

# 循環器科における材料のニーズの 現在と未来

鈴木 孝 英\*

## 1. はじめに

カテーテル治療(血管内治療やインターベンションともいわれる)は、外科的手術と比較して低侵襲であることから、近年広く普及してきた。対象となる血管は、冠動脈、下肢動脈、腎動脈、頸動脈から脳動脈まで多岐にわたる。最近では大動脈疾患を対象にしたステントグラフト内挿術や大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル大動脈弁留置術も行われるようになった。中でも冠動脈インターベンション(Percutaneous coronary intervention: PCI)は医療材料や技術の進歩により適応が拡大し、現在国内だけでも年間20万件以上施行されている<sup>(1)</sup>。本稿では冠動脈インターベンションで使用する主な金属材料であるガイドワイヤーとステントについて、臨床的立場から現状と問題点について概説する。

## 2. PCIの実際

最初にPCI手技の概略を示す。大腿動脈(鼠径部)、橈骨動脈(手首)あるいは上腕動脈(肘)からシースを血管内に挿入する。シースとは最初に血管に挿入される短い管のことで、挿入部を保護しその後のデバイスの挿入・交換を容易にする目的のものである。次にシースの中にガイドワイヤー(外径2.0~2.5 mm程度)を挿入し、冠動脈入口部まで進める。続いてガイドワイヤーを通して、冠動脈内にガイドワイヤー(直径0.36 mm、長さは175 cm以上)を進める。ガイドワイヤーの手元側の端に回転を伝えるためのトルクデバイスを固定し、術者の手元でトルクデバイスを回転させる。このようにして2 m近く先にあるガイドワイヤー先端の操作を行い、目的とする病変部を通過させる。この間体内に入ったデバイスの操作は全てX線透視下に行われ、術者は前にあるモニター画面を見ながら操作を行う。ガイドワイヤーを病変部の末梢まで十分進めたら、ガイドワイヤーに病変拡張用のバルーンをのせて、病変部まで進める。バルーン



図1 PCI手技の様子。

で拡張しただけでは、再狭窄が多く、また動脈解離による急性閉塞を起こす可能性もあるため、通常ステントを留置して手技を終了する。図1にPCI手技中の様子を示す。

## 3. 冠動脈用ガイドワイヤー

一般的なガイドワイヤーの構造を図2Aに示す。ステンレス鋼製のコアにコイルを巻きつけている<sup>(2)</sup>。ガイドワイヤーに求められる性能は、先端柔軟性、病変通過性、回転追従性(トルク性)、サポート性、形状保持性(耐久性)などがあるが、対象となる病変によって必要な性能は異なる。

通常用いる汎用ワイヤーの場合には耐久性が求められる。従来のステンレス鋼製のガイドワイヤーは耐久性に課題があった。そこでNi-Ti製のガイドワイヤーが開発されたがトルク性能で劣っていた。そのためトルク性向上のために手元側はステンレス鋼、先端はNi-Tiとし、異種金属を直接接合したガイドワイヤーが登場した<sup>(3)</sup>。形状保持性とトルク性が認められ、汎用ワイヤーとして広く臨床使用されている。

\* JA 北海道厚生連遠軽厚生病院心臓血管カテーテルセンター；主任医長(〒099-0404 北海道紋別郡遠軽町大通北3-1-5) Present and Future Requirements for Materials in Cardiovascular Intervention; Takahide Suzuki (Cardiovascular Catheterization Center, JA Hokkaido Engaru Kosei General Hospital, Hokkaido)  
Keywords: percutaneous coronary intervention (PCI), chronic total occlusion (CTO), bifurcation, guidewire, drug-eluting stent (DES), stent fracture, very late stent thrombosis, bioabsorbable polymer, bioabsorbable vascular scaffolds (BVS)  
2014年1月6日受理[doi:10.2320/materia.53.148]

