

特 集

冠動脈疾患に対する内科治療の最前線

村上 幹高*, 濱 寄 裕 司*, 片 桐 敬*

はじめに

現在, 冠動脈疾患に対する治療戦略は, 薬物療法, 経皮的冠動脈インターベンション (PCI), 手術療法の3つの柱に分かれる。内科的には, 薬物療法が基本には存在するものの, それに重きを置くことはかえって治療を停滞させ, 無駄な入院日数と患者の精神的, 経済的負担を助長しかねない。また高齢者においても, 以前のように単純に年齢から PCI の適応を制限することにより ADL の低下, 心機能の悪化, 合併症の併発等予後の改善に影響をおよぼす。PCI の適応は現在その device の多様性と改良, 症例数の積み重ねによる技術の向上により確実に拡大している。病変形態, 心機能, 合併症などの患者背景を十分に検討した上で device 選択により, 初期成功率, 遠隔期予後も改善している。しかしながら, new device も現在出尽くした観があり, また再狭窄の問題は最大のアキレス腱であることは周知の事実である。その対策としての brachtherapy, drug eluting ステントなどの出現は有望な光明の兆しではあるがまだ実際の普及には至っていない。そこで現時点では外科治療との連携と棲み分けが必要である。

今回, 本パネルにおいて内科的治療法の現況と限界を以下の項目について当施設の成績を示しながら述べる。

1. 急性心筋梗塞 (AMI) 患者における PCI の効果と限界
2. 不安定狭心症の治療戦略の変遷
3. 冠動脈アテレクトミーの意義
4. 慢性完全閉塞 (CTO) の対応
5. 再狭窄に対する今後の展開

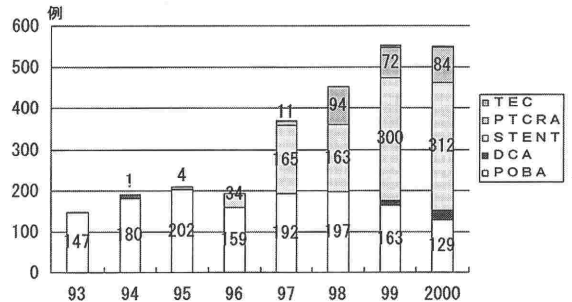


図1 昭和大学第三内科の最近7年間のPCI件数の推移

最初に当科のPCIの治療成績を示す。

PCIの内容では97年からステントの使用が飛躍的に伸び, また98年にはロータブレード™の保険収載とともに経皮的回転式冠動脈アテレクトミー (PTCRA) が増加し, 2000年に入りプラーク debulking 見直しから方向性冠動脈アテレクトミー (DCA) が徐々に復活している。最近は, PTCRA は現状かやや減少, DCA の割合が加速的に増加している (図1)。

2000年の手技成功率は待機的PCIで92.2%, 緊急PCIは98%で全体としては93.9%であった。再狭窄率は全体で34.2%であった (図2)。

AMI治療におけるPCIの効果と限界

当科の2000年のAMI治療の内訳を見てみるとステントが全患者の70%を占め, POBAが14%, 血栓溶解療法のみは1%に過ぎず, 97%に緊急CAGが行われた。治療法の変遷と院内死亡率の年次推移を見てみると92-93年を境にPCI治療が増加し保存的治療が減少し, やはり97年以降ステントの使用とともにPOBA自体は減少しているもののPCI全体としては対数グラフ的に増加

*昭和大学医学部第三内科

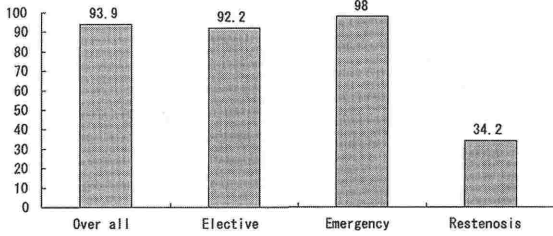


図2 手技成功率と再狭窄率

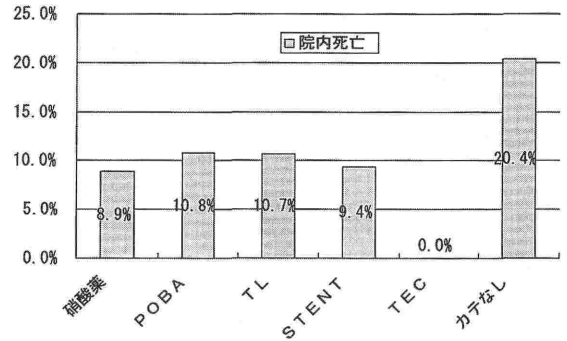


図4 AMI治療別累積院内死亡率(1999-2000)

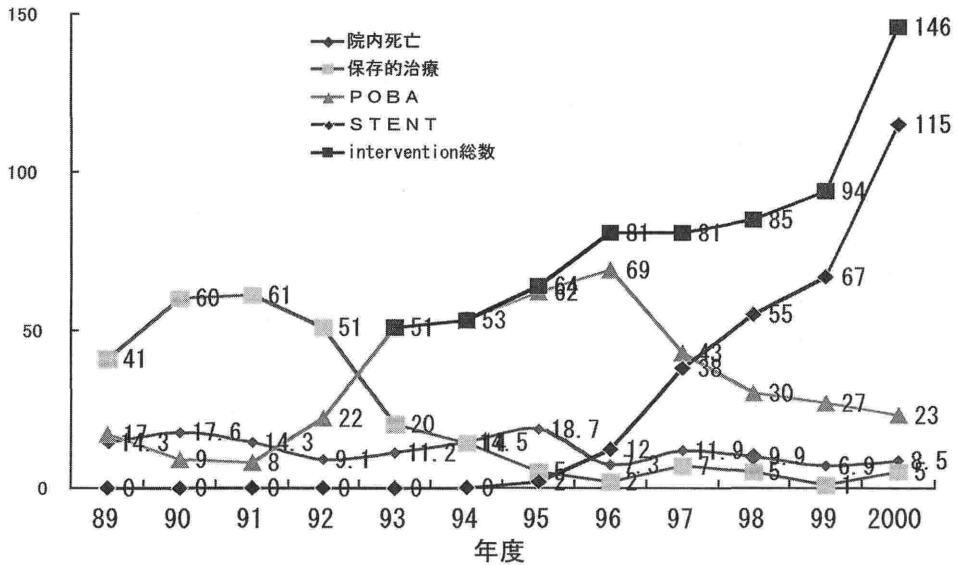


図3 AMI患者治療別変遷との急性期死亡率の推移

した。それに伴い院内死亡は減少しここ数年は7~8%台に改善している(図3)。過去10年間(1990-2000)の累積院内死亡の治療別内訳を見てもPCIの種類では差はないものの心カテを施行しなかった患者は20.4%と高率であった(図4)。

長期予後を見てみるとPCIあるいは血栓溶解療法など急性期再灌流療法的手段では有意差はなかったが、梗塞責任血管の開存性では閉塞したままの群で有意に不良であった(図5)。

次に80歳以上の高齢者AMI患者に対するPCIの効果についてステント導入の96年を境に分けて検討してみるとPCI施行率は89-95年で34%に対し96年以降は85%と有意に増加し、院内死亡率

も35.2%から25.3%に有意に減少している。また入院日数も平均68日から41日へと有意に減少した(図6)。このようにAMIに対する再灌流療法の効果は高齢者に対しても充分有効であることわかる。しかしながらCPAOA、とりわけ左主幹部(LMT)閉塞のAMIに対するPCIは、初期成功は得られても依然、院内死亡率は高く、PCPSサポート下でも心機能の回復が多臓器不全発現に間に合わないことが多くPCIの限界なのかもしれない。

不安定狭心症の治療戦略の変遷

不安定狭心症の治療に関しては、以前は狭心症発作を安静と薬物により安定させてから心カテを

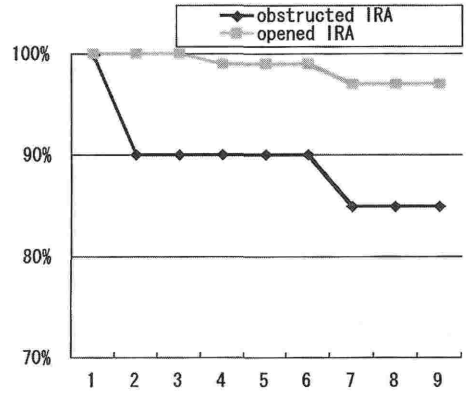
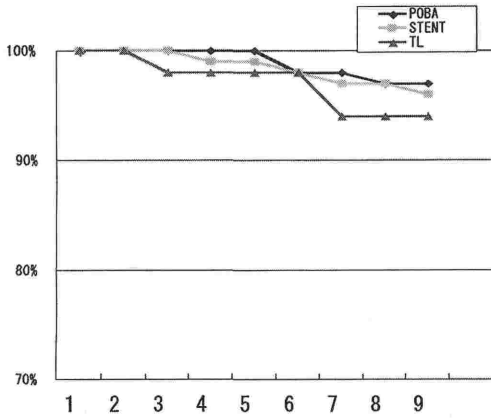


図5 AMI患者の累積生存曲線

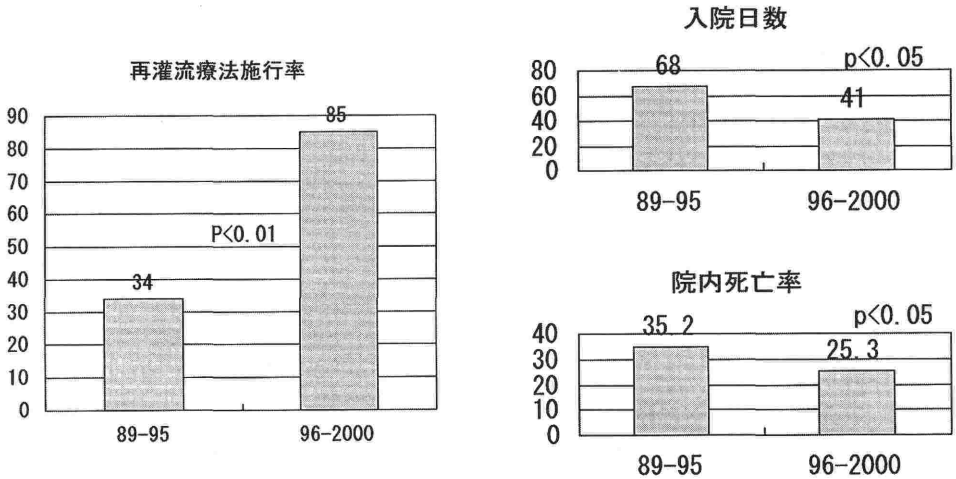


図6 高年齢AMI患者 (80歳以上) の急性期治療と予後

行うのが原則であった。それは病変プラークの不安定性による POBA の合併症の危険性を危惧することから発していた。しかしながらステントの発達により PCI の合併症は slow flow を除きほぼ解決されたと言ってよく、緊急 PCI の初期成功率は待機的 PCI と全く遜色ない (図 2)。当施設では入院後48時間以内に心カテを行い、特別なことが無い限り引き続き PCI を行っている。したがって不安定狭心症患者の CCU 在室日数 (入院日数) は年々減少している (図 7)。

