

すべてのインターベンショナリストが知っておくべき EBMに基づいた薬剤溶出性ステントの臨床成績

Synthesizing the Evidence-Based Medicine DES Clinical Data: What Every Practicing Interventionalist Should Know!

Martin B. Leon

The Cardiovascular Research Foundation/
Columbia University Medical Center, New York, USA

抄訳：井上 直人 京都第二赤十字病院 循環器科

はじめに

薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) の臨床試験は、医学の歴史において比べるべきものがないほど多くのEBM (evidence-based medicine: 根拠に基づいた医療) を提供している。Table 1 にガイドラインにおけるエビデンスのレベルと推奨に関するクラス分類を示す。

今回はDESの臨床成績を語るうえで不可欠な下記の点について述べたいと思う。

安全性について

1. 死亡およびMIの頻度

CYPHER[®] (Cordis社) ステントの4つの無作為試験を集めたメタ解析において、ステント留置後3年までの死亡およびMI (myocardial infarction: 心筋梗塞) 回避率はベアメタルステントと差がない。また、TAXUS[®] (Boston Scientific社) ステントの3年までの成績も同様である。しかし、multipleステント留置例でのTAXUS II, IV, V, VI試験における留置30日後のMACE (major adverse cardiac event: 主要心事故) では、非Q波MI, MACEはそれぞれ対ベアメタルステントで7.2%対3.0% ($p = 0.015$), 8.3%対4.2% ($p = 0.027$) で有意にTAXUS[®] ステントで高かった。しかし、長期でみてもmultipleステント留置初期にはMI回避率はTAXUS[®] ステント留置群で低かったが、3年後にはその差は消失した。その理由の1つは側枝に対する成績で説明できる。すなわち、TAXUS V試験では70%を超えて側枝が狭くなる例はベアメタルステントに比しTAXUS[®] で有意に多かった ($p = 0.033$)。しかし、CYPHER[®] ステントのメタ解析におけるmultipleステント留置のサブ解析においては、そのような傾向は認められず、TAXUS[®] のmultipleステント留置例と異なる結果であった。

2. ステント血栓症 (特に遠隔期血栓症)

特に問題になっているのが遠隔期血栓症である。2004年のLancetに抗血小板剤中止後の4例 (CYPHER[®] 2例, TAXUS[®] 2例) の遠隔期血栓症が報告された¹⁾。これら

は、いずれもステント留置300日前後に発生したものであり、通常は小外科手術のために抗血小板剤を中止されたことに伴う。TAXUS II, IV, V, VI試験におけるステント留置後3年までのステント血栓症の成績では6カ月~2年でのステント血栓症発生率は、TAXUS[®] ステントで0.7%であるのに対し、ベアメタルステントでは0%であった。またCYPHER[®] ステントのメタ解析においても、1~3年後でCYPHER[®] ステントの0.4%に発生したのに対し、ベアメタルステントでは0%であった。しかし、これらはいずれも有意なものではなかった。ステント血栓症回避率で見ると、CYPHER[®] ステント, TAXUS[®] ステントともに留置18カ月以後に低下し、いずれもベアメタルステントとの差は0.5%となったことは興味深い。Antonio ColomboとEberhard Grubeのデータ²⁾では、1.3%の症例にステント血栓症が発生しており、その理由としては抗血小板剤の中止が最も重要であるが、複雑病変になるほどその発生は多かった。

以上、安全性についてまとめると、5,000例以上の無作為試験で、DESとベアメタルステントの間に死亡, MI, ステント血栓症の発生率においては差を認めない。しかし、遠隔期血栓症とTAXUS[®] ステントにおいて認められる非Q波MIには注意が必要である。1年以上継続が必要な抗血小板治療が問題として残り、抗血小板治療に関する決定的な推奨にはさらなるデータの蓄積が必要である。

