

# Cypherステントに関するお知らせ No.57

## 【ステント血栓症に関する情報提供について】

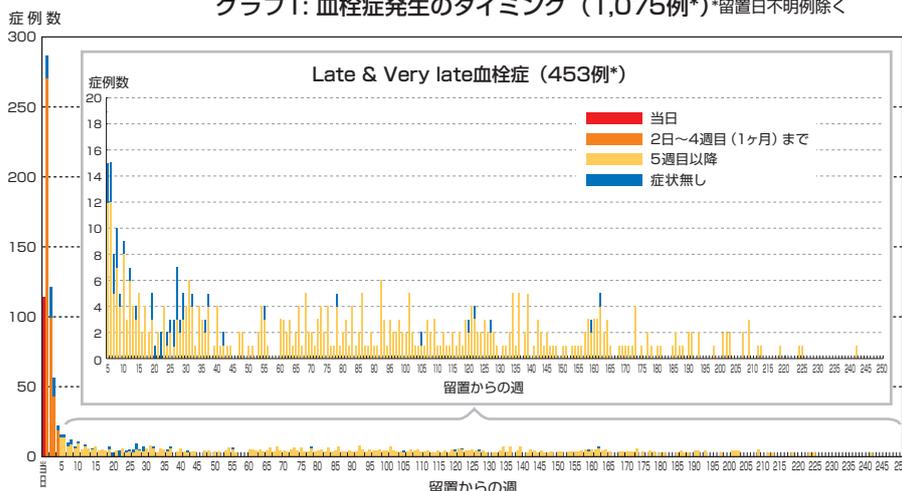
Cypherステントの承認条件4.として、『再審査期間中に国内において亜急性血栓症（30日以内）、及び遅発性血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1年ごとに集計した成績を提出すること。』が課されています。本お知らせは本条件4.に基づき弊社に報告されている血栓症の情報を提供し、Cypherステントの安全使用・適正使用に役立てていただくことを目的としています。

Cypherステント留置後の患者様へは、定期的なフォローアップを行なうとともに、使用にあたっては、留置時に十分な効果が期待できる状態になるよう、抗血小板薬の十分な前投与を行うこと、無期限のアスピリンの投与ならびに3ヶ月（出血等の副作用のリスクに留意しながら患者様の状態に応じて投与期間の延長を考慮してください）のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与が推奨されています。本品の使用にあたっては、適応を十分に確認いただいた上で、併用される抗血小板薬の添付文書を必ず参照していただき、本品を留置される患者様への抗血小板療法に対する充分な注意喚起にご協力ください。

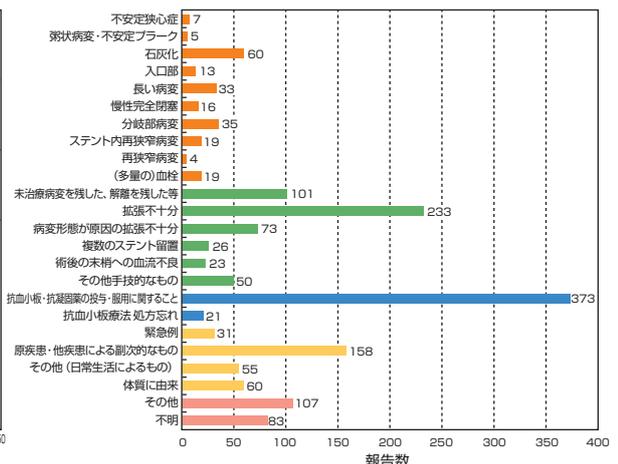
- 2004年5月～2009年9月4日現在、弊社に報告された血栓症は1,078例で、推定される頻度は約0.22～0.30%です（表示している頻度（%）は経時的な変化を観察する為の指標としての数値であり日本におけるCypherステント血栓症発生率を示すものではありません）。これら血栓症報告は医師が“血栓症”もしくは、“血栓症が否定できない”と判断し報告された症例であり、臨床試験の定義やARC定義<sup>\*1</sup>に則った血栓症とはその基準が異なります。医師主導型大規模レジストリーであるJ-Cypher レジストリーでは、ARC定義のDefinite/Probableの分類における発生率は1年で0.77%、2年で1.0%、3年で1.34%<sup>\*2</sup>と報告されています。
- ステント血栓症と報告された1,078例では、ステント留置から30日以内に発生した急性・亜急性血栓症例（早期血栓症）が622例、31日以降1年以内の遅発性血栓症が174例、1年以降の超遅発性血栓症が279例含まれています。発症時期不明（無症候で推移し、後に血管造影にて確認）100例を除いた978例では、早期血栓症が全体の58%を占めていました（グラフ1）。
- ステント血栓症として報告されている1,078症例には急性心筋梗塞への治療186例、左主幹部病変への治療58例、分岐部病変を含む治療399例、入口部病変への治療151例、抗血小板薬の服薬不遵守・前投与不十分等394例等が含まれていました（重複例有り）。Cypherステントの使用にあたっては、必ず添付文書をご一読の上Cypherステントの適正使用にご協力ください。
- クロピドグレル硫酸塩製剤及びチクロピジン塩酸塩製剤の投与開始は、ステント留置当日からが多く報告されています。十分に効果が期待できる状態になるよう十分な前投与を行ってください。抗血小板薬の使用にあたっては併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照してください。
- 38%で1病変に複数のステントが留置され、1病変に対する平均総ステント長は約33mmでした。
- ステントは75%が待機例、25%が緊急例で使用されており、新規病変に85%、再狭窄病変に15%（ステント内再狭窄13%、その他の再狭窄病変2%）留置されていました。
- 担当医より報告されている血栓症の主な原因（重複回答有り）は、拡張不十分、病変形態が原因による拡張不十分等（緑色506例、全体の約47%）を挙げる例が最も多く、次いで抗血小板薬・抗凝固薬の前投薬不十分や投薬中止、処方忘れ（青色394例、全体の約37%）が報告されています（グラフ2）。

