
Hyperlipidemia	17 (61)	46 (59)	0.93
Smoking	23 (82)	46 (59)	0.13
Prior MI	11 (39)	19 (24)	0.26
Post CABG	3 (11)	12 (15)	0.24
Hemodialysis	3 (11)	9 (11)	0.52
Left ventricular ejection fraction (%)	59.6±8.4	56.2±9.4	0.46
Lesion (n=116)	28	88	
Target vessel			
LAD	10 (36)	35 (40)	
LCX	2 (7)	10 (11)	
RCA	16 (57)	40 (45)	ns
LMT	0	3 (3)	
AHA classification B2/C lesion	28 (100)	79 (90)	0.85
Tortuous (>45°)	3 (11)	4 (5)	0.30
Severe calcification	7 (7)	13 (15)	0.23
Chronic total occlusion	17 (61)	28 (32)	0.01
AMI	3 (11)	4 (6)	0.86
Device			
cutting balloon	1 (4)	4 (5)	
rotational atherectomy	4 (14)	11 (13)	ns
directional coronary atherectomy	0	3 (3)	
total number of stent	2.5±0.6	2.8±0.8	0.04
total stent length (mm)	62±11	70±19	0.02
final balloon pressure (atm)	15±3	20±3	<0.0001
final balloon size (mm)	3.3±0.3	3.3±0.3	0.62

( ), %; Values are mean±SD

BMS, bare metal stent; SES, sirolimus eluting stent; MI, myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass grafting; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; RCA, right coronary artery; LMT, left main trunk; AHA, American Heart Association; AMI, acute myocardial infarction

である ADVANCE 試験では、20~50 mm の病変長を有する症例に無作為に POBA 群と NIR ステント群に割り付けられたが、再狭窄は POBA 群 42%，NIR ステント群 27% とステント群で低率( $p=0.022$ )であったものの 9 カ月後の心血管事故は両群で 23% と差がなく、び慢性病変における BMS の有用性は示されなかった<sup>3)</sup>。一方、drug eluting stent (DES) 時代において、び慢性病変に対する治療は病変の完全被覆が推奨されている。SES である CYPHER ステントによる大規模臨床試験、SIRIUS 試験<sup>4)</sup>において CYPHER 群の再狭窄率は 8.9% であったが、その半分以上である 5.7% がステント端で生じていたことを反映したものと考えられる。IVUS を用いた検討で CYPHER ステントの再狭窄には病変の不完全被覆が関連するとする報告

もある<sup>2)</sup>。これらの報告を受け、新しい治療戦略“*The longer, the better*”が浸透したことにより、DES 時代のステント長／病変長比は BMS 時代に比べ大きい傾向にある。その結果、特にび慢性病変に対する治療においては、極端に長いステントとなることがあり血栓性閉塞や再狭窄などステント長増大に伴う新たな問題の出現も危惧されている。

Kereiakes によるステントオーバーラップに関する報告では、337 例の SES のステントオーバーラップにおいて、平均ステント長 32 mm で 8 カ月後の再狭窄率 8.9%，late loss も 0.23 mm と小さく、心事故発生率 7.4% と低率であった<sup>5)</sup>。また Kim らによる、病変長 25 mm 以上のび慢性病変に対する DES の治療に関する検討では、平均ステント

Table 2 Quantitative coronary angiography analysis

	BMS(n=28)	SES(n=62)	p value
Pre			
Lesion length(mm)	38.6±19.5	37.6±20.9	0.82
RD(mm)	2.80±0.48	2.68±0.75	0.48
MLD(mm)	0.36±0.45	0.65±0.58	0.03
DS(%)	85.9±17.9	73.2±22.8	0.02
Post			
MLD(mm)	2.76±0.53	2.38±0.49	0.003
DS(%)	15.1±11.6	21.2±11.5	0.04
Follow up			
MLD(mm)	1.36±0.56	1.84±0.57	0.0009
DS(%)	51.9±18.6	35.5±17.4	0.0003
Acute gain	2.40±0.58	1.73±0.84	0.0006
Late loss	1.40±0.67	0.54±0.68	<0.0001
Loss index	0.59±0.28	0.25±0.96	0.02

Values are mean±SD

RD, reference diameter; MLD, minimal lumen diameter; DS, diameter stenosis

Table 3 In-hospital and follow up result

	BMS	SES	p value
In-hospital	28	78	
death	0	0	
QMI	0	0	
non-QMI	1	3	
TLR	0	0	
Follow up	28	71	
death	0	3	
QMI	0	0	
non-QMI	0	0	
TLR(%)	13(46)	12(19)	0.008
CABG	0	0	

QMI, Q wave myocardial infarction; Other abbreviations as in Table 1, 図 1.

