

新時代の冠動脈インターベンション—Drug Eluting Stent

石綿清雄*

Drug Eluting Stent Era—New Technique in Coronary Intervention

Sugao ISHIWATA*

1. はじめに

Andreas Gruentzig が 1977 年、初めて人体にバルーン形成術を施行してから四半世紀が経過した。バルーン形成術が施行された当初の大きな問題点は 5%程度に見られる急性冠閉塞と 40%を越す再狭窄率の高さであった。これを克服するために多くのニューデバイスが開発されたが、最終的に唯一有効性が証明され、冠血管形成術 (PCI) における革命的進歩をもたらしたものが冠動脈ステントであり、PCI の急性期の合併症を予防し、さらに STRESS、BENESTENT などの大規模臨床試験で再狭窄率をも低下させることが示された。抗血小板薬の併用療法で出血性合併症や急性期のステント閉塞などの問題も解決し、いまや 70%以上の PCI でステントが使用されている。今後も新世代のステント登場とともにその市場も拡大し、ステントが使用される比率はさらに増加することが予測される。一方、近年のインターベンションの趨勢として適応が拡大され、non-STRESS/BENESTENT 病変に対する stenting も積極的に行われている。そこで必然的に複雑病変に対するステント使用量が増加するに伴い、ステント再狭窄への対応という新たな問題が生じることになった。ステントは慢性期のリモデリングを抑制することで再狭窄率を低下させたが内膜増殖はむしろ増強させ、ステント再狭窄の機序はほとんどが新生内膜増殖によるものである。治療として POBA 以外にロータブレード、レーザーなどによる debulking, stent in stent, 薬物治療などが行われているが、総じて再発率はほぼ 30~50%と高率であり、特にびまん性の内膜増殖に対する POBA では再狭窄の再発率も高く、ステント治療の大きな限界となっていた。

これまでに再狭窄を克服するための研究が各方面から盛んに行われてきたが、一つの大きな転換期として血管内放

射線療法があげられる。1990 年代後半より欧米において行われた多くの臨床試験で低線量の電離放射線により著明な内膜増殖抑制効果と収縮性リモデリングも抑制することが認められ、再狭窄予防および治療の最も有望な手段の一つと考えられた。FDA の認可も獲得し、ステント再狭窄に対して実際の治療現場で使用されているが、放射線を使用することによる種々の煩雑な手技や規制、エッジの再狭窄や late stent thrombosis, 長期の問題などもあり、欧米の現状では扱いに習熟した施設のみの使用となっている。一方、新たに drug eluting stent が登場した。従来のステントをプラットフォームとして種々の薬剤や薬剤を含むキャリアマトリックスがコーティングしてあり、見事にステント内の内膜増殖を抑制することが示された。通常のステントと手技的には大差はなく、容易に導入されることもあり、新たな breakthrough として大いに注目されている。本稿ではその基礎から現状まで総説する。

2. 再狭窄発症の機序

PTCA 後再狭窄に関する基礎研究の進歩により、再狭窄が多様な機序で発生することがわかってきた。

PTCA 後再狭窄の形成される過程の一つに PTCA による弾性的伸展に対する elastic recoil や局所での血小板の粘着凝集、血栓形成などの早期の反応がある。引き続き、内膜、中膜傷害に対する炎症の治癒機転として主に平滑筋細胞の中膜から内膜への遊走と増殖、および細胞外マトリックスの増生による新生内膜増殖がある。再狭窄の初期段階である平滑筋細胞の増殖、遊走の契機となる生理活性物質は PDGF, FGF, IL-1, TNF α , TNF β , アンギオテンシン II (AII) などの様々なサイトカインネットワークである。凝固線溶系と再狭窄との関連では、血管障害の極初期に局所に血小板を豊富に含む血栓が集積し、その遷延化する機序が重要となる。これらの中で少なくとも 2つの平滑筋細胞の遊走と増殖を誘発する重要な因子がある。血小板由来増殖因子 (PDGF) はその代表的な因子の一つであり血小

* 虎の門病院循環器センター内科
Cardiovascular Center, Toranomon Hospital

板のほか平滑筋細胞、内皮細胞、マクロファージからも産生される。PDGFは主に平滑筋細胞の遊走に働き、その増殖には障害を受けた中膜の平滑筋細胞由来の線維芽細胞増殖因子（FGF）が強く関与する。そのほかにも遊走と増殖に関与すると考えられる因子としてEpidermal growth factor（EGF）、Insulin growth factor（IGF-1）などがあるが、特にIGF-1はPDGFの刺激により平滑筋細胞の産生増殖の増幅作用を持つことが知られており、相互に活性化しあうネットワークを形成する。また中膜にまでおよぶ深い障害時にはフィブリンを主体とした血栓形成が起り、トロンビン、フィブリンなどの凝固系も関与する。幼弱化した平滑筋は中膜から内膜へと浸潤し、約2週間程度増殖を続け、その後も約3カ月にわたり内膜肥厚が進行するわけである。特に後半ではTGF- β が深く関与し細胞外マトリックスを形成し、病変の絶対量を決定する上で重要な役割を果たす。

再狭窄に関わるもう一つの重要な機序として血管リモデリングあるいはvessel shrinkageといわれる血管外径の縮小に伴う内腔狭小化があげられる。Mintzらは221例のバルーンによるPTCA症例の再狭窄病変をIVUSにて観察し、74%でnegative remodelingが関与していると報告した[1]。本来、リモデリングは動脈硬化に伴う血管の代償性拡大に対して使用された用語であるが再狭窄を論じる場合は、negative remodeling, vessel shrinkageなどの意味で使用される。血管のリモデリングと内腔狭小化につながる一つの機序として、血管外膜とリモデリングの関連が新たに注目されている。ScottらやRobinsonらはブタ冠動脈の過拡張再狭窄モデルを使用した実験で、血管障害後に血管外膜周囲に α -アクチン陽性のmyofibroblastが発現することを観察し、その瘢痕収縮が原因であるとしている。さらに、Shiらも血管障害後に外膜に線維芽細胞やその表現型を変えたmyofibroblastが増殖し外膜が肥厚することがリモデリングに強く関与する現象であると結論づけている。

3. Drug Eluting Stent（DES）の基本構成

DESはステントで病変を拡張しPCI初期の合併症と慢性期のrecoilとnegative remodelingを予防しつつ、ステント再狭窄の大きな原因である新生内膜増殖を薬物により抑制することで再狭窄予防をはかる画期的な治療器具である。構成は薬剤のプラットフォームとしてのステント、薬剤、その薬剤を含んだキャリアマトリックスの3つのコンポーネントよりなる。

4. ステントコーティング技術の導入

現在、多くのカテーテルメーカーがDESの開発に力を注いでいるが、主流になっているものはポリマーを使用した方法である。利点として薬剤の溶出量を持続的にコントロールすることが可能である。一方でステントの滅菌作業

が繁雑になることや、当初指摘されていたようにポリマーの材質によってはそれ自体が血管壁の炎症を惹起し、再狭窄反応が強まることも指摘されていた。最近開発された生体適合性の高いポリマーや、現在主流となっている非吸収型ポリマーなどの出現でdrug deliveryの問題は飛躍的に進歩したといえる。また、セラミックなどポリマーを使用しないものも開発され、さらにステント表面を加工しただけで直接、薬物を塗布するものも使用され、種々の方法で有効に薬物放出がなされるよう工夫が重ねられている。しかし、これらのステントでもその薬剤放出曲線は様々であり、それぞれの薬物の薬理学的特性を考慮してより有効なプラットフォームを探る多くの臨床試験が行われている。

