

長期予後を見据えた虚血性心疾患治療の update : PCI(薬物療法や CABG との対比)

伊藤 彰

Itoh A: Long-term efficacy of PCI compared with medical therapy or CABG. J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 238-240

I. PCI と薬物療法

PCI が Gruenzig によって初めて施行されたのは 1977 年であり(無論その当時には PCI という用語はなく, PTCA と呼ばれていた), 今年は 30 周年の記念すべき年である。バルーンのみ時代を経て 1980 年代後半からは方向性アテレクトミー(DCA: directional coronary atherectomy), 回転性アテレクトミー(ロータブレータ), 1990 年代に入りステントが導入された。ステントによって急性閉塞の危機を脱し, 再狭窄率を半分以下に低減することが可能となった(ステントのない時代に PCI を始めた術者はステントの有難みをよく知っている)。2002 年からは(本邦では 2004 年 8 月から)薬物溶出性ステント(DES: drug-eluting stent)が使用されるようになり, 再狭窄はさらに減少した。デバイスの進歩によって PCI の初期成功率は向上し, 安定狭心症, 無症候性心筋虚血, 不安定狭心症, 急性心筋梗塞症と様々な病態の冠動脈疾患に対して冠血行再建術として適用されるようになってのが現状である。安定狭心症に対して PCI が狭心症状をなくし, 運動耐用能, 生活の質を改善する効果をもっているのは明らかであるが, 心血管イベントを低下させ生命予後を改善する効果があるのかが問題である。2007 年 3 月の ACC(American College of Cardiology)の年次集会において Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)の結果が発表され, 4 月に New England Journal of Medicine 誌に掲載された¹⁾。2287 名の狭心症患者を十分な薬物療法に加えて PCI を施行する群(n=1149)と薬物療法のみ群(n=1138)に割付け 4.6 年間の経過観察を行った研究である。その結果, 4.6 年間のイベント(死亡および非致死的心筋梗塞)発生率は PCI 群 19.0%, 薬物療法群 18.5%と差がなかった。また, 脳卒中を含めた複合エンドポイントにも差がなく, 急性冠症候群発症率にも差が

なかった。狭心症の症状消失率は 1 年後 PCI 群 66%, 薬物療法群 58%, 3 年後 PCI 群 72%, 薬物療法群 57%, 5 年後 PCI 群 74%, 薬物療法群 72%と PCI 群が調査期間中全ての時点において高率であったが, 5 年後の時点ではほぼ同率になっていた。ただし, DES は調査期間の最後 6 カ月間のみで使用可能であったためごく少数の症例でしか使用されていない。この研究ではすべての症例で最良の薬物療法を施行することを基本としており, 両群とも 93%の症例でスタチンが使用され, 3 年, 5 年の時点では LDL が 80 mg/dl 以下ときわめて良好にコントロールされている。本邦において施行された薬物療法と PCI の比較試験として J-SAP 試験がある²⁾。ハイリスクと考えