

第三世代DESへの期待

東海大学循環器内科教授

伊 莉 裕 二

(聞き手 大西 真)

大西 伊莉先生、第三世代DESへの期待ということでお話をうかがいたいと思います。

まず初めに、冠動脈インターベンションが今非常に盛んに行われていますが、その歴史的なことから教えていただけますか。

伊莉 冠動脈のインターベンションは歴史を振り返ると、なかなか厳しい時代を経て確立してきたといえます。グリェンツィツヒ先生という方が風船で広げる治療を最初に行われたのですが、風船で広げるのはよかったのですが、悪い点もたくさんありました。例えば一番問題になったのが、広げる場所により、24時間以内に詰まってしまう急性管閉塞を起こすと心筋梗塞になり、患者さんの命にかかわる合併症になったのです。それから、慢性期に再狭窄という、また詰まってくる問題を抱えていました。

それを解決しようとして、1990年代にいろいろと新しいデバイスが開発、競争されたのですが、一つ注目された

のがアテレクトミーという削る道具です。プラークを削ったりする道具がいいのではないかと、1990年代前半に広く行われたのですが、無作為試験の結果、風船で広げるのに対して、いい成績を出せなかったのです。非常に残念だったのですが、よくよくデータをひもといってみると、動脈硬化のプラークというのは一様な塊ではないのです。中に脂の成分があったり、壊死核と呼ばれるものがあったりして、削ってふたを開けると中身が飛んでしまうことから、急性期に心筋梗塞の合併症が多く、それ以後は差がないのですが、やはり急性期に差があるということでした。その後に出てきたステントという金属の枠ですが、これは傷をつけるかもしれないですが、少なくともふたを開けることはしない。ですから、風船や削る道具に比べて、急性期の成績はとてよかったです。急性管閉塞、その場で詰まることも少なくなったという利点がありました。

大西 そうしますと、2000年代に入

って、金属ステントから第一世代のステントへと進歩していくのでしょうか。

伊苺 そうですね。金属ステントの限界は再狭窄で、6カ月後ぐらいにまた狭くなってくる。これが非常に大きな問題だったのですが、薬剤溶出性ステント、細胞増殖しない薬が塗ってあるステントがたいへんよく効き、2004年に日本で使えるようになりました。今まで困っていた再狭窄がほとんどゼロになる素晴らしいデバイスということで、広く使われるようになりました。しかし、2006年のヨーロッパ心臓病学会で、ある先生が、再狭窄はないけれども、その時期に突然詰まって心筋梗塞を起こすケースがあって、ステント血栓症で死亡率が増えるのではないかということをおっしゃって、たいへんなことになりました。例えば世界中にステントを売っている会社の株価が25%暴落するとか、患者オンブズマン団体から学会に抗議みたいなきごとがあり、大騒ぎになったのです。その後メタ解析などを大規模に行って、少なくとも死亡率を増やすことはないとの報告が出たのですが、ステント血栓症は大きな心配事だったのです。

大西 その後、第二世代、第三世代のステントと発展していくのですが、血栓症の問題がだんだんと減ってきたと考えられるのでしょうか。

伊苺 第二世代のステントが2010年ぐらいから出てきて、ステント血栓症

は非常に減ったのです。それは、薬だけでは金属にくっつかないので、接着剤の役割をするポリマーを使うのですが、第一世代のステントはポリマーの性能があまりよくなかったのです。しかし、第二世代になって、フルオロといってフッ素がついている、ちょうどフライパンのフッ素コーティングのようにしたら血栓がくっつかなくなって、ステント血栓症が減ったのが第二世代です。

さらに第三世代のステントというのは、ポリマーが悪者だったら、ポリマーをなくしたほうがいいだろうと溶けるポリマーをつくって、さらにそれを血管の壁側だけに塗るとか、そういう細工をしたものが出てきました。これは非常に期待が大きかったのですが、よくよくデータを振り返ると第二世代もとてもよくて、第二世代と第三世代はどちらもステント血栓症は低く、今、どちらがいいのかという検討をしている状況です。ただ、結果を見てみると、どちらもいいと思います。

大西 それで、溶けるステント、drug eluting stent (DES) が、盛んに行われるようになってきたのですね。

伊苺 そうですね。今、ステント血栓症の心配はなくなり金属ステントよりも劣るところはないという判断になって、ヨーロッパの心臓病学会でも金属ステントを使う理由はないとなっています。