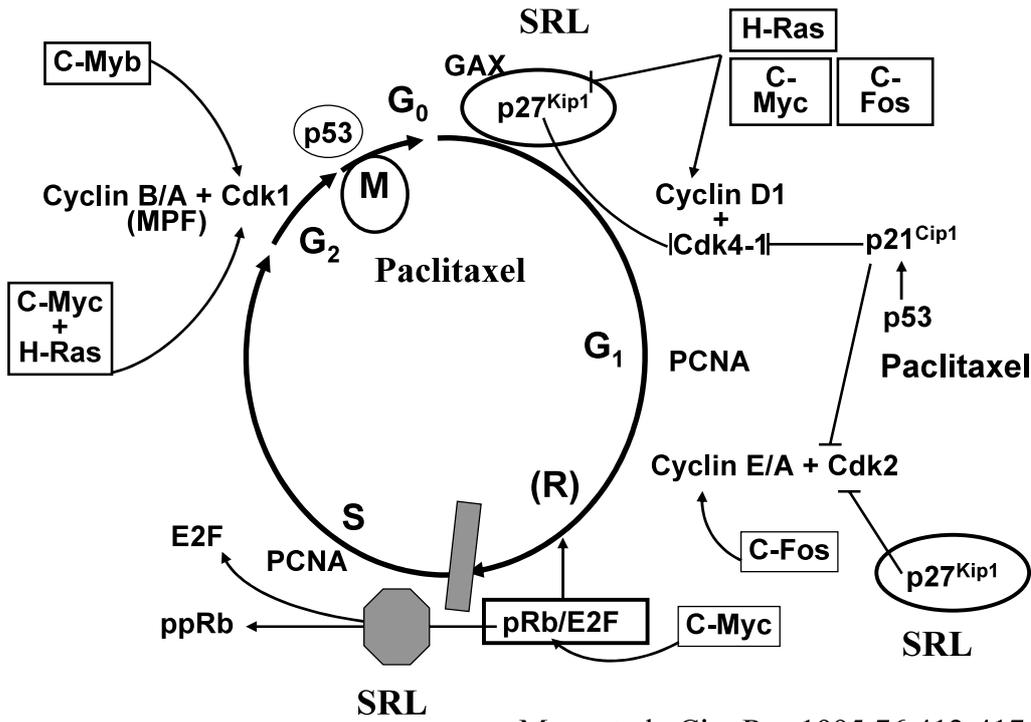
5. 使用薬剤

再狭窄の機序として血栓形成、炎症、内皮障害、そしてその結果として平滑筋細胞の遊走と増殖などが複雑に関与することが知られているが、それぞれの因子を標的とした薬剤の応用が試みられている。実際には一つの薬剤が多くの作用機序を持ち、必ずしも単一の機能にのみ分類できるわけではない。

細胞増殖抑制（taxolファミリー、angiopentin, actinomycin D, c-myc antisense）、免疫抑制剤（sirolimusファミリー[sirolimus, everolimus, tacrolimus=FK506, ABT-578]、dexamethasone, mycophenolic acid）、細胞外マトリックス修飾（batimastat）、抗血栓剤、内皮治癒促進（estrogen, CD34 antibody coating stent）などがあげられる。現在認可されて実用されている代表的な薬物がシロリムスとパクリタクセルである。

シロリムスはイースター島の土壌から発見された分子量914のマクロライド系の構造を持ち、腎移植後の拒絶反応を抑える免疫抑制剤として開発され、FDAにて認可されている。作用機序として炎症反応の抑制とともにTリンパ球のFKBP12レセプターと結合し、pRb（retinoblastoma protein）のリン酸化とp27のdown regulationを抑えることで細胞内増殖経路のG1期を停止させ、血管平滑筋の遊走と増殖を抑制する（図1、図2）。この薬剤を使用したシロリムス溶出ステント（Cypher）はすでに再狭窄予防における多くの治療効果が実証され、本邦においても2004年4月認可されている。

一方、パクリタクセルは薬剤溶出ステントに使用する抗ガン剤の中で最も開発が進み実用段階に入っている代表的な薬物であり、婦人科系悪性腫瘍や肺癌、頭頸部癌等に用いられ、本邦でも認可されている。作用機序として、微小管に結合することで細胞分裂の際必要とされる微小管の脱重合が困難となりその結果、細胞分裂を阻害しその増殖を抑制する。また、低濃度のパクリタクセルはp53のdown regulationを抑えG1期を止めるが、高濃度ではM期にお



Marx et al. Circ Res 1995;76:412-417
 Poon M et al. J Clin Invest 1996;98:2277-2283.

図 1 薬剤の新生内膜増殖抑制に作用する機序
 SRL：シロリムス。

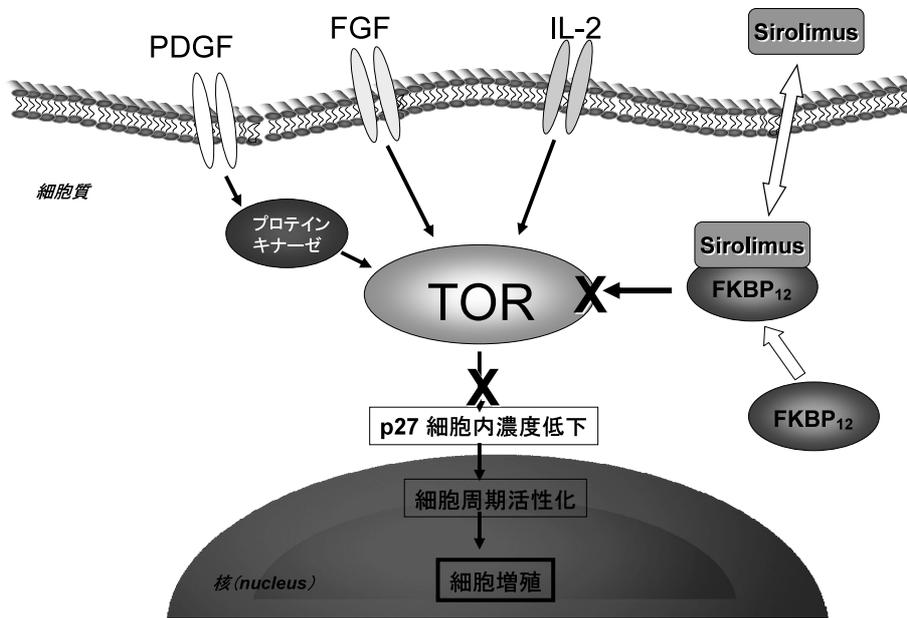


図 2 シロリムスの主な作用機序
 シロリムスはFKBP12と結合してTORの活性を阻害. その結果, 細胞周期のG1後期で細胞周期を調整しているサイクリンの阻害物質であるP27(サイクリン依存性キナーゼ阻害物質:CDKI)の濃度低下を抑制して, 細胞周期の活性化を防止, 細胞増殖を抑制.

いて有糸分裂を止める (図 1)。

この薬剤を使用したステントは2種類開発されており、一つはポリマーコーティングしたステント TAXUS (Boston Scientific 社) であり、もう一つはステント表面を加工

して疎水性のパクリタクセルを直接ステント表面に吸着させた Cook 社のステントである。

Closed-Cell: BX VELOCITY™ステント 生体適合性ポリマー

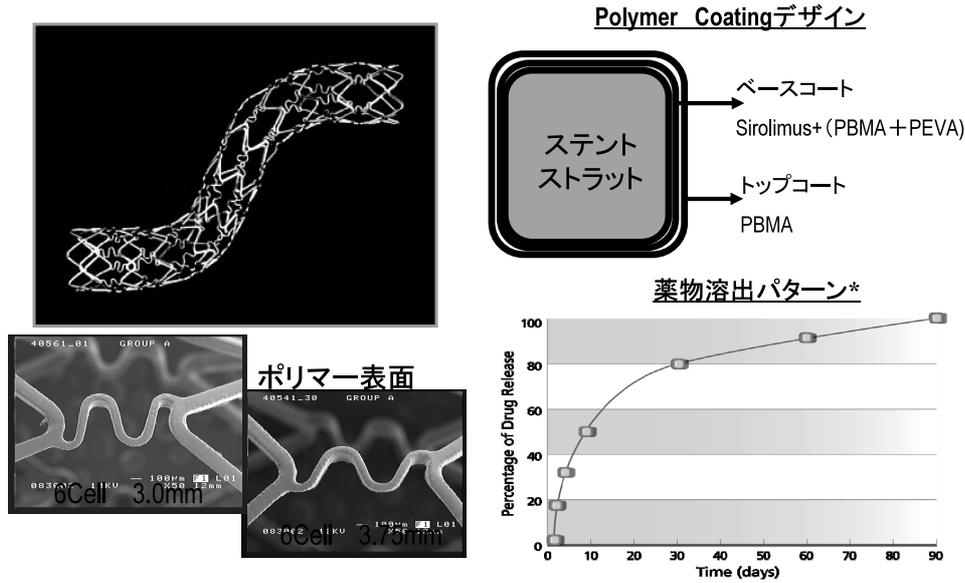


図3 ステントデザイン：Closed Cell デザインのBXを採用
 ポリマー：2種類のポリマーと薬剤を混合したコーティング材でコートし、さらにポリマーにて表面を被覆することにより薬剤溶出のスピードを調整する。FIMでは2週間で薬剤が溶出されるFastリリースと4週間で溶出されるSlowリリースが使用されたが、現在行われている臨床試験で使用されているタイプはSlowリリースのみ。8日間で50%の薬剤が放出され、28日で約80%、90日ではほぼ100%が放出される