有効性について

1. 病変性状と患者背景について

1 新規病変 - 糖尿病, 小血管病変, びまん性病変について

CYPHER[®] ステントの4つの無作為試験では、proximal edge (近位部), in-stent (ステント内), distal edge (遠位部), in-lesion (病変内) いずれもベアメタルステントと比較して遠隔期内径損失 (late loss), 再狭窄率は有意に小であった。したがってTLR (target lesion revascularization: 標的病変部再血管再建) を含むMACEの発生率で見ると有意にCYPHER[®] ステントで小であるが、一方、死亡, Q波MIなどの重篤な心事故では差がなかつ

た。また、病変や患者背景別のサブ解析においても、CYPHER®ステントはTLRにおいて70～80%の優位性を認めた。このことはTAXUS®ステントでも同じことがいえるのであって、ほとんどのサブグループにおいても有意にTAXUS®ステントが優れている。その中で糖尿病に関して、TAXUS II, IV, V, VI試験のメタ解析をみとみると非糖尿病患者、経口糖尿病薬服用患者、インスリン使用患者のいずれにおいても有意に再狭窄を抑制していた。またmultipleステント留置例においても遠隔期内径損失は有意にTAXUS®ステントで少なく、in-segment(対象病変部内)の再狭窄抑制率はsingleステント59%、multipleステント61%でほぼ同様の抑制率であった。次に、小血管に対する成績を示す。SIRIUS試験における2.25mmステントの遠隔期内径損失はin-segment 0.23mm, proximal 0.24mm, in-stent 0.35mm, distal 0.04mmであり、再狭窄率はin-stent 11.8%、in-segment 16.5%であった。したがって、新規病変(CYPHER®対象血管径2.25～4.0mm, length 30mm, TAXUS®対象血管径2.25～4.0mm, length 46mm)に対する適応は基本的にはクラスIの推奨である。

以上をまとめると、DESは造影上の再狭窄、TLR、TVR(target vessel revascularization: 標的血管再血行再建)の発生率を強力に低下させる。再狭窄率の重要な予測因子である糖尿病の影響を中和させる。びまん性病変、小血管に対しては、相対的には効果的である。しかし、絶対的な効果はいまだはっきりしない。

2) 分岐部病変

SIRIUS試験の分岐病変の検討では、側枝のステントの有無にかかわらず、全体の再狭窄率は25.7%であった。Main branchの再狭窄率は側枝ステント群6.0%、側枝ステントなし群6.2%、side branchは側枝ステント群24.0%、側枝ステントなし群18.7%であり、側枝に対するDESの効果は明らかではない。しかし、クラッシュステントを行った後にkissing balloon technique(KBT)を行うことが重要であり、KBTを行えば側枝の再狭窄率、遠隔期内径損失は有意に少ない。以上をまとめると、DESをmain branchに留置し、側枝にはバルーンをまらずに行い、必要な場合のみ側枝にDES留置を行う戦略であればクラスIIaの推奨である。また、最初からT型ステント留置かクラッシュステントとfinal KBT,あるいはV型ステント留置であればクラスIIbの推奨しかない。

3) ステント内再狭窄(ISR)

ISAR-DESIRE試験はfocal or diffuseなISR(in-stent restenosis: ステント内再狭窄)に対して、PTCA(percutaneous transluminal coronary angioplasty: 経皮経管的冠動脈形成術), TAXUS®, CYPHER®を比較したものであるが、再狭窄率はCYPHER® 14%, TAXUS® 22%, PTCA 45%であった。RIBS II試験はスペインで実施されたが、PTCA対CYPHER®における再狭窄率、TVR, MACEはそれぞれ39%対11%, 30%対9%, 31%対11%であった。SISR試験は従来の冠動脈内放射線

Table 1 インターベンションの推奨とエビデンスのレベル

I IIa IIb III				
X	X	X	X	<ul style="list-style-type: none"> Intervention is useful and effective Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion Intervention is not useful/effective and may be harmful
X = Level of evidence		A Data from many large RCTs B Data from fewer, smaller RCTs or careful analyses of nonrandomized studies and/or observational registries C Expert consensus		

