特集

「血管内手術の現状と今後の展望」

冠動脈病変に対する血管内治療

冠動脈カテーテルインターベンションの現状と展望

高山 忠輝 廣 高史 斎藤 穎 平山 篤志

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

Catheter Intervention for Coronary Artery Disease: the Present Situation and Future of Percutaneous Coronary Intervention in Japan

Tadateru TAKAYAMA, Takafumi HIRO, Satoshi SAITO and Atsushi HIRAYAMA

Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Percutaneous coronary intervention (PCI) is now challenging coronary artery bypass grafting (CABG) as the gold standard of care for patients with multi-vessel disease. However, the application of PCI to these patients has been limited by restenosis. Up to the beginning of 2000s, many large-scale, randomized trials addressed this issue by comparing CABG to PCI with balloon angioplasty or bare-metal stents. These trials took place not only in western countries but also in Asian countries. These studies reported similar rates of death and myocardial infarction in both groups, while the need for revascularization remained significantly lower in the CABG group. PCI with drug-eluting stent (DES) is safe and greatly decreased the restenosis rates. Indication of PCI has been extended by using DES. Therefore, PCI has been chosen as the treatment for patients with multi-vessel disease, left main disease and the other complex lesions rather than conventional bypass surgery. Therefore, in this report, the present situation of PCI and the future prospects for PCI in Japan are described. Finally, it might be important for interventional cardiologists and cardiovascular surgeons to discuss revascularization strategies for each patient with coronary artery disease.

Key words: PCI, DES, restenosis, stent thrombosis, CABG

冠動脈インターベンション，薬剤溶出性ステント，再狭窄，ステント血栓症，冠動脈バイパス手術

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2011; 70 (1): 29–31)

はじめに

冠動脈カテーテル治療は、近年大きな変革を迎えた。特に、Drug-eluting stent (DES) の登場により、それまでステント治療として問題となっていた再狭窄率が大幅に改善したためであった。そのため、従来はバイパス手術の適応と考えられていた3枝病変、左主幹部病変に対する適応拡大が行われつつある。そこで、本稿では、冠動脈インターベンションの現状と今後の展望について述べる。

I. 冠動脈インターベンション (PCI) の適応¹⁾について

心筋虚血の証明：基本的に心筋虚血の証明が必要である。その方法として負荷心電図、負荷心筋シンチグラフィ、負荷心エコー図、狭心症状などがある。すくなくとも冠動脈造影では有意狭窄があり、その灌流域に心筋虚血が証明されている場合は適応となりうる。

冠動脈造影上、実測 50～75%狭窄で心筋虚血が認められない場合には、一般に PTCA の適応はない。実測 75%以上の狭窄で心筋虚血のサインが認められない場合には、一般に、心筋虚血のサインが認められない場合は

PCI の適応はないとされている。

しかし、心筋梗塞の既往、家族歴、職業、年齢を考慮に入れ、さらに、狭窄病変の進行が明らかな近位部、入口部などの主要部位では、PCI の適応となる。

また、ほとんどの狭窄病変の形態に対して PCI が技術的には可能となっている。ただし、長いびまん性の病変、石灰化の強い病変、慢性完全閉塞病変については、PCI の適応となりうるが、初期成功が得られても再狭窄率が依然として高く、再 PCI が必要になる確率が高いことより、CABG を考慮する場合もある。

II. 慢性完全閉塞病変 (chronic total occlusion: CTO)

従来、教科書的には、初期成功率 50%とされてきたが、CTO に対する PCI の初期成績は、retrograde approach (具体的には、健常な対側の側副血行路からガイドワイヤーを進めていき、CTO 部分に PCI を行う方法) が導入されて以来、飛躍的に初期成功率が向上し、約 80%に初期成功が得られるに至った。そのため、2枝までの CTO では、PCI が選択される症例が多くなり、ファーストアプローチとして考慮される。

III. 3 枝病変に対する PCI

近年、薬剤溶出性ステントが使用されるようになり、再狭窄率が極めて低いため、PCI の初期成功率が 90% 以上であり、3 枝病変であっても 1 つずつの病変形態により、施設によっては PCI への適応拡大がされている。従来は、予後を改善することをよりどころに CABG の適応とされていた。DES との比較検討がされ始めている。各施設での成績が考慮されるのが一般的となっている。

IV. 左主幹部病変に対する PCI

現時点では、CABG が第一選択には変わりはない。近年、多枝病変、LMT 病変に対する PCI vs CABG のトライアルで SYNTAX という大規模試験が報告されている。それによれば、病変の形態や病変枝数などから割り出される SYNTAX スコアが 34 以上の高いものでは CABG を、それ以下のものでは PCI を行うということが一般化されつつあり、現在、検証されているところである。

V. 遅発性ステント血栓症の臨床的問題点と次世代ステント開発

ステント血栓症は、いったん血栓症が発生すると患者が重篤な状態となることが多いためもんだの原因として DES の問題点となっている、その原因として指摘されているものとしては、より複雑な病変・背景を持った症例が増えることによるステント apposition や拡張不良などの問題、新生内膜被覆遅延、再内皮化遅延により血栓形成傾向、バクリタキセルやラパマイシンによる留置部の局所的免疫反応が引き起こす positive remodeling の形成などが示唆されている^{2,3)}。