6. Drug Eluting Stent の初期臨床試験の結果

薬剤溶出ステントの de novo 病変に対する治療効果が多くの臨床試験で証明された。

1) シロリムス

シロリムステント (Cypher stent) (図3) の有用性を見る世界初の臨床試験 (First In-man Trial: FIM 試験) が1999年、サンパウロとロッテルダムで開始された。初期の15例では薬剤放出の早い fast-release のステントが使用され、その後は top coat を有することで薬剤溶出をコントロールする slow-release のタイプが使用されたが、連続43例のフォローアップカテーテルで再狭窄を1例にも認めず、極めて有望なデータが示された[2]。引き続き220例を登録した19施設の多施設2重盲検試験であるRAVEL試験の結果が2000年、ヨーロッパ心臓病学会で発表され再狭窄のないステントが開発されたと熱狂的に報告された[3]。その後さらに症例数を増やして、より現実的な複雑病変を含む状況における治療効果を見たSIRIUS試験が行われ、再狭窄率は若干高くなるもののCypher群8.9%とコントロール群36.3%より良好であった。また、TLR 3.9% vs 16.6%、MACE 4.9% vs 17.7%でありシロリムス群で明らかな有用性が示された (図4) [4]。この結果を受けCypher stentは2002年、ヨーロッパで認可され、さらに2003年4月、米国FDAが最終的に認可し、米国における最初の薬剤溶出ステントとなった。これらの臨床試験で学んだこ

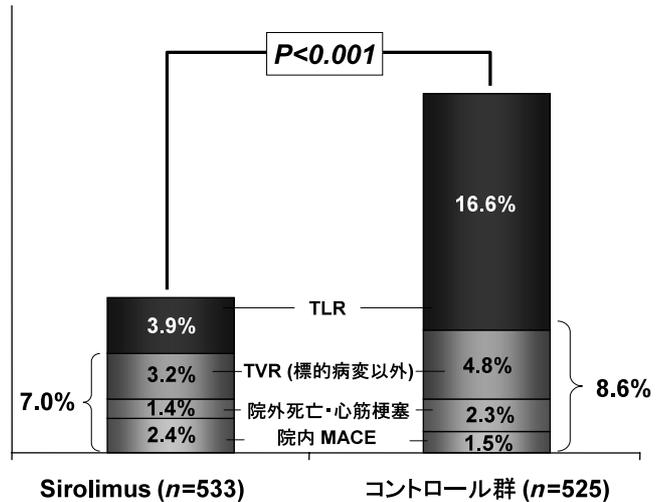


図4 SIRIUS試験の臨床イベントのまとめ
 コントロール群と比較して、安全性に関する部分(死亡・心筋梗塞など)は同等。TLR (target lesion revascularization)・TVR (target vessel revascularization) などCypherの有効性に関わる評価項目においてシロリムス群が圧倒的に優れていることが示唆された

とを反映したヨーロッパのE-SIRIUSやカナダのC-SIRIUSでは、概ねSIRIUSと同等かむしろより良好な臨床結果が得られた。2003年のヨーロッパ心臓病学会ではreal worldにおけるRESERCH試験の結果が発表され、1,314例のde novo症例の検討で(bare stent: 806; Cypher508)シロリムステントにより死亡、心筋梗塞の頻度に差はないが

TVR 施行率を 64% 軽減する効果が認められている。

2) パクリタクセル

パクリタクセルの DES 利用にはその細胞選択性の欠陥から局所への適切な容量設定がより重要となる。初期の非ポリマーコーティングステントである Quanam Q2 ステントは SCORE 試験で致死的イベントが 10% 以上も発症したため開発は中止された。Cook 社が開発したステントを使用して ASPECT 試験ではアジア 3 施設 266 例が登録されたが、高用量 ($3.1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) のグループで 4% の再狭窄率であった。ただしこの高用量群ではアスピリンとシロスタゾール併用ではクロピドグレル併用 0% に対して 25% と高率に亜急性ステント閉塞が認められ、より適切な抗血小板療法の必要性が示された。続いて行われた ELUTE 試験では 5 群の薬量設定を行い、ASPECT と同様に薬量依存性にステント内再狭窄の改善が認められた。これらの結果を受けて Guidant 社は ACHEIVE ステント (Multi-Link Penta を使用) による DELIVER 試験を行ったが有用性が示されずに開発は中止されている。

一方、ポリマーを使用したパクリタクセル溶出ステント (TAXUS) は TAXUS I ~ VI までの臨床試験が行われており良好な初期成績が報告されている。パイロット試験である TAXUS I (61 症例) では再狭窄率 0% とシロリムスと同様であった [5]。症例数を増やした TAXUS II (536 症例) では late loss 0.3 と Cypher よりも若干大きいものの再狭窄率もコントロール 19% に対して 2.3% (slow release) から 4.7% (moderate release) と十分許容される結果を示した [6]。さらに米国 74 施設による多施設試験である TAXUS IV は EXPRES ステントをプラットフォームとして用い slow release 法で施行され、2003 TCT にて報告された。1,326 症例 (病変長 10 ~ 28 mm, 血管径 2.5 mm > 3.75 mm <) を無作為化し、slow release TAXUS ステントの治療効果を見たものであるが、TLR 3.0% vs 11.3%, TVR 4.7% vs 12.0% とコントロールに比し有意に良好であり、9 カ月の TLR 回避率は 96.8% (87.5%) であった。さらに複雑病変を対象とした TAXUS VI (448 症例, moderate release) の 9 カ月のデータも報告され、TVR 9.1%, TLR 6.8% であり、特に糖尿病症例においても非糖尿病例と比較してインスリン治療群でも治療効果に差は認めなかった (図 5)。