大西 先ほど少しお話に出ましたが、溶けるステントが第二世代と比べて優位性がどうなのか、そのあたりはいかがでしょうか。

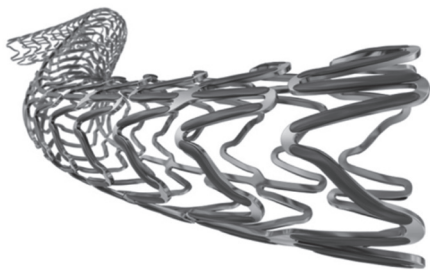
伊莉 第三世代のステントは金属に溶けるポリマーを塗ってあるのですが、さらにステント自体が溶けてしまう素材でつくってあるというステント、これはスキャホールドという言い方をしますが、それがちょっと期待されています（**図1**、**2**）。実際、溶けてなくなってしまうのですが、どうもデータを見ていくと、1年半ぐらいでまだらに溶けてくるのです。一気に全部溶けてしまえばいいのですが、まだらに溶けると、溶けた部分と残った部分があり、残った部分が血管の中に落盤してくるのです。それが原因で、1年半から2年ぐらいのところではちょっと血栓症が起きることから、金属のステントよりも臨床成績としていいデータが出ないため、現在は、世界的に販売中止状態になっています。ただ、患者さんの期待はすごく大きいので、さらにそれを改良した溶けるステントというか、溶けるスキャホールドを現在、各社が開発中で、今後期待されるものだと思っています。

大西 研究はどういう方向にいきそうなのですか。

伊莉 気持ち的には溶けてしまったほうがいいのですが。

大西 患者さんの立場からいうと、

図1 第三世代ステント：Ultimaster（テルモ社製）



血管壁側にのみ溶けるポリマーで細胞増殖抑制薬が塗ってある。







それはそうですね。

伊莉 最終的に臨床成績がいいものをお届けするのが我々の役目だと思っていますので、競争して、いいものがどんどん出てきたらいいと思います。ただ、現在の段階では第二世代、第三世代の金属のステントに薬が塗ってあるものが臨床成績が一番いいということになります。

大西 そうしますと、ステント血栓症だけが問題ではなかったのですか。

伊莉 ステント血栓症が解決された段階になって、我々のカテーテルインターベンションは何が問題かと、改めてデータを見ると、実は出血などが大きな問題であることがわかってきました。例えば心筋梗塞を再発することと、消化管や頭蓋内で患者さんが出血する、そういうイベントを比較してみると、死亡に対するハザードレシオはどちら

図2

	第二世代		第三世代			
	Durable Polymer Coated Stent		Bioabsorbable Polymer Coated Stent			
Company	Abbott/Boston	Medtronic	Biosensors	Terumo	Boston	Biotronik
Device Name	Xienc/Promus	Resolute	BioMatrix	Ultimaster	Synergy	Orsiro
Material-Drug	CoCr/PtCr-EES	CoNi-ZES	316L-BES	CoCr-SES	PtCr-EES	CoCr-SES
Device Design						
Strut Thickness	81 μ m	91 μ m	120 μ m	80 μ m	74 μ m	60 μ m
Polymer Coating	Circumferential 7-8 μ m/side	Circumferential 6 μ m/side	Abluminal 10 μ m/side	Abluminal 15 μ m/side	Abluminal 4 μ m/side	Circumferential 4-8 μ m/side

(Stefanini G. et al. Heart 2013 ; 0 : 1~11)

も3倍ぐらいある。ですから、心筋梗塞を予防すると同時に出血も予防しなければいけないというのが、次の我々の使命になってきたのです。

特に、心筋梗塞の急性期のカテーテル治療は非常に有効で、死亡率を減らす効果があるのですが、出血しやすいのです。詰まりやすいし、出血しやすいから、出血が起きると命にかかわる。それでわかってきたのが、腕から行うカテーテル治療、橈骨動脈アプローチです。橈骨動脈アプローチは、出血する場所がないのです。大腿動脈から行きますと、後腹膜という非常に大量出血する場所が控えているので、ちょっと止血が甘いと命にかかわる大出血になります。これに対して橈骨の場合は出てすぐわかりますし、大量出血に

つながることはない。結局、無作為試験をして比較してみると、心筋梗塞に対しては橈骨動脈アプローチのほうが死亡率が低いというデータがわかってきました。ヨーロッパ心臓病学会でも橈骨動脈アプローチが急性冠症候群に対する治療法の第一選択であると推奨しています。日本でもアメリカでも橈骨動脈アプローチの割合はどんどん増えていて、一つ成績を上げるのに、どこから行うかが重要なファクターだったことがわかってきました。

大西 よく鼠径部から行ってましたね。かなりルーチンで行われていたように思うのですが、やはり出血のリスクがあったのですね。

伊莉 そうですね。特にステントを使う時代になると、抗血小板剤を2剤

併用するので、どうしても患者さん自身が出血しやすい状態でスタートしますから。少しでも出血しないことが患者さんの生命予後を改善することから、2010年代は実は大腿動脈アプローチから橈骨動脈アプローチへのシフトの時代だったと思います。

大西 そうしますと、現在の現場でのベストという、第二世代の選択になるのですか。

伊莉 第二世代と第三世代はどちらでもよいです。第二世代、第三世代のステントを橈骨動脈アプローチで患者さんに提供することが現在、最適な治

療だと私は思っています。

大西 昔行っていた風船で膨らますのは補助的にもやらないのですか。

伊莉 風船は使います。ステントを入れた後、ちょっと拡張が足りないというときに、もう一度高圧拡張ができる風船を使って、きちっときれいに広げる。そうすると長期的にも成績がいいのです。

大西 そういう場面で使うのですね。

伊莉 ステントの補助道具として使っています。

大西 どうもありがとうございます。ありがとうございました。