

急性冠症候群に対するシロリムス溶出性ステントの長期成績

野本 和幹¹, 立花 栄三¹, 長尾 建², 平山 篤志³

【目的】緊急PCIでDES留置を行ったACS患者の長期成績を検討すること。【方法】対象は緊急PCIを施行したACS患者、連続168例(SES 85例, BMS 83例)とし、8カ月後、2年後の心血管イベントについて検討した。【結果】使用したステントサイズはSES群で有意に小さく、ステント長は有意に長かった。8カ月後のTLRはSES群で有意に少なく(6.3% vs 16.9%: P<0.05), MACEもSES群で有意に低率であった(7.1% vs 21.7%: P<0.01)。2年後のイベント発生率は、SES群でTLRが有意に少なく、MACEも低率であるという傾向が継続して認められた。ステント血栓症の発症率は両群で差を認めなかった。【結論】ACS患者に対する緊急PCIにおいてSESは心血管イベントを有意に減少させ、その効果が留置後2年間も継続して認められた。KEY WORDS: drug-eluting stent, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention

Nomoto K, Tachibana E, Nagao K, Hirayama A: Long-term outcomes after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndrome. J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 14-18

I. はじめに

急性冠症候群(acute coronary syndrome; ACS)の病態はプラークの破綻と、それに引き続いて生じる血栓形成による冠動脈の重閉塞または完全閉塞である。ACSにおけるPCI(percutaneous coronary intervention)の目的は、より早期に責任血管を再疎通させ心血管イベントを減少させることである。

薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent; DES)であるsirolimus-eluting stent(SES)は新生内膜の増殖を抑制し、再狭窄を減少させ再血行再建術を減少させることが示されている¹⁻⁵⁾。ACS患者に対してbare-metal stent(BMS)を用いたprimary stentの有効性は示されているが⁶⁻⁹⁾、DESは血栓形成が認められることが多いACS患者に対しての安全性・有効性は証明されていない。

我々は緊急PCIでSES留置を行ったACS患者の長期安全性・有効性を検討することを目的として本研究を行った。

II. 対象と方法

1. 対象

2004年12月～2006年2月に当院CCUに入院し、緊急PCIを施行したACS患者、連続168例(SES群85例, BMS群83例)を対象とし慢性期の心血管イベントについて後ろ向きに検討した。

2. 手技・薬物療法

CCU入院時に全例へパリン5000単位の静注とアスピリン200mg, チクロピジン200mg, シロスタゾール200mgの内服を行いprimary PCIを施行した。冠動脈造影は全例大腿動脈アプローチで施行した。ガイドワイヤー通過後、可能であればバルーン拡張前に血栓吸引療法を行った。PCIの際にSESを使用するか、BMSを使用するかは術者の判断にゆだねられた。

PCI後、シロスタゾール200mg/日を3日間、チクロピジン200mg/日をBMSでは1カ月、SESでは最低6カ月間、アスピリン100mg/日は無期限に内服させた。

3. 心血管イベント

臨床的評価は、PCI施行8カ月後、2年後にカルテにて行った。再狭窄の評価は、心筋シンチにて行い、虚血所見を認めたものに冠動脈造影(CAG)を施行した。多枝にステント留置を行い、心筋シンチで虚血の評価が不適と思われた症例はCAGにて再狭窄の評価を行った。胸痛を伴う75%以上の狭窄、心筋シンチにて虚血所見が認められたものに対して再PCIを行った。

4. 定義

不安定狭心症(UAP)は、Braunwald分類IB～IIIBとした¹⁰⁾。急性心筋梗塞(AMI)は、①連続する2誘導でのST上昇、②逸脱酵素の基準値2倍以上の上昇、③30分以上持続する胸痛のうち2項目を満たすものとした。手技成功は、標的部位にステントが留置でき、残存狭窄50%未満、最終造影でTIMI3を達成できたものとした。Major adverse cardiac events(MACE)は心臓死、心筋梗塞再発、target lesion revascularization(TLR)とした。ステント血栓症はAcademic Research Consortium(ARC)定

¹川口市立医療センター循環器科(〒333-0833川口市大字西新井宿180), ²駿河台日本大学病院循環器科, ³日本大学医学部内科学講座循環器内科部門(本論文の要旨は第22回日本冠疾患学会学術集会, 2008年12月・東京にて発表した)(2009.5.27受付, 2009.9.8受理)