両者の比較試験である REALITY 試験の結果が 2005 年 ACC にて報告された。Cypher ステントで late loss や MLD などの造影上の指標がより良好であり、亜急性ステント閉塞の頻度が少なかったが、有害心事故の頻度と臨床的指標である再狭窄率と TLR 率に差はなく、ともに臨床的に有用なステントであることが証明された。今後のサブ解析の結果が待たれる。このようにいずれの薬剤も de novo 病変に対してこれまでに例を見ない良好な治療効果を実証した。また、現在シロリムスとパクリタクセル以外

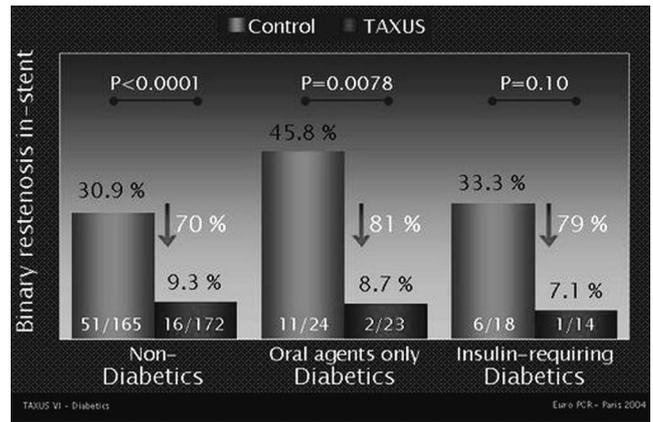


図 5 TAXUS VI

糖尿病症例においても非糖尿病例と治療効果に差を認めない。

にもいくつかの有望な薬物の検証がなされている。100 種類以上の薬剤が候補に挙がっており、さらに優れた DES の登場も期待できる。

7. ステント内再狭窄における血管内放射線療法と薬剤溶出ステントの比較

ステント再狭窄治療に対する血管内放射線療法の landmark trials は Checkmate γ 線 Ir192 システムを使用した SCRIPPS, WRIST, GANMAI の 3 試験であり [7-9]、ステント再狭窄のハイリスク患者に明らかな有用性を示した。引き続き行われた START (Sr90/Y90), INHIBIT (P32) で β 線も γ 線と同様にステント再狭窄治療に対する有用性が示された点で評価され、現在、難渋するステント再狭窄の治療に関して確立された治療法と認識されている。

一方、ステント再狭窄の治療としての薬剤溶出ステントの治療効果はどうであろうか?。初期の少数例の臨床試験では、サンパウロの 25 例では再狭窄率は 0% であったが、同時期のロツテルダムの 15 例のハイリスク症例では、再狭窄 19%, TVR 6%, MACE 38% と極めて不良であった。

その後 TAXUS III のデータでは 30 症例が登録され再狭窄を 16% に認め、TLR は 21.4% であった [10]。TOROPI-CAL 試験は 162 例のステント内再狭窄に対する Cypher stent の治療効果を Gamma I/II の治療群を対象に比較した。Late loss (0.08 vs. 0.68; $p < 0.0001$), 再狭窄率 (9.7% vs. 40.3%; $p < 0.001$), TLR (2.5% vs. 14%; $p < 0.001$) と良好であった。ISAR-DESIRE 試験では 300 例のステント内再狭窄例を POBA と DES (Cypher と TAXUS) の 2 群に分けて 6 カ月後の再狭窄と心事故を検討した。造影上再狭窄率 (臨床的) は Cypher 14% (8%), TAXUS 22% (19%), POBA 45% (33%) で Cypher 群で有意差はないが良好であり、late lumen loss (0.21 vs 0.48; $p = 0.006$) は有意に Cypher で少なかった。臨床的再狭窄は TAXUS では POBA 群と有意差を認めなかった。現在進行中の血管内放射線療

法と薬剤溶出ステントとの比較試験である TAXUS V-ISR, SISR 試験の結果がまたれるが、現状では de novo 症例に対するほどのインパクトはない。今後、薬剤溶出ステントの適応が拡大されれば、当然予測される状況であるが、より治療抵抗性の DES 治療後のステント再狭窄は依然として問題になってくるだろう。