\*1: Cutlip DE, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials A Case for Standardized Definitions. Circulation 2007; 115: 2344-2351  
\*2: 第8回 日本心血管カテーテル治療学会学術集会 Late Breaking より抜粋

グラフ1: 血栓症発生のタイミング (1,075例)\* 留置日不明例除く



グラフ2: 血栓症の原因 担当医の意見 (重複回答有り)



**【RESTART Registry; 臨床情報解析結果】**

日本心血管インターベンション学会 (JSIC) 並びに日本心血管カテーテル治療学会 (JACCT) の後援を得て実施されている後ろ向きステント血栓症レジストリー「RESTART」は、第18回日本心血管インターベンション治療学会 学術集会 (北海道、札幌市) において、臨床情報の解析結果については主任研究者を代表し京都大学病院 木村剛先生、画像解析の中間解析結果については血管造影コアラボを代表して帝京大学医学部附属病院 上妻謙先生によってその発表が行われました。

RESTARTレジストリーは全国1,335施設に本研究への参加を打診し、血栓症の有無にかかわらず賛同した543施設から、2008年6月30日までに発生したCypherステント留置後のARC定義Definite血栓症例664例から臨床情報が不十分であった53例を除いた611例 (剖検のみで血栓を確認した1例を含む) を対象に発生時期別の患者、病変背景、投薬状況、発生時の治療方法並びに予後を検討する目的で実施されました。ステント血栓症の発生時期別分布は、早期 (0-30日以内: Early Stent Thrombosis: EST) 322例 (急性: 52例、亜急性: 270例)、遅発性 (31-365日: Late Stent Thrombosis: LST) 105例、超遅発性 (366日以降: Very Late Stent Thrombosis: VLST) 184例であり、最も多く発生していたのはステント留置後1週間以内でした (図1, 赤: EST)。ステント血栓症発生時の臨床表現は心停止約8%、ST上昇型ACSが60-70%で、その治療としてほとんどにPCIが施行され、30-40%で追加のステントが留置され、冠動脈バイパス術が施行された例は約1%でした。臨床転帰はQ波梗塞60-70%、非Q波梗塞20-30%で多枝にステントが留置された121例の17.4%が多枝に血栓が確認され (全体の3.4%)、手術に関連した血栓症は4.6%に認められました。血栓症発生時の抗血小板薬の投薬状況は図2の通りで、VLSTでは2剤投与が21%、アスピリン単剤が51%、2剤とも投与されていない例が22%でした。抗血小板薬中止から発症までの期間は7日前後が最も多い一方、アスピリンとチエノピリジン系薬剤の両剤中止群とチエノピリジン系薬剤の単独中止群では、単独中止群で発症までの期間が有意に長かった (図3) と報告されています。

図1: ステント血栓症発症のタイミング

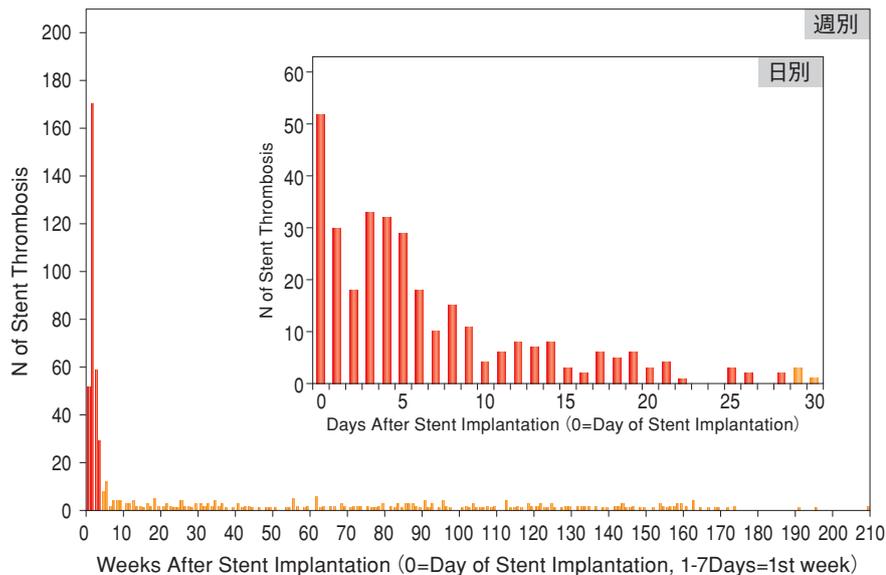


図2: ステント血栓症時の抗血小板療法

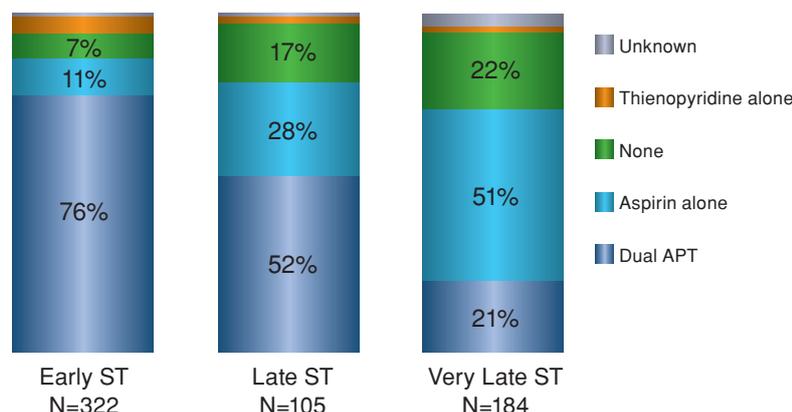
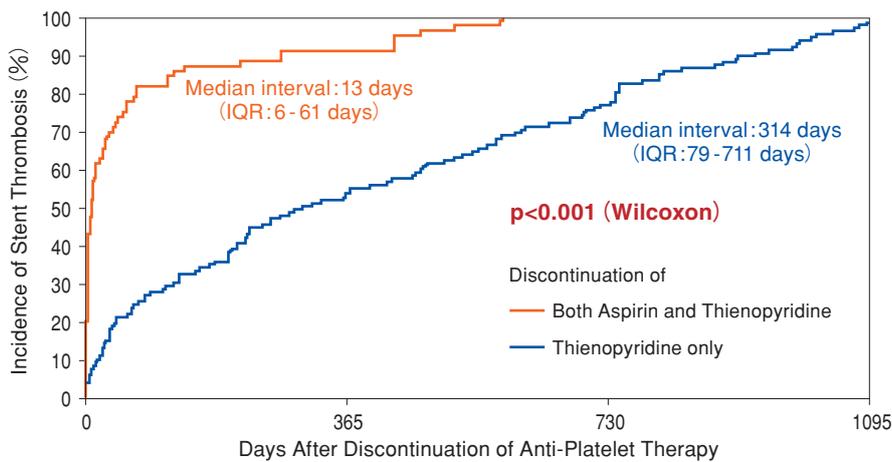