Table 4 Type of restenosis and stent fracture

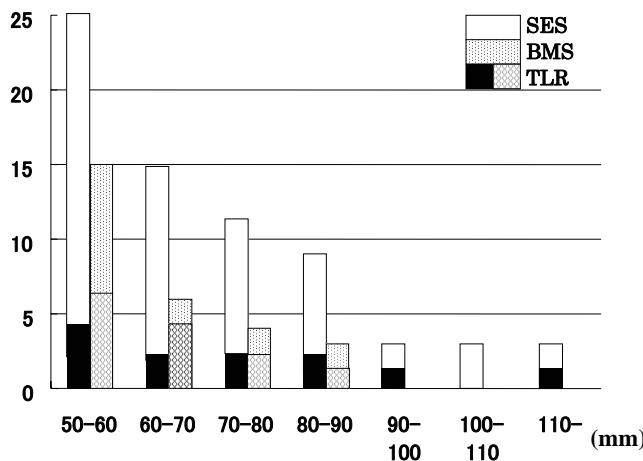
	BMS(n=28)	SES(n=62)
Stent restenosis	13(46)	11(19)
stent edge	5	0
stent gap	0	0
intra stent (overlap)	8 (3)	11 (4)
focal	8	11
multi focal	2	0
diffuse	2	0
total occlusion	1	0
Stent fracture	1(4)	8(13)
LAD	0	0
LCX	0	1
RCA	1	7

Abbreviations as in Table 1.

Table 5 Restenosis of SES

	TLR(+) n=12(%)	TLR(-) n=50(%)	p value
DM	10(83)	18(43)	0.03
HD	2(17)	4(10)	0.36
CTO	4(33)	16(32)	0.55
Total stent length(mm)	74±19	71±20	0.85
Pre			
RD(mm)	2.35±0.57	2.74±0.77	0.76
MLD(mm)	0.70±0.52	0.64±0.59	
Post			
MLD(mm)	2.49±0.52	2.35±0.47	0.84
Acute gain	1.80±0.90	1.71±0.81	

Abbreviations as in Table 1.

図 1 Stent length  
TLR: target lesion revascularization

長が 40.6 mm で、6 カ月後の再造影で、再狭窄率 3.3%，late loss も 0.09 mm と低値であり、心事故発生率は 12% と低かった<sup>6)</sup>。今回のわれわれの検討では、late loss が 0.54 mm、TLR が 15% であり、先の研究に比べると late loss はやや大きく、心事故発生率はやや高率であった。これは糖尿病患者の割合が 56% と高率であったことが要因であると考えられる。実際、本検討において、再血行再建となつた患者の 83% が糖尿病患者であった。小数例の後ろ向き研究であるため、対象とする BMS 群に CTO 病変が多いなど患者背景に差があり一概に比較することはできないが、SES 使用による long stent は BMS と比べ再狭窄、TLR が少なく、また観察範囲内においてステント血栓症を含む主要心事故発生率も低かったことより、比較的安全かつ有用であることが示された。

SES 留置後の再狭窄形態は 10 mm 以下の限局性再狭窄 (focal restenosis) が多いことが知られている<sup>7)</sup>。また、ステント再狭窄はその部位によって、stent gap, stent edge,

intra-stent に分類されるが、今回の研究でみられた SES 群の再狭窄形態は全例が intra-stent の限局性再狭窄であった。

SES 留置後の再狭窄に対する治療成績に関する報告はその頻度が少ないこともあり多くはない。Lemos らは、SES 留置後の再狭窄に対する PCI 後、再々狭窄率は高く、再度 DES が使用された場合においても再々狭窄率は低くなかったことを報告した<sup>8)</sup>。また Cosgrave らは DES 留置後の再狭窄病変を、その再狭窄形態によって focal, non-focal に分類し再々狭窄について検討し、focal 群で有意に再々狭窄が少なかったと報告している<sup>9)</sup>。今回の検討における再狭窄形態は全例が限局性であったものの、前述の検討における focal 群における再々狭窄の割合も 17.8% であり、繰り返す PCI を要する患者も存在すると考えられる。