8. Drug Eluting Stent (DES) の問題点、今後の適応と進行中の臨床試験

当然のことながら de novo の単純病変における DES の利点はさらに大きい。しかし、血管径も大きく限局性のタイプ A 病変における DES の適応に関してはより慎重でいいかもしれない。問題は複雑病変である。再狭窄率の高いサブグループに注目した SIRIUS 試験のサブ解析によると、コントロールに比較して明らかに有用性は示されるものの、糖尿病例の再狭窄率は 18% (特に insulin 使用例では 35%), small vessel やび慢性病変では 16% と 2 倍以上に高くなる。また、2003 年の米国心臓病学会における Colombo らの発表では、分岐部病変のような複雑病変において再狭窄率は 31% と高率であった。Milan の 140 例の real world における Cypher の市販後データも発表されたが、死亡 2.9%, Q 波心筋梗塞 2.1%, TVF 17.9% であり、薬剤溶出ステントを使用しても依然として再狭窄は高率に認められることが示された。このように初期の臨床試験において low risk の症例では bare metal stent をさらに上回る良好な成績を示すものの、実際の治療の場でインターベンショナリストが切望している再狭窄のリスクの高い糖尿病、び慢性小血管、分岐部病変などに対する課題が残った。一方、これらの初期の試験からさらに DES の適応は拡大され、小血管、複雑病変、糖尿病症例などをターゲットにした多くの update されたデータが報告されている。なかでも糖尿病に注目した臨床試験である DIABETES 試験の結果が 2004 年 TCT で発表された。糖尿病における Cypher と bare metal stent の治療効果を比較検討したものであり、スペインの 4 施設が参加した。結果は良好で、再狭窄率は 7.7% (コントロール 33%), TLR 率と有害心事故はコントロールに比較してそれぞれ 7.5% vs 32.3%, 11.3% vs 36.3% であった。インスリン治療を行っている群においても同様あり、初期の SIRIUS のデータを考慮すると遙かに予想を超えた結果であった。これらの結果は従来からの治療方針である糖尿病、多枝病変は CABG の適応という考え方を新たにして、ステント治療の正当性を示すことになった。現在、2,400 症例の糖尿病を持つ三枝病変に対する Cypher による PCI と CABG の比較試験である FREEDOM 試験の患者登録が始まったところである。

また、より real world data を追求した TAXUS 試験である ARRIVE, MILESTONE II, WISDOM などの短期のデータが続々と報告されており、その安全性と有用性が示

されている。

9. Drug Eluting Stent の長期成績と合併症

新たな治療であり、現状ではせいぜい数年までのデータしか存在しない。FIM の slow-release の 30 例の 3 年の長期成績では 3 例でイベントが確認されたのみであった。治療部位以外の原因による Q 波梗塞 1 例、冠動脈バイパス 1 例、ステント近位部辺縁の病変進行 1 例でいずれも治療後 2 年以内のイベントであった。また fast-release 群では slow-release 群に認められない 2 年後以降の遅延性の内膜増殖の傾向があり、薬剤の放出速度が late catch up に関係するという興味深い結果が示された。FIM 試験は現在 4 年の追跡データが示されているが、すべての心血管イベント回避率は 87.2% であり治療効果は持続している (図 6)。RAVEL 試験の臨床データも同様であり、すべての心血管イベント回避率は 1 年後 94.0%, 2 年後 90% であり、TLR 回避率も 3 年後において 95% と極めて良好であった (図 7)。また、TAXUS IV 試験の 2 年後の経過でも治療効果の持続が認められた。97% の追跡率で TLR は TAXUS 群 5.6% (36/645) 対コントロール 17.5% (112/640)、心血管イベント回避率 94.4% vs 82.6% であった。糖尿病症例でも TLR は 8%

