

冠動脈インターベンションにおける 薬剤溶出性ステントを取り巻く現状

京都第二赤十字病院 循環器科

松尾あきこ 谷垣 徹 上岡 亮
下永 貴司 椿本 恵則 坂谷 知彦
木村 晋三 井上 啓司 藤田 博
北村 誠

要旨：冠動脈インターベンション（PCI）のアキレス腱である再狭窄を克服すべく、薬剤溶出性ステント（DES）が導入されて約10年が経過する。DESは今や、世界的に普及し、PCIの主軸をなしている。広く臨床応用されるDESの現状、また問題点、さらには展望をここで述べる。

Key words：薬剤溶出性ステント、冠動脈インターベンション、再狭窄

はじめに

冠動脈治療における経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の発達には目覚ましいものがある。1977年に Gruentzig が初めてバルーンを装着した細いカテーテルのヒト冠動脈への使用を報告するや、PCIは急速に発展してきた。また、バルーン拡張術のリコイルの問題とともに冠動脈ステントの概念が生まれたが、これは1969年に Charles が行った実験に遡る。彼は1983年にはコイル状のニチノール性熱可変性形状記憶ステントを考案し、その植込みに成功した。その後、PCIにおいて冠動脈ステントは主役をなし、急速に普及していった。それでもなお冠動脈ステント内狭窄という大きな課題があり、それを克服するために、薬剤溶出性ステント（DES）は開発された。2001年、Sousaにより人体に対するDESの使用および慢性期結果で6か月、12か月後のステント内膜がシロリムスにより抑制され、再狭窄も認められなかったと報告されて以降、2004年8月に本邦でも承認を得て使用可能になった。そのDESの基本構造は、プラットフォームになるステント、薬剤、薬剤を含んだキャリアマトリックスという3つの部分から構成されている。薬剤はステント再狭窄の主体となる血管平滑筋細胞の増殖を抑制する目的で免疫抑制薬が使用され、臨床応用

されているものでは paclitaxel 系薬剤と sirolimus 系薬剤が多く用いられている。キャリアマトリックスはステントとの機械的な接着性、薬剤との親和性や搭載可能な薬物量、また薬物の放出速度をコントロールする材質として機能する。現在、キャリアマトリックスとしてポリマーコーティングが採用され、第一世代のDESでは非吸収型ポリマーで使用されていたが、残存するポリマーによる炎症やアレルギー反応が原因とされる晩期ステント血栓症が臨床上問題になったため、現在は従来型に加え、生体吸収型ポリマーが使用されたDESが臨床化されている。

DESはその再狭窄抑制効果の高さから、世界中に急速に普及していった。特に米国では顕著で、外科的治療が適応である患者に対してもPCIによる治療が行われるようになった理由にDESの使用が挙げられる。このような状況の中、抗血小板薬を中止してからの、DESの遅発性ステント血栓症発生率が高値であったと BASKET-LATE 試験で発表され、世界的な注目を集めた¹⁾。この発表以来、DESの遅発性ステント血栓症の問題が提起され、その予防のための抗血小板療法継続期間を含め、世界的にDESの安全性を評価し直す試験が行われるようになった。

このように問題点を抱えながらも、実臨床において日本を含め、世界中に普及しているDESの

現状と今後の動向を報告する。

臨床応用

DESの初期の無作為臨床試験では、合併する基礎疾患が少なく心機能が良好でPCIに際してのリスクの低い患者で、かつ、単純冠動脈病変に対する評価が行われたが、DESが市場に浸透すると、合併基礎疾患が多く、低心機能のハイリスク患者、複雑病変、多枝病変への使用が増加し、それらに対する臨床試験も行われてきた。以下に患者、病変サブセットにおいてのDES臨床試験の成績を示す。

