冠動脈分野の 2019 年の進歩

Recent Advances in Coronary Artery Disease

山形大学医学部外科学第二講座，
現 東京女子医科大学心臓血管外科

浜崎 安純

Azumi Hamasaki

山形大学医学部外科学第二講座

貞弘 光章

Mitsuaki Sadahiro

東京女子医科大学心臓血管外科

新浪 博士

Hiroshi Niinami

カテーテル治療か冠動脈バイパスか：エビデンスとガイドライン

以前から，わが国では欧米諸国と比較してカテーテル治療（PCI）の割合が高く，欧米諸国では PCI と冠動脈バイパス（CABG）の比率は 1～3：1 であるのに対し，わが国では 5～10：1 ときわめてアンバランスな比率で推移してきた。PCI には低侵襲という利点があるが，再狭窄率が高く，遠隔期のイベントが多い。PCI はバルーン拡張術（POBA）の時代から bare metal stent（BMS），そして drug eluting stent（DES）の時代へ，DES も第 1 世代から第 2 世代へと変わったが，複雑病変の患者では再狭窄率はいぜんとして高く，PCI に傾いた治療は虚血性心疾患患者の利益にはつながらない。

PCI か CABG かという論争は欧米を中心とした大規模ランダム化試験により，ほぼ決着がつきつつある。特に 2019 年はそれまでフォローアップが続けられていた多くの大規模試験の長期成績が明らかとなった年であった。代表的な結果を紹介する。

冠動脈病変の複雑性と CABG と PCI の有効性を評価した SYNTAX 試験の 10 年成績¹⁾では，第 1 世代 DES による PCI と CABG の間に生存率の優劣はつかなかったが，3 枝病変に限ると CABG が優れていた。左冠動脈主幹部（LMT）病変では優劣はつかなかった。LMT 病変に対する PCI と CABG を比較した EXCEL 試験では術後 3 年²⁾では優劣がつかず，術後 5 年³⁾においても優劣は明らかでなかったが，死亡率の差（PCI：22.0%，CABG：19.2%）はしだいに開大する傾向を認めた。EXCEL 試験の結果の解釈については 2019 年 1 月にヨーロッパ心臓胸部外科学会（EACTS）が異議を申し立て，結果を再検討するよう勧告している。LMT 病変に対する PCI と CABG の優劣は 5 つのランダム化試験のメタ解析⁴⁾でも優劣はつかなかった

が，ごく最近 5 年の結果が報告された NOBLE 試験（LMT 病変に対する PCI と CABG 各 592 例のランダム化試験）では主要脳心血管イベントの発生率は PCI 28% に対して CABG 19% で CABG の優越性が示されたところである⁵⁾。糖尿病の多枝病変患者を対象とした FREEDOM 試験の 7 年成績⁶⁾では CABG が PCI よりも低い死亡率を示した。慢性腎臓病合併患者の多枝病変を比較した研究⁷⁾では，CABG は PCI と比較して有意に有害事象が少ないことが示された。左室駆出率 30% 未満の低心機能患者を対象とした傾向スコアマッチング研究⁸⁾では死亡率において術後 30 日から 8 年まで一貫して CABG の優性が示され，第 2 世代の DES と CABG を比較した 6,383 人の患者の real world data の後方視的研究⁹⁾でも 5 年の遠隔で CABG の優性が示された。

近年，エビデンスに基づいた治療法選択の指針であるガイドラインに準拠した治療が医療全般に普及し，侵襲を伴う治療を選択する際にはガイドラインに従うことが必須である。心臓血管外科領域，虚血性心疾患領域ももちろん例外ではなく，アメリカ^{10,11)}，ヨーロッパ¹²⁾に続き，わが国^{13,14)}でもガイドラインが作成され，改訂されてきた。2018 年にはヨーロッパのガイドライン¹²⁾が改訂され，複雑病変，糖尿病患者，低心機能患者の待機的血行再建には CABG が高いエビデンスレベルで推奨されている。さらには術中のグラフト評価として，トランジットタイム血流計による評価が推奨されている¹⁵⁾。2018 年にはわが国のガイドライン¹³⁾も改定され，2019 年に公開された。その内容はヨーロッパのガイドラインとほぼ同様で，リスク評価が重視され，複雑病変と糖尿病患者，低心機能患者には CABG が強く推奨されている。術中のグラフト評価として，トランジットタイム血流計に加え，蛍光イメージング¹⁶⁾による評価も推奨されている。