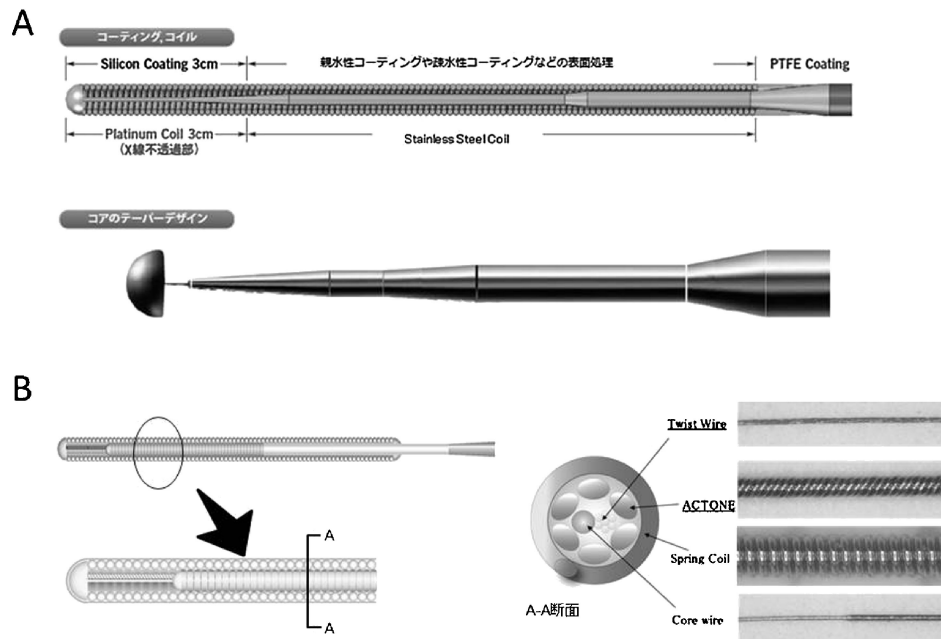


図2 A. 一般的なガイドワイヤーの構造, B. 特徴的な構造を有するガイドワイヤー.

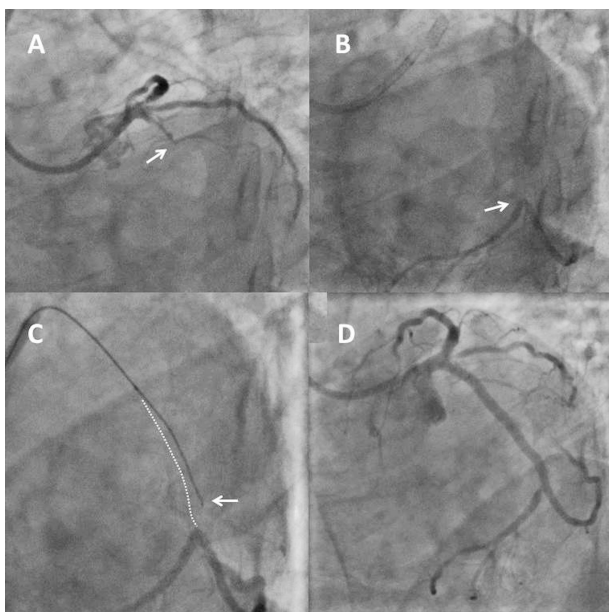


図3 左回旋枝のCTOに対するPCI.

Aの矢印が閉塞近位端, Bの矢印が閉塞遠位端でその間が閉塞部(約40mm). ワイヤー先端位置がCの矢印で, 予想されるライン(点線)より若干ずれているのがわかる. 予想される方向に修正を加え閉塞部の通過に成功した. Dはステント留置後の最終造影.

一方複雑病変の治療を目的とするワイヤーにおいては, トルク性が重視される. トルク性と形状保持性の両立を目指し, 特殊な構造を持つワイヤーが開発された(図2B). ステンレス鋼製コアに「より線」を添わせ, それを中空コイル体で囲み, さらにコイルで巻き上げる複雑な構造をしている. この構造で作られたガイドワイヤーはトルク性と形状保持性

に極めて優れており<sup>(2)(4)</sup>, 複雑病変の手技成功率を高めた. さらにこの構造を生かし, 「慢性完全閉塞(Chronic Total Occlusion: CTO)」治療に特化したガイドワイヤーが開発され, CTOの手技成功率を上げることに貢献した. CTOは長期間完全に閉塞している病変であり, ワイヤー通過という観点でみると最も難易度の高い病変である. ガイドワイヤー通過の成否がそのまま手技成功率に直結する. CTOに対するPCIの一例を図3に示す. この症例は筆者が海外のPCIワークショップで行ったもので, ガイドワイヤーはGaiaシリーズ(朝日インテック社製)を用いた<sup>(5)</sup>. Gaiaシリーズは図2Bの特殊構造を有しており, 長い閉塞部内においても極めて優れたトルク性能を発揮した.