1) 急性心筋梗塞 (AMI) 患者に対する DES 使用成績

AMIにおけるDES使用に際しての初期の大規模試験にはRESEARCH試験でのST上昇型AMI患者の3年追跡報告があり、世界で最初に承認された第一世代のDESであるCypherステント (SES) とTaxusステント (PES) をベアメタルステント (BMS) と比較して、長期成績を報告したものである^{2,3)}。これらの報告ではMACE (死亡、非致死的心筋梗塞、標的病変再血行再建 (TLR)) の発生率は統計学的には同等で、ステント血栓症についてはDES群に高い傾向があり、DESの優位性を明らかにすることはできず、ステント血栓症の発生率に関しては若干の不安が残された結果であった。その後、2008年のN Engl J Medに報告されたAMI患者に対するステント留置術後の2年間の追跡調査では、DESではBMSより総死亡率 (10.7% vs 12.8%, $p=0.02$) およびTLR (9.6% vs 14.6%, $P<0.001$) が有意に低かった⁴⁾。2009年に発表されたHORIZON-AMI studyにおいては、PES群の12か月後のTLRがBMS群に比して有意に低く (4.5% vs 7.5%, $P=0.002$)、総死亡率やステント血栓症の発生は同等であったと報告している (3.5% and 3.5%, $P=0.98$; 3.2% and 3.4%, $P=0.77$)⁵⁾。さらに、2011年になると、AMI患者に対してSESおよびBMS留置4年後の長期臨床成績を検討したTyphoon試験において、TLR率はSES群で有意に低く (92.4% vs 85.1%; $p=0.002$)、心臓死回避率は同等で (97.6% vs 95.9%, $p=0.37$)、懸念さ

れた長期間におけるステント血栓症発生率も同等であった (4.4% vs 4.8%, $p=0.83$)⁶⁾。これらの慢性期臨床成績の結果からAMI患者におけるDES使用の有用性と安全性が承認されるようになったことを受け、日本ではAMI患者へのDESの使用に関して、DESの発売当初から添付文書の禁忌事項であったところ、2011年7月20日、厚生労働省医薬品食品局は、添付文書からDESの禁忌事項からAMIをはずすように改定することを各冠動脈ステント製造販売業者に対して通知したほどである。

2) 分岐部病変

PCIにおいて治療が複雑で、再狭窄率が高い病変に分岐部病変がある。Nordic Bifurcation試験⁷⁾では分岐部病変にSESを用い、本幹と側枝の両方にSESを留置する方法 (Two stenting) と、本幹のみにSESを留置する方法 (single stenting) とを比較した。この試験ではDES two stentingのsingle stentingに対する非劣性を示したものであった。その後、2個のDESをどのように分岐病変に留置するかのtwo stentingのテクニックに関する議論がなされるが^{8,9)}、最近では2010年にThe British Bifurcation Coronary study: Old, New, and Evolving strategies (BBC ONE)が⁸⁾、第一エンドポイントである総死亡、心筋梗塞、標的血管不成功の混合発生率はsingle stentingではtwo stentingに対して有意に低率であったとCirculationに報告している (8.0% vs 15.2%, $p<0.01$)¹⁰⁾。同様の報告が多く報告されてきたことから2011年にPaymanらは、分岐部病変に対するステント留置に関する試験をメタアナリシスした結果にて、分岐部病変にはBMSよりDESを、two stentingよりsingle stentingを推奨し¹¹⁾、これが、現時点でのPCIにおける分岐部病変の戦略の主流となっている。

3) 左冠動脈主幹部病変

1996年の米国心臓病/米国心臓協会 (AHA/ACC) ガイドラインではバイパスで保護されていない、いわゆる非保護左主幹部 (ULM) 病変に対するPCIは絶対禁忌であった。しかし、BMS時代の1997年でも多施設レジストリーの成績が

報告され¹²⁾、これらの報告では AMI 例や高度心機能低下例で手術不能やハイリスク手術例を高率に含んでいたにもかかわらず、1年後の心血管事故（死亡、心筋梗塞、TLR）回避率は許容できるものであった。その後、BMS による ULM の PCI の長期成績も報告されるに従い¹³⁾、ULM に対する PCI は普及していき、DES の導入によりさらに加速された。ULM への BMS と DES の PCI の成績は Chieffo らの報告では 6 カ月後の心血管事故発生率は BMS が 35.9% に対して SES が 20.0% で有意に低率であり ($p = 0.039$)¹⁴⁾、Park の報告では 6 カ月後の再狭窄率は、BMS に対して SES で有意に低く (7.0% vs 30.3%, $p = 0.001$)、12 カ月後の心血管事故回避率も SES 群で有意に低率であった (98.0% vs 81.4%, $p < 0.001$)¹⁵⁾。その後、Wood らは、外科的治療にリスクが高い ULM 疾患を DES で治療した長期成績を評価し、平均 28 カ月の追跡期間中、心臓死回避率は 75%、生存率 66% と報告し、長期成績でも安全性を示した^{16, 17)}。現時点では ULM を PCI で治療するのを前提にするならば、DES 植え込みの方が BMS より望ましいと考えられている。