一方、急性冠症候群に対する冠血行再建については、ランダム化比較試験がないことからエビデンスの構築が難しい。2014年のアメリカのガイドライン¹¹⁾ではハートチームでの検討を前提として複雑病変、糖尿病患者ではCABGが推奨され、2018年のヨーロッパのガイドライン¹²⁾でもST上昇を伴わない複雑病変、糖尿病患者、ST上昇を伴う場合でもPCI困難症例にはCABGが推奨されている。わが国のガイドライン¹⁴⁾でもPCI困難例にはハートチームでの協議を経た緊急CABGが推奨され、循環が安定していれば待機的CABGと同様の手術適応でよいとされている。

わが国の最新の成績

2017年の日本の胸部外科学会の学術調査¹⁷⁾では12,629件の単独CABGが行われ、CABG件数は10年間で30%減少した。単独CABGのおよそ60%に当たる7,431件はoff-pump (OPCAB)で行われ、OPCAB完遂率は97%であった。OPCAB以外のCABGの内訳はconventional CABG (on pump arrest CABG) 2,875件、on pump beating CABG 2,323件であった。弁膜症手術や大動脈手術と同時に行われた複合CABG 5,698件を含めると全CABGは18,327件であった。初回待機的CABGの手術死亡率が1.6%であったのに対し、初回緊急CABGの手術死亡率は7.1%、OPCABからconvertとなったCABGの手術死亡率は6.9%であった。初回待機的CABGの手術死亡率を手段別に見るとconventional CABG 1.4%、on pump beating CABG 2.7%、OPCAB 1.3%で、手段による差は認めなかった。透析患者の手術死亡率は初回待機的CABGにおいてもconventional CABG 5.7%、on pump beating CABG 8.1%、OPCAB 4.7%と、手段にかかわらず不良であった。

On-pump か off-pump か

欧米ではOPCABはけっして好意的には捉えられていない。大規模なランダム化試験をいくつか紹介すると、75歳以上の高齢者を対象としたGOPCABE試験¹⁸⁾では1カ月および1年の成績でOPCABとon-pumpは同等、CORONARY試験¹⁹⁾でも5年の成績はOPCABとon-pumpは同等であった。ROOBY試験²⁰⁾ではOPCABは術後5年の生存率と術後1年のグラフト開存率ともに劣っていた。OPCABの成績が期待以上に不良な理由として、成績が術者の経験に依存している可能性が指摘されている。104試験のメタ解析の結果から、OPCABは完全血行再建率が低く、再血行再建をより多く必要とし、中期生存率が不良であり、術者の経験が長期成績に影響していることが示された²¹⁾。熟練した術者によるOPCABとon-pumpを比較した単施設での観察研究ではOPCABは手術死亡のリスクは

減らすが、長期生命予後には差がないことが示され²²⁾、OPCABの成績を施設の規模と術者の経験により比較した研究ではOPCABの成績は施設の規模と術者の経験に依存することが示された²³⁾。以上を考慮すると、ランダム化試験でOPCABとon pumpを単純に比較するのは困難である。一方で、OPCABを支持する大規模研究もある。13試験のメタ解析で、OPCABは術後30日の死亡、腎不全、心房細動、出血、ICU滞在日数のリスクを減らし、上行大動脈に操作を加えないaorta no touchにより術後30日の脳梗塞のリスクが低減することが示された²⁴⁾。

以上をまとめると、OPCABは経験豊富な施設で熟練した術者が行った場合にはon pump CABGと同等の短期成績が得られるが、長期成績には差を認めない。また、周術期脳梗塞リスクはOPCABで低く、aorta no touch法が大きく貢献している。

グラフトデザイン：特に内胸動脈の使用法

片側内胸動脈 (SITA) と比較して、両側内胸動脈 (BITA) を使用すると生命予後が良好なことが、これまでに傾向スコアマッチング研究やメタ解析で明らかにされてきた。2019年にもいくつかの結果が報告された^{25,26)}。イスラエルからの傾向スコアマッチング研究ではBITAで有意に生存率が高いことが示され²⁵⁾、複数の傾向スコアマッチング研究のメタ解析からもBITAの優位性が示されたが、BITAの成績はSITAに加えて橈骨動脈 (RA) を使用した群と同等であったという²⁶⁾。その中で、SITAとBITAのランダム化試験のART試験^{27,28)}の結果が期待されてきたが、その治療企図 (intention to treat) 解析結果からは10年生存率には有意差は証明されなかった。ただしART試験ではランダム化ののちに40%の患者 (14%はBITAからSITAへ、4%はSITAからBITAへ変更、SITA群の22%はSITA+RAに変更) が当初の割り付けとは異なる術式を受けたため、その影響が大きいと考えられている。実際に行われた術式でのas treated解析ではSITA+静脈群とBITA群とSITA+RA群を合わせた群とを比較するとBITA群とSITA+RA群のほうが良好な結果だったという。ART試験の反省を反映したROMA試験²⁹⁾の結果に注目したい。

日本では世界と比較してBITAが多く用いられており、各施設で経験が蓄積されつつあるが、いまだに左内胸動脈 (LITA) と右内胸動脈 (RITA) のいずれを前下行枝 (LAD) の再建に用いたほうがいいのかは結論が出ていない。RITAが回旋枝に届く場合にはLITAをLADに用い、RITAが回旋枝に届かない場合やLAD以外の複数の枝を内胸動脈でsequential吻合しなければならない場合は、RITAをLADに用いてLITAで対角枝や回旋枝を再建するのが最もコンセンサスが得られるグラフトデザインである

う。その中で、LITA-LAD に対する RITA-LAD の優位性を示した興味深い報告³⁰⁾がなされた。今後の追試験や大規模研究の結果を待ちたい。

橈骨動脈の今後の展望

わが国では RA の使用率は 3% 程度に減っているが、欧米では比較的多く使用されている。RA に関する最近の研究を紹介する。採取法に注目すると、内視鏡的採取法と直視下採取法の比較では直視下採取のほうが内皮の機能が保たれることが報告され³¹⁾、RADIAL 試験の大伏在静脈 (SVG) との 5 年の比較からは当然のように RA で有害事象が少なく、開存性も高いことが示されたため³²⁾、試験の延長が決定された³³⁾。また、STS データベースを用いた SITA+RA と BITA の比較では BITA の経験が不十分な施設においては SITA-RA のほうが術後 30 日の死亡と胸骨感染が少なかったことが示された³⁴⁾。前述のメタ解析の BITA の成績と SITA+RA の成績が同等であったとする報告²⁶⁾、ART 試験²⁷⁾でも SITA+RA 患者が多く含まれていたことから、RA は今後再び注目されるかもしれない。今後の結果が待たれる。

大伏在静脈の今後の展望

SVG はわが国でも LITA について多く使用されているグラフトだが、世界的にも注目されている。特にスウェーデンの Souza らのグループから、SVG を周囲脂肪組織とともに採取しシリンジによる圧拡張も行わない no touch 法³⁵⁾の優れた成績が報告されて以来、わが国でも多くの外科医が取り入れている。SVG に関する最近の研究を紹介する。中国からは OPCAB における早期 SVG 閉塞の予測因子の検討が報告され³⁶⁾、1.5 mm 以上の宿主血管径、25 ml/min 以上のグラフト血流、側々吻合、LITA の使用などが早期閉塞の予防に有効であることが示された。Sequential 吻合が SVG の開存に有利なことが従来から言われていたが、中国から末梢吻合数と宿主血管の径と狭窄度が sequential 吻合の SVG の血流パターンに影響を及ぼすことが報告され³⁷⁾、北欧からは傾向スコアマッチング研究の結果から、sequential 吻合よりも individual 吻合のほうが予後が良好なことが示された³⁸⁾。今後のさらなる研究結果が待たれる。SVG の内視鏡的採取についても興味深い報告がでた。直視下採取と内視鏡的採取のランダム化比較試験 (RE-GROUP 試験³⁹⁾) によると、直視下採取と内視鏡的採取の間には差が見られなかったと報告されたが、この研究では開存性を評価するための造影検査が行われていないこと、内視鏡的採取を行ったのはほとんどが熟練した harvester であったことなど、さまざまな問題が指摘されており⁴⁰⁾、結果を鵜呑みにはできない。

