



The role of drug-eluting stents in diabetic patients

糖尿病患者における薬剤溶出ステントの役割

心筋再血行再建を必要とする患者のうち、2型糖尿病は25%に相当するといわれている⁽¹⁾。糖尿病患者における治療法の選択は非糖尿病患者より議論が多いが、これは糖尿病患者の冠動脈疾患(CAD)がしばしば複雑かつDiffuse(びまん性)であること、左室機能が低下していること、および付随する複数の危険因子が存在するためである⁽¹⁻²⁾。これらの患者は、冠動脈バイパス術(CABG)や経皮的冠動脈インターベンション(PCI)のいずれかを受けた非糖尿病患者より転帰が不良であり⁽²⁻³⁾、大規模無作為試験では、多枝疾患を有する糖尿病患者の治療においてベアメタルステント

(BMS)留置によるPCIより、CABGの方が優れていることが示唆された⁽²⁻⁵⁾。これらの成績は、現在のガイドラインに反映され、再血行再建を必要とするほとんどの糖尿病患者において、PCIよりもCABGが推奨されている⁽⁶⁻⁷⁾。しかし、個々の施設では実臨床の治療パターンに相当なばらつきが存在し、これは臨床的なコンセンサスが得られていないことを示唆している⁽⁸⁾。糖尿病患者においてベアメタルステントに勝るCABGの大きなメリットは、経過観察中に繰り返し再血行再建を行うリスクが低いことである^(2,4-5)。

Summary table: Results of RCTs that compare CYPHER™ stent with bare metal or Taxus stent in diabetics

| Study | TLR | MI | Death | Death or MI (*=MACE) | ABR in-stent | ABR in-segment lesions | Late loss in-stent (mm) | Late loss in-segment (mm) | Stent thrombosis Per protocol |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|--|------------------------------------|
| SES versus BMS comparisons in diabetic patients | | | | | | | | | |
| DIABETES ^(3,10) FU Angio =9 mo, Clinical = 2 years N diabetics with SES=80 N diabetics with BMS=80 | SES 7.7% BMS 35.0% p<0.0001 | SES 3.8% BMS 8.8% p=0.32 | SES 8.7% BMS 6.2% p=N.R. | *SES 12.8% BMS 41.3% p<0.0001 | SES 7.8% BMS 33.7% p<0.001 | SES 3.9% BMS 31.7% p<0.001 | SES 0.09±0.4 BMS 0.67±0.5 p<0.001 | SES 0.06±0.4 BMS 0.47±0.5 p<0.001 | SES 3/78 BMS 2/80 p=N.S. |
| SCORPIUS ⁽¹¹⁾ FU Angio =8 mo, Clinical = 12 mo N diabetics with SES=94 N diabetics with BMS=96 | SES 5.3% BMS 21.1% p<0.002 | SES 4.2% BMS 5.3% p=N.R. | SES 5.3% BMS 4.2% p=N.R. | *SES 14.7% BMS 35.8% p=0.0013 | SES 8.8% BMS 42.1% p<0.0001 | SES 8.8% BMS 42.1% p<0.0001 | SES 0.22±0.47 BMS 0.99±0.57 p<0.0001 | SES 0.17±0.45 BMS 0.75±0.59 p<0.0001 | SES 1 case BMS 0 case p=N.S. |
| DECODE (Chan, TCT 2005) FU Angio =6 mo, Clinical = 6 mo N diabetics with SES=54 N diabetics with BMS=29 | SES 9.3% BMS 27.6% p=0.054 | SES 1.9% BMS 6.8% p=N.R. | SES 0% BMS 6.9% p=N.R. | *SES 11.1% BMS 34.5% p=0.018 | SES 9.0% BMS 52.4% p<0.001 | SES 12.8% BMS 57.1% p<0.001 | SES 0.23±0.54 BMS 1.10±0.59 p<0.001 | SES 0.19±0.52 BMS 0.76±0.66 p<0.001 | |
| DESSERT (Maresta, AHA 2007) FU Angio =8 mo, Clinical = 12 mo N diabetics with SES=75 N diabetics with BMS=75 | SES 5.9% BMS 30.0% p<0.001 | SES 16.2% BMS 20.0% p=N.R. | SES 4.4% BMS 2.9% p=N.R. | *SES 22.1% BMS 40.0% p=0.023 | SES 21.0% BMS 45.9% p<0.001 | SES 25.6% BMS 46.1% p<0.001 | SES 0.14±0.33 BMS 0.96±0.61 p<0.001 | SES 0.05±0.36 BMS 0.75±0.66 p<0.001 | SES 1 case BMS 1 case p=N.S. |
| SES versus PES comparisons in diabetic patients | | | | | | | | | |
| ISAR-DIABETES ⁽¹²⁾ FU Angio =6-8 mo, Clinical = 9 mo N diabetics with SES=125 N diabetics with PES=125 | SES 6.4% PES 12.0% p=0.13 | SES 4.0% PES 2.4% p=0.72 | SES 4.8% PES 3.2% p=0.52 | | SES 4.9% PES 13.6% p=0.03 | SES 6.9% PES 16.6% p=0.03 | SES 0.19±0.44 PES 0.46±0.64 p<0.001 | SES 0.43±0.45 PES 0.67±0.62 p=0.002 | SES 0% PES 0.8% p=N.R. |
| SIRTAX Diabetics ⁽¹³⁾ Clinical = 2 y N diabetics with SES=108 N diabetics with PES=93 | SES 7.4% PES 17.2% p=0.03 | | 9% p=N.S. SES vs PES | *SES 14.8% PES 25.8% p=0.05 | | | | | SES 0.9% PES 3.2% p=0.25 |
| Italian coronary-to-coronary ⁽¹⁴⁾ FU Angio =8 mo, Clinical = 9 mo N diabetics=60 (1 SES and 1 PES/patient) | SES 8.6% PES 13.8% p=0.5 | | 1 patient | | SES 5.1% PES 8.5% p=0.5 | SES 8.5% PES 13.5% p=0.4 | SES 0.26±0.40 PES 0.50±0.60 p=0.01 | SES 0.41±0.60 PES 0.68±0.60 p=0.04 | SES 1 case PES 0 p=N.S. |

薬剤溶出ステント(DES)という新たな時代において、血管造影上の再狭窄低減により成績が改善したことは既に証明されている。表に示したように、596例の糖尿病患者を対象として実施されたいくつかの無作為試験の結果では、CADの治療においてSirolimus溶出ステント(SES)はBMSと比較し、安全かつより有効であることが示された⁽⁹⁻¹¹⁾。複数の試験において、治療部位以外の冠動脈の病変進行が示唆され、明らかにこれらの患者における最適な内科的療法が重要であることを示している。たとえばDIABETES試験では、2年のフォローアップ時には、SES群のTLRは7.7%、BMSでは35.0%であったが(p<0.0001)、全ての再血行再建率はSES群15.4%、BMS群38.8%であった(p=0.001)⁽¹⁰⁾。

2つの無作為試験においては、SESはPaclitaxel溶出ステント(PES)に比べてレイトロスを減少させることを示した⁽¹²⁻¹³⁾(表を参照)。Tomaiらは患者に起因する交絡因子の補正を行なうという非常に特異な研究を公表している、すなわち、2枝病変を有する同一患者に無作為に1枝にはSESを留置し、もう一方の枝にはPESを留置した。SES群の8カ月目におけるステント内レイトロスは、PES群のレイトロスの約半分であった(0.26 ± 0.40mm 対0.50 ± 0.60mm, p=0.01)⁽¹³⁾。

SIRTAXに登録された糖尿病症例201例では、SESにおいて、より効果的にTLRを減少させた(表を参照)。糖尿病患者における、2年後までの死亡、心臓死、またはMIは、はSESとPES間に有意差は認められなかった⁽¹⁴⁾。

多枝病変を有する糖尿病患者において、DESとCABGを比較した試験の中間成績によれば、12ヶ月後の死亡、心筋梗塞および脳血管事象発生率にDESとPESとCABGで有意差は報告されなかった⁽¹⁵⁻¹⁶⁾。12ヶ月後の再血行再建率においては、7.1%の差でCABG群において良好であった。糖尿病性網膜症を有することが経皮的および外科的再血行再建後の転帰が不良になりうるサブグループとして特定された⁽¹⁷⁾。

今後報告されるFREEDOM試験(糖尿病患者における多枝病変へのSES留置対CABGの比較)、CARDia試験(糖尿病および多枝病変患者に対するSES + abciximabまたはCABG)および、BARI 2D試験(再血行再建術施行群・非施行群において、積極的なインシュリンによる糖尿病コントロールの有無の比較)の結果は、我々が糖尿病患者への適切な再血行再建の治療戦略を検討するうえで役立つであろう。

References:

1. Smith SC jr, et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group VI: revascularisation in diabetic patients. *Circulation* 2002; 105: e165-9.
2. Flaherty JD, et al. Diabetes and coronary revascularisation. *JAMA* 2005; 293:1501-8.
3. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularisation investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1122-9.
4. Abizaid A, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the Arterial Revascularisation Therapy Study (ARTS) Trial. *Circulation* 2001; 104: 533-8
5. SOS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-70.
6. Smith SC jr, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2006; 113:e166-286.
7. Eagle KA, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110: e340-e437.
8. McGuire D et al. Influence of bypass angioplasty revascularisation investigation national heart, lung, and blood institute diabetic clinical alert on practice patterns. Result from the National Cardiovascular Network Database. *Circulation* 2003; 107:1864-70.
9. Sabate M et al. Randomised comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularisation in diabetic patients: the diabetes and sirolimuseluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112(14):2175-2183.
10. Jimenez-Quevedo P et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J*. 2007;28(16):1946-1952.
11. Baumgart D, et al. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicentre investigation on the effectiveness of sirolimuseluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(17):1627-1634.
12. Dibra A, et al. Paclitaxel-eluting or Sirolimuseluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005; 353: 663-670.
13. Tomai F, et al. Head-to-head comparison of sirolimus- and paclitaxel-eluting stent in the same diabetic patient with multiple coronary artery lesions: a prospective, randomised, multicentre study. *Diabetes Care*. 2008;31(1):15-19.
14. Billinger M, et al. Two-year clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel eluting stents in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2008; 29(6):718-25.
15. Serruys PW, et al. Arterial revascularisation therapies part II- Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroInterven* 2005; 2: 147-56.
16. Briguori C, et al. Comparison of coronary drugeluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;99(6):779-84.
17. Briguori C, et al. Impact of microvascular complications on outcome after coronary stent implantation in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 464-6.