

生体吸収性ポリマー搭載 薬剤溶出型ステントSYNERGY™の 特徴と使い方のポイント

開催日 2016年 1月 21日

場 所 Pan Pacific Singapore



National University
Heart Center Singapore
**Prof. Tan Huay
Cheem**



Kikuna Memorial
Hospital
**Dr. Junko
Honye**



Kurume University
Hospital
**Prof. Takafumi
Ueno**

2015年11月に日本でも生体吸収性ポリマー搭載
薬剤溶出型ステント(DES)であるSYNERGYが承認されました。
SYNERGYは早期内皮化を可能にし、
これまで懸念されていた超遅発性イベントの減少が期待され、
また、抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)期間を短縮
できる可能性も注目されています。
本座談会では、すでにSYNERGYが
導入されているシンガポールのTan Huay Cheem先生と
わが国の専門家である上野高史先生と本江純子先生に、
SYNERGYの特徴や使い方について語っていただきました。



【警告】(抜粋)

1.適用対象(患者)

(1)保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者に対しては、緊急時等を除き、循環器内科医及び心臓外科医らで適用の有無を検討し、患者の背景因子から冠動脈バイパス手術が高リスクと判断され、且つ病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクと判断された場合に限ること。

SYNERGYは生体吸収性ポリマーとともに、ステントデザインがさらに改良

上野:Tan先生、まずシンガポールでの経験も踏まえてSYNERGYについて説明していただけますか。

Prof. Tan:シンガポールでは、2012年末にSYNERGYが導入されました。それ以降、約3年間で2000例以上に使用されています。SYNERGYはステント表面の血管壁側だけが、エベロリムスを含有する生体吸収性ポリマーで被覆されています【図1】。ステント留置後は薬剤が溶出するとともにポリマーが加水分解しはじめ、薬剤を溶出し終わる3~4カ月後にはポリマーも生体吸収され、金属ステントのみのBMSの状態となります【図2】。この同時溶解が、SYNERGYの早期内皮化を可能にする特徴のひとつです。

さらに、SYNERGYはステントデザインも改良されています。ストラット厚は74μmときわめて薄く、ストラットのpeak部は“U”形というよりも“V”形で、先端部は0.98mmと従来よりも小さくなっています。構造はストラットのpeakとpeakをずらして繋ぐoffset peak-to-peak構造で、近位端では繋ぎ目の数を増やしており、長軸方向の強度が増しました。

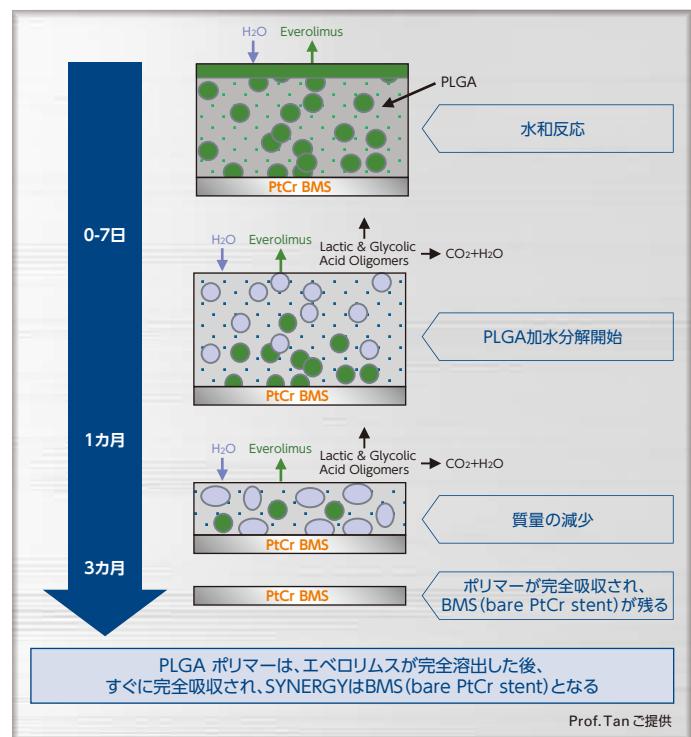
またSYNERGYには、ステント径は2.25mmから4.0mm、ステント長は8mmから38mmまでの豊富なラインナップがあります。SYNERGYは拡張性も良好で、例えば径2.25-2.75mmのステントの拡張限界は3.5mmと余裕があり、より安全な拡張が可能です。