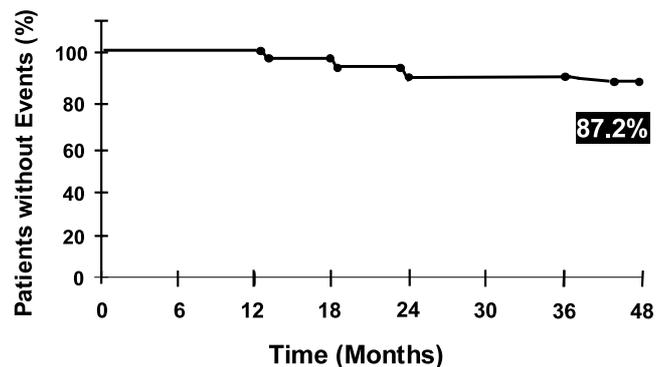


図 6 FIM 試験の 4 年後の死亡、心筋梗塞、CABG、再 PTCA を含むイベント回避率

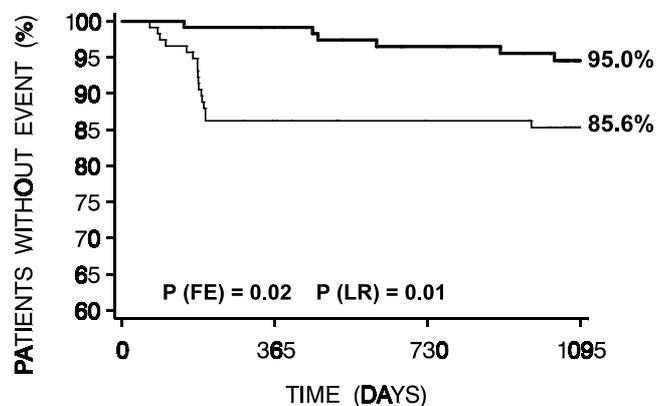


図 7 RAVEL 試験の 3 年間にわたるイベント回避生存率。3 年目の TLR 回避率は Cypher 群において著しく良好である。

(12/150) vs 22% (35/159) であり, 明かな late catch up を認めず, 安全性が示された。

10. おわりに

薬剤溶出ステントの登場で全体としてのステント再狭窄の頻度は明らかに減少し, 今後, 既存の bare metal stent の多くは DES に取って替わることが予測される。一方, この新たなテクノロジーを享受するためにはいくつかのポイントを抑えることが必要であろう。

本邦は現状ではチクロピジンしか使えないため, 抗血小板療法の安全性の問題がある。1 年以上経過しても抗血小板薬を休薬したところでステント閉塞が生じることが報告されている[11]。亜急性ステント閉塞の頻度は bare metal stent と同様と報告されているが, 適応が拡大され, 左主幹部ステントなども行われる現状では遅発性血栓閉塞は致命的となることは必至であり, このような症例においては筆者は PCI 前にチクロピジンの副作用がないことを確認した上で適応を決定している。また, 費用効率の面からは再狭窄が減少することで再治療率が低下するため, 医療経済的には大きなメリットになると思われる。ただしすべての症例に使用するものではなく, low risk 症例では bare metal stent でも十分であろう。しかし, 再狭窄が少ないならばそれに越したことはないという患者の立場からいえばすべてが適応というスタンスもあり得るかもしれない。今後いかなる症例が薬剤溶出ステントの適応となっていくのか, 医療経済と臨床効果, 副作用などを考慮した多方面からの検討がなされるべきである。現在, 多くのステントメーカーは DES の開発に多くの力を注いでいるが, 未だ短期の予後のデータしかなく, 慎重に見守っていく必要があると考える。

文 献

- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB: Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. **94**(1): 35-43, 1996.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. **103**: 192-195, 2001.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; the RAVEL Study Group: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. **346**: 1773-1780, 2002.
- 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; SIRIUS Investigators: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *New Engl J Med*. **349**: 1315-1323, 2003.

- Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME: TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. **107**: 38-42, 2003.
- Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME; TAXUS II Study Group: Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. **108**: 788-794, 2003.
- Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P: A double blinded randomized trial of catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis following coronary stenting. *N Engl J Med*. **336**: 1697-1703, 1997.
- Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB: Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation*. **101**: 2165-2171, 2000.
- Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kereiakes D, Kuntz RE: Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med*. **344**: 250-256, 2001.
- Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ, Staberock M, de Feyter P, Muller R, Regar E, Degertekin M, Ligthart JM, Disco C, Backx B, Russell ME: TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation*. **107**: 559 - 564, 2003.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. **364** (9444): 1519-1521, 2004.

石綿 清雄 (イシワタ スガオ)

1984 年大阪医科大学卒業。同年虎の門病院内科レジデント。1988 年虎の門病院循環器センター医員。1996 年米国エモリー大学 Andreas Gruentzig Cardiovascular Center 留学。2001 年虎の門病院循環器センター内科医長。専門: 循環器内科, 主として冠動脈疾患の診断と治療。



日本内科学会専門医, 日本循環器学会専門医, 米国心臓病学会正会員 (FACC), 日本インターベンション学会指導医, 医学博士。