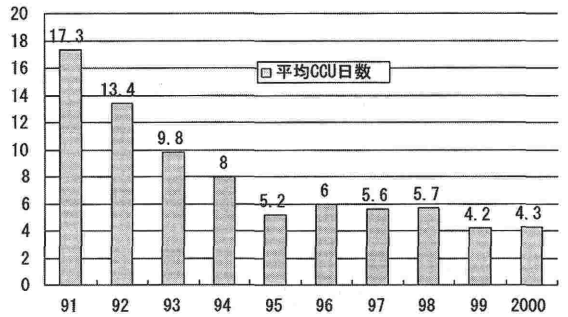


図7 不安定狭心症患者の平均 CCU 在院日数の変遷

冠動脈アテレクトミーの意義

冠動脈アテレクトミーの意義は次の2点に集約される。

- ・ バルーン不適部位への適応
- ・ 病変血管の性状の変更

→病変成功率の向上

- ・ プラーク量の減少
- ・ 血管壁へのテンションの最小化

→再狭窄率の減少

これは PCI の病変適応を拡大させた。現在使用されるアテレクトミー (PTCRA と DCA) の特徴と適応を示す。

PTCRA

- ① ダイヤモンドでコーティングされたバーを高速で回転させて病変を切削する。
- ② 通常 POBA やステントの追加を必要とする。
- ③ 血栓性病変には原則禁忌。
- ④ 手技には熟練を要する。
- ⑤ 他のデバイスに比べて合併症は高率。
- ⑥ 適応：複雑病変 (特に石灰化病変, びまん性病変)

PTCRA に関して年間の症例数と再血行再建術 (TLR) の年次推移を示す (図 8) が PTCRA は例数が増加しても TLR の率は50%前後であり, 諸家の報告でも37~51%の高い再狭窄率を認める¹⁻³⁾。これは対照病変の複雑性 (瀰漫性, 石灰化, CTO 病変など) と, そのアブレーション自体の物理的的刺激によるものと考えられている。現在 PTCRA に関して, 再狭窄予防は期待せず, POBA や DCA 不適合の難治性病変に対するプライマリーアプローチとして認識している。

DCA

- ① 回転式カッターでハウジングに収納した組織を切除する
- ② 組織の切除方向を術者がコントロールできる
- ③ 血管内エコーとの併用で臨床成績が改善
- ④ DCA 単独で手技を終了できる
- ⑤ Device が太く, 大きなシース, ガイドカテーターが必要
- ⑥ 手技には熟練が必要
- ⑦ 高度石灰化病変は切除出来ない
- ⑧ 適応：近位部 分岐部病変

DCA に関しては当初, 再狭窄が50%前後と POBA と有意差無く⁴⁾, その手技の煩雑さから一時低迷していたが, IVUS 下の aggressive な de-

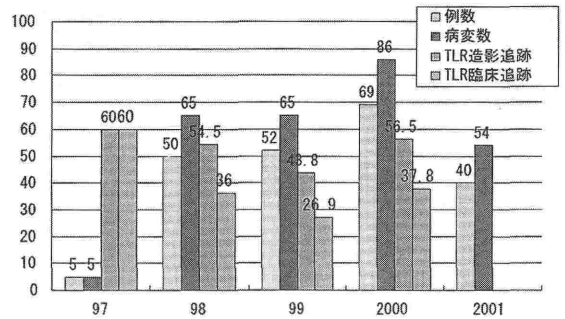


図 8 Rotablator™の年間例数と再血行再建 (TLR) 率

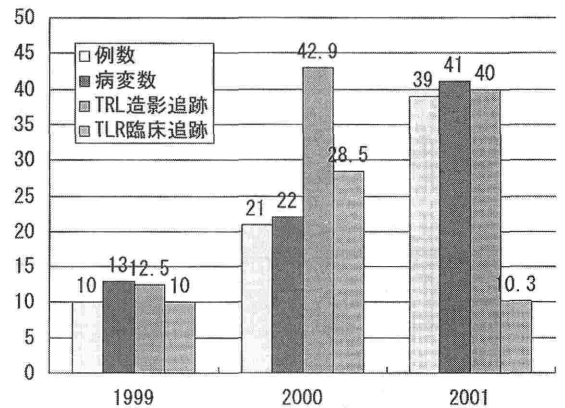


図 9 DCA の年間例数と TLR 率

bulking により近年の多施設試験の結果は改善している⁵⁻⁷⁾。当施設でも年々症例数の増加とともに初期成功率は上昇しているがまだ TLR 率は40%前後と決して低くない (図9)。しかしながら DCA 後の追加治療別と比較すると, DCA 単独で終了した群は他に比し有意に TLR 率が低値であった。これは IVUS ガイド下に充分 debulking を行ったことによると思われる。再狭窄予防にはプラーク面積の充分な減少 (>50%) を目標としなければならないと考える。