表1 Baseline characteristics of patients

	SES (n=85)	BMS (n=83)	P values
Age (years)	64.4±1.2	65.2±1.2	0.64
Male sex (%)	68 (80.0)	70 (84.3)	0.46
Diabetes mellitus (%)	40 (47.0)	33 (39.8)	0.38
Hypertension (%)	64 (75.3)	59 (71.0)	0.50
Hyperlipidemia (%)	52 (61.2)	46 (55.4)	0.46
Current smoker (%)	43 (50.6)	49 (59.0)	0.34
AMI (%)	52 (61.2)	74 (89.2)	<0.01
UAP (%)	33 (38.8)	9 (10.8)	<0.01

SES, sirolimus-eluting stent; BMS, bare metal stent; AMI, acute myocardial infarction; UAP, unstable angina pectoris

表2 Angiographic characteristics of patients

	SES (n=85)	BMS (n=83)	P values
Infarct-related artery (%)			
LAD	54 (63.5)	23 (27.7)	<0.01
RCA	15 (17.6)	42 (50.6)	<0.01
LCx	11 (12.9)	13 (15.7)	0.61
Intermediate branch	5 (3.5)	8 (6.0)	0.70
LMT	2 (2.4)	0 (0)	0.16
Coronary artery disease (%)			
1 vessel	51 (60.0)	39 (46.9)	<0.05
2 vessels	27 (31.8)	33 (39.8)	0.21
3 vessels	7 (8.2)	11 (13.3)	0.22

LAD, left anterior descending; RCA, right coronary artery; LCx, left circumflex; LMT, left main coronary trunk

表3 Procedural characteristics

	SES (n=85)	BMS (n=83)	P values
Stent size (mm)	3.04±0.4	3.27±0.4	<0.01
Stent length (mm)	25.6±12.7	21.2±8.9	<0.01
Number of stents per patient	1.2	1.2	0.95
Reference diameter (mm)	3.20±0.48	3.35±0.09	0.77
Lesion length (mm)	23.67±15.9	21.61±18.7	0.44
Procedure success (%)	97.3	94.6	0.40
Peak creatine kinase (IU/ml)	2525±384	3414±356	0.09
Peak troponin T (ng/ml)	9.3±1.5	12.9±1.6	0.09
Ejection fraction (%)	56.7±1.9	56.9±1.6	0.93

義の definite stent thrombosis とした。

5. 統計

測定値は、割合または平均値±標準偏差で表示した。連続変数の比較には t 検定、名義変数の比較には Mann-Whitney U 検定を行った。PCI 施行後 2 年間の MACE 発生率を Kaplan-Meier 法で検討し、log-rank 検定を行った。MACE 発生の予測因子について Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。P 値 0.05 未満を統計学的有意とした。解析には PC ソフト Stat View 5.0 を使用した。

III. 結果

患者背景では、年齢、性別で両群に差はなく、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙の有無などの冠危険因子に差は認めなかった。しかし、BMS 群で AMI 症例が多く認められた (SES vs BMS: 61.2% vs 89.2%; P<0.01) (表 1)。

責任病変では BMS 群で右冠動脈が多く (17.6% vs 50.6%; P<0.01)、SES 群で前下行枝を多く認めた (63.5% vs 27.7%; P<0.01)。病変数では、SES 群で 1 枝病変が多く認められた (60.0% vs 46.9%; P<0.05)。2 枝、3 枝病変は両群で差を認めなかった (表 2)。

手技背景では、手技成功率は両群に差はなく、Cypher

ステントのデリバリー、留置には全例成功した。BMS 群で 1 例だけ石灰化・蛇行の強い RCA のためステント不通過となり、3 枝病変であったため冠動脈バイパス術を施行した。

対照血管径は両群で差がなく、病変長も差を認めなかった。しかし、使用したステントサイズは BMS 群で有意に大きく (3.04±0.4 mm vs 3.27±0.4 mm; P<0.01)、ステント長は SES 群で有意に長かった (25.6±12.7 mm vs 21.2±8.9 mm; P<0.01)。1 病変当たりのステント数は差を認めなかった。Peak CK、トロポニン T などの梗塞サイズは両群で差がなく、入院時の左室駆出率も差を認めなかった (表 3)。

8 カ月後のイベント発生率は、死亡率、心筋梗塞再発には差を認めないが、再 PCI は (6.3% vs 16.9%; P<0.05) と SES 群で有意に少なく、MACE も SES 群で有意に低率であった (7.1% vs 21.7%; P<0.01) (図 1)。2 年後のイベント発生率は、8 カ月後と同様に心臓死、再梗塞に差はなく、SES 群で再 PCI が有意に少なく (7.7% vs 19.4%; P<0.05)、MACE も低率であるという傾向が 2 年後も継続して認められた (11.0% vs 24.3%; P<0.05) (図 2)。

Kaplan-Meier 生存曲線では SES 群で有意にイベント発生率は少ないが (89.0% vs 75.7%; P<0.05)、TLR の時期を過ぎた 1 年以後は両群とも同様なカーブを示した (図 3)。

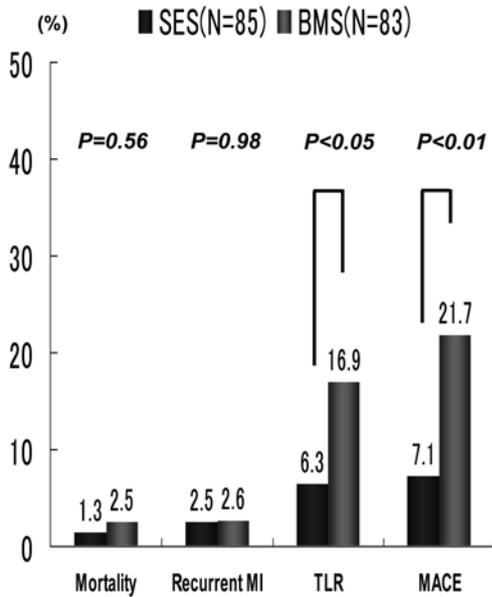


図1 Cardiac events at 8 month

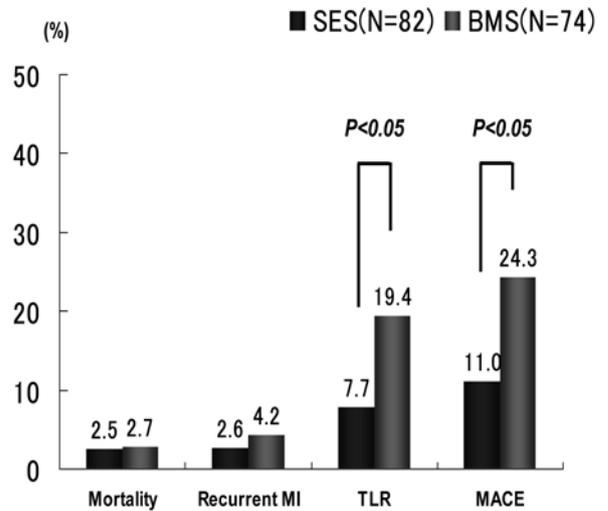


図2 Cardiac events at 2 year

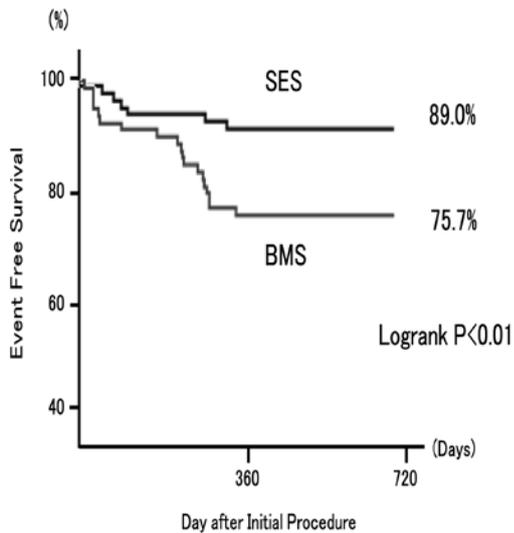


図3 MACE回避率曲線 (Kaplan-Meier survival curve)

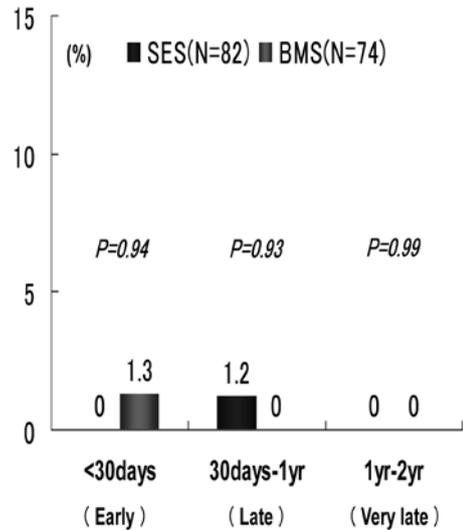


図4 ステンント血栓症発生率

ステント血栓症については、BMS群で留置後30日以内の early thrombosis を1例、SES群で30日から1年の late thrombosis を1例認め(1.2% vs 1.3%; P=0.98), very late thrombosis は両群とも認めなかった(図4)。本研究では、DESで懸念されている late, very late がSES群で増加するという傾向は認められなかった。

Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、65歳以上の高齢者(HR 5.22: 1.42-19.17, P<0.05), BMSの使用(HR 7.91: 2.40-26.08, P<0.01)がMACE発生の独立した予測因子であった(図5)。

IV. 考 察

本邦において2004年8月から薬剤溶出性ステントであるCypherステント(Johnson & Johnson)が保険承認となった。Cypherステントは免疫抑制剤 sirolimus を表面に塗布してあり、新生内膜の細胞増殖を抑制し再狭窄を予防する。Cypherステントの再狭窄率は、2.3~8.9%、TLRは4.1~6%と報告されている¹⁻⁴⁾。

いくつかの無作為試験やメタアナリシスにおいてAMIにおけるDESの有効性が示されている。TYPHOON

試験では1年後の target-vessel failure(TVF)は Cypher ステント 7.3%, BMS 14.3%と Cypher ステントで有意に低率で, 1年後のステント血栓症の発生にも差を認めず ST-elevation myocardial infarction(STEMI)に対する Cypher ステントの有効性が示されている¹¹⁾. 7つの無作為試験によるメタアナリシスでは, DESがBMSと比較してTLRを減少させ心血管イベントを減少させることが示されている¹²⁾. これらの試験ではDESの使用により再狭窄を抑制し, 再PCIを有意に減少させるが, 死亡や心筋梗塞といった hard endpoint についてはBMSと有意差を認めない. DES使用により生命予後の改善は認めないが安全性についてはBMSと同等と考えられる.

ステント再狭窄というのは良性的イベントではない. ステント再狭窄の多くはACSを生じるといわれており, Bossiらは不安定狭心症 53.7%, 心筋梗塞 3.5%¹³⁾, ChenらはACS 52.2%, STEMI 18.5%¹⁴⁾であると報告している. DES使用により再狭窄を減少させることは, これらのイベントを抑制する可能性がある. 緊急PCIにおいても待機と同様な安全性, 有効性が確認できれば積極的にDESを使用すべきと考える.

本研究では, ACS症例においてSESを使用してPCIを施行した例では, 8カ月後の再狭窄, 再PCIが減少していることが確認された. また8カ月以後もSESのイベントは増加することなく, 2年間継続して有効性が認められた.

Elective症例においてSIRIUS試験の5年後の成績でSESの長期有効性が示されており, SESはPCI後1年の心血管イベント発生率はBMSより有意に低率で, 2年から5年のイベント発生率は両群で同等であった¹⁵⁾. SESの有用性はPCI後1年以内のイベント抑制にあることが証明されている.

本研究ではACS症例においてPCI後8カ月の心血管イベント発生率がBMSと比較しSESで有意に低率で, それ以後のイベント発生率は両群で差を認めないという結果であった. ACS症例においても elective症例と同様に8カ月間のイベント抑制により, 長期のSESの有効性が期待できる.

本研究でステント血栓症を発症したのは, AMIにて右冠動脈(RCA)#3に2.5 mmのSESを留置した症例とAMIにて左回旋枝 #11に2.25 mmのBMSを留置した症例であった. 前者は入院中に大腸癌が発見され外科手術のため留置30日後にアスピリンとチクロピジンを中止し, ヘパリン持続点滴に変更し, 留置51日目にステント血栓症を発症し, 後者は30日目の確認造影にてステント閉塞をきたしていた. 抗血小板剤の中断はステント血栓症の原因と関連が強く, 本症例ではヘパリンを投与していたにもかかわらず発症した. その原因として中断期間が長かったこと, 悪性疾患による凝固能の亢進があった可能性などが考えられる.

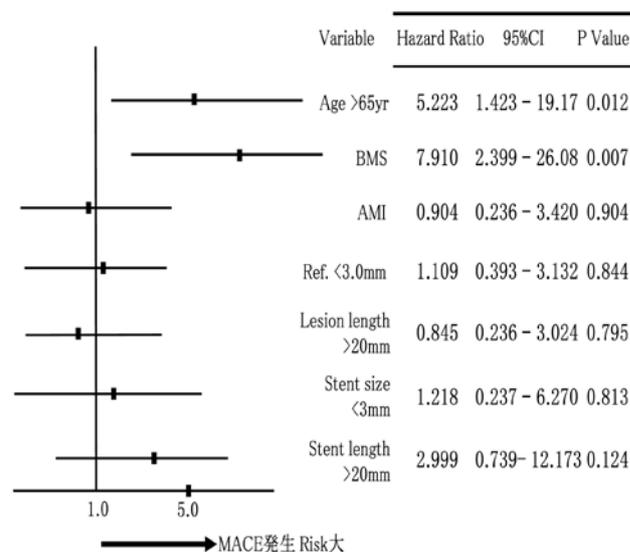


図5 Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析

本研究においてSTは, 8カ月の時点で両群とも1例のみで, その発生率はこれまでに報告されているものと同様の結果であった. DES特有と考えられている very late thrombosis は認められず, DESの安全性懸念が有効性を上回るとは考えられなかった.

