



近年、冠動脈領域では薬剤溶出性ステント (drug eluting stent, DES) が本邦でも使用されるようになり、ステント留置後の再狭窄が劇的に改善されるようになってきている。一方、同じ動脈でも末梢動脈に関しては、本邦では使用できない状態であったが、どうやら近いうちに本邦でも末梢動脈にDESが使用できる見込みである。今までの海外からの報告では、末梢動脈では冠動脈とは違い、それほどDESの優位性が述べられていないのが実際である。今回は本邦で使用可能予定であるDESの多国籍、多施設共同研究による前向き無作為化研究の論文が発表されたので、使用目前に控え、本邦では非常に有用な論文であると思われるためこれを紹介する。

Dake MD, et al: Paclitaxel-Eluting Stents Show Superiority to Balloon Angioplasty and Bare Metal Stents in Femoropopliteal Disease: Twelve-Month Zilver PTX Randomized Study. Circulation Cardiovascular Interventions 2011; 4; 495-504.

大腿膝窩動脈の閉塞性疾患において、パクリタクセル溶出性ステントはバルーンPTAとベアメタルステントと比較してその優位性が示された12ヵ月間でのZilver PTXステントに関する無作為化研究結果

はじめに

間歇性跛行や重症虚血肢といった大腿膝窩動脈の閉塞性動脈硬化病変に対し、血管内治療は通常施行される治療方法である。歴史的にはバルーン血管形成術、バルーン拡張型ステント、ナイチノール性自己拡張型ステントと発展し、成績は改善してきた。しかし今尚、再狭窄の問題は解決されておらず、12ヵ月後のデータでは20～37%の再狭窄率が報告されている。冠動脈におけるDESの成功により、大腿膝窩動脈病変への応用へと発展し、ポリマーベースのシロリムス、エベロリムス溶出ステントでの短期での成績は良いものであったが、十分な優位性までには至っていない。一

方パクリタクセルはその性質から新生内膜肥厚抑制効果が示されており、最近ではパクリタクセル溶出バルーンと通常バルーンでのPTAの比較では優位性が示される報告がある。

目的

パクリタクセル溶出性ステントであるZilver PTX自己拡張型ステントの安全性と有効性を評価することである。

方法

対象は2005年3月から2008年8月まで、多国籍、多施設480人の膝上大腿膝窩動脈に病変を有する症候性末梢動脈疾患(PAD)を有する患者。適応基準は1肢あたり2病変まで、ラザフォード分類2以上、ABI 0.9未満、インフローに50%以上の狭窄がない、近傍に以前の治療部がない、病変は14cm以下、内腔狭窄率は50%以上、参照血管径は4～9mm、少なくとも1本のrun-offを有する、である。

手技としては、ステント留置に関しては病変をフルカバーし、浅大腿動脈入口より1cm尾側から遠位は内側大腿上顆までとし、バルーンを前後に施行するかどうかは術者の判断で行う。手技的成功は狭窄度30%以下とした。バルーンPTAに関しては狭窄度30%以上の残存狭窄(血流障害を有する解離も含む)、圧格差5mmHg以上を急性PTA不成功とし、不成功の場合は次の無作為化選別でBMS (bare metal stent) またはDESを留置することとした。なお、ステント留置に移行しなかったPTA症例をPTA成功例とした。

すべての症例は治療から3日以内にABI測定、ドップラー超音波を、またステント留置したものは単純写真にて観察を行った。

抗血小板療法はクロピドグレル300mgを最低でも治療24時間前より開始し、少なくとも60日は続けて服用、アスピリン服用を併用した。ただ、日本ではクルピドグレルは未承認のため、チクロピジンが投与された。

フォローは、1, 3, 9ヵ月後に電話にて調査し、6, 12ヵ月後には外来にてABI、ラザフォードスコア、WIQ、ドップラー超音波、ステントX線写真にて検査を行った。

〈Primary End Point〉

最初からDESが留置された群とPTA群 (PTAされたすべての症例)での安全性と有効性をprimary endpointとした。

安全性は、①死亡、足切断、TLR (標的病変再血行再建)が必要、外科的治療を有する虚血、②ラザフォード分類2ランク以上の悪化、または分類5, 6、これら①、②が回避できることとした。

有効性は12ヵ月時点での一次開存率とし、開存は①ドップラー超音波でのpeak systolic velocity ratioが2未満、②血管造影での50%未満の狭窄と定義した。

〈Secondary Evaluations〉

- ①最初からDESが留置された群とPTA群の臨床転帰
- ②PTA不成功例に対し施行された追加BMS群と追加DES群の開存率
- ③最初からDESが留置された群とPTA成功群の開存率
- ④最初からDESが留置された群とPTA不成功後追加BMSまたはDESが留置された群の開存率

これら4つの比較とステント骨折頻度を2次評価とした。

結 果

アメリカ、日本、ドイツの55施設において、479人の患者が対象であり、そのうち、238人がPTA群、241人がDES群に分けられた。両群において、合併症および病変性格に有意差は認めていない。症状は91%が間歇性跛行、9%が重症虚血肢であり、病変平均長は65±40mm、27%がtotal occlusionであった。

〈手 技〉

DES留置は359回(1人当たり平均1.5ステント)。技術的成功率は95%。PTA群では120人(50.4%)が不成功例であった。このうち59人がBMS、61人がDES留置となり、BMSは93本、DESは94本留置された。全体を通して、最も使用されたステントの径は6,7mm径で、両方合わせて91.7%であった。ステントの長さでは80mm長で、全体の55.9%であった。

〈安全性〉

12ヵ月後のEFS(event-free survival, 無イベント生存率)はDES群で90.4%、PTA群で82.6%であり、DES群に優位性が見られた。デバイスに関する死亡はゼロであり、ラザフォード分類の悪化や足切断は非常にまれであり、両群でもほとんど差はなかった。もっとも多い有害事象はdriven TLR(標的病変再血行再建)であり、PTA群で17.5%、DES群で9.5%であった。

パクリタクセルやナイチノールに対するアレルギーや副作用は全くなかった。

〈効 果〉

一次開存率はDES群で83.1%、PTA群で32.8%と明らかにDES群で良好であった($P < 0.001$)。DES群はPTA成功群の65.3%と比較しても開存率は良好であった($P < 0.001$)。DES群はPTA不成功後のBMSまたはDES留置となった群の73.4%と比較しても開存率は良好であった($P = 0.01$)。PTA不成功後のステント追加留置のうち、DESとBMS群での比較では、89.9%と73.0%で追加留置に関してもDES群の開存率が優位であった($P = 0.01$)。

〈臨床転帰〉

ABI、ラザフォード分類、歩行機能障害スコア(歩行距離およびスピード、登坂力)に関しては、PTA、

DES群両者において改善を認め、有意差を認めなかった。Clinical benefit index(跛行、安静時疼痛、潰瘍や組織欠損の持続や悪化が存在しない割合)はPTA群75.8%、DES群88.3%でDES群が有意に高かった($P < 0.001$)。またPTA不成功例での追加BMS、DES群の比較では、それぞれ72.3%と90.5%でDES群が有意に高かった($P = 0.009$)。

〈ステント耐久性〉

12ヵ月後の時点ではステント破損はなかった。12ヵ月を超えたもの4例に1と3型のステント骨折を認めたが、特に問題は起こっていない。

考 察

今回の結果を要約すると、14cm以下の大腿膝窩動脈において、ポリマーフリーのパクリタクセル溶出性ステントは12ヵ月での安全性、有効性においてPTAより優位であった、ということである。EFSがPTA群で82.6%、DES群で90.4%、primary patencyではPTA群で32.8%、DES群で83.1%、またPTA成功群で65.3%、DES群で83.1%といった、以上のようなDESの利点は臨床的転帰でのPTA群とDES群で有意差がないことに一致しないように思われる。しかし、臨床的転帰はTLRを行った症例を含んでおり、TLRとなった症例はPTA群で17.5%、DES群で9.5%と、PTA群でほぼ2倍である点が関与していると考えられる。

