特集

第70回日本循環器学会学術集会

1. 薬剤溶出性ステント以後の PCI 治療戦略

非保護左冠動脈主幹部病変に対する sirolimus-eluting stent の短期および長期臨床成績 —Multicenter Registry in Asia—

新東京病院循環器科 なか むら すなお
中村 淳

Department of Cardiology, Konyang University Hospital Jang-Ho Bae

Department of Cardiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital Wasan Udayachalerm

はじめに

左冠動脈主幹部病変 (left main trunk disease: LMT) は25年以上に及ぶ PCI の長い歴史の中では、その短期、中期の臨床成績が CABG に比して劣るということで、長いあいだ禁忌とされていた^{1,3)}。しかしながらステントの登場以後、短期成績に関しては飛躍的に成績が向上し、次第に PCI も LMT に対する一つの選択肢として捉えられるようになってきた^{4,5)}。ただし長期成績に関して従来のステント (bare metal stent: BMS) では、20%内外の再狭窄率、5~10%に及ぶ遠隔期死亡が報告されており、この点で CABG のそれと比較して劣るものであった。

薬剤溶出型ステント (drug-eluting stent: DES) は PCI 後の再狭窄を著明に減少させるデバイスとして世の中に登場し、とくに最初に登場した sirolimus-eluting stent (SES: CypherTM, Johnson & Johnson Cordis, Warren, New Jersey) は免疫抑制薬であるラパマイシンをコーティングしており、ヨーロッパを中心として行われた無作為比較試験である RAVEL trial⁶⁾でその効果は科学的に実証された。

われわれは過去15年以上にわたりアジア諸外国と PCI の技術交流を設けており、SES に関し

ても2002年3月より、そこで使用を開始していた。LMT に関しても SES の導入開始とともにそれを使用して PCI を積極的に施行し、その短期、中期成績について報告してきた⁷⁾。しかしながら、その長期にわたる臨床成績に関してはいまだ報告はない。そこで今回われわれは、LMT に対して SES を使用して PCI を施行する場合の2年にわたる長期臨床成績について検討したので報告する。

対象と方法

2002年3月から本邦以外のアジア諸外国の一部で SES の臨床での使用が開始された。われわれは15年以上にわたって本邦とアジア諸外国との PCI の技術交流を継続しており、本レジストリーはそのバックグラウンドに基づいて表1に示す施設、医師によって、前向き登録式レジストリーの共同研究として2002年3月より開始された。患者対象は2002年3月より2004年3月までに狭心症として LMT に狭窄病変をもち、同部を SES によって治療し、本レジストリーに登録された193例を対象とし、またその対照として1999年7月より2004年3月まで筆者が新東京病院で BMS を使用して同部を治療した102例との比較

[Key words] 左冠動脈主幹部病変, 経皮的冠動脈形成術, 薬剤溶出型ステント

表1 レジストリー参加施設、責任医師

New Tokyo Hospital, Japan	Sunao Nakamura M.D, Ph.D.
Siriraj Hospital Her Majesty Cardiac Center, Thailand	Damras Tresukosol M.D.
King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand	Wasan Udayachalerm M.D.
Chest Disease Institute, Thailand	Sudaratana Tansuphaswadikul M.D.
Konyang University Hospital, Korea	Jang-Ho Bae M.D.
Husada Hospital, Indonesia	Yeo Hans Cahyadi M.D.
Damansara Heart Center, Malaysia	Tamil Selvan Muthusamy M.D.
Far Eastern Hospital, Taiwan	Chao Loun Lai M.D.

表2 患者背景

	BMS (n=102)	SES (n=193)	p
年齢	70.5±11.9	68.8±12.5	NS
男性 (%)	75.5	72.5	NS
冠危険因子 (%)			
高血圧症	68.6	63.2	NS
高脂血症	35.3	37.3	NS
糖尿病	32.4	34.2	NS
喫煙	45.1	57.0*	<0.05
陳旧性心筋梗塞症 (%)	5.9	13.5*	<0.05
左室駆出率 (%)	53.6±7.6	46.7±9.8*	<0.01

BMS: bare metal stent, SES: sirolimus-eluting stent

* $p < 0.01, 0.05$ vs BMS

検討も併せて施行した。抗血小板薬投与が不可能なものおよび急性心筋梗塞症例は除外した。

また、PCIの手技戦略は手技を施行する術者に任せられ、インフォームドコンセントは、それぞれの患者の責任医師および術者によって説明され、承諾がとられた。抗血小板薬療法はSES使用群では全例にclopidogrel 75 mg, aspirin 200 mgが使用され、術前よりこれらが投与されていなかった場合、当日にclopidogrel 300 mgのローディングを行った。また、抗血小板薬の使用はclopidogrelを1年間継続のち中止、aspirinはそのまま継続することとした。BMS群ではticlopidine 200 mg, aspirin 200 mgを使用し、必ずPCIの3日前より投与されていることを確認してPCIを施行。ticlopidineは3ヵ月間使用したのち中止し、aspirinのみ継続投与した。なお、BMS群で使用したBMSはMedtronic stent (S6, Driver: Medtronic, Minneapolis, Minnesota), ACS Multi-link (Guidant, Temecula, California), Bx velocity (Johnson & Johnson Cordis, Miami, Florida), NIR stent (Boston Scientific, Natick, Massachusetts)である。

れたが、とくに分岐部病変を含むとき、その治療手技は5つに分けられた。それぞれ① single stenting, single stenting crossover法 (ステントを1個のみ使用し、分岐部を含む場合、その分岐部を最終的にkissing ballooningする方法), ② culotte stenting法 (ステントを2個使用し、分岐部をculotte skirtのごとく形成する方法), ③ crush stenting法 (ステントを2個使用し、Colomboらの記述に基づき⁸⁾, ステントをクラッシュしたのち、最終的にkissing ballooningを追加する方法), ④ mini-crush stenting法 (ステントを2個使用し、ステントをクラッシュする部分をごくわずかにする方法), ⑤ kissing stenting法 (ステントを2個使用し、kissing stent法を施行するもの)である。

手技成功の定義はSESの留置に成功し、残存狭窄率25%未満で造影遅延を認めないものとし、臨床成功は病変成功に加えて入院中に重大な合併症(死亡, 急性心筋梗塞症, 緊急冠動脈バイパス術)のなかったものとした。また、追跡冠動脈造影はBMS群で6ヵ月後、SES群で6, 12, 24ヵ月後に施行された。

PCI手技

LMTのPCIに対する手技戦略は術者に一任さ

定量的冠動脈造影(QCA)の解析

PCIの手技前後および慢性期の定量的冠動脈造

表3 病変背景

	BMS (n=102)	SES (n=193)	p
罹患枝数 (%)			
2 枝疾患	23.5	37.3	) <0.01
3 枝疾患	76.5	62.7	
臨床病態 (%)			
安定型狭心症	88.2	79.8	) <0.05
不安定型狭心症	11.8	20.2	
病変長 (mm : mean ± SD)	13.9 ± 8.8	20.8 ± 14.4*	<0.05
近位対照血管径 (mm : mean ± SD)	3.7 ± 0.6	3.8 ± 0.7	NS
分岐部病変 (%)	37.3	63.2*	<0.01

* $p < 0.01, 0.05$ vs BMS

影 (QCA) の解析は Medis 社製の解析装置 (QCA-CMS, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, the Netherlands) を用いた。すべての記録は新東京病院循環器科血管造影解析室に集められ、そこをコアラボとして解析を施行した。

再狭窄は相対的内腔狭窄度 (% diameter stenosis: %DS) が50%以上の場合とした。QCAでは術前後慢性期の平均対照血管径 (reference diameter: RD) および最小血管径 (minimum lumen diameter: MLD) を測定した。急性期獲得径 (acute gain) は術前 MLD と術後 MLD の差、晩期損失径 (late loss) は術後 MLD と慢性期 MLD の差、loss index は late loss と acute gain の比とした。

検討項目、統計解析

急性期成績は手技成功率、臨床成功率、合併症の有無、詳細について検討し、慢性期成績は慢性期の QCA の解析結果、および再狭窄率、標的血管血行再建率 (target lesion revascularization: TLR)、および合併症の有無等について検討した。統計は、2 群間の平均値の検定は unpaired- t 検定で行い、群の比較は χ^2 検定を施行した。統計の評価はいずれも $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

1. 患者背景・病変背景

表2にBMS群とSES群の患者背景を示す。年齢、性別、冠動脈危険因子の割合等にBMS群とSES群の差はなかったものの、陳旧性心筋梗塞症の割合がSES群で有意に高く、左室駆出率もSES群で有意に低かった。

また、表3に病変背景を示す。罹患病変枝数でSES群が有意に3枝に疾患が多く、不安定狭心症の割合も有意に多かった。また、病変長もSES群で有意に長かったが、対照血管径には有意差がなかった。分岐部病変を含む割合はSES群で有意に高く、BMS群は症例を選択しながら適応を決めていたことがうかがいしれた。

2. 手技背景

表4に手技背景を示す。SES使用開始後より登場した crush stenting 法、mini-crush stenting 法がBMS群で少ない以外は、single stenting 法の使用割合などはほぼ同程度であったが、culotte stenting 法がBMS群でやや多い傾向にあった。全体としてこの各種ステント手技の使用割合に、BMS群とSES群間で統計的有意差はなかった。

また、ステント長はSES群で有意に長く、BMS群で14.7%使用していたDCAはSES群で0%であった。血管内超音波法の使用頻度は

表 4 手技背景

	BMS (n=102)	SES (n=193)	p
ステント植込み手技 (n)			
single stenting (stenting crossover)	42	79	)
culotte stenting	44	46	
mini-crush stenting	12	42	
crush stenting	0	24	
kissing stenting	4	2	
病変長 (mm: mean±SD)	13.9±8.8	20.8±14.4*	<0.05
ステント長 (mm: mean±SD)	18.3±10.9	29.0±17.8*	<0.05
最大拡張圧 (atm: mean±SD)	18.8±5.6	20.6±6.8	NS
rotational atherectomy (%)	6.9	5.2	NS
DCA (%)	14.7	0*	<0.01
IABP (%)	14.7	15.0	NS
血管内超音波法 (%)	67.6	16.6*	<0.01

*p<0.01, 0.05 vs BMS

表 5 初期成績

	BMS (n=102)	SES (n=193)	p
手技成功 (%)	100	100	NS
臨床成功 (%)	99.0	100	NS
MACE (%)			
死亡	0	0	NS
心筋梗塞症	1.0	0	NS
緊急バイパス術	0	0	NS
緊急 PCI	1.0	0	NS

MACE: major adverse cardiac events, PCI: percutaneous coronary intervention

BMS 群で67.6%, SES 群で16.6%と BMS 群で有意に高かった。

3. 初期成績 (In-hospital clinical outcome)

表 5 に初期成績を示す。BMS 群も SES 群も全例手技成功 (lesion success = angiographic success) を得ているが、BMS 群で1例のみ亜急性血栓症 (subacute thrombosis: SAT) が生じて緊急 PCI を施行している。しかし、造影時にすでに TIMI 3 flow が得られており、バルーンによる拡張術のみを施行、CPK も 520IU の上昇のみにとどまっていた。この1例以外は全例臨床成

表 6 慢性期成績

	BMS (n=102) 12ヵ月	SES (n=193)		p
		12ヵ月	24ヵ月	
MACE (%)				
死亡	1.0	0	0	NS
心筋梗塞症	1.0	0	0	NS
バイパス術	5.9	0*	0*	<0.05
再 PCI	8.8	4.7*	4.7*	<0.01
イベント発生 (%)	15.7	4.7*	4.7*	<0.01

*p<0.01, 0.05 vs BMS

功 (procedure success=clinical success) を得ている。重大合併症 (major adverse cardiovascular events: MACE) はこの1例のみ以外はまったく発生しなかった。

4. 慢性期成績 (long-term clinical outcome)

表 6 に慢性期成績を示す。BMS 群では再狭窄発生により CABG と再 PCI と併せて15.7%のイベント発生率を示したが、SES 群では4.7%が再 PCI を施行したのにとどまり、SES 群が著明に優れた長期臨床成績を示していると思われた。しかも、この臨床効果は少なくとも2年は継続することも確認された。

表7 定量的冠動脈造影法

	BMS (n=102) 12ヵ月	SES (n=193)		p
		12ヵ月	24ヵ月	
臨床的追跡数 (n)	102/102	193/193	193/193	—
追跡冠動脈造影数 (n)	100/102	170/193	146/193	—
対照血管径 (mm: mean±SD)				
ステント植込み直後	3.6±0.6	3.7±0.7	3.7±0.7	NS
12ヵ月	3.5±0.6	3.8±0.7	—	
24ヵ月	—	—	3.8±0.7	
最小血管径 (mm: mean±SD)				
ステント植込み直後	3.4±0.5	3.6±0.7	3.6±0.7	<0.01
12ヵ月	2.6±0.7	3.5±0.6	—	
24ヵ月	—	—	3.4±0.7	
晩期損失径 (mm: mean±SD)	0.8±0.4	0.1±0.2*	0.2±0.2*	<0.01
晩期損失比	0.4	0.05*	0.1*	<0.01
再狭窄率 (%)	18.2	4.7*	4.7*	<0.01
標的血管血行再建率 (%)	14.7	4.7*	4.7*	<0.01

* $p < 0.01$ vs BMS

5. 定量的冠動脈造影 (QCA)

表7にQCAの解析結果を示す。BMS群に比してSES群は著明にlate lossが低く、その結果、著明な再狭窄抑制効果がもたらされていることがわかり、かつ、この再狭窄抑制効果が2年は継続されていることがわかる。

考 察

左冠動脈主幹部病変のPCIは、その広い灌流域がゆえに再狭窄が生じたときの重篤な心不全の発生、突然死の発生が懸念されることで、BMSの時代はCABGにその優位性を譲っていた。PCI後の再狭窄を著明に減少させるステントとして登場したDESの中で、最初に登場したSESは、ヨーロッパ、アメリカで施行された大規模ランダム比較試験でその再狭窄を著明に減少させるという臨床効果が科学的に証明され^{6,9)}、さらにはLMTに対して臨床使用された報告も相次いだ^{10~13)}。

Parkらは初期臨床成功100%、院内MACE発生率0%、慢性期(6ヵ月)再狭窄率7.0%という

成績を報告したが¹⁰⁾、PriceらはLMTにSESを使用して慢性期42%の再狭窄率、38%のTLRという成績を示し、Valgimigliらは慢性期標的血管血行再建術(target vessel revascularization: TVR)はSESの仕様で12%とし¹²⁾、ChieffoらはSESにPaclitaxel-eluting stent (TAXUS, Boston Scientific, Natick, Massachusetts)を併せて使用したLMTの成績で慢性期再狭窄率は19%とした¹³⁾。

ここでその初期、慢性期の成績は各報告間に差がみられるが、これはいくつかの原因が考えられる。一つには各論文の症例がいかに多くの分岐部病変を含んでいるかということ、また、それに伴っていかに多くの、ステントを2つ使用する複雑なステント手技を施行したか、また、いかに多くのcrush stenting, kissing stenting法を使用し、とくに前者でその後のkissing ballooningを施行しえなかったかによって差が出てきているのではないのかと考えられた。

DESの導入以後分岐部病変にはさまざまなステント手技が試されたが、Colomboらはステントを2個使用しても慢性期の再狭窄率が低下し

えないことを示し、その原因は主として側枝入口部における高い再狭窄率の発生によるとした¹⁴⁾。その解決法として考案された crush stenting technique も⁸⁾、側枝入口部の慢性期再狭窄率を減少させるにはいならず、Costa¹⁵⁾らは血管内超音波法 (IVUS) を使用した詳細な検討により、その原因が皮肉にも、側枝入口部が不十分拡張に終わることであるとした。Ge¹⁶⁾らは、crush stenting のあとに kissing ballooning を追加することによって臨床成績が改善するとしたが、それでも側枝入口部の十分な拡張はなかなか得られない。

LMT はその多くが、このように DES の時代にあっても未解決領域である分岐部病変を含むことで、慢性期臨床成績として十分なものを成し遂げることがむずかしいといえる。また、分岐部病変はステント血栓症 (stent thrombosis) の単独の危険因子にもなりえることから¹⁷⁾、初期の SAT、慢性期の遅延性血栓症 (late stent thrombosis: LAST) の両者に対する注意も必要となる。

Park らはこのようなバックグラウンドを踏まえて single stenting 法を 60% に使用し、他の報告よりも 1 個のステントで終わる手技を非常に多く施行している。われわれも 41% にそれを使用し、それに加え 22% に、2 個のステントを使用しても多くが重ならない mini-crush stenting の手技を採用した。加えて最後の kissing ballooning を必須とすることで、比較的良好な成績が得られたと考えられる。われわれのレジストリー中でもステントの手技別に分けて検討したもので crush stenting 法、culotte stenting 法は single stenting 法、mini-crush stenting 法に比して慢性期成績が劣っており、現在のところ SES を使用して LMT を治療する際はステントをなるべく 1 個で終わらせるか (single stenting 法)、2 個使用するなら mini-crush stenting 法を施行することで慢性期臨床成績を改善できるものと考えられた¹⁸⁾。

本レジストリー中には幸いにも SAT, LAST は 1 例も発生しなかったが、一旦発生すればきわめて重篤な事態となりえるので、手技中になる

べく複雑な手技を避けたり、IVUS 等を使用してステントの密着を丁寧に確認したり、また、抗血小板薬 (clopidogrel 75 mg, aspirin 200 mg) の投与を確実にし、12 ヶ月後でも aspirin 200 mg のみは継続投与することが必要と考えられた。

CABG は DES 導入後の現在であっても確立されている狭心症の治療手段であり、とくに LMT にあっては有力な治療手段である。Chieffo¹⁹⁾らおよび Lee²⁰⁾らは、LMT に対する治療としての DES を使用した PCI と CABG を比較検討して、それが CABG に比して遜色のないことを報告している。しかしながら、この両法のどちらに優位性があるかということについては、きわめて大きく精密な無作為比較検討試験が必要と考えられ、今後の重要な課題の一つと考えられた。

結 論

SES を使用して施行された LMT に対する PCI は、その初期、慢性期の臨床成績から妥当な治療手段であるといえる。とくに慢性期再狭窄率は従来型の BMS に比して著明に低く、また、その臨床効果は少なくとも 2 年以上の継続性がある。

本研究の限界

本研究は無作為比較検討試験ではなく、前向き登録式という形態のレジストリーであり、患者選択などにバイアスがかかる可能性があり、また、術者間の技術差、ステント植え込み手技の決定などに対する術者間の相違などのバイアスもかかる可能性が考えられる。

文 献

- 1) Bentivoglio LG, VanRaden MJ, Kelsey SF et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) in patients with relative contraindications: results of the National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA registry. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 82C-88C
- 2) O'Keefe JH, Hartzler GO, Rutherford BD et al: Left main coronary angioplasty: early and late results of 127

- acute and elective procedures. *Am J Cardiol* 1989; **64**: 114–147
- 3) Eldar M, Schulhoff RN, Hertz I et al: Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left main coronary artery. *Am J Cardiol* 1991; **68**: 255–256
 - 4) Macaya C, Alfonso F, Iniguez A et al: Stenting of elastic recoil during coronary angioplasty of the left main coronary artery. *Am J Cardiol* 1992; **70**: 105–107
 - 5) Laham RJ, Carrozza JP, Baim DS: Treatment of unprotected left main stenoses with Palmaz-Schatz stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; **37**: 77–80
 - 6) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1773–1780
 - 7) Nakamura S, Udayachalerm W, Tresukosol D et al: Comparison of efficacy and safety between sirolimus-eluting stent (Cypher™) and paclitaxel-eluting stent (TAXUS™) in unprotected left main coronary arteries: multicenter registry in Asia. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 866
 - 8) Colombo A, Stankovic G, Orlic D et al: Modified T-stenting technique with crushing for bifurcation lesions: immediate results and 30-day outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; **60**: 145–151
 - 9) Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1315–1323
 - 10) Park SJ, Kim YH, Lee BK et al: 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
 - 11) Price MJ, Cristea E, Sawhney N et al: Serial angiographic follow-up of sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 871–877
 - 12) Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J et al: Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 507–514
 - 13) Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E et al: Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; **111**: 791–795
 - 14) Colombo A, Moses JW, Morice MC et al: Randomized study to evaluate Sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; **109**: 1244–1249
 - 15) Costa RA, Mintz GS, Carlier SG et al: Bifurcation coronary lesions created with the “crush” technique: an intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 599–605
 - 16) Ge L, Airolidi F, Iakovou I et al: Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 613–620
 - 17) Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R et al: Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with Sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; **113**: 1108–1113
 - 18) Nakamura S, Udayachalerm W, Tresukosol D et al: Durable clinical benefit following several sirolimus-eluting stenting on the outcome of patients with unprotected left main coronary arteries: multicenter registry 2-year results. *Circ J* 2006; **70**: 12
 - 19) Chieffo A, Morici N, Maisano F et al: Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis. *Circulation* 2006; **113**: 2542–2547
 - 20) Lee MS, Kapoor N, Jamal F et al: Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 864–870