このようにガイドワイヤーは, PCI手技成功において最も重要な役割を有し, 性能向上のために多くの構造的工夫がなされている. しかし高度蛇行や長い閉塞部におけるトルク性能は, まだまだ十分とは言えず, こうした性能を満足できる金属材料の開発が望まれる.

また現状のガイドワイヤーでは, 先端形状のシェイプを修正するために, その都度体外へ取り出さなければならない. そこで体内にあるままガイドワイヤー先端の形状の変更あるいは硬さの調整ができれば, さらに手技成功率や効率を高めることができるのだが, 夢物語だろうか.

#### 4. 冠動脈用ステント

##### (1) ステントの種類

現在本邦で用いることのできるステントは, ペアメタルステントと薬剤溶出性ステントの2種類に大きく分けられる. ペアメタルステント(Bare metal stent: BMS)はその名のとおり単なる金属ステントである. BMSでは20%程度の

再狭窄を認め、PCIのアキレス腱ともいわれた。再狭窄を抑制するために開発されたのが、薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent: DES)である。多くの大規模臨床試験で、DESはBMSよりも再狭窄を抑制する効果が証明された<sup>(6)</sup>。現在では、施設によってその使用率にばらつきはあるが、BMSの使用は限定的であり、ほとんどの症例でDESが用いられている。

## (2) 第1世代 DES

最初に登場したDESは「Cypher」ステント (Johnson & Johnson社製)で、日本では2004年に販売が開始された。シロリムスという免疫抑制剤が塗布されており、現在主流のDESもこの類(リムス系)である。Cypherの後まもなく、パクリタキセルという抗癌剤を塗布した「Taxus」ステント (Boston Scientific社製)の販売も開始された。Taxusステントを用いた大規模臨床試験であるSYNTAX試験では、従来PCIの禁忌とされてきた左主幹部病変で、その一部ではあるがPCIとバイパス術が同等の成績という非常に印象的な結果が報告された<sup>(7)</sup>。

DESによりPCIの成績は著しく進歩し適応の拡大につながった一方、DESの新たな問題点が明らかになった。それは植込み後1年以降に発症する「超遅発性ステント血栓症」だった。「ステント血栓症」とはステントが血栓閉塞する現象で、急性心筋梗塞や突然死として発症する場合がある<sup>(8)</sup>。ステント血栓症はBMS時代にも存在したが、主に急性期から亜急性期の問題と考えられていた。しかしDESでは留置1か月以降の遅発性ステント血栓症 (late stent thrombosis: LST)、さらに1年以降の超遅発性ステント血栓症 (very late stent thrombosis: VLST)が報告され大きな問題となったのである<sup>(9)(10)</sup>。実際にはVLSTの発生頻度は年率0.6%程度と低い。特に日本では血管内超音波検査などを用いて丁寧なPCI手技が行われているため、発生頻度は海外よりも低く年率0.2~0.3%と報告されている<sup>(11)(12)</sup>。

ステント血栓症の予防で最も重要なのは、抗血小板剤の投与である。アスピリンとチエノピリジン系薬剤の2剤併用抗血小板療法 (dual anti-platelet therapy: DAPT)が不可欠である。DES留置後は血管治癒過程が遅延 (delayed arterial healing)し、再内皮化されない、つまり剥き出しのステントストラット (ステントを構成する金属支柱を指す)が残る可能性があるため、最低1年のDAPT継続が推奨されている<sup>(13)</sup>。

これまでにVLSTの原因に関する検討がいくつか報告されている。一つはアレルギー反応 (hypersensitivity reaction)によるもので、最初の報告はCypherステント留置後18か月のVLSTだった<sup>(14)</sup>。Cypherステント留置部の血管が瘤状に拡張し、炎症細胞の浸潤を認めたことから、ポリマーに対するアレルギー反応と考えられた。また新生動脈硬化 (Neoatherosclerosis)もVLSTの原因の一つと考えられている。これはDES留置後に起こる早期の動脈硬化性変化で、内皮機能の低下や炎症が原因となる可能性が示唆されている<sup>(15)</sup>。図4は当院で経験した、Cypherステント留置6年後に拡張病変と再狭窄病変を同時に生じた一例である (図4Aは血管造影像、図4Bはステントを見やすくするための画像加工を施したもの: stent boost)。このような拡張病変 (ステント外への造影剤の染み出し)は、血管造影上の所見でPeri-stent contrast staining (PSS)といわれる。PSSを認めた症例は、その後のVLSTの発生頻度が高いことが報告され<sup>(16)</sup>、PSSを認めた症例ではステント破損 (stent fracture: SF)の率が高いことも報告された。SFの頻度はLSTよりもVLSTの症例において高く、VLSTの原因の一つと考えられている<sup>(17)</sup>。