私たちは、複雑病変を含むさまざまな病変にSYNERGYを使用していますが、ステントデザインの改良は長軸方向の強度の改善とステント変形の減少という臨床的ニーズに応えるもので、より薄いストラットとデリバリーシステムがデリバリーとフレキシビリティを向上させています。生体吸収性ポリマーの採用により、慢性炎症や遅発性ステント血栓症のリスク低下による安全性向上への期待のみならず、DAPT期間の短縮も期待されています。

図1 DESプラットフォーム、ストラット・ポリマーコーティング厚

	Durable Polymer Coated			Bioabsorbable Polymer Coated
	TAXUS Express2	TAXUS Liberte	PromusPREMIER	SYNERGY
ストラット厚	164μm Strut + Polymer	124μm Strut + Polymer	97μm Strut + Polymer	78μm Strut + Polymer
コーティング / 厚さ	Conformal / 16μm	Conformal / 14μm	Conformal / 8μm	Abluminal / 4μm

図2 SYNERGYは、薬剤溶出とポリマー吸収が同時



Prof. Tan ご提供

SYNERGYは luminal conformabilityもよい

上野: 続いて本江先生、血管内超音波(IVUS)からみたSYNERGYの特徴についてお聞かせいただけますか。

本江: SYNERGYを使用した複雑病変の1例を紹介いたします。症例は76歳の労作性狭心症で、主な病変は左前下行枝(LAD)の近位部から中央部にかけての石灰化とブラーク破裂です。IVUSで、LAD近位部にポジティブリモーデリングを伴うブラーク破裂が観察されました。IVUSカテーテルに接して浅在性の石灰化も認められ、ステントのデリバリーが若干困難になることが予想されました。LAD近位部のブラーク破裂は左冠動脈主幹部(LMT)から連続するブラークのものと考えて、LADとLMTにステントを留置後、KBT(Kiss Balloon Technique)を行うことにしました。

まず、LADに径3.00mmのSYNERGYをデリバリーし、次にLMTからLADに径3.50mmのSYNERGYをデリバリーしましたが、いずれも全く抵抗なくできました。IVUSでみると、ステントは血管壁によく密着しており、石灰化がみられた部分のアポジションも良好でした。それから、側枝へのガイドワイヤーのアクセス、KBTのときのバルーンの通過も比較的容易で、KBT後のIVUSでも、ステントが良好に留置されていることや、ステント変形がないことが確認できました【図3】。

SYNERGYを使用した症例はまだ少ないのですが、SYNERGYは

血管の長軸方向でのデリバリーやconformabilityだけでなく、血管内腔の不整に対しても追従性がよく、luminal conformabilityもよいという印象を持っています。

図3 SYNERGY留置例におけるIVUS画像(LMTからLAD)



SYNERGYは メタルステントの最終形に近い

上野:私はデバイスごとの血管内視鏡から、SYNERGYの特徴について考えてみました。

BMSでは、留置1週後はステントがむき出しで血栓も認められますが、1ヶ月後にはステントが新生内膜に覆われ、血栓は消失しました。6ヶ月後には、ステントは新生内膜の中に埋没して見えなくなり、1年後も同様です。BMSの長期成績をみると、再狭窄を回避できれば、その後10年にわたって、標的病変や新規病変に対する経皮的冠動脈形成術(PCI)の再施行も、遅延期の標的病変に対するPCIも必要とせず、非常に安定していました¹⁾。

ところが、その後の第一世代DESでは、留置後血管に強い炎症を生じる症例を経験しました。血管内視鏡で、ステント部分にプラークがあり、血栓が観察されるような症例です。第一世代DESの長期成績では、再狭窄やTLRはBMSより減少したものの、長期的なベネフィットは認められていません【表1】。そこで、私たちは血管内皮機能に注目しました。血管内皮機能障害があると動脈硬化が進行しやすく、主要有害心血管イベント(MACE)も起こりやすいことがわかっています²⁾。私たちは第一世代DES留置後のステント遠位部の新生内膜被覆が悪いほど内皮機能障害が高度であり、これに血栓の存在が関係することを明らかにしました³⁾。

第二世代DES留置後血管は、第一世代DESと異なり、血栓や黄色プラークが少なく【表2】、全体的に白色の内皮で覆われているように見えますが、1年以上経過した時点でも新生内膜は非常に薄くストラットが透けて見えました。9ヶ月後の遠位部の血管内皮機能障害は第一世代DESよりも軽度で、近位部とほとんど差はありませんでした。

