

「日本における薬剤溶出性ステントの長期成績と問題点」

左冠動脈主幹部症例における薬剤溶出性ステントの長期成績からPCIとCABGの関係を考える

中村 淳*

Sunao NAKAMURA, MD, FJCC*

新東京病院循環器科

要約

わが国で2004年より臨床使用を開始された薬剤溶出性ステント (DES) は、その圧倒的な再狭窄予防効果により、それまで percutaneous coronary intervention (PCI) では禁忌とされてきた左冠動脈主幹部 (LMT) のPCIでの治療を可能なものにしてきた。そしてLMTに対するPCIの良好な成績は、われわれのそれをはじめとして数多く報告されてきた。そういう状況をふまえて企画された、LMTおよび三枝病変の患者を対象としたCABGとPCIを比較検討したSYNTAX trial (4年) でも、LMT単独病変であればその長期予後は心血管バイパス術 (CABG) と比べても生命予後としては同等であると報告された。ただし、その冠動脈病変が複雑でSYNTAXスコアが33点以上と高くなったときのみCABGは依然PCIより優位であった。興味深いことに三枝病変になると、生命予後と心筋梗塞の予防効果は明らかにCABGのほうが優位であった。また最近のイメージングデバイスの進歩として光干渉断層法 (OCT) 等があり、これによりLMTへのPCI後の慢性期に再狭窄したその原因等をも詳細に解析することができるようになってきた。そして最近では数種類のDES、数種類のステント留置法から、なるべく有利なものを科学的に選択してPCIを施行できるようになり、臨床成績を上げられる環境になってきた。しかしながら最も大事なことは自施設の心臓外科医師としっかり話し合いを重ねた中から自施設のコンセンサスを得て、そして施行された治療のデータレビューをしっかりとやっていかねばならないことである。

<Keywords> 左冠動脈主幹部病変
経皮的冠動脈形成術
薬剤溶出性ステント

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 253 – 261

はじめに：LMT病変へのPCIを施行すること

冠動脈疾患のなかで左冠動脈主幹部 (left main trunk: LMT) 病変は非常に特殊な領域である。まず解剖学的に最も近位部であり灌流域が大きいので、この部分で何かが生じたときには患者自身にすぐさま重篤な臨床状況が発生する。よってpercutaneous coronary intervention (PCI) では治療に危険が伴うとの理由で、この領域の治療は当初から心血管バイパス術 (coronary artery bypass graft: CABG) がガイドライン上クラスIとなってきた。それは、歴史上行われたLMT領域でのCABGとPCIの臨床効果を比較検討した臨床試験にて、PCIは一度もCABGに肩を並べたことがなかったからでもある。よって当然ながらガイドラインでは、PCIは

この領域ではずっとクラスIIIであったわけで、これはPCI治療の難易度のみならず慢性期に再狭窄をしてしまったときのリスクとして、急性心不全であるとか、sudden deathといった大きなイベントを発生させる可能性があることからすれば当然のことだったかもしれない。それに比べてCABGは、手術室から生存して帰還することさえできたならそういったイベントはほぼ発生しないため、なおのことCABGの選択が重視されていたのは当然だったと言わざるを得ない。

2004年よりわが国での臨床使用が開始された、現在主流の冠動脈ステントである薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) は、PCI後の慢性期再狭窄を著しく減少させるためのデバイスで、この領域の治療に必要な不可欠のデバイスである。なぜならこの使用により慢性期の再狭窄率が非常に低く抑えられ、特に慢性期の、び慢性再狭窄の発生率が極

*新東京病院循環器科
271-0077 松戸市根本 473-1

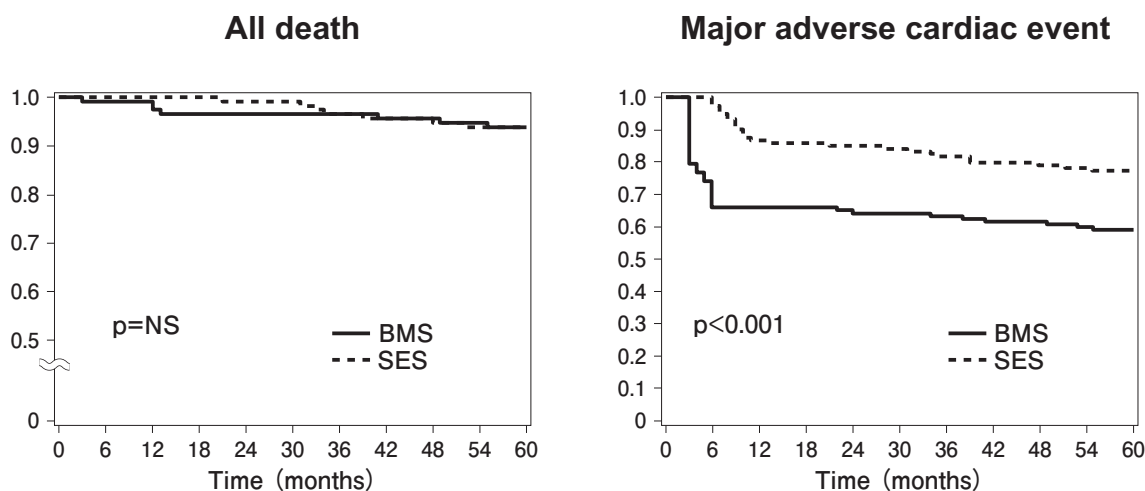


図1 5年生存率と心事故回避曲線（薬剤溶出性ステントとベアメタルステントの比較）。

端に低いからである。よってLMTのPCI後の再狭窄時に起こりうる急性心不全, sudden deathの発生が少なく, これがLMTに対してこれまで否定され続けてきたPCIを施行することの, 妥当性を示すカギとなっているわけである。