最後に no touch 法の最近の報告を紹介して本稿を終える。わが国から no touch 法で採取した SVG (NT-SVG) の病理学的、生理学的解析結果が報告された。NT-SVG では血管収縮と弛緩の機能が維持されており、血管周囲脂肪組織からは血管収縮因子が分泌されている可能性が示された⁴¹⁾。NT-SVG の多施設ランダム化試験 (SUPERIOR SVG 試験) の 1 年の結果では NT-SVG の優位性は示されなかったが、3 つのランダム化試験と 1 つの傾向スコアマッチングのメタ解析では NT-SVG はグラフト閉塞の危険性が低いことが示された⁴²⁾。Souza らのグループは 900 人を対象とした 2 カ国の多施設ランダム化研究 (SWED-GRAFT 研究⁴³⁾) を開始し、2 年後の死亡率と心臓 CT によるグラフト開存が主要エンドポイントであるという。そろそろわが国の中期成績がでる頃でもあり、その結果にも注目したい。

文 献

- 1) Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 2019; 394: 1325-34.
- 2) Stone GW, Sabik JF, Serruys PW et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2223-35.
- 3) Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1820-30.
- 4) Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2020; ehaa135.
- 5) Holm NR, Mäkilä T, Lindsay M et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet* 2020; 395: 191-9.
- 6) Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM follow-on study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 629-38.
- 7) Kilic A, Sultan I, Gleason TG et al. Surgical versus percutaneous multivessel coronary revascularization in patients with chronic kidney disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; ezz336.
- 8) Shah S, Benedetto U, Caputo M et al. Comparison of the survival between coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with poor left ventricular function (ejection fraction <30%): a propensity-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 55: 238-46.
- 9) Panoulas VF, Ilesley CJ, Kalogeris K et al. Coronary artery bypass confers intermediate-term survival benefit over percutaneous coronary intervention with new-generation stents in real-world patients with multivessel coronary artery disease, including left main disease: a retrospective analysis of 6383 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 56: 911-8.
- 10) Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP et al. ACC/AHA/

- AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2014 ; 130 : 1749-67.
- 11) Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2014 ; 130 : e344-426.
 - 12) Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019 ; 40 : 87-165.
 - 13) Nakamura M, Yaku H. Antei Kandomyaku Shikkan no Kekko Saiken Guideline. (2018 Revised). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_nakamura_yaku.pdf
 - 14) Kimura K, Kimura T, Ishinara M et al. JCS 2018 Guideline on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome. *Circ J* 2019. doi : 10.1253/circj. CJ-19-0133
 - 15) Taggart DP, Thuijs DJFM, DiGiammarco G et al. Intraoperative transit-time flow measurement and high-frequency ultrasound assessment in coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020 ; 159 : 1283-92.
 - 16) Takahashi M, Ishikawa T, Higashidani K et al. SPY : an innovative intra-operative imaging system to evaluate graft patency during off-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004 ; 3 : 479-83.
 - 17) Shimizu H, Okada M, Tangoku A et al. Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017 : annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020 ; 68 : 414-49.
 - 18) Diegler A, Börgemann J, Keppert U et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1189-98.
 - 19) Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 2359-68.
 - 20) Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH et al. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 623-32.
 - 21) Gaudino M, Benedetto U, Bakaeen F et al. Off-versus on-pump coronary artery surgery and the effect of follow-up length and surgeon's experience : a meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018 ; 7 : e010034.
 - 22) Raja SG, Garg S, Soni MK et al. On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting for patients needing at least two grafts : comparative outcomes at 20 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020 ; 57 : 512-9.
 - 23) Benedetto U, Lau C, Caputo M et al. Comparison of outcomes for off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in low-volume and high-volume centers and by low-volume and high-volume surgeons. *Am J Cardiol* 2018 ; 121 : 552-7.
 - 24) Zhao DF, Edelman JJ, Seco M et al. Coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the ascending aorta : a network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 69 : 924-36.
 - 25) Pevni D, Mohr R, Kramer A et al. Are two internal thoracic grafts better than one? . An analysis of 5301 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019 ; 56 : 935-41.
 - 26) Urso S, Nogales E, González JM et al. Bilateral internal thoracic artery versus single internal thoracic artery : a meta-analysis of propensity score-matched observational studies. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2019 ; 29 : 163-72.
 - 27) Taggart DP, Benedetto U, Gerry S et al. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts at 10 years. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 437-46.
 - 28) Taggart DP. Implications of the 10-year outcomes of the Arterial Revascularization Trial (ART) for multiple arterial grafts during coronary artery bypass graft. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019 ; 56 : 427-8.
 - 29) Gaudino M, Alexander JH, Bakaeen FG et al. Randomized comparison of the clinical outcome of single versus multiple arterial grafts : the ROMA trial-rationale and study protocol. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017 ; 52 : 1031-40.
 - 30) Ogawa S, Tsunekawa T, Hosoba S et al. Bilateral internal thoracic artery grafting : propensity analysis of the left internal thoracic artery versus the right internal thoracic artery as a bypass graft to the left anterior descending artery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020 ; 57 : 701-8.
 - 31) Gaudino MF, Lorusso R, Ohmes LB et al. Open radial artery harvesting better preserves endothelial function compared to the endoscopic approach. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2019 ; 29 : 561-7.
 - 32) Gaudino M, Benedetto U, Fremes S et al. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 2069-77.
 - 33) Gaudino M, Benedetto U, Fremes S et al. The RADial artery International ALLiance (RADIAL) extended follow-up study : rationale and study protocol. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019 ; 56 : 1025-30.
 - 34) Schwann TA, Habib RH, Wallace A et al. Bilateral internal thoracic artery versus radial artery multi-arterial bypass grafting : a report from the STS database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019 ; 56 : 926-34.
 - 35) Samano N, Geijer H, Liden M et al. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery : a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015 ; 150 : 880-8.
 - 36) Yang Y, Zhu Y, Tang C et al. Predictors of early vein graft failure after off-pump coronary artery bypass grafting : angiocomputed tomographic results of 233 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020 ; 57 : 277-84.
 - 37) An K, Mei J, Zhu J et al. Correlates of haemodynamic flow characteristics of sequential saphenous vein grafts in coronary artery bypass grafting. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2019 ; 28 : 683-8.
 - 38) Skov JK, Kimose H-H, Greisen J et al. To jump or not to jump? . A multicentre propensity-matched study of sequential vein grafting of the heart. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2019 ; 29 : 201-8.
 - 39) Zenati MA, Bhatt DL, Bakaeen FG et al. Randomized trial of endoscopic or open vein-graft harvesting for coronary-artery bypass. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 132-41.
 - 40) Verma S, Mazer CD. Open or endoscopic vein harvesting for coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 189-91.
 - 41) Yamada T, Adachi T, Ido Y et al. Preserved vasoconstriction and relaxation of saphenous vein grafts obtained by a no-touch technique for coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2019 ; 83 : 232-8.
 - 42) Deb S, Singh SK, de Souza D et al. SUPERIOR SVG : no touch saphenous harvesting to improve patency following coronary bypass grafting (a multi-Centre randomized control trial, NCT01047449) . *J Cardiothorac Surg* 2019 ; 14 : 85.
 - 43) Ragnarsson S, Janiec M, Modrau IS et al. No-touch saphenous vein grafts in coronary artery surgery (SWEDGRAFT) : rationale and design of a multicenter, prospective, registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J* 2020. doi : 10.1016/j. ahj. 2020.03.009