療法とsirolimus溶出性ステントを比較したものであるが、6カ月後のnet gainはsirolimus溶出性ステントで有意に大きく(1.00mm対0.68mm)、一次エンドポイントである9カ月後のTVR(target vessel failure: 標的血管事故)率も有意にsirolimus溶出性ステントにおいて改善されていた(12.4%対21.6%)。したがって、ベアメタルステントのISRに対する推奨はクラスIでエビデンスはBである。SECURE試験は治療抵抗性のISRに対する試験である。特に冠動脈内放射線療法が不成功に終わった症例でのTLRはsirolimus溶出性ステントを使用しても47.8%と非常に高い。冠動脈内放射線療法が不成功の症例における推奨はクラスIIbであり、エビデンスはBである。

4) 左主幹部(LMT)病変

Seung-Jung Parkらの韓国における試験³⁾では、LMT(left main trunk: 左主幹部)に対するsirolimus溶出性ステントの再狭窄率は7.9%であり、特に入口部、中部においては0%であり、分岐部においては11.6%であった。6カ月後のTLRはベアメタルステント19.8%、sirolimus溶出性ステント3.7%で有意にsirolimus溶出性ステントが優れていた。また、1年後のMACE回避生存率はベアメタルステント81.4%、sirolimus溶出性ステント96.2%であった。しかし、Scrippsの成績は少し異なっている。Scrippsではもともとの狭窄はLAD(left anterior descending artery: 左前下行枝)入口部54%、LMT 39%、LCX(left circumflex artery: 左回旋枝)入口部9%であった。全体の再狭窄は50症例のうち21症例(44%)に生じた。LMTそのものが19%、LAD入口部9.5%、LCX入口部48%、LADとLCXの両方に生じたものが24%であった。つまり再狭窄の部位はもともとの狭窄があった場所と異なり、LCXの入口部に最も多く生じた。最終的には9カ月後のTLRは38%であった。また、ミラノのデータではLMTに対してのDESの成績 遠位分岐部73%、CYPHER®使用51%、TAXUS®使用48%、クラッシュステント39%、V型ステント19%、side branchの治療73%、final KBT 70%)は死亡2.8%、TLR 15.8%、TVR 19.6%、MACE 29.9%、再狭窄17.9%であり、必ずしも完全に満足できるものではなかった。非保護LMT病変はいまだ論議のあるところであり、研究対象であるか外科的なオプションがな

い場合に限られるべきである。したがって、推奨としてはクラスIIbでエビデンスはBとなる。LMT病変におけるCABG(coronary artery bypass grafting : 冠動脈バイパスグラフト術)とCYPHER®の無作為試験(COMBAT)が韓国のParkを中心として行われており、その結果が待たれる。

5) 多枝病変(MVD)

ARTS II試験はCYPHER®ステントのMVD(multivessel disease : 多枝病変)の成績をhistoricalなデータである、ARTS I試験と比較したものである。ARTS IIのデータでは1年後のMACCE(major adverse cardiac and cerebrovascular event : 主要心血管・脳血管事故)はARTS II 89.2% , ARTS I CABG 88.4% , ARTS I PCI(percutaneous coronary intervention : 経皮的冠動脈インターベンション) 73.5%でありARTS IのCABGに匹敵する成績であった。ミラノのMVDの成績⁴⁾は6カ月後において、TLR 14.3% , TVR 16.1% , MACE 22.3%であった。MVDにおいてあまり複雑病変がないものはクラスIIaの推奨でエビデンスBとなり、糖尿病があり複雑病変、びまん性病変を有するような場合にはクラスIIbの推奨でエビデンスBとなる。現在、MVDにおけるCABGとPCIを比較したSYNTAX試験、FREEDOM試験が行われておりその結果が待たれる。

6) 急性心筋梗塞(AMI)