慢性完全閉塞病変の対応

現在, 多種多様なガイドワイヤーの出現, バルーンカテーターの改良進歩, ロータブレーターの普及などにより CTO に対する PCI device は豊富になり, 初期成功率も上昇している。しかしながら CTO に対する PCI の適応は慎重に吟味させなければならない。当施設においても適応の根底には前述した OMI の梗塞責任血管の閉塞が遠隔期予

後に影響していたという結果、すなわち open artery 仮説があるが、あくまで閉塞血管が虚血に関与しているか、心機能低下に影響していることが証明されているべきと考えている。成功率はその術者の技量にかなり依存しており、また術者個人の learning curve も大きい。したがってその病変に try するかどうかは自己の力量と病変の難易度の見極めが重要である。当施設の CTO 病変の施行例数と成功率を示すが、複数の術者での平均成功率は昨年までで69%である。個々には80~50%とかなりの開きがあり、やはり術者の限定がある程度必要になってくる。再狭窄率は通常40~50%といわれているが⁸⁻¹⁰⁾当施設での TLR 率は年々減少しており40%以下に収まっている(図10)。ワイヤー通過後に施行したストラテジー別に見ると初期成功率は POBA 66%, POBA+ステント93%, PTCRA+POBA 88%, PTCRA+ステント93%で POBA 単独が有意に低く、再狭窄率(再閉塞率)は POBA 83(33)%, POBA+ステント62(29)

%, PTCRA+POBA 75(38)%, PTCRA+ステント44(22)%と有意に PTCRA+ステントで少なかった(図11)。したがって CTO 病変の開存には適切なプラークの切除とステントの挿入が有効であることが示唆された。今後は CTO に対しても POBA ないしは PTCRA 後に DCA による debulking がさらに再狭窄を減少させる可能性が期待されるが、現在の診療報酬体制では安易に適用することは難しい。

再狭窄に対する今後の展開

以上述べてきたように PCI の初期成績はすでに一定の高レベルを保て、病変の適応も拡大し、禁忌となるものが原則 unprotected LMT のみになっている。それも議論のポイントであるところの重大心イベントを危惧される再狭窄がクリアされれば問題ない。その再狭窄に関しては現在2つの大きな展開が進行中である。

その1つである放射線療法に関しては当初γ線照射による臨床成績^{11,12)}が、続いてβ線による試験性成績^{13,14)}が発表されてそれなりの抑制効果が報告され、一時救世主的期待がされた。しかしながら late thrombosis や edge effect などの合併症の問題、有効線量の決定の問題、geometric miss などの位置決めの問題、また装置そのものの取り扱いの煩雑さ、患者、術者の遮蔽の問題、設備の問題等があり、次に挙げる drug eluting STENT の成績の報告とともに残念ながら期待は尻すぼみの感がある。

それに対して細胞分裂の過程をブロックする薬物をコーティングしたステントを植え込むことにより血管平滑筋細胞の増殖を抑制し再狭窄を予防する試み(drug eluting STENT)は免疫抑制薬である Sirolimus (RAVEL 試験)¹⁵⁾と、抗癌剤である Paclitaxel (TAXUS 試験)¹⁶⁾ともに再狭窄率0%という驚愕の結果を発表した。さらに遠隔期の成績も必要であるが現在のところこれを凌駕する薬物、手技は無い。

おわりに

現在、器具と手技技術の向上により PCI の初期成績は確立した。適応も拡大している。今後、drug eluting ステントが認可されれば、このステントを implant できるようにさえすれば良いわけ