図3: 抗血小板薬中断から血栓症までの期間



| Days after discontinuation  | 30  | 180 | 365 | 730  |
|-----------------------------|-----|-----|-----|------|
| <b>Both</b>                 |     |     |     |      |
| Cumulative incidence        | 65% | 87% | 91% | 100% |
| Number of events            | 49  | 65  | 68  | 75   |
| Number of patients at risk  | 75  | 26  | 10  | 7    |
| <b>Thienopyridine alone</b> |     |     |     |      |
| Cumulative incidence        | 14% | 35% | 52% | 77%  |
| Number of events            | 17  | 43  | 65  | 95   |
| Number of patients at risk  | 124 | 108 | 81  | 59   |

患者/病変背景は、ステント血栓症の発生時期により著しく異なり(表1)、ESTはVLSTと比較して、緊急例、急性心筋梗塞症例が多く、PCI既往例が有意に少なく、LSTはESTおよびVLSTと比して、透析、糖尿病、心不全、高血圧を合併する頻度が高く、BMIは有意に小さい、またVLSTは、EST及びLSTと比較して、喫煙者及びスタチン投与例が多く、糖尿病の頻度は低く、年齢が有意に低いことが報告されています。これらのことから発生時期による患者背景の相違は、ステント血栓症の主たる発生機序が発生時期によって異なる可能性を示唆していると報告されました。また、ステント血栓症発生後1年時の死亡率は、VLSTで10.5%で、EST(22.4%,  $p=0.003$ )並びにLST(23.5%,  $p=0.009$ )と比較して著しく低かったが患者背景の補正後はその差を認めませんでした。

表1: 発症時期別の主な背景 (各群との比較)

| Characteristics         | EST  | LST  | VLST | p-value     |              |              |
|-------------------------|------|------|------|-------------|--------------|--------------|
| N=                      | 322  | 105  | 184  | EST vs. LST | EST vs. VLST | LST vs. VLST |
| <b>ESTの主な背景</b>         |      |      |      |             |              |              |
| Prior PCI (%)           | 42   | 50   | 54   | 0.16        | 0.009        | 0.48         |
| Acute MI (%)            | 30   | 24   | 22   | 0.19        | 0.03         | 0.69         |
| Emergency Procedure (%) | 37   | 32   | 26   | 0.43        | 0.01         | 0.26         |
| <b>LSTの主な背景</b>         |      |      |      |             |              |              |
| Diabetes (%)            | 43   | 54   | 32   | 0.04        | 0.02         | 0.0002       |
| Insulin use (%)         | 11   | 22   | 5.1  | 0.005       | 0.03         | 0.0001       |
| BMI (%)                 | 23.8 | 22.3 | 24.2 | 0.0002      | 0.23         | 0.0001       |
| Heart Failure (%)       | 19   | 33   | 13   | 0.003       | 0.11         | 0.0001       |
| Hypertention (%)        | 72   | 84   | 69   | 0.01        | 0.54         | 0.006        |
| Hemodialysis (%)        | 4.4  | 29   | 4.9  | 0.0001      | 0.78         | 0.0001       |
| <b>VLSTの主な背景</b>        |      |      |      |             |              |              |
| Age                     | 67.1 | 68.0 | 62.9 | 0.46        | 0.0001       | 0.0003       |
| Current Smoker (%)      | 31   | 27   | 42   | 0.38        | 0.01         | 0.0007       |
| Statin Use (%)          | 46   | 43   | 57   | 0.67        | 0.02         | 0.03         |

## 【血管造影画像 中間解析】

血管造影の画像情報はコアラボを代表し上妻謙先生から中間報告が発表されました。発表時までには解析された画像情報は172例で解析対象となった症例では、弊社使用成績調査でコアラボ解析が実施された症例と比較して、LAD (j-PMS 43.7% vs RESTART 61%)、AHA/ACC病変分類 B2/C (80.8% vs 94.8%)、Diffuseな病変 (40.1% vs 50%)、高度・中等度石灰化病変 (16.1% vs 29.7%)、分岐部 (32.9% vs 51.2%)、留置されたステント数 (1.3本 vs 1.5本)、ステントを重ねて留置した症例 (28.8% vs 37.8%) が多く、病変長も20.8mmと j-PMSのそれ (16.4mm) と比較して長いことが観察されています。ステント血栓症時の造影画像では、Large Thrombus Burden (G3-4)\*1が126例 (73.2%) で確認され、ステントの外部に造影の染み出しを認めるPeri-Stent Staining (PSS) を26例 (15.1%)、血管の拡大は3例 (1.8%)、ステントの破損 (Fracture) を9例 (5.2%、6例 (3.5%) はステントの重なり端で発生) 確認したと報告されています。発生時期別の比較は表2の通りで石灰化がEST並びにLSTで多く、PSS並びにステントの破損がVLSTで有意に高いことが報告されています。

表2: 発症時期別の血管造影上の特徴

|            | EST   | LST   | VLST  | p-value |
|------------|-------|-------|-------|---------|
| 残存狭窄率>30%  | 11.2% | 5.6%  | 2.0%  | 0.156   |
| 石灰化        | 33.7% | 44.1% | 12.2% | 0.004   |
| 分岐部        | 51.7% | 44.1% | 55.1% | n.s     |
| ステントを重ねて留置 | 20.6% | 34.3% | 25.3% | 0.094   |
| PSS        | 8.0%  | 5.9%  | 34.7% | <0.001  |
| ステントの破損    | 2.3%  | 2.9%  | 12.2% | 0.050   |

血栓症はいくつかの因子が複雑に関係し発生することがいままでの報告\*2から知られています。今回の造影所見では、分岐部病変、ステントを重ねて留置することはいずれの発生時期においても多く含まれること、ESTにおいては残存狭窄率 (>30%) が高いこと、石灰化を含む症例がEST、LSTで高いことから病変因子並びに手技的な因子がEST、LSTに関与する可能性、PSS (Late Acquired Incomplete Apposition: LISA)、ステントの破損がVLSTに関連する可能性が示唆されています。現在RESTARTレジストリーでは各施設から頂いた画像情報の解析が進行中であり、今後臨床情報と画像情報を踏まえ最終的な検討がなされる予定です。

ステントの破損に関してはいかなるプラットフォームでも発生することが報告されています。Cypherステントを留置した国内からの報告\*3では、病変の約3%~8%で造影上のステント破損が発生し、それらのステント破損部位における再狭窄発生率は約15%~38%、再血行再建率 (TLR) は9%~50%と報告されています。ステント破損が報告されている病変は極めて複雑な背景を有しており、ステント長、右冠動脈、ステントを重ねて留置することと心筋の動き (Hinge motion) の与える影響等がステント破損の危険因子として考察されています。Shaikhら(米国)\*4は薬剤溶出ステント (DES) の再狭窄例におけるステント破損について検討し、クローズドセル形状を有するCypherステントは、オープンセルデザインに比し留置病変を直線状に伸ばしやすく、ステント端に生じる血管の曲がり (曲率) が不連続となり、ヒンジモーションの影響を受けやすい状態となることから、オープンセルデザインに比してステントの破損に至る可能性が高いと考察しています。また、著者も考察しているとおり、CypherステントはX線透視下での視認性が高く、また、不連続点の多いオープンセルに比して、クローズドセルの網目構造はフラクチャーを判別しやすい形状であることから、造影上ステント破損が比較的容易に検出されることも知られています。なお、オープンセル形状のDESとの比較試験、お知らせNo.39にて紹介したStettlerらのNetworkメタ解析\*5において、Cypherステントの臨床成績が劣っているという報告はなく、ステント破損が臨床成績に影響を与えるかについては現時点では不明です。

\*1: Thrombus Burdenの評価

G0: Thrombusなし

G1: アンギオ上thrombusらしい所見

(Densityが薄い、Haziness、辺縁不整、閉塞部の凸面の隆起など)

G2: 明らかな血栓像があり、その最大径が血管径の1/2以下

G3: 血栓のサイズが血管径の1/2より大きく2倍より小さい

G4: 血栓のサイズが血管径の2倍以上

G5: 完全閉塞のため評価できず

\*2: Honda Y et al., Circulation. 2003 Jul 8;108(1):2-5.

\*3: Aoki J et al., Catheterization and Cardiovascular Interventions 69:380-386(2007), Umeda H et al., Int J Cardiol. 2009 Apr 17;133(3):321-6

\*4: Shaikh F et al., Catheterization and Cardiovascular Interventions 71:614-618(2008)

\*5: Stettler C., et al., Lancet 2007;370:937-48.

弊社は今後もCypherステントの安全、適正使用に関してその情報収集並びに提供を継続しつつ、Cypherステントの安全性・有効性に関して、実臨床における“Evidence”の蓄積に努力してまいります。今後も本研究並びにCypherステントの安全・適正使用に何卒ご支援・ご協力賜りますようお願い申し上げます。

■ CYPHER学術情報室フリーダイヤル ■

サイファー

0120-757-318

**Cordis**  
a Johnson & Johnson company  
Safe Patient, Save Patient!