また、intra-stent 再狭窄の原因としては、ステント拡張不全、ステント断裂、stent mal-apposition などが挙げられる。

Aoki らの報告によれば SES 留置後のステント断裂の割合は 2.6%，うち再狭窄を伴う頻度は 37.5%，TLR が 50% であった<sup>10)</sup>。また、stent length の長いものや RCA に多かったと報告されている。今回の研究では、50 mm 以上と長いステント長に関する検討であるため、ステント断裂の割合は 8 例、13% と非常に高率なものであった。これは、前述の検討と異なり、透視画像のみで診断していることから、ステント断裂を完全断裂だけでなく部分断裂も含んでいることによると考えられる。ステント断裂を起こした症例のうち再狭窄、再血行再建となった症例は 1 例 (7.6%) であった。しかし、ステント断裂と長期予後やステント血栓症(stent thrombosis)などの関連は不明であり今後の検討が待たれる。

ステント血栓症に関しては、BMS と DES を比較した検討では、ステント血栓症に関してはその頻度に差がないとする報告もあるが、Bavry らは、治療より 1 年以上経過してから発症したステント血栓症(very late thrombosis)の頻度は BMS と比較し DES で有意に多かったと報告している<sup>11)</sup>。今回の研究ではステント血栓症はみられなかつたが、8 カ月以降のステント血栓症の発生頻度は不明であり、今後も注意して観察する必要があると考えられた。

本研究の限界としては、単一施設の後向き研究であり、対象を無作為に割り付けていないことが挙げられる。また小規模の研究であり、慢性期血管造影検査の施行率や患者背景などで差があるため結果の解釈には注意を要する。

## V. 結 語

Cypher 使用による long stent の臨床成績は、初期および慢性期において、BMS と同様に安全かつ有用な治療であると考えられた。

## 文 献

- 1) Colombo A, De Gregorio J, Moussa I, Kobayashi Y, Karvouni E, Di Mario C, Albiero R, Finci L, Moses J: Intra-vascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 1427–1433
- 2) Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, Hoye A, Degerstein M, Daemen J, McFadden E, Hofma S, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW: Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 2003; **108**: 257–260
- 3) Serruys PW, Foley DP, Suttorp MJ, Rensing BJ, Suryapranata H, Materne P, van den Bos A, Benit E, Anzuini A, Rutsch W, Legrand V, Dawkins K, Cobaugh M, Bressers M, Backx B, Wijns W, Colombo A: A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 393–399
- 4) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1315–1323
- 5) Kereiakes DJ, Wang H, Popma JJ, Kuntz RE, Donohoe DJ, Schofer J, Schampaert E, Meier B, Leon MB, Moses JW: Periprocedural and late consequences of overlapping Cypher sirolimus-eluting stents: pooled analysis of five clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 21–31
- 6) Kim YH, Park SW, Lee SW, Park DW, Yun SC, Lee CW, Hong MK, Kim HS, Ko JK, Park JH, Lee JH, Choi SW, Seong IW, Cho YH, Lee NH, Kim JH, Chun KJ, Park SJ: Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006; **114**: 2148–2153
- 7) Popma JJ, Leon MB, Moses JW, Holmes DR Jr, Cox N, Fitzpatrick M, Douglas J, Lambert C, Mooney M, Yakubov S, Kuntz RE: Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. *Circulation* 2004; **110**: 3773–3780
- 8) Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA, Hoye A, Ong AT, McFadden E, Sianos G, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW: Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation* 2004; **109**: 2500–2502
- 9) Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zocca GG, Airolidi F, Chieffo A, Sangiorgi GM, Montorfano M, Michev I, Carlino M, Bonizzoni E, Colombo A: Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2399–2404
- 10) Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K, Hoye A, Yamamoto H, Nakayama T, Onuma Y, Higashikuni Y, Otsuki S, Yagishita A, Yachi S, Nakajima H, Hara K: Incidence and

- clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; **69**: 380–386
- Bhatt DL: Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; **119**: 1056–1061
- 11) Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR,