PTCA 後再狭窄はどこまで予防できるか？

— ステント，抗酸化剤，放射線療法の臨床試験成績から —¹

代田 浩之² 横井 尚² 石綿 清雄³
山口 洋²

はじめに

PTCA (Percutaneous transluminal coronary angioplasty) は、冠動脈の血行再建術の柱として冠動脈バイパス術とともに確立された方法であるが、施行症例の30~40%におこる再狭窄は臨床における大きな問題である¹⁾。再狭窄の機序としては、血管平滑筋細胞の増殖、細胞外マトリックスの分泌、血管の negative remodeling、血栓形成とその器質化等が関与していると考えられている²⁾。再狭窄を予防しようと多くの基礎的、臨床的研究がされてきたが、基礎的実験や動物モデルで有効性が期待されても、臨床試験では効果が認められなかったものが多く、現在までに臨床的に有用とされた方法は少ない。これまでに、抗血栓剤、血管拡張剤、平滑筋細胞の増殖抑制剤、高脂血症治療剤、抗酸化剤などの薬物治療のほか、カテーテル治療器機としてステント、アテレクトミー、新しいアプローチとして放射線療法と遺伝子治療が検討され、あるいは現在、試験進行中である (Table 1)。遺伝子治療は欧米で臨床試験が行われているが、いまだ十分なデータがない。この報告では、現在までに臨床的な試験で有効性が示されたステント、抗酸化剤、および放射線療法について述べる。

I. ステント

ステントは PTCA 後の急性冠閉塞に対する bail out の器具として有用であるばかりでなく、血管リモデリングを抑制することによって再狭窄を予防することが示されている。ステントによる二つの代表的な再狭窄予防試験 STRESS³⁾ および BENESTENT⁴⁾ では Palmaz Schatz ステントを用いて、再狭窄率 32% が 22% (STRESS) あるいは 42% が 32% (BENESTENT) と、通常の冠動脈形成術に比べてステントが再狭窄率を有意に低下させることを示した。しかしながら、これらの臨床試験の登録基準は、初回病変で血管径が 3 mm 以上、病変長が 15 mm 以下とされていた。また入口部病変や血栓などいくつかの除外規定があり、かなり限定された対象といわざるをえない。実際の臨床では小血管病変や入口部、静脈グラフト病変など、より再狭窄率の高いさまざまな病変に使われることも多いことから、このような病変を対象として臨床試験が計画された (Table 2)。再狭窄病変を対象とした Restenosis Stent Study (REST)⁵⁾ では PTCA 32% に対して Stent 18%、静脈グラフトの Saphenous Vein De Novo Trial (SAVED)⁶⁾ では PTCA 46% に対して Stent 37%、慢性完全閉塞病変の Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO)⁷⁾ では PTCA 74% に対して Stent 32%、また 3.0 mm 未満の小血管に対する効果は STRESS の subanalysis⁸⁾ として Stent 34%、PTCA 55% など、各々ステントの有効性を示しているものの、再狭窄率は 20~40% といまだ高い。最近の新しい世代のステントはより複雑な病変に対応しながら、radial force を維持し、再狭窄率を低率に保つ工夫がされている。また、より効果的な拡張を得るために stent に rotational atherectomy などの debulking device や血管内超音波を併用することによって、より有効な血管の拡張を図る方法も試みられている。

¹1998年11月,平成10年度日本動脈硬化学会冬季大会(千葉)において発表.

² 順天堂大学医学部循環器内科³ 虎の門病院循環器センター内科

Update on prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: from the results of restenosis prevention trials by stent, antioxidants and radiation therapy Hiroyuki Daida², Hisashi Yokoi², Sugao Ishiwata³, and Hiroshi Yamaguchi²: ²Department of Cardiology, Juntendo University and Cardiovascular Center, Tokyo, Japan, ³Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.

Key words : Percutaneous transluminal coronary angioplasty, Restenosis, Stent, Antioxidants, Radiation therapy

原稿受取日：1999年3月26日

Table 1. Strategy for restenosis prevention.

● Pharmacological intervention	● Catheter-based intervention
Anti-thrombotic agents	Stent
Vasodilators	Atherectomy
Anti-proliferative agents	● Radiation
Hypolipidemic agents	● Gene therapy
Antioxidants	

Table 2. Lesion specific stent trials.

Lesion type (Trial)	n	Balloon	Stent	p-value
Restenosis lesion (REST)	400	32%	18%	0.03
Chronic total occlusion (SICCO)	107	74%	32%	<0.001
Vein graft lesion (SAVED)	220	46%	37%	0.11
Small vessel <3.0 mm (STRESS subanalysis)	331	55%	34%	<0.001

REST: Restenosis Stent Study; SICCO: Stenting in Chronic Coronary Occlusion; SAVED: Saphenous Vein De Novo Trial

II. 抗酸化剤の効果

バルーンによる血管障害は局所にラジカルを発生し、種々のサイトカインや成長因子を介して平滑筋細胞の増殖と細胞外マトリックスの分泌を促進する。抗酸化剤は Low density lipoprotein の酸化を抑え、実験的動脈硬化を抑制することが示されているが、さらに平滑筋細胞の増殖を抑えることも報告されている⁹⁾。抗酸化作用をもつ一般的な薬剤としては β カロチン、ビタミン C、ビタミン E、などの抗酸化ビタミンのほか、高脂血症治療剤プロブコールがある。ビタミン E、プロブコールは再狭窄の動物モデルでバルーン障害後の内膜肥厚を抑制することが示されている⁹⁾。臨床試験としてはビタミン C、ビタミン E、プロブコールを用いた研究が報告されている (Table 3)。Tomoda ら¹⁰⁾ は ascorbic acid 500 mg/day を 50 例の PTCA 症例に投与し、再狭窄率 24% (12/50) と対照群 45% (22/51) に比べて低率であったと報告している。またビタミン E では Demaio ら¹¹⁾ が一日 1,200 IU の α -tocopherol を用いて検討している。血管造影での再狭窄がビタミン E 群では 16/45 例、対照群が 19/40 例で、負荷心筋シンチグラムの成績をあわせると、ビタミン E 群では 18/52 例、対照群が 24/48 例と統計学的有意差は認めなかったものの、その再狭窄率の低下を報告している。

われわれは、プロブコールを用いて PTCA 後の再狭窄予防を多施設無作為対象試験を行った。PTCA を予定する 101 例を、施行の 4 週間前にプロブコール 1,000 mg/日投与と脂質低下剤を投与しない対照の 2 群に無作為に割りつ

け、24 週後の血管造影にて再狭窄を評価した。PTCA 後 24 週の追跡血管造影で、プロブコール群 40 例中 12 例 (30%)、対照群 38 例中 19 例 (50%) に再狭窄が認められた ($p=0.07$)。最小内径はプロブコール群で 1.49 ± 0.75 mm に対し、対照群では 1.13 ± 0.65 mm ($p=0.02$)。内径狭窄度はプロブコール群で 43.9%、対照群で 56.4% であった ($p=0.009$)¹²⁾。さらに、プロブコールは血管径 2.7 mm 以下の小血管でも再狭窄予防効果を認めた。同様に Watanabe ら¹³⁾ はプロブコールの 1 週間以上の前投与によって再狭窄率が 20% と対象群の 49% に比べて有意に低率であることを報告し、さらに Tardif ら¹⁴⁾ は Multi-vitamin Probucol Trial においてこの薬剤が、有意に再狭窄率を抑制することを報告している。彼らは対象をプロブコール群、 β カロチン、ビタミン C、ビタミン E の multivitamin 群、両者の併用群、およびプラセボ群の 4 群に分け、再狭窄率がそれぞれ 25%, 42.2%, 35.9%, 42.9% と報告し、プロブコールの有用性を示した一方で、複合ビタミンが必ずしも有効でないことを示した。また彼らは、血管内エコーの検討から、この薬剤が内膜の増殖を抑制するよりも、血管の negative remodeling を抑制する効果が大きい可能性を示唆している¹⁵⁾。

III. 放射線療法の効果

従来から、放射線照射はケロイドや翼状片などの良性増殖性疾患に使用されてきたが、冠動脈形成術後の再狭窄のプロセスが創傷治癒の過程に類似していることから、低線量の放射線が再狭窄の細胞増殖を抑制し、細胞外マトリックスの産生を低下させ、さらに negative remodeling を抑制

Table 3. Restenosis prevention trials using antioxidants.

Investigator	n	Control	Antioxidant	Reduction rate
Vitamin C				
Tomoda	119	43%	24%	−44%
Vitamin E				
Demaio	100	48%	36%	−25%
Probuco				
Watanabe	118	37%	18%	−49%
Tardef	317	40%	25%	−36%
Yokoi	101	50%	30%	−40%

する可能性があると考えられた。事実、再狭窄モデルを用いた動物実験では、ガンマ線あるいはベータ線でも有意な内膜増殖抑制効果と血管径の拡大を認め、低線量の放射線の再狭窄予防効果を裏づけた¹⁶⁾。臨床試験として現在進行中のものも含めると 20 以上の試験があるが、ベータ線か、ガンマ線か、またどのような放射線核種を用いるか、照射方法としてワイヤーか balloon か stent かなど、さまざまな方法が検討中である (Table 4)。ガンマ線では Condado ら¹⁷⁾ は 21 例の不安定狭心症患者に ¹⁹²Ir source wire を用いて 19–55 Gy の放射線療法を行い、30–60 日後に再造影を施行した。再狭窄率 18% Late loss index 0.19 と良好な成績であったが、2 例に完全閉塞を、また 1 例に偽性動脈瘤を認めている。また Scripps trial¹⁸⁾ では 55 例の再狭窄病変にステントを留置するにあたり、¹⁹²Ir を用いて再狭窄予防を試みた。再狭窄率は placebo 54% に対して ¹⁹²Ir で 17%, late loss index では平均 0.60 対 0.12 と著明な改善効果を認めた。Verin¹⁹⁾ は 15 名の PTCA 後症例に 90 Y のワイヤーを用いてベータ線照射を行い、feasibility には問題ないことを確認したが、再狭窄率は高く、外膜に達する照射量が少なすぎると考えられた。Beta Energy Restenosis Trial²⁰⁾ では、23 名の native coronary artery に対する PTCA 症例に ⁹⁰Sr/Y

を線源として 12–16 Gy (2 mm の距離で) を照射した。成功率 91% で再狭窄は 15% Loss Index 4% であった。この試験の Canada 地区での結果も再狭窄率 10% と報告されている²¹⁾。放射活性をもつステントで低容量の照射を行う方法では、Fischell²²⁾ が Palmatz-Schatz ステントに ³²P を用いて 32 例に照射したが、再狭窄率は 31% とやや高く、現在より高い線量で試験進行中である。

以上のように、再狭窄に対する放射線療法の臨床試験のいくつかは著明な有効性を示しており、今後どのようなシステムで、どのくらいの量を照射するか、また、安全性と長期予後を明らかにする必要があるが、現時点でもっとも有望な再狭窄予防法の一つである。最近、Scripps trial のその後の経過観察結果が報告され、少なくとも 2 年間までは治療効果が持続し、副作用の新しい発現のないことが確認された²³⁾。

終わりに

冠動脈形成術後の再狭窄に対して、臨床試験によってある程度その有効性が証明されたものについて概説した。最近、冠動脈のカテーテルインターベンションのなかでステントの占める割合が急増しているが、ステント後の再狭窄

Table 4. Radiation therapy for restenosis prevention.

Investigator	Study design	n	Radiation system	Dose (Gy)	Restenosis rate
Gamma radiation					
Condado	open unstable angina	n=21	192 iridium	19–55 Gy	18%
Teirstein	double blind restenosis and stenting	n=55	192 iridium	30>~≥8 Gy	17% (control 54%)
Beta radiation					
Verin	open de novo	n=15	90-Y	18 Gy	40%
King	open de novo	n=23	90-Sr/Y	12, 14, 16 Gy to 2 mm from source	15%
Bonan	open de novo	n=30	90-Sr/Y	12, 14, 16 Gy to 2 mm from source	10%
Radioactive stent					
Fischell	open de novo or restenosis	n=32	32-P Palmaz-Schatz stent	0.5–1.0 μCi	31%

も大きな問題となっている。本稿で触れた抗酸化剤や放射線療法はステント再狭窄に対しても有効である可能性があり、今後さらに症例を重ね、その臨床的な有用性を明らかにすることが必要であると考えられる。

文 献

- 1) Holmes DR, Vitstra RE, Smith HC, et al.: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the PTCA registry of the National Heart Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol*, 53: 77C-81C, 1984
- 2) Moliterno DJ and Topol EJ: Restenosis; Epidemiology and Treatment in Comprehensive Cardiovascular Medicine edited by Eric Topol, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998
- 3) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al.: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*, 331: 496-501, 1994
- 4) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al.: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 331: 489-495, 1994
- 5) Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heiblein B, Fischer K, De Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, and Probst P: Coronary stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *N Engl J Med*, 339: 1672-1678, 1998
- 6) Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, et al.: Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *N Engl J Med*, 337: 740-747, 1997
- 7) Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al.: Stenting in chronic coronary occlusion (SICCO): A randomized controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 28: 1444-1451, 1996
- 8) Savage MP, et al.: Stenting vs. PTCA in small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 31: 307-311, 1998
- 9) Godfried SL and Deckelbaum LI: Natural antioxidants and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am H J*, 129: 203-210, 1995
- 10) Tomoda H, Yoshitake M, Morimoto K, and Aoki N: Possible prevention of post angioplasty restenosis by ascorbic acid. *Am J Cardiol*, 1284-1286, 1996
- 11) DeMaio SJ, King SB III, Lembo NJ, et al.: Vitamin E supplementation, plasma lipids and incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *J Am Coll Nutr*, 11: 68-73, 1992
- 12) Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, Nishikawa H, Taku F, Tomihara H, Nakata Y, Kutsumi Y, Ohshima S, Nishiyama S, Seki A, Kato K, Nishimura S, Kanoh T, and Yamaguchi H: Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The probucol angioplasty restenosis trial. *J Am Coll Cardio*, 30: 855-862, 1997
- 13) Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S, Miyagawa M, and Hashida K: Preventive effect of probucol on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*, 132: 23-29, 1996
- 14) Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al.: Prevention of restenosis by pre and post-PTCA probucol therapy. A randomized clinical trial. *Circulation*, 94(suppl): 1-91, 1996
- 15) Cote G, Tardif JC, Lesperance J, Lambert J, Bourassa M, Bonan R, Gosselin G, Joyal M, Tanguay JF, Nattel S, Gallo R, and Crepeau J: Effects of probucol on vascular remodeling after coronary angioplasty. *Circulation*, 99: 30-35, 1999
- 16) Bhargava B, Vodavotz Y, and Waksman R: Intracoronary radiation therapy for prevention of restenosis. *Indian Heart Journal*, 50(suppl I): 120-129, 1998
- 17) Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, et al.: Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation*, 96: 727-732, 1997
- 18) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al.: Catheter based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med*, 336: 1697-1703, 1997
- 19) Verin V, Urban P, Popowski Y, Achwanger M, Nouet P, Dorsaz PA, Chatelain P, Kurtz JM, and Rutishauser W: Feasibility of intracoronary beta-irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty: clinical pilot study. *Circulation*, 95: 1138-1144, 1997
- 20) King SB III, Williams DO, Parakash Chhugule J, et al.: Endovascular beta radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: Results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation*, 97: 2025-2030, 1998
- 21) Bonan R, Arsenault A, Tardif J-C, et al.: Beta energy restenosis trial, Canadian Arm. *Circulation*, 96: 1-219, 1997
- 22) Fischell TA, Carter AJ, and Laird JR: The beta-particle-emitting radioisotope stent (Isostent): Animal studies and planned clinical trials. *Am J Cardiol*, 78: 45-50, 1996
- 23) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Norman S, and Tripuraneni P: Two-year follow-up after catheter based radiotherapy to inhibit restenosis. *Circulation*, 99: 243-247, 1999