RESEARCH試験におけるAMI(acute myocardial infarction : 急性心筋梗塞)症例の9カ月後の死亡、MI、TVRはベアメタルステント17.0% , sirolimus溶出性ステント9.4%であり有意な差を認めた。90日以内の早期の段階においてすでに差がある点に注目すべきである。また、30日後のSAT(subacute thrombosis : 亜急性血栓症)には差がなかった。STRATEGY試験においてはTVRはベアメタルステントであるBx VELOCITY® (Cordis社) 20% , CYPHER® 7%と有意にCYPHER®ステントが優れていた。しかし、STRATEGY試験におけるベアメタルステントのTVRは他のベアメタルステントを使用したAMIの試験、たとえばCADILLAC試験の9% , EMERALD試験の6%などに比して高いところが問題である。CADILLAC試験、EMERALD試験のベアメタルステントの成績は、STRATEGY試験のCYPHER®群と差がない。また他施設のAMI試験であるPREMIER試験においては、6カ月後の死亡率はベアメタルステント1.2% , DES 3.6%とDESのほうが有意に高かった。したがって、AMIに関してはPREMIER試験に示された安全性についての喚起の上に立てば推奨はクラスIIb、エビデンスはBとなる。現在、AMIにTAXUS®とIIb/IIIa

文献

- 1) McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. Lancet 364 (9444): 1519–1521, 2004
- 2) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 293 (17): 2126–2130, 2005
- 3) Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al: Sirolimus-eluting stent

Table 2 DESの推奨とエビデンスのレベル

A	-De novo lesions
B	-De novo 2.25, 4.0mm -ISR of BMS (vs. PTCA and brachyRx)
IIa	-Bifurcation (DES main branch, PTCA of side branch w/provisional DES)
B	-Multivessel disease (mostly non-complex) -Saphenous vein grafts -Chronic total occlusions
IIb	-Bifurcation - T stent, crush, or V stent -Unprotected left main
B	-Multivessel disease (complex, esp DM) -Acute myocardial infarction -ISR after failed brachyRx (if no surgical option!)
C	-ISR after failed DES

“We desperately need more data regarding the safety and efficacy of DES in unapproved and high risk indications before their use should be considered routine.”

受容体拮抗薬を使用したHORIZONS試験が進行中であり、その結果が待たれる。

7) 静脈グラフト(SVG)、慢性完全閉塞(CTO)

SVG(saphenous vein graft : 伏在静脈グラフト)およびCTO(chronic total occlusion : 慢性完全閉塞)に関しては、推奨IIa、エビデンスBであり、さらなるデータの集積が待たれる。

2. 効果の持続について(durability)

まず4つのCYPHER®試験におけるメタ解析では、3年後のTLR回避率はCYPHER® 93.6% , ベアメタルステント76.8%であり、late catch upの現象は認めていない。また、TAXUS II, IV, V, VI試験を統合したデータでは、3年後のTLR回避率はTAXUS® 90.6% , ベアメタルステント80.1%であり、その差は10.5%である。これは9カ月後の差である9.1%よりも増えており、catch upはなく慢性期になってもその差はむしろ開いている。

ガイドラインのサマリーをTable 2 に示す。

最後に

DESの普及率は今までになく驚異的に増加している。全世界で300万人以上の患者がDESによる治療を受け、450万以上のDESが留置された。冒頭にも述べたごとくDESの臨床試験は、医学の歴史において比べるべきものがないほど多くのEBMを提供している。しかし、適応外病変やリスクの高い病変における安全性、有効性についてはさらなるデータの蓄積が必要である。

- implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. J Am Coll Cardiol 45 (3): 351–356, 2005
- 4) Orlic D, Bonizzoni E, Stankovic G, et al: Treatment of multivessel coronary artery disease with sirolimus-eluting stent implantation: immediate and mid-term results. J Am Coll Cardiol 43 (7): 1154–1160, 2004