PTA不成功例においてDESとBMSでの開存率は89.9%と73.0%であり、これは狭窄率にするとDESはBMSに比較して60%の縮小になる。

これまでのDESの代表的なスタディはSIROCCO I、IIとSTRIDESの3つある。SIROCCOスタディは自己拡張型ナイチノールステント(S.M.A.R.T. stent)への非吸収ポリマーによるシロリムスコーティングとコーティングなしの比較である。18ヵ月と24ヵ月後の比較で再狭窄率はそれぞれ、コーティングありで18.4%、22.9%、通常のベアーステントで12.8%、21.1%である。STRIDESスタディでは、自己拡張型ナイチノールステント(Dynalink stent)への非吸収ポリマーによるエベロリムスコーティングを使用している。12ヵ月後の成績において68.5%の開存率で、同一のベアーステントを用いたスタディの12ヵ月後の成績は63%とあまり変わらない結果となっている。

よく知られていることであるが、SFA治療成績は様々な因子に影響される。例えば、症例登録基準、開存基準、開存期間などであり、これらはそれぞれの研究によってそろっているわけではなく、注意して比較しなければならない。またそれぞれの研究により違ったデバイスが使用されており、ステントデザイン、薬剤量、ポリマーの有無、薬剤溶出動態、薬剤停滞度合、といったものがある。一方、これまでのDESは非吸収性ポリマーによりシロリムス、エベロリムスをコーティングしていたが、今回使用したZilver PTXではポリマーを使用しないパクリタクセルコーティングを使

用しており、ポリマーが引き起こすとされている炎症性、血栓性の点で今までのものとは違う性質になっている。

また、大腿膝窩動脈へのステント留置が始まってからステント骨折に関する問題が存在する。初期の経験からステント骨折は次のような場合に起こりやすいとされている。ステントの長さ、ステントのオーバーラップ、著明な石灰化、などである。また、今回の研究と同じような病変に関しての最近の報告ではステント骨折は2.0～3.1%の頻度であり、今回の研究での0.9%の頻度は、よりステント骨折の危険性は低くなっていると考えられる。

限 界

この研究にはいくつかの潜在的限界がある。まず、PTAとの比較になったことが挙げられる。この研究の時点でFDAが認可した企業性的大腿膝窩動脈用のBMSが存在しなかったためである。しかし、今回の研究では、PTA不成功例に追加DES、BMS留置を行うことによりDESとBMSの比較を可能にし、DESの優位性が証明された。また、プロトコルが厳格であったため、PTA不成功例が50%程度と、非常に高頻度であったこと、臨床転帰にトレッドミル負荷試験がないこと、今回の結果はあくまで14cm以下の中等度の病変であり、長区間病変に関しては今後の研究が必要である、等が挙げられている。

結 論

ポリマーフリーパクリタクセルコーティング自己拡張型ナイチノールステント、Zilver PTXは今回の無作為臨床研究において、中等度の長さの大腿膝窩動脈への留置は、12ヵ月間の経過において、PTAまたは追加BMS留置と比較して安全性、開存性が優位であると言える。

コメント

本邦においては現在のところ、大腿膝窩動脈領域に適応のあるステントは存在せず、そのため腸骨動脈用のステントを使用してきたが、ようやく大腿膝窩領域に使用できるステントが認可予定である。それも薬剤溶出性ステント(DES)であり、我々末梢動脈治療を行うものには非常に興味があるところである。しかし今までの報告では、末梢動脈に関してはDESはそれほど良い成績が出ていないのが現状であり、この点が不安であった。しかし今回の論文は日本も含めた多国籍間の多施設共同研究でのZilver PTXの論文であり、その成績は今までよりは納得のいくものであり、ポリマーフリーコーティングであることも期待できる要因の一つと考えられ、本邦での使用が待ち遠しいところである。ただ、大腿膝窩動脈病変へのステント治療の成績が不良な原因は、単なる新生内膜肥厚による再狭窄の問題以外に、ステント骨折、長区間病変、といったような多様な要因が絡んでおり、薬剤溶出デバイスだけでは解決できるわけではなく、今後ステントデザインも含め更なる研究が必要であると思われる。