さらに、ULM の血行再建として、DES と冠動脈バイパス術 (CABG) を比較したのも報告され、中央値 430 日の追跡期間で、死亡率、心筋梗塞発生率に DES と CABG では有意差を認めなかったが (13.4% vs 12.3%, 8.3% vs 4.5%, n.s.)、DES 群の TLR 率は CABG 群に対して有意に高率であった (25.5% vs 2.6%, $p < 0.01$)。しかし、30 日後での心血管事故率は DES で 2%、CABG 17% と有意に CABG 群で高く、平均 6 カ月と 1 年後での心血管事故回避率は DES がそれぞれ 89% と 83%、CABG 群では 83% と 75% で、いずれも統計学的な差はなかったと報告されている¹⁸⁾。また、別のレジストリーにおいて、第一エンドポイントとして心事故に加え、脳梗塞も加味した場合、一年後の脳心血管事故回避率は CABG 群で 89%、DES 群で 83% と統計学的に同等であった¹⁹⁾。これらの試験が、ULM の血行再建法としての選択肢が DES か CABG かのどちらがよいかについて、レジストリーに基づいて比較していたのに対し、Park らは、この 2 つの方法につい

て無作為化した 2 年の追跡結果を 2011 年の *N Engl J Med* で報告しているが、DES の CABG に対する非劣性は証明されなかった²⁰⁾。さらに、80 歳代の ULM 病変患者においても、DES 治療が CABG と同等の効果を示す報告が 2011 年の *Circulation* であり²¹⁾、これらのことを考慮すると、ハイリスク手術患者の ULM においても、PCI が十分な選択肢となり得ることを示している。

以上のことを反映して日本の厚生労働省医薬品食品局は AMI 患者への使用と同じく、ULM 患者への DES (BMS も含む) の使用の添付文書における禁忌を削除することを冠動脈ステント製造会社側に通知した。しかし、当局は左冠動脈主幹部病変の治療において、ステントか冠動脈バイパス術 (CABG) か判断が難しい症例に対しては、いわば“ハートチーム”での治療選択を推奨しており、今後は循環器、心臓血管外科のチーム医療が必要とされる。

4) 多枝病変

多枝病変においては最近の多施設研究においての多くが、DES による血行再建よりも CABG による血行再建の方が長期成績が優れていると報告しており、2008 年に *N Engl J Med* で Hannan らは、3 枝病変の治療において、平均 18 カ月の観察期間で CABG 群での生存率が DES 群より有意に高いと報告している (94.0% vs 92.7%, $p = 0.03$)²²⁾。2009 年、同じく *N Engl J Med* に発表された大規模無作為試験にの *Syntax study* が発表され、これでは 1 年後の生存率には差がなかったものの、心脳血管事故の発生率は DES 群で CABG 群に比して有意に高率であったと報告され (17.8% vs 12.4%, $P = 0.002$)、非常に注目された。これらの多くは TLR の差で占められており (13.5% vs 5.9%, $P < 0.001$)、死亡率や心筋梗塞発生率は同等であったが、脳梗塞の発生率は有意に CABG 群で高率であった (0.6% vs 2.2%, $p = 0.003$)²³⁾。ところが、2010 年の *J Am Coll Cardiol* に ARTSII 1 試験の 5 年にわたる観察研究が報告され、死亡、脳梗塞、心筋梗塞の発生率は同等で、DES 群での TLR 率が CABG 群に比して有意に高く、BMS より低い結果であった。このことが、5 年経過時点での脳心血管事故率が DES

群 (27.5%) では CABG 群 (21.1%) より高く、BMS 群 (41.5%) より低かったことに帰される²⁴⁾。これらの報告は、DES の登場を持って、多枝病変の場合は PCI 後の再狭窄をコントロールすることが難しく、CABG による治療の方が優位性を示し、DES の再狭窄予防効果の限界を示したと言える。

ただし、多枝病変に関しては、造影法だけによる解剖学的狭窄度による PCI 適応でなく、冠動脈内圧を測定して得られる冠血流量予備量比を用いて、心筋虚血を証明して PCI を行う方が予後がよいという FAME study²⁵⁾ が発表されている。この研究を考慮すると、多枝病変の PCI においては、補助的診断を加えて機能的有意狭窄を証明した上で PCI の適応を決定すれば、慢性期臨床成績をさらに改善し、CABG の成績と同等あるいは、凌駕することが出来る可能性がある。しかし、LMT 病変同様、多枝病変においても、治療方法を心臓血管外科医サイドの意見も取り入れ、チーム医療展開して決定し、施行することが望ましいと考えられる。

5) 患者背景としての糖尿病

ベアメタル時代から再狭窄の高い基礎疾患に糖尿病がある。DES の導入は当然この糖尿病患者に対する使用成績の向上につながると期待された。実際、SIRIUS 試験²⁶⁾ や TAXUS IV 試験²⁷⁾ においては、糖尿病患者に対する DES 使用は BMS に比して有意に再狭窄率、TLR 率を低下させ、ひいては心血管事故発生率も低下させた。特に TAXUS IV 試験ではインスリン投与患者においても同様の結果であったと報告し、注目された。しかし、これら初期の試験では対象である BMS の再狭窄率が非常に高く、これは BMS の中でもステントストラットの厚いものを用いた症例を対象としたことに原因があると指摘された。また、インスリン使用の有無における DES の有用性も、統計学的なパワー不足などの指摘からその結果が疑問視され、糖尿病患者に対する DES 使用についても様々の追加試験がなされた。そのような試験のメタアナリシスを行った結果、糖尿病患者における DES 使用は BMS 使用に比して、有意に再狭窄率と TLR 率を低下させると結論づけられ

た²⁸⁾。ただし、DES を使用しても糖尿病患者は、非糖尿病患者に比して長期予後が不良であり、冠動脈病変を有する糖尿病患者への DES 使用にも限界があると言える。

6) 背景因子としての慢性維持透析

我が国の慢性維持透析患者は 2010 年 12 月時点で 29 万 7126 人と報告され (日本透析医学会報告)、増加の一途をたどる。また、我が国の透析患者の特徴として、10 年、20 年に渡る長期の透析患者の占める率が諸外国より多く、日本人が長寿であることや、医療保険制度が優れていることも、増加の原因となっていると考えられる。このような現状を背景として、糖尿病と同じく、ステント治療が難治する因子として慢性維持透析患者が挙げられる。透析単独の影響を考慮するのは困難であるが、基礎疾患に糖尿病や高血圧を多く占めていることが、冠動脈ステント留置後の再狭窄率が高率である理由のひとつと考えられる。このため、透析患者への DES 使用後成績にも期待がよせられた。透析患者への DES 使用成績に関しては、我が国の報告が目立つが、先述のように、長期の透析患者を多くもつ我が国では、透析患者に対する DES 使用経験が豊富であるからである。当科でも透析患者における SES と BMS の使用成績を比較したところ、再狭窄率は SES 34% に対して BMS 43%、TLR に関しては SES 25% に対して BMS 36% と統計学的に同等であった²⁹⁾。また、当科の研究報告も含め、透析患者における DES と BMS を比較した研究のメタアナリシスの結果でも DES 使用の優位性を示すことはできなかった³⁰⁾。しかし、透析患者において Taxus Liberte (Boston 社製) ステント留置の慢性期成績の有用性が注目され、我が国においても 2009 年より OUCH-TL 多施設レジストリーが開始され、その結果が期待されている。

全てが透析患者対象ではないものの、末期腎不全患者に対する DES と BMS の使用成績をメタアナリシスで検討したものを、2010 年に Latif らが報告している。これによると、TLR に関してはオッズ比 0.55、信頼区間 0.39–0.79 ($p < 0.01$) で DES が優位性を示したが、死亡率においてはオッズ比 0.68、信頼区間 0.45–1.01 ($p = 0.06$) と

DES の優勢の傾向を示したのみであった³¹⁾。以上より、慢性維持透析患者に関しては、DES 使用の有用性は現在も尚、コントラバーシャルな問題であり、今後の大規模な無作為試験が望まれる。

DES を取り巻く問題点

1) DES の再狭窄

DES の導入以来、ステント後再狭窄率は劇的に低下したものの、いままで述べてきたように DES の有用性が確立していない病変や患者背景因子がある。そのため、DES の再狭窄という問題は依然として存在しており、さらにはその DES の再狭窄に対していかなる治療法も確立していないことや、再 PCI による高い再狭窄率が、重要な問題となっている^{32, 33)}。

2) ステント血栓症

DES の問題点のとして、冒頭に述べたようにステント血栓症がある。頻度はまれであるが、ひとたび発生すると心臓死、心筋梗塞などの重篤な臨床症状を呈す。通常、ステント血栓症は留置 30 日以内に発症するが、DES 留置 30 日後に発生する遅発性ステント血栓症 (LST) および 1 年後に発生する超遅発性ステント血栓症 (VLST) の発生率は BMS のそれらより多く、DES 留置後の長期的にわたる注意が喚起された³⁴⁻³⁷⁾。わが国でも J cypher レジストリーによる留置後ステント血栓症の報告があり日本人の場合は欧米よりハイリスク患者が高率であるにも関わらず、ステント血栓症の発生率は低く、早期ステント血栓症 0.34%、遅発性ステント血栓症 0.54%、超遅発性ステント血栓症 0.77% であった。抗血小板薬に関して、通常 DES の場合、アスピリン製剤とチエノピリジン系薬剤 (パナルジン、プラビックス) の 2 剤投与継続は 1 年を推奨期間としているが、チエノピリジン系薬剤のみを中止しても、ステント血栓症の発生率を増加させないとの報告がある³⁸⁾。

展 望

DES におけるステントやポリマーに対する反応がステント内再狭窄、ステント血栓症の原因となりうることから、生体吸収型ポリマーを含んだ DES、ステント自体が生体吸収型である DES が

臨床応用化されつつある。また、DES と同時期に開発されていたものに、ナノ粒子を利用し薬剤をバルーンでデリバリーする薬剤溶出性バルーン (DEB) がある。これは機械的なバルーン拡張術のリコイル、解離などの問題があるものの、前述した DES 再狭窄病変、分岐部病変、ステントデリバリー不能病変などへの使用効果が期待される。現在、国内においては先進医療として用いられているが、近々、一般診療として使用される予定である。さらに、同じくナノ粒子技術を用いたドラッグデリバリーシステムを血管内治療に応用し、薬剤をスタチンとして、ステントも生体吸収型のマグネシウム-カルシウム合金とした日本初の血管内治療の国内開発が進んでいる。このように、医療にかかわる人々の絶え間ない努力により新しい医療デバイスが生み出されている。しかし、現在我が国にはデバイスラグと呼ばれる問題があり、欧米や他のアジア諸国で日常臨床的に使用されている医療器具デバイスが、日本では承認が遅れて使用できない実態がある。この原因として、専門知識を備えた審査官が育っていないことや、頻繁な「バージョンアップ」に対して、その都度一から審査するといった未整備な審査体制・審査のために、費用が高額で中小企業が参入しにくいなどのこと、保険償還価格較差のために価格の決定が困難なことなどが挙げられる。その結果、様々の努力の末に、臨床化されたデバイスが、日本では使用できず、技術的には医療先進国であるにも関わらず、国際社会から国民が取り残されているのが現状である。このデバイスラグに関しては行政の介入の極度の遅れがいなめず、医療界側が行政に働きかける必要があり、その道のりにはまだまだ困難な状況が続くと考える。

最 後 に

PCI の歴史は高々 40 年ほどであるが、その発展には目覚ましいものがあり、DES はその臨床現場への登場から約 10 年しか経過していないにもかかわらず、飛躍的に進歩し、確実に普及してきた。冠動脈病変は心機能と直結、すなわち、生命と直結するがゆえに確実な治療法が必要とされたため、急速に発展していったと考える。我々臨床循環器医は、多くの人々が努力し開発した財産

を、実際に患者に供給する側にあり、その結果を集約し、さらなる改良と開発のために医療関係者、開発・製造者側にフィードバックすることで、さらに多くの人々に利益を還元していく役目を担っていると言える。

文 献

- 1) Pfisterer M, Rocca HPBL, Buser PT, Rickenbacher P, et al. Late clinical events after Clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 2584–2591.
- 2) Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes : insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 2093–2099.
- 3) Ong ATL, Patrick W, Serruys PW, Aoki J, et al. the Unrestricted use of paclitaxel-ersus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population one-year results of the taxus-stent evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1135–1141.
- 4) Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1330–1342.
- 5) Gregg W, Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1946–1959.
- 6) Spaulding C, Teiger E, Commeau P, et al. Four-year follow-up of TYPHOON (Trial to Assess the Use of the CYPHer Sirolimus-Eluting Coronary Stent in Acute Myocardial Infarction Treated With Balloon Angioplasty). *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; **4**: 14–23.
- 7) Steigen TK, Maeng M, Rune Wiseth R, et al. Randomized study on smple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions The Nordic Bifurcation Study. *Circulation* 2006; **114**: 1955–1961.
- 8) Erglis A, Kumsars I, Niemela M, et al. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents the Nordic Stent Technique Study. *Circ Cardiovasc Intervent* 2009; **2**: 27–34.
- 9) Colombo A, Bramucci E, Saccà S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations the CACTUS Study. *Circulation* 2009; **119**: 71–78.
- 10) Hildick-Smith D, de Belder AL, Cooter N, et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions. *Circulation* 2010; **121**: 1235–1243.
- 11) Zamani P, Kinlay S. Long-term risk of clinical events from senting side branches of coronary bifurcation lesions with drug-eluting and bare-metal stents : an observational meta-analysis. *CCI* 2011; **77**: 202–212.
- 12) Ellis SG, Tamai H, Nobuyoshi M, et al. Contemporary percutaneous treatment of unprotected left main coronary stenoses : Initial result from a multicenter registry analysis 1994–1996. *Circulation* 1997; **96**: 3867–3872.
- 13) Tan WA, Tamai H, Park SJ, et al. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001; **104**: 1609–1614.
- 14) Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; **111**: 791–795.
- 15) Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 351–356.
- 16) Valgimigli M, van Mieghem CAG, Ong ATL, et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease insights from RESEARCH and T-SEARCH. *Circulation* 2005; **111**: 1383–1389.
- 17) Wood FO, Saylor EK, Schneider JE, et al. Unprotected left main disease managed with durg-eluting stents : long-term outcome of 100 patients with increased surgical risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; **71**: 533–538.
- 18) Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzine C, et al. Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol* 2006; **98**: 54–59.
- 19) Lee MS, Kapoor N, Jamal F, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 864–870.
- 20) Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial

- of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011 ; **364** : 1718-1727.
- 21) Rodés-Cabau J, DeBlois J, Bertrand OF, et al. Non-randomized comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in octogenarians. *Circulation* 2008 ; **118** : 2374-2381.
- 22) Hannan EL, Wu C, Walford, G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 331-341.
- 23) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for re coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009 ; **360** : 961-972.
- 24) Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. 5-Year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; **55** : 1093-1101.
- 25) Tonino PAL, Bruyne BD, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009 ; **360** : 213-224.
- 26) 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** : 1315-1323.
- 27) Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus The TAXUS-IV Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; **45** : 1172-1179.
- 28) Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007 ; **99** : 1399-1402.
- 29) Suzuki K, Inoue N, Matsuo A, et al. Limitation on efficacy of sirolimus-eluting stent implantation in patients on hemodialysis. *J Cardiol* 2007 ; **49** : 331-336.
- 30) Menyar AAEl, Suwaidi JAl, Holmes Jr DR, et al. Use of drug-eluting stents in patients with coronary artery disease and renal insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2010 ; **85** : 165-171.
- 31) Abdel-Latif A, Mukherjee D, Mesgarzadeh P, et al. Drug-eluting stents in patients with end-stage renal disease : meta-analysis and systematic review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010 ; **76** : 942-948.
- 32) Garg S, Smith K, Torguson R, et al. Treatment of drug-eluting stent restenosis with the same versus different drug-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007 ; **70** : 9-14.
- 33) Abe M, Kimura T, Morimoto T, et al. Sirolimus-eluting stent versus balloon angioplasty for sirolimus-eluting stent restenosis : insights from the j-Cypher Registry. *Circulation* 2010 ; **122** : 42-51.
- 34) Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007 ; **356** : 998-1008.
- 35) Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. A Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents. *N Engl J Med* 2007 ; **356** : 1030-1039.
- 36) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice : data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007 ; **369** : 667-678.
- 37) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents : an observational study of drug-eluting versus bare metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; **48** : 2584-2591.
- 38) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009 ; **119** : 987-995.

Current issues in percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent

Department of Cardiology, Kyoto Second Red Cross Hospital
Akiko Matsuo, Toru Tanigaki, Akira Ueoka,
Takashi Shimonaga, Yoshinori Tsubakimoto, Tomohiko Sakatani,
Shinzo Kimura, Keiji Inoue, Hiroshi Fujita,
Makoto Kitamura

Abstract

Drug-eluting stent (DES) was introduced into clinical practice about ten years ago in order to reduce the rates of restenosis, and plays important roles in PCI prevailing all over the world. The present review focuses on current status in DES, problems and futures associated with DES.

Key words : drug-eluting stent, coronary intervention, restenosis