そこで第三世代DESのSYNERGYですが、留置後13ヶ月にわたり経過観察できた3例はいずれも再狭窄が認められず、ステントのほとんどが白色の内皮で覆われ、血栓も認められませんでした【図4】。また、血管内皮機能を調べた症例では、SYNERGY留置後の内皮機能障害が第二世代DESよりも軽度です。こうしたことから、SYNERGYでは第二世代DESよりもさらに良好な血管治癒が期待できることを確認しています。

今後、日本でも生体吸収性薬剤溶出スキャフォールド(BVS)が導入される予定ですが、主流はSYNERGYのような生体吸収性ポリマー搭載DESであり、対象患者数も圧倒的に多いと思います。SYNERGYはメタルステントの最終形に近いと考えています。



表1 第一世代DES:再狭窄とTLRは減ったが、長期ベネフィットはない

出典	患者数	観察期間(年)	全死亡	MI (DES VS. BMS)	TLR (DES VS. BMS)
SES VS. BMS					
Stettler et al	8,646 (4,643 SES, 4,003 BMS)	4	HR1.0	HR0.81	HR0.3
Stone et al	1,748 (878 SES, 870 BMS)	4	6.7% VS. 5.3%	6.4% VS. 6.2%	7.8% VS. 23.6%
Kastrati et al	4,958 (2,486 SES, 2,472 BMS)	5	6.0% VS. 5.9%	9.7% VS. 10.2%	HR0.43
PES VS. BMS					
Stettler et al	8,330 (4,327 PES, 4,003 BMS)	4	HR1.03	HR1.0	HR0.42
Stone et al	3,513 (1,755 PES, 1,758 BMS)	4	6.1% VS. 5.6%	7.0% VS. 6.3%	10.1% VS. 20.0%
Other					
Stettler et al	8,970 (4,643 SES, 4,327 PES)	4	HR0.96	HR0.83	HR0.70
Kirtane et al [on-label]	9,470 (4,867 DES, 4,603 BMS)	5	HR1.05	HR1.03	HR0.54
Kirtane et al [on-label]			HR0.84	HR0.83	HR0.42

上野先生ご提供

表2 第二世代DESは、第一世代DESよりもステント内の状態がよい

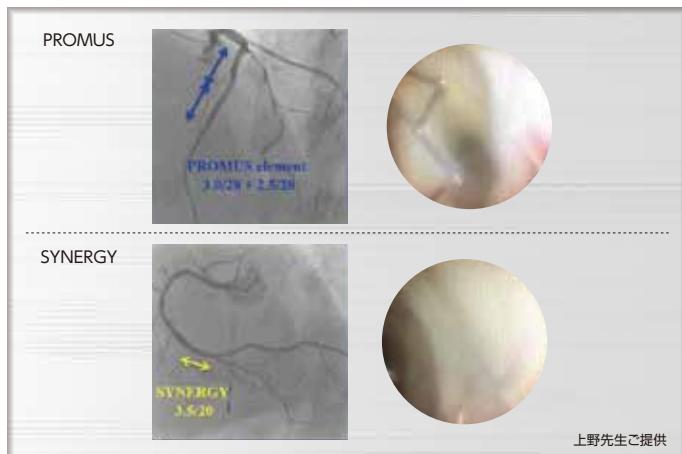
	EES(n=44)	SES(n=43)	PES(n=30)	p-value
In-stent late loss(mm)	0.05(0.00-0.22)	0.01(0.00-0.10)	0.46±0.35*	<0.01
Grade of strut coverage	1.45±0.82	1.37±1.00	1.67±1.12	0.44
In-stent thrombus	3(6.8%) †	12(27.9%)	18(60.0%)	<0.01
Yellow intima	5(11.4%) ‡	22(51.2%)	11(36.7%)	<0.01

Values are mean±standard deviation, median (interquartile range), or number (%).

*VS. SES; P<0.01. VS. EES; P<0.01. †VS. SES; P<0.05. VS. PES; P<0.01. ‡VS. SES; P<0.05. VS. PES; P<0.05.