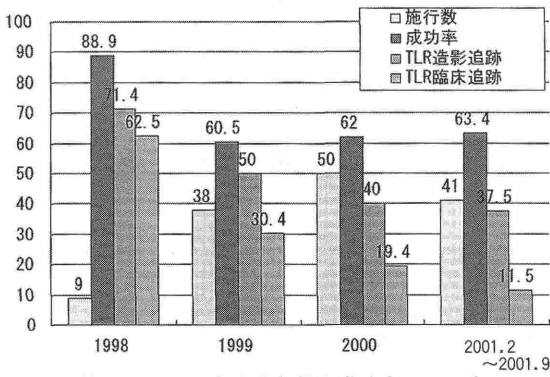


図10 CTOの年間施行数と成功率、TLR率

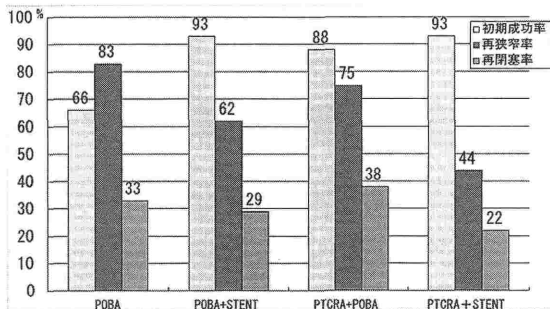


図11 CTOガイドワイヤー通過後の治療別成功率と再狭窄、閉塞率

で、再狭窄を減らすための device の選択, 組み合わせ, 手技の工夫, 各種薬物など今までの努力は、定期的確認造影などとともに過去の遺物になるかもしれない。

早くそうなることを著者ら循環器内科医は、再狭窄で何回も心カテを受ける患者さんのためにも願ってやまない。

文 献

- 1) Warth DC, Leon MB, O'Neill W, et al : Rotational atherectomy multicenter registry: acute results, complications and 6-month angiographic follow-up in 709 patients. *J Am Coll Cardiol* 24 : 641-648, 1994
- 2) Safian RD, Niazi KA, Strzelecki M, et al : Detailed angiographic analysis of high-speed mechanical rotational atherectomy in human coronary arteries. *Circulation* 88 : 961-968, 1993
- 3) Reifart N, Vandormael M, Krajcar M, et al : Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC) Study. *Circulation* 96 : 91-98, 1997
- 4) Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al : A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med* 329 : 221-227, 1993
- 5) Simpson CA, Leon MB, Baim DS, et al : 'Optimal' directional coronary atherectomy: final results of the optimal atherectomy restenosis study (OARS). *Circulation* 97 : 332-339, 1998
- 6) Suzuki T, Hosokawa H, Katoh O, et al : Effects of adjunctive balloon angioplasty after intravascular ultrasound-guided optimal directional coronary atherectomy: the result of Adjunctive Balloon Angioplasty after Coronary Atherectomy Study (ABCAS). *J Am Coll Cardiol* 34 : 1028-1035, 1999
- 7) Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, et al : Final results of the Balloon vs. Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation* 97 : 322-331, 1998
- 8) Violaris AG, Melkert R, Serruys PW, et al : Long-term luminal renarrowing after successful elective coronary angioplasty of total occlusions -a quantitative angiographic analysis -. *Circulation* 91 : 2140, 1995
- 9) Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, et al : Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions - results from the GISSOC trial -. *J Am Coll Cardiol* 32 : 90, 1998
- 10) Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al : Stentig in chronic coronary occlusion (SICCO) - a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty -. *J Am Coll Cardiol* 28 : 1444, 1996
- 11) Leon MB, Teirtein PS, Moses JW, et al : Localized intracoronary γ -radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting . *N Engl J Med* 334 : 250-256, 2001
- 12) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al : Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of randomized clinical trial. *Circulation* 101 : 360-365, 2000
- 13) Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, et al : Localized intracoronary β -radiation therapy to inhibit the recurrence of in-stent restenosis. *Lancet* 359 : 551-557, 2002
- 14) Popma JJ et al : A randomized trial of 90 strontium / 90 yttrium β -radiation versus placebo control for the treatment of the in-stent restenosis. *Circulation*: (in press)
- 15) Morice MC et al : RAVEL results: Sirolimus-coated stent may usher in "a new era". *Heartwire News*, Sep. 4, 2001
- 16) <http://www.tctmd.com/industry-news>