第1世代DESは劇的に再狭窄を減らしたが、VLSTのようなこれまでは経験しなかった新たな問題を生むこととなった。その原因は薬剤による血管治癒過程の遅延、ポリマーの生体適合性とステント破損にあった。DESの主要要素である薬剤、薬剤を溶出するポリマー、ステントプラットフォーム (薬剤、ポリマーをのせる土台となる金属支持体を指す)のそれぞれに課題があったのだ。

## (3) 第2世代 DES

主な第2世代DESを表1にまとめた。ここではそれぞれ

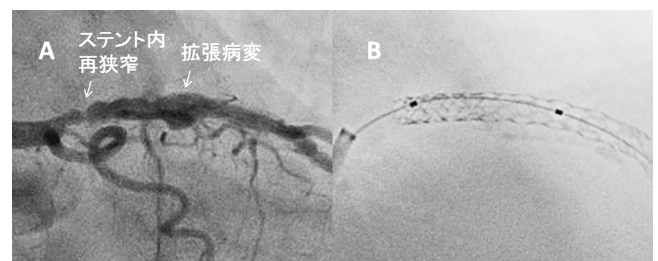


図4 Cypherステント留置後の拡張病変と再狭窄。

表1 現在用いられている主なステントの比較。

製品名	Xience Prime/Xpedition	Promus Element Plus	Resolute Integrity	Nobori
メーカー	Abbott Vascular	Boston Scientific	Medtronic	Terumo
薬剤	エベロリムス	エベロリムス	ゾタロリムス	バイオリムス A9
ステントの材質	Co-Cr-Ni 合金 L605	Pt-Cr 合金	Co-Ni-Cr-Mo 合金 MP35N	ステンレス鋼 316L
ストラット厚 (μm)	81	81	91	125
ポリマー	フルオロポリマー	フルオロポリマー	BioLinx	PLA

の特徴と問題点に触れ、今後の課題を検討する。

**Xience**：第2世代DESの代表はXienceシリーズで、第2世代DESの中では最も多くの臨床データを有している。メタ解析の結果では第1世代DESと比べて同等の有効性を有しながら、安全性は優れているという結果が示されている<sup>(18)(19)</sup>。薬剤はCypherステントと同系統のエベロリムスを使用しているが、薬剤量を調整したことで早期の血管治癒が図られている。またポリマーには生体適合性の高いフルオロポリマー(Poly vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene: PVDF-HFD)が使用されている。またXienceのステントプラットフォームの素材には、Co-Cr-Ni合金が使用されている。ストラット厚を薄くすることができたため、再内皮化されやすくなった。SF率はCypherステントと比べて低下したが、それでもまだ数%に存在する。最近の報告(剖検例)によると、SFの発生率はCypherで40%に対してXienceでは13%だった<sup>(20)</sup>。この報告によるとSFを原因とする再狭窄や血栓症の割合は、Xienceにおいて相対的に高くなった。図5はXience留置後のSFの症例である。SFの部位に一致して再狭窄病変を認めた。

**Promus Element**：薬剤とポリマーはXienceと同じである。ステントプラットフォームが改良され、強度と視認性を高めるために、Pt-Cr合金が使用されている。Xienceと同じストラット厚でありながら、単軸方向の強度(radial force)は高くなった。一方で構造上長軸方向の力に対して弱くなりデバイス通過の際の変形の懸念が指摘された<sup>(21)</sup>。またComputed Tomography (CT)でのステント内腔評価が難しくなったとの指摘もある。一例を図6に示す。AはXience Prime (3.5 mm径と3.0 mm径の2本を一部重複さ

せてある)、BはPromus Element (3.0 mm径)の留置後のCT画像(curved-MPR)である。BのPromus Elementはステントによるアーチファクトが強く、ステント内腔評価が困難である。X線透視下での視認性を維持しながら、CT画像でのアーチファクトが少なくステント内を正確に評価できるステント材料が望ましい。