このDESが, ひとたびLMT病変に対して適切に植え込みがなされた場合は, その短期, 長期の臨床成績は非常に良好であるとの多くの報告があり^{1,2)}, SYNTAX trialのような大規模試験でも, LMT病変だけのsubset解析ではCABGとPCIの臨床成績の差はもはやなくなってきているわけである^{3,4)}。むしろCABGとPCIの差は, LMT病変に加え患者の冠動脈の病変の広がり, 複雑度が大きくなったときに再PCI率が高くなるということが, 臨床成績の差となっているとされている。よって今日のLMT病変に対してのPCIとCABGの選択分水嶺は, LMT病変のみ, もしくはLMT病変に加えて他枝の狭窄病変をもちSYNTAX score 22点以下のときには, PCIの成績はCABGと比べて劣勢でないとしており, この場合はPCIの選択が許容され, 一方SYNTAX scoreが33点を超えた場合はCABGを必ず考慮すべきだとするのが最近の世界的なコンセンサスである。そしてこれもよく知られた事実として, LMT病変が分岐部を含むと極端にその臨床成績が悪くなり^{5,6)}, 左冠動脈主幹部入口病変に限定されると, 一転して初期臨床成功率, 慢性期再狭窄率ともに非常に良好な成績となることもあげられる^{7,8)}。本論文の目的は, わが国, アジア人種におけるLMT病変に対してDESを使用した臨床効果を明らかにすることであり, その後にそれを基にして

CABGとの関係を考えてみることである。

LMT病変に対するDESの臨床効果

歴史的にLMT病変に対してDES (sirolimus-eluting stent : SES) を使用した成果については, Parkら¹⁾がbare metal stent (BMS) の時代より圧倒的に改善したとの臨床成績を報告して以来, Valgimigli⁹⁾やChieffoら¹⁰⁾によって良好な臨床成績が次々に報告されてきた。またフランスのLefevreら¹¹⁾によるFrench left main registryでは, 2番目に登場したDESであるpaclitaxel-eluting stent (PES) を使用してSESでのものと遜色のない成績が報告された。またValgimigli¹²⁾そしてKastratiらによるISAR-LEFT-MAIN研究¹³⁾などにより, SESとPESの臨床成績の差の報告もなされた。

またアジア人種としてはわれわれも, DES (SES) を用いて施行したLMTに対するPCI後5年後の長期成績を観察しえた241人の観察結果を報告し²⁾, この長期の臨床効果に継続性があることを示しており (図1), SES, PESのほかzotarolimus-eluting stent (ZES), everolimus-eluting stent (EES), biolimus A-9 eluting stent (BES) などを使用した742人の観察結果を比較検討した報告もしてきた¹⁴⁾。そのなかで, いずれのステントでもその後の再狭窄率をほぼ10%内外に抑えることができることも報告してきた (図2)。そしてわが国での報告としては, J-Cypher Registryから豊福ら¹⁵⁾によって国内でのLMT病変に対してSESを用いた臨床成績が示され, LMT病変のなかでも分岐部を含んだ病変の成績は入口部,

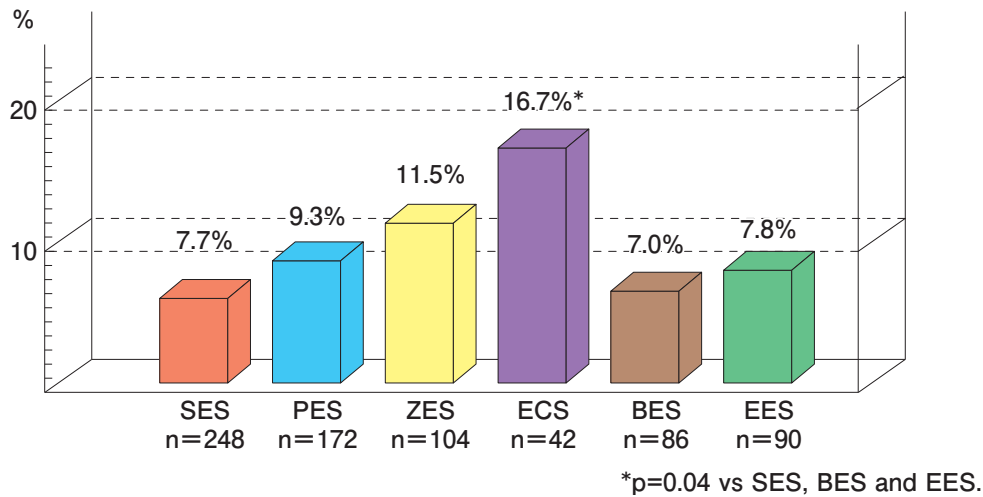


図2 各種薬剤溶出性ステント植え込み後の標的血管血行再建率 (一年).

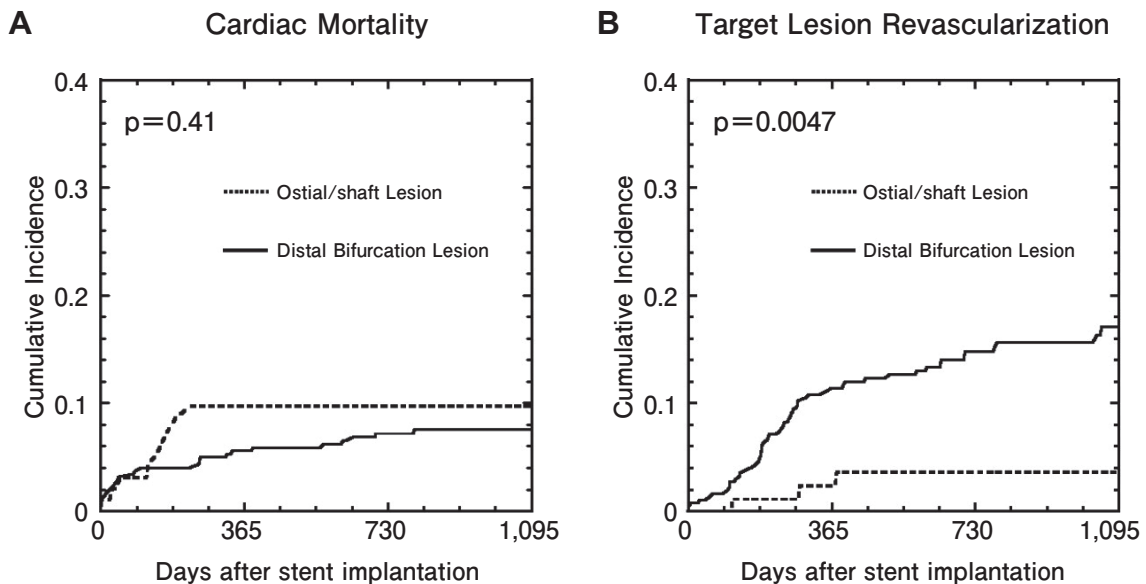


図3 左冠動脈主幹部にシロリムスステント植え込み後三年の臨床経過。入口部、体部の場合と分岐部での臨床経過の差。(文献15より引用)

体部のものと比較すると著しく成績が落ちることも示された(図3)。また、分岐部病変にてステント1個で終了しえたものの成績は、2個使用してしまったものの成績より著しく良好な成績となることも示された(図4)。少なくともわれわれの成績からは、アジア人に対してもDESを用いたLMT病変に対するPCIは、その良好な短期、長期成績からCABGと比較しても遜色なく妥当な治療法であると考えられた。

考 案

1. LMTに対するPCIとCABGを比較検討したエビデンス

DESを用いたLMT病変に対するPCIが施行され始めてから、CABGとの対比を比較検討した報告がこれまでに多くなされてきている。その多くでは、少なくとも1~2年の間ではその全死亡と心臓死亡の発生率には有意差はほとんどないことが示されており、慢性期の再血行再建率等を含めたすべて

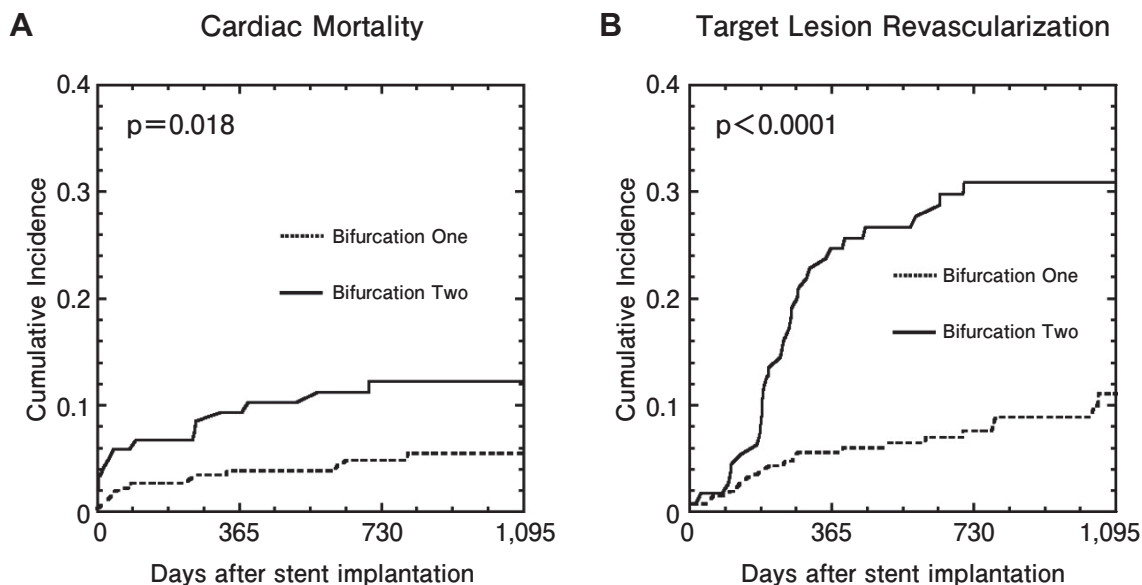


図4 左冠動脈主幹部にシロリムスステント植え込み後三年の臨床経過。ステント一個で終了した場合と、二個使用した場合の差。(文献15より引用)

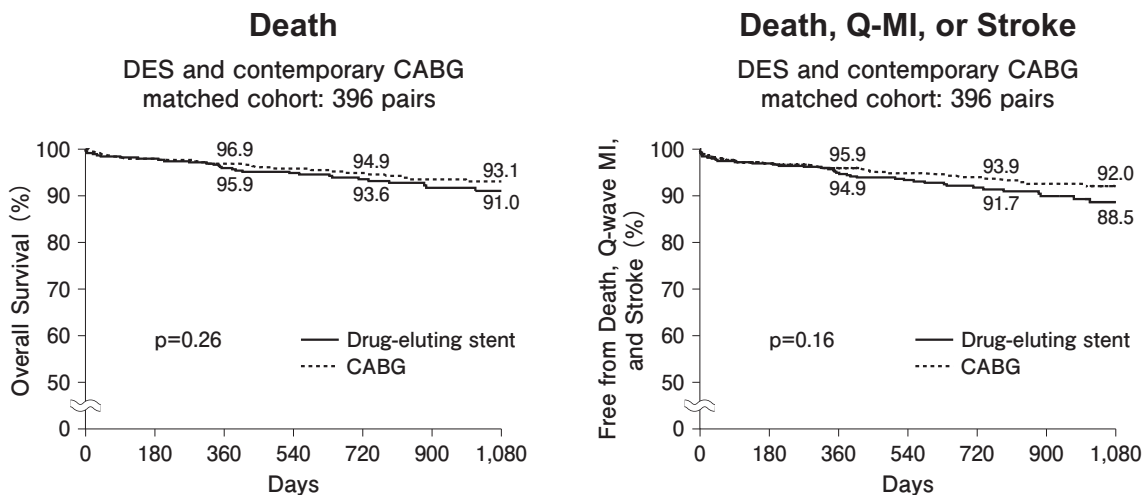


図5 左冠動脈主幹部に対するPCIとCABGの臨床経過の差。左パネル：死亡。右パネル：MACE；(死亡，心筋梗塞，脳梗塞)。(文献4より引用)

の心血管イベント(いわゆるmajor adverse clinical event (MACE))を観察した検討になるとPCIのほうが有意に成績が悪くなり、CABGのほうが有意だとする報告がほとんどである。韓国のParkらのグループの一員Seungら⁴⁾による、LMT病変をもつ患者に対してDESを用いたPCIの群とCABGの群を比較検討した報告(MAIN-COMOARE Registry)では、両群に死亡率の推移では有意差はなかったが、再血行

再建の発生率を含めた心血管イベントの発生率を含めるとCABG群に優位性が顕著であった(図5, 6)。そしてこのフィールドでは最も有名な、世界的な無作為化比較対照試験であるSYNTAX trialは、2008年秋にヨーロッパ心臓病学会(ESC)にて発表されて以来、すでに4年間にわたる報告がなされている。SYNTAX 4年の続報では、以下のことがいわれている。

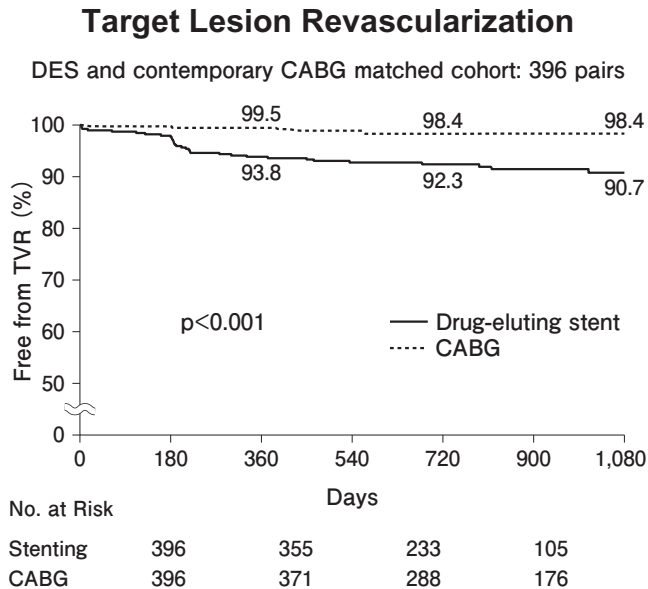


図6 左冠動脈主幹部に対するPCIとCABGの臨床経過の差。標的血管血行再建率。(文献4より引用)

①PCI群とCABG群の死亡率の推移の比較についてはLMTのsubsetではその差はほとんどないが、三枝疾患のsubsetではPCI群の死亡率が有意に高い。

②PCI群とCABG群の総イベント数の差は、1年のものと同様なKaplan-Meier曲線を描く。すなわちCABG群のほうが有意に低い。

③LMT病変のみをみたもの、あるいはSYNTAX score 22点以下の冠動脈病変の複雑度の低いsubsetでの比較においてはCABG群とPCI群において死亡率の推移、MACEの推移にその差は全くない。

④SYNTAX score 33点以上の冠動脈病変の複雑度の高いsubsetにおいては、死亡率の推移、MACEの推移に関してCABG群のほうが有意に低い。

⑤糖尿病に罹患した患者においては、依然としてCABG群のほうが優位である。

⑥PCI群とCABG群の経過中に発生する心筋梗塞の発生率は、LMTのsubsetではその差はほとんどないが、三枝疾患のsubsetではPCI群が有意に高い。

これらから、4年経って初めて顕著な傾向が出てきたCABGによる心筋梗塞の予防効果などをみると、このような臨床試験は4～5年以上の観察期間がないと結果について明言できないということがよくわかる。また、LMT病変より三枝

疾患のほうがPCIの不利な点が浮き彫りにされてくるであろうことも明らかになる。

また最近の最も期待されている臨床研究としては、EXCEL studyがある。これは、SYNTAX trialでPCI群がCABG群に比して同等の臨床成績を明確に示したSYNTAX score 33点以下の症例群のなかで、CABGとPCIを無作為化比較対照試験で比べるものである。DESとしてはXIENCE stentを使用して、冠血流予備量比 (fractional flow reserve: FFR)、血管内超音波法 (IVUS) の使用を強く推奨し、フォローアップ血管造影を禁じて、見た目の狭さで再PCIを施行することも禁じ、一次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳梗塞だけで評価していく臨床研究である。また、LMTに対する治療としてCABGとPCIを比較検討する研究としては、その冠動脈病変の複雑性の低いところという、ある領域だけでもCABGに対して同等の臨床成績を示しうることになるエビデンスを構築する目的で行われているもので、多くを期待されている研究である。今後このようなエビデンスが多く報告されてきて初めて、このLMTの治療に関するPCIの治療の妥当性が確立されてくるものと思われる。

2. LMTに対するPCIにおける最近の進歩

LMTに対するPCIの最近の進歩に、技術的な進歩以外に画像診断としての革新的な解像度向上をもたらしたものが光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT) である。これはIVUSの40倍の高い解像能力をもち、特に最近登場した第二世代のOCT (FD-OCT C7システム) は従来のものに比して、検査中に血流の遮断をする必要がなく、観察するためのカテーテルの引き抜き速度は従来のものより圧倒的に速く、非常に使用しやすい形になっている。それゆえに、秒速4～5 mlで総量12～15 ml程度の造影剤のフラッシュで、病変をきわめて精緻に観察できるほどである。これをLMTのPCIに併用するとステント植え込み時の精緻な観察ができ、LMT病変に対して行われたPCIにおいて、ほぼ至適に施行されたと思われる例で慢性期に発生した再狭窄に対して、その再狭窄の理由を考察することが簡単になしう。その典型例を図7～9に示す。症例はLMT分岐部病変をもつ冠動脈疾患患者である (図7)。IVUSとOCTによる病変の評価のあとXIENCE Vステント2本を用いた (3.0×18 mm, 3.5×23 mm) mini-crush stentingを施行、造影上も臨床的にも成功が収められた (図8)。しかしながら、本症例は慢性期

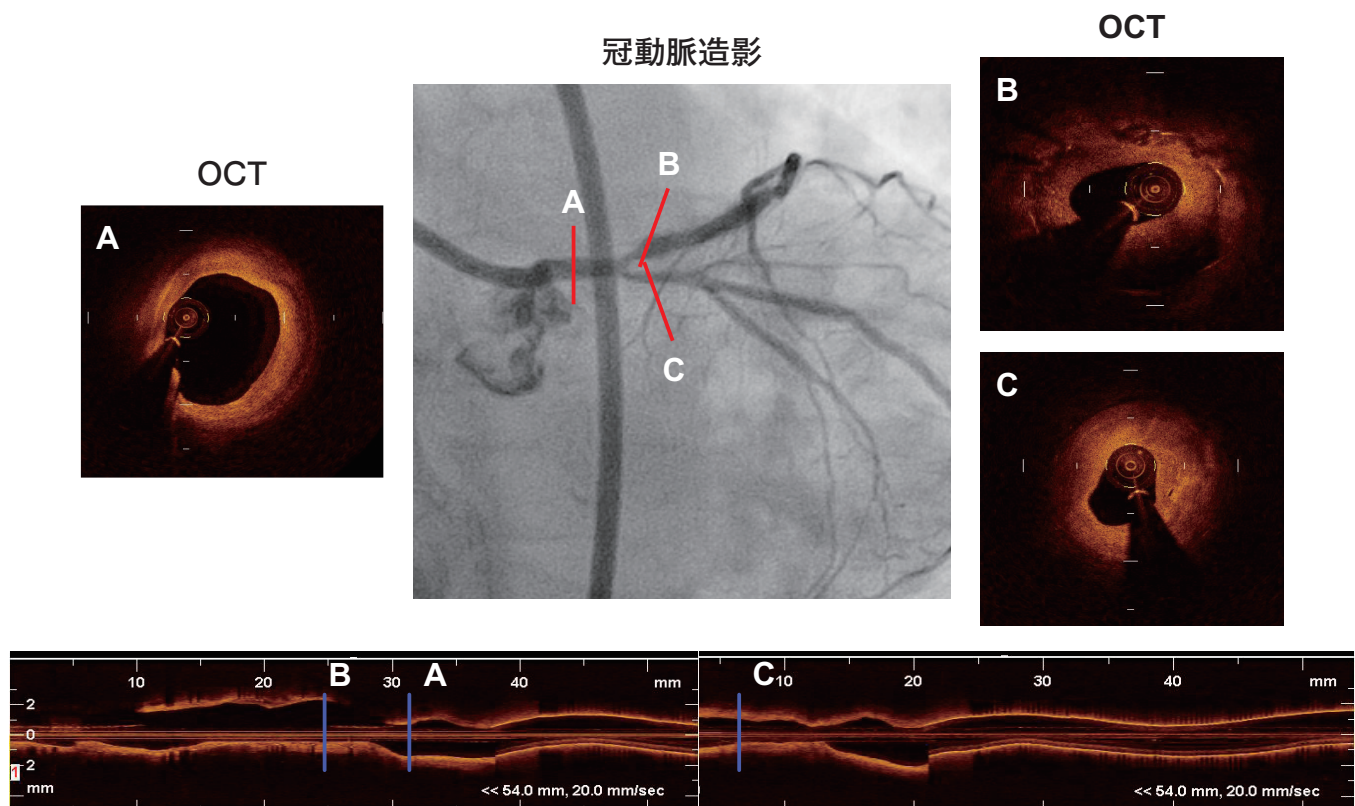


図7 症例：術前.

の9カ月後の造影時に著明な再狭窄を認めた(図9)。その再狭窄はLMTの近位部入口部付近とLCX入口部付近の2カ所であった。まず前者の再狭窄に関しては術直後および慢性期のOCT所見から、LMT入口部付近に最後に行った高圧後拡張に際して5 mmという大きすぎるバルーンを使用したため(図8A)、LMT部のステントストラットがダメージを受けデフォームしたことにより、慢性的な血管の支持能力を失ったことによるものではないかと推察された。なぜならば、図8Aにおけるステントストラットのアライアンスが不規則で、矢印の部分ではステントストラット自身が観察できない部分もあるからである。このような観察はIVUSよりも格段に改造能力の高いOCTによる観察で、非常にわかりやすく描出されOCTの利点であると思われる。また図8CでLMT分岐部対岸でのステントストラットが観察されず、この部が薬剤溶出性ステントによって守られていないことが示されている。すなわち、ステントのアンカパー部の存在のために、その部分より再狭窄が発生したと考えられた(図8C, 矢印)。OCTによる詳細な観察により慢性期の再狭窄を考察することが容易になった

1例である。

このようなイメージングデバイスの発達のみならず、最近のいわゆる基礎的なベンチテストの結果から、いわゆる将来的に不利なステントテクニックを予想することもできるようになった。また最近はよくPCI中にFFRをチェックするが、これにより最初から意味のないPCIをこの領域でも減少させることができるようになっている。さまざまなモダリティーの進歩によりこの領域でのPCIの成績の向上はまだまだ進展するものとみられ、この領域での臨床成績の向上が期待される。

まとめ

LMT病変に対するDESを用いたPCIの成績は、わが国における成績で短期でも長期でも非常に良好であり、妥当なものであると考えられる。しかしながらこの領域で十分満足な成績を出すためにはPCIのテクニックとしてはかなり熟練したものが必要があるので、自施設のLMT病変に対するPCIの症例選択は慎重にすべきであり、そのうえでの自施設のデータレビュー、そしてハートチームとしての心臓外科との討論は、

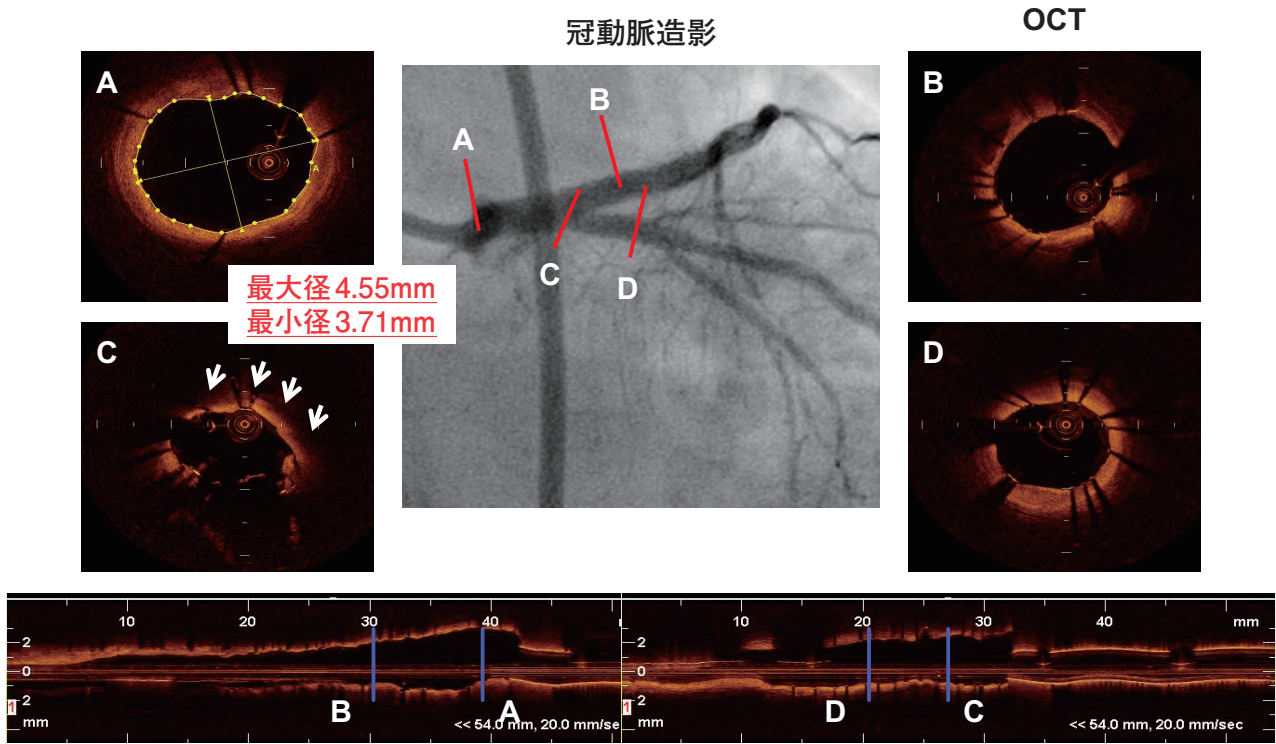


図8 症例：術後.

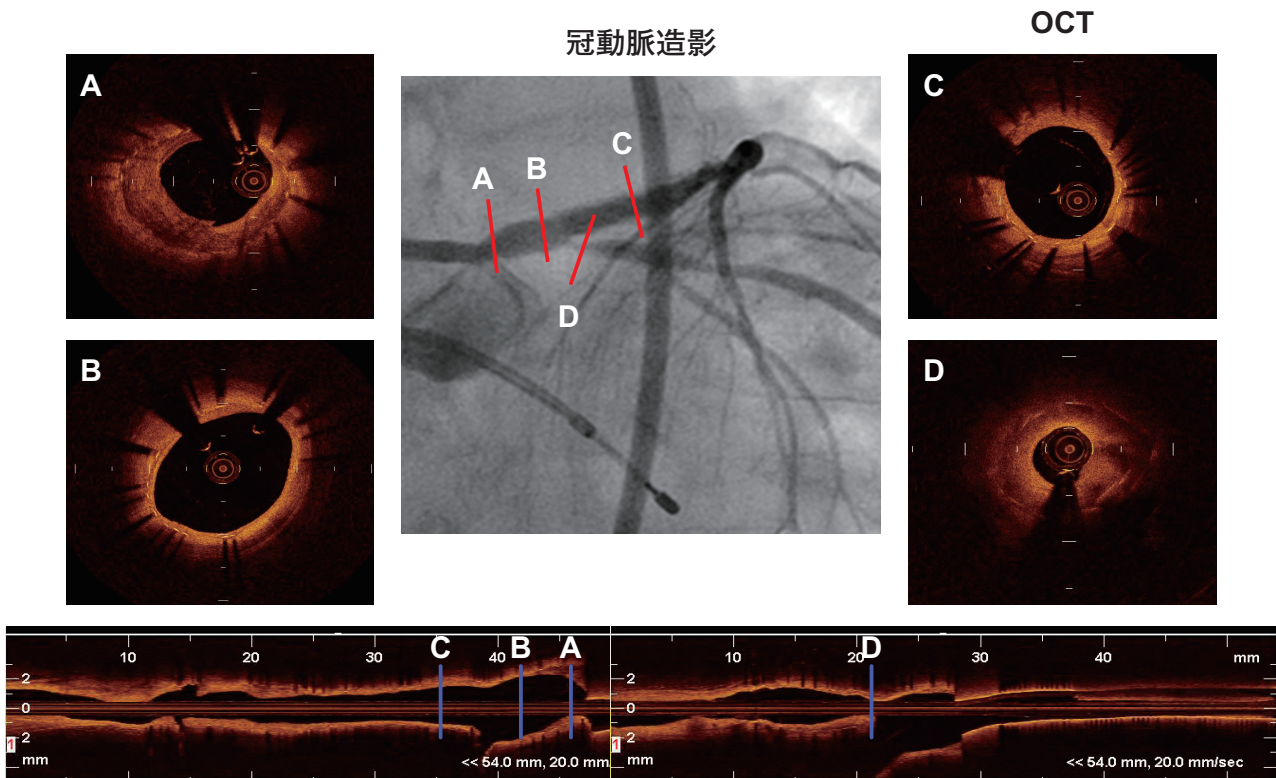


図9 症例：9カ月後.

もちろん常に必須であると考える。

SYNTAXなどの現在の大規模多施設研究から学ぶことは、LMT単独、もしくは冠動脈病変の複雑度の進展がSYNTAX score 22点以下の症例では、PCIの成績はCABGのそれに匹敵しており、このsubsetではPCIは考慮に値すること、三枝疾患および冠動脈病変の複雑度の進展がSYNTAX score 33点以上の症例ではCABGが圧倒的に有利であることである。そしてこの部分の向上のために、新しいイメージングモダリティであるOCTの活用であったり、FFRの活用であったり、実験的なベンチテストの結果から不利なステント植え込み法を避けるなどといったさまざまな努力が行われており、今後の臨床成績の向上が大きく期待される。

文 献

- 1) Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Mintz GS, Park SW. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351-356.
- 2) Nakamura S, Ogawa H, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D, Tansuphaswadikul S. Comparison of Efficacy and Four-Year Durability between Sirolimus-Eluting Stent and Paclitaxel-Eluting Stent in Unprotected Left Main Coronary Arteries: Multicenter Registry in Asia. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (Suppl) : A35.
- 3) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-972.
- 4) Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Park SW, Yun SC, Gwon HC, Jeong MH, Jang Y, Kim HS, Kim PJ, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chae IH, Tahk SJ, Chung WS, Park SJ. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 1781-1792.
- 5) Nakamura S, Ogawa H, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D, Tansuphaswadikul S. Comparison of 4 Years Efficacy and Durability of Drug-Eluting Stent Implantation in Non-Bifurcation and Bifurcation Lesion of Unprotected Left Main Coronary Arteries-Multicenter Registry in Asia. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (Suppl) : A34.
- 6) Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, Kim YH, Daemen J, Sheiban I, Truffa A, Montorfano M, Airolidi F, Sangiorgi G, Carlino M, Michev I, Lee CW, Hong MK, Park SW, Moretti C, Bonizzoni E, Rogacka R, Serruys PW, Colombo A. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Circulation* 2007; 116: 158-162.
- 7) Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Polad J, Tsuchida K, Regar E, Van der Giessen WJ, de Jaegere P, De Feyter P, Serruys PW. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxis-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) Registries. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1530-1537.
- 8) Palmerini T, Sangiorgi D, Marzocchi A, Tamburino C, Sheiban I, Margheri M, Vecchi G, Sangiorgi G, Ruffini M, Bartorelli AL, Briguori C, Vignali L, Di Pede F, Raimondo A, Inglese L, De Carlo M, Bolognese L, Benassi A, Palmieri C, Filippone V, Barlocco F, Lauria G, De Servi S. Ostial and midshaft lesions vs. bifurcation lesions in 1111 patients with unprotected left main coronary artery stenosis treated with drug-eluting stents: results of the survey from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 2087-2094.
- 9) Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, Kappetein AP, de Feyter PJ, Smits PC, Regar E, Van der Giessen WJ, Sianos G, de Jaegere P, Van Domburg RT, Serruys PW. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxis Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 2005; 111: 1383-1389.
- 10) Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, Tsagalou E, Iakovou I, Montorfano M, Airolidi F, Michev I, Sangiorgi MG, Carlino M, Vitrella G, Colombo A. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; 111: 791-795.
- 11) Vaquerizo B, Lefèvre T, Darremont O, Silvestri M, Louvard Y, Leymarie JL, Garot P, Routledge H, de Marco F, Unterseh T, Zwahlen M, Morice MC. Unprotected left main stenting in the real world two-year outcomes of the Freach left main taxus registry. *Circulation* 2009; 119: 2349-2356.
- 12) Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J, Garcia-Garcia HM, Rodriguez Granillo GA, van Mieghem CA, Ligthart JM, Ong AT, Sianos G, Regar E, Van Domburg RT, De Feyter P, de Jaegere P, Serruys PW. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: a combined RESEARCH and T-SEARCH long-term analysis.

- J Am Coll Cardiol 2006; 47: 507-514.
- 13) Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskin O, Iijima R, Schulz S, Pache J, Seyfarth M, Massberg S, Laugwitz KL, Dirschinger J, Schömig A; LEFT-MAIN Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for Unprotected Coronary Left Main Lesions Study Investigators. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1760-1768.
 - 14) Nakamura S, Ogawa H, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D, Tansuphaswadikul S. Drug-Eluting Stents for the Treatment of Left Main Coronary Artery Disease with Bifurcated Lesions: A Comparison with Sirolimus, Paclitaxel, Zotarolimus (Endeavor Resolute), BiolimusA9, EPC Capture and Everolimus-Eluting Stent: Multicenter Registry in Asia. J Am Coll of Cardiol 2011; 57: E1814.
 - 15) Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, Hayashi Y, Ueda H, Kawai K, Nozaki Y, Hiramatsu S, Miura A, Yokoi Y, Toyoshima S, Nakashima H, Haze K, Tanaka M, Take S, Saito S, Isshiki T, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Three-Year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary insights from the j-Cypher registry. Circulation 2009; 120: 1866-1874.