ステント血栓症は、DES 留置後の 3 年の追跡調査により、0.6% の割合で血栓症発症の増加が報告されており⁴⁾、3 年経過しても依然として血栓症発症率に減衰傾向が見られないことが問題となっている。日本人においては、j-Cypher registry の 2 年間の中間解析結果にて血栓症は 2.3%、年率で 0.2% 増と欧米各国と比べると少なく、日本人における血小板・凝固系活性の違い、服薬コンプライアンス、高圧拡張や IVUS による確認など最適なステント拡張・position を得ている割合が高いことなどが示唆されている。一方で BMS と DES の留置後 4 年間の観察で、血栓症を起こした心筋梗塞や死亡の発症率に差がないことが報告⁵⁻⁷⁾されている。血管内視鏡の所見では、BMS 留置後 3~6 ヶ月後にはほとんどの症例においてステント自体を新生内膜が被覆し、ステントの存在はわからなくなるか白色の新生内膜の凹凸によってかわらうじてわかる程度となる。そしてそこに血栓を確認することはほとんどない。一方、DES 留置後 6~12 ヶ月後には、多くの症例でステントは薄い新生内膜に覆われてい

るか、全く覆われていない状態である。そして血栓の付着は 20~40% 程度認められる。特にステント下に黄色プラークを認める場合には血栓の付着頻度が高い。DES が黄色プラーク上に留置された場合、黄色プラークはその後露出されたままであることが剖検所見⁸⁾や血管内視鏡^{9,10)}で示されている。現在本邦で使用可能となっている DES 以外にも、新しいステントが開発中である。

VI. 新しい (第 2 世代) DES

Endeavor (メドトロニック社) zotarimus を用いたステントである。特徴としては、ポリマーが PC コーティングという生体組織適合性が極めて高い phosphorylcholine を使用している。Xience V / PROMUS (Abbott 社, Boston 社) は、evorolimus を PLA コーティングをほどこしたステントである。血栓症は 0.45% であり第 1 世代の DES と比較しても有意差はなく、再狭窄率も 5% 程度で臨床成績が現状では最も良い。Nobori (Terumo 社) は生体吸収性ポリマーを採用している点で注目されている次世代の DES である。Nobori 以外はすでに本邦でも使用可能であるが、Nobori も 2011 年の春には、保険収載され本邦においても使用が可能となる。

VII. これからの PCI について

DES につづく Device が開発され、臨床使用に向けて試験が行われている。

1) BVS:

BVS と呼ばれる完全生体吸収型のステントである。本邦においても、井垣・玉井ステントが有名であったが、内膜に対する反応性が高いため、開発中止となった。しかしながら、その後、薬剤コーティング技術が導入され、臨床試験が世界的に行われている。その材質も高分子化合物からマグネシウムまで多岐にわたり、吸収されるまでの時間も 2~3 年と長いものが多い。また、表面はポリマーコーティングされ薬剤により生体反応性をコントロールしている。今後の大規模試験の結果を待ちたい。

2) DEB (Drug eluting balloon)

Drug eluting balloon とよばれるデバイスが開発され、近い将来本邦においても使用可能となるであろう。DEB はバクリタキセルがバルーン表面にコーティングされ、薬剤を血管壁に定着させる。おもに、ステント再狭窄病変をターゲットとしている。今後は BMS 留置に追加して、再狭窄予防が可能ではないかと期待されている。その再狭窄予防効果は当初の予想をはるかに超える成績をあげており、現在、臨床試験が行われている。

おわりに

現状 PCI の適応は DES の使用開始により、大幅な緩和されている。PCI 施行においては、患者予後をまず考

え，CABG の適応とオーバーラップする症例が，現状，多数存在するため，各施設において循環器内科・外科で十分な検討をおこなう必要があると思われる。

文 献

- 1) 冠動脈疾患におけるインターベンションの治療の適応ガイドライン合同研究班．冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン (冠動脈バイパス術の適応を含む) 待機的インターベンション．*Jpn Circ J* 2000; **64** Supple IV: 1009–1022.
- 2) Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 2005 May 3; **111** (17): 2257–2273.
- 3) Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007 Feb 27; **115** (8): 1051–1058.
- 4) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007 Feb 24; **369** (9562): 667–678.
- 5) Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007 Mar 8; **356** (10): 1020–1029. Epub 2007 Feb 12.
- 6) Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007 Mar 8; **356** (10): 1030–1039.
- 7) Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007 Mar 8; **356** (10): 998–1008.
- 8) Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007 May 8; **115** (18): 2435–41. Epub 2007 Apr 16.
- 9) Takano M, Ohba T, Inami S, et al. Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. *Eur Heart J* 2006 Sep; **27** (18): 2189–2195. Epub 2006 Aug 7.
- 10) Oyabu J, Ueda Y, Ogasawara N, et al. Angioscopic evaluation of neointima coverage: sirolimus drug-eluting stent versus bare metal stent. *Am Heart J* 2006 Dec; **152** (6): 1168–1174.