**Resolute Integrity**：生体適合性を高めたBioLinxポリマーが採用されているのが特徴である。生体細胞膜に似た構造で、内腔側は親水性のため抗血栓性に優れている。またステントデザインが特徴的で、1本のCo-Ni-Cr-Mo合金製ワイヤーをらせん状に巻きつけた形状をしている。その構造的特徴から血管壁への圧着に優れており<sup>(22)</sup>、特に分岐のある病変においてはそのメリットが生かされる。図7に一例を示す。分岐部病変に対して2本のステントを用いて治療を行い、本症例では良好な結果を得た。ただし一般的には分岐部病変でも2本のステントを使用するのは望ましくない。それは2本のステントがそれぞれ適切に血管壁に圧着するとは限らず、浮いたステントがステント血栓症のリスクになるからである。分岐部病変用ステントは日本ではまだ認可されておらず、分岐部病変に適した材料、構造のステントの開発、導入が待たれる。

**Nobori**：初の国産DESで、ポリマーには生体吸収性のPoly Lactic Acid (PLA)が用いられているのが特徴である。また薬剤・ポリマーのコーティングは血管壁側のみであり(血管内腔側にはない)、早期の内皮化と内皮機能の回復が期待される安全性の高いステントである。欠点はステンレス鋼製でストラットが厚いことで、現在次世代に向けての開発が行われている。

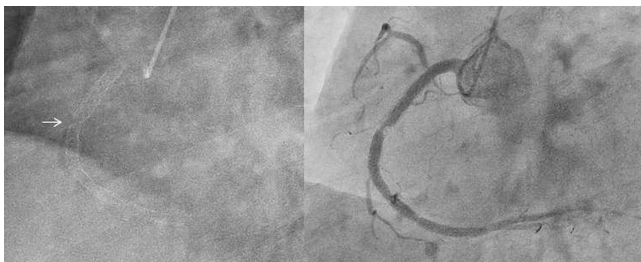


図5 Xienceステントのフラクチャーと再狭窄。

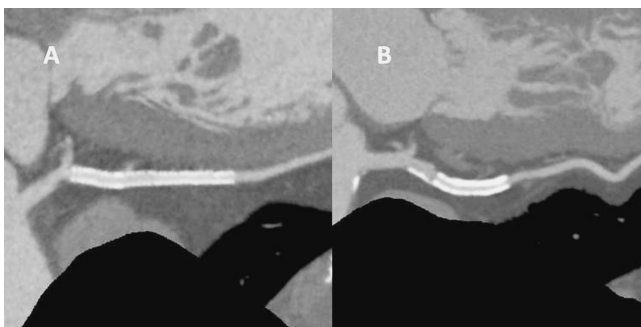


図6 冠動脈CTでのステント内評価(A. Xience Prime, B. Promus Element)。

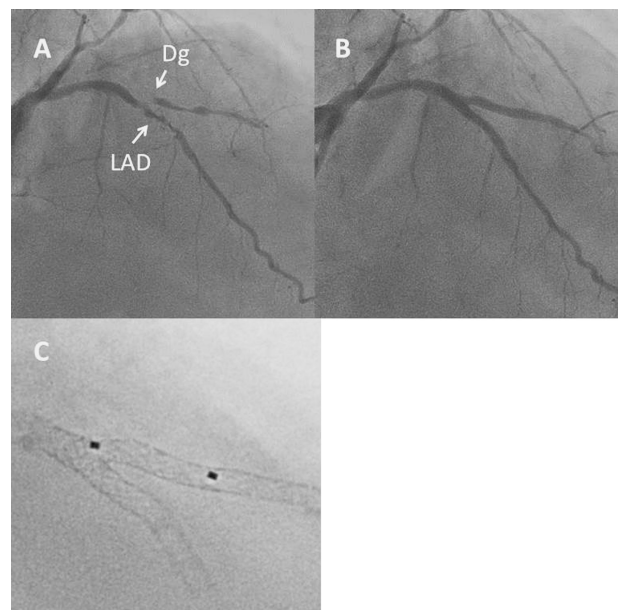


図7 分岐部病変に対するPCI。

A. 治療前, B. 治療後, C. 2本のステントがY字に留置されている(LAD: left anterior descending artery, 左前下行枝, Dg: diagonal branch, 対角枝)。

#### (4) 現在の課題と次世代 DES

これまでに述べてきたように、第 2 世代 DES は第 1 世代 DES の問題点を克服すべく改良されてきた。第 2 世代 DES では生体適合性の高いポリマーが用いられているが、さらに現在は生体分解性ポリマーを用いた DES の開発が進んでいる。またポリマーそのものを用いない DES の開発も行われている。金属自体に小さな穴を空け薬剤を溶出させるもので、現在臨床治験が進行中である。しかし金属ステントを使用している以上、ステント血栓症がなくなることはないだろう。現在のガイドラインでは DES 留置後 1 年の DAPT 継続が推奨されているが、1 年経過しない間に消化管出血や観血的外科手術が必要となる場合など、抗血小板剤中止と血栓症のリスクとの板挟みとなることは臨床的によく遭遇する。必要な時にいつでも安全に抗血小板剤を中止できるステントがあれば、このジレンマから解消される。

この問題を解決する一つの方法は、生体吸収ステントである。最近では bioabsorbable vascular scaffolding (BVS) と呼ばれることが多い。現在 ABSORB (Abbott Vascular 社製) が既に海外で臨床使用可能であり、poly-L-lactic acid (PLLA) と poly-D,L-lactide (PDLLA)、エバロリムスから構成され、約 2 年で吸収分解される。良好な臨床成績が報告されており<sup>(23)(24)</sup>、現在日本でも臨床治験が進行中である。まもなく日本でも使用可能となる予定だが、強度の問題などから適応となる病変は限られ、全ての DES が BVS に置き換わることはないと思われる。

## 5. おわりに

現在日本の PCI 治療成績は世界のトップレベルであり、ガイドワイヤーなどのデバイス、複雑病変の治療技術では日本が世界をリードする立場にある。今後も日本発の優れた PCI デバイスが多くの開発されることに期待したい。

## 文 献

- (1) 日本循環器学会：循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告)－安定冠動脈疾患における待機的 PCI のガイドライン(2011年改訂版)。
- (2) 西内 誠：形状記憶合金協会、2013年度形状記憶合金に関する講演集、69-76。
- (3) 佐藤英雄：Coronary Intervention, **9**(2013), 32-35。
- (4) 西内 誠：Coronary Intervention, **9**(2013), 13-15。
- (5) 榎 英昭：Coronary Intervention, **9**(2013), 19-21。
- (6) J. W. Moses, *et al.*: N. Engl. J. Med., **349**(2003), 1315-1323。
- (7) P. W. Serruys, *et al.*: N. Engl. J. Med., **360**(2009), 961-972。
- (8) D. E. Cutlip, *et al.*: Circulation, **115**(2007), 2344-2351。
- (9) E. P. Mc Fadden, *et al.*: Lancet, **364**(2004), 1519-1521。
- (10) H. William: N. Engl. J. Med., **356**(2007), 981-984。
- (11) T. Kimura, *et al.*: Circulation, **119**(2009), 987-995。
- (12) T. Kimura, *et al.*: Circulation, **125**(2012), 584-591。
- (13) L. Grines Cindy, *et al.*: Circulation, **115**(2007), 813-818。
- (14) R. Virmani, *et al.*: Circulation, **109**(2004), 701-705。
- (15) G. Nakazawa, *et al.*: J. Am. Coll. Cardiol., **57**(2011), 1314-1322。
- (16) M. Imai, K. Kadota, K. Mitsudo, *et al.*: Circulation, **123**(2011), 2382-2391。
- (17) K. Kozuma, *et al.*: EuroIntervention, **9**(2013), 831-840。
- (18) U. Baber, *et al.*: J. Am. Coll. Cardiol., **58**(2011), 1569-1577。
- (19) T. Palmerini, *et al.*: Circ. Cardiovasc. Interv., **5**(2012), 357-364。
- (20) F. Otsuka, R. Virmani, *et al.*: Circulation, (2013) Oct 25, [Epub ahead of print].
- (21) J. Ormiston: J. Am. Coll. Cardiol. Intv., **4**(2011), 1310-1317。
- (22) P. Mortier, *et al.*: EuroIntervention, **7**(2011), 369-376。
- (23) Y. Onuma, *et al.*: Circulation, **123**(2011), 779-797。
- (24) P. W. Serruys, *et al.*: Circulation, **122**(2010), 2301-2312。



鈴木孝英

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

2001年 旭川医科大学医学部医学科卒業

2001年 旭川医大病院研修医

2006年 JA 北海道厚生連 遠軽厚生病院 循環器内科

2011年6月 現職

日本心臓カテーテルインターベンション治療学会

専門医・指導医、旭川医科大学臨床指導講師

◎主にカテーテルインターベンションに従事。海外学会、ワークショップに積極的に参加。

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★