病変背景ではBMS群でRCAが多く認められた. RCAは血管径が大きく, 屈曲が強い病変であることが多いためBMSが多く選択された可能性がある. Cypherステントのサイズは, 2.5 ~ 3.5 mmで, 3.5 mm以上の血管にはBMSを使用する必要があり, RCAはBMSが多く使用された可能性がある. 本研究においてRCAにBMSが多く用いられたことによる, 再狭窄率やTLRへの影響は認められなかった.

小血管病変, びまん性狭窄病変はステント再狭窄の規定因子である. 本試験においてCypherステントは, BMSと比較して小径で長いステントを使用しているにもかかわらず, TLRは低率である. Cypherステントの留置方法として, 血管径にあわせて病変をfull coverする方法が推奨されている¹⁶⁾. 本研究の結果から, 緊急PCIにおいても同様な方法でCypherステントを留置することで再狭窄を予防できることが期待できる.

ACSに対してDESを留置するうえで最大の問題点は, ステント血栓症である. 本研究では両群で差を認めなかったが, DES留置によりステント血栓症が増加するかどうかは, いまだ不明でありさらに大規模な試験での検討が必要と考えられる. 今後, 次世代DESの開発によってプラットフォームの変更, 薬剤やポリマーの改良により, ステント血栓症の減少を期待したい.

V. 本研究の限界

本研究は、後ろ向きで単施設による非無作為試験である。患者間、病変間に多少の偏りが生じ結果に影響した可能性は否定できない。症例数は186例程度でありステント血栓症、死亡、再梗塞などの頻度の低いイベントを評価するには統計学的な検出力不足である可能性がある。観察期間も2年程度であり長期の安全性を確認するにはさらに長い観察期間と大規模な多施設前向き試験が必要である。

VI. 結 論

緊急PCIを施行したACS患者において留置後2年でもSESはBMSと比較し再PCIを減少させることにより心血管イベントを有意に減少させる効果が継続して認められた。SESの安全性はステント血栓症を増加させることなくBMSと同等である。

文 献

- 1) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar R, Falotico R: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1773-1780
- 2) 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, for the SIRIUS Investigators: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1315-1323
- 3) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G: Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; **362**: 1093-1099
- 4) Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ: The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1110-1115
- 5) Nakazawa G, Tanabe K, Aoki J, Onuma Y, Yamamoto H, Higashikuni Y, Nakajima H, Hara K: Clinical and angiographic outcomes of sirolimus-eluting stent implantation in Japanese patients in daily practice. *Circ J* 2006; **70**: 1367-1371
- 6) Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos L, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC: Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1949-1956
- 7) Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ: Controlled Abximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complication (CADILLAC) investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; **346**: 957-966
- 8) Fragmin and FASE Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators: Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary disease. *Lancet* 1999; **354**: 708-715
- 9) Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ: Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators, Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Randomized Intervention Trial unstable Angina. Lancet* 2002; **360**: 743-751
- 10) Braunwald E: Classification of unstable angina. *Circulation* 1989; **80**: 410-414
- 11) Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll HP, Snead DB, Bode C, for the TYPHOON investigators: Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1093-1104
- 12) Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G: Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007; **153**: 749-754
- 13) Bossi I, Klersy C, Black AJ, Cortina R, Choussat R, Cassagneau B, Jordan C, Laborde JC, Laurent JP, Bernies M, Fajadet J, Marco J: In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1569-1576
- 14) Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL: Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; **151**: 1260-1264
- 15) Weisz G, Leon MB, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS, Cohen SA, Wang H, Cutlip DE, Moses JW: Five-year follow up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 1488-1497
- 16) Popma JJ, Leon MB, Moses JW, Holmes DR, Cox N, Fitzpatrick M, Douglas J, Lambert C, Mooney M, Yakubov S, Kuntz RE, for the SIRIUS Investigators: Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. *Circulation* 2004; **110**: 3773-3780