上野先生ご提供

図4 症例 冠動脈血管内視鏡(CAS) 13ヶ月後





DAPT期間短縮の可能性と、そのメリット

上野:現在、急性冠症候群(ACS)ではなく、安定狭心症患者ではDAPT期間をどのくらいに設定していますか。

Prof. Tan:ステント別のDAPT期間短縮について、われわれは研究を行っているところですが、一般には、安定狭心症の場合は6ヶ月から1年ほど、若年者や単純病変の患者であれば6ヶ月で十分だと思います。ACSの場合、1年が一般的です。

本江:私たちの施設は、安定狭心症では通常1年です。ステント留置後に悪性腫瘍などで手術をしなければいけない状況もありますので、DAPT期間を短縮できるDESへの期待は大きいです。

上野:ステント留置後、何か予想外の事態になったときに、安心して抗血小板薬を中止できる感覚があるのとのとでは全く違います。SYNERGYのような血管治癒のよいステントが使用できるようになったことは朗報だと思います。

Prof. Tan:血管治癒を規定する因子は、ストラットが新生内膜に被覆されること、その被覆がストラットの周囲だけでなく均一にみられる事、新たな動脈硬化の形成がないこと、そして血管内皮機能が回復することの4つです。遅発性イベントを避けるためには血管治癒を早期に達成し、それを維持することが重要で、SYNERGYはこれを可能にするステントだと考えています。上野先生は血管内視鏡所見を示されました、その所見から遅発性ステント血栓症を予測することは可能ですか。

上野:可能かどうかはわかりませんが、最近、第二世代DESを留置いて5年後の安定狭心症患者で、再狭窄はありませんが、ステント表面に新たに黄色のラーブークが認められた症例を経験しました。

本江:新たな動脈硬化は内皮機能障害の原因になりますね。

IVUSを使わないと血管径を小さく評価してしまうことも

上野:本江先生、IVUSの経験を踏まえてアジアの先生方へのメッセージをお聞かせください。

本江:ポイントの1つは血管径です。IVUSを使わないと病変の遠位部の血管径を実際よりも小さく評価てしまい、小さいサイズのステントを選んでしまいかがちです。IVUSを使わないとときには、バルーンを行った後に最終的なサイジングをすることが、治療の質を保証するために重要だと思います。

上野:若い先生たちの教育で、冠動脈造影の画像を示してどれぐらいの径と長さのステントがよいか選択してもらうのも、ひとつ的方法かもしれません。

Prof. Tan:IVUSの使用率はおそらくシンガポールで10-15%、中国で10%前後です。冠動脈造影とIVUSによる評価の違いを教育しておくことも重要だと思います。

上野:SYNERGYはストラットがとりわけ薄く、血管壁にきちんと圧着できれば、より早期の新生内膜被覆が期待できます。その利点を最大限に生かすためにも、適切な入れ方を覚えておく必要があります。

真価は5年、10年と経ってわかる

上野:最後に、今後SYNERGYに期待することをお聞かせください。

Prof. Tan:理想的なデバイスとは、有効かつ安全で、血栓性イベントのないものです。現時点ではSYNERGYはそれにもっとも近いステントだと思います。今後、EVOLVE II試験⁴⁾のさらに長期の成績が発表され、超遅発性ステント血栓症をきたさないことが証明されるのを期待しています。

本江:デバイスの真価は1年などの短期ではなく、5年、10年という長期で観察していくものです。SYNERGYも、そのような視点で評価を見極めていく必要があると思います。

上野:先生方がおっしゃる通り、デバイスの評価が確立するには長い時間が必要です。われわれ専門医は、科学的にそのデバイスが持つポテンシャルをきちんと理解して、過去の経験を踏まえながら、最良のデバイスを選ぶことが求められるでしょう。本日はどうもありがとうございました。

文 献

- 1) Kimura T et al. Circulation 2002;105:2986-2991.
- 2) Schachinger V et al. Circulation 2000;101:1899-1906.
- 3) Mitsutake Y et al. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5:966-973.
- 4) Kereiakes DJ et al. Circ Cardiovasc Interv. 2015 Apr;8(4). pii: e002372. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002372.

**Boston
Scientific**
Advancing science for life™

販売名:シナジー ステントシステム
医療機器承認番号: 22700BX00372000

製品の詳細に関しては添付文書等をご確認いただくか、弊社営業担当へご確認ください。
© 2016 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.
All trademarks are the property of their respective owners.

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
本社 東京都中野区中野4-10-2 中野セントラルパークサウス
www.bostonscientific.jp

1605・13238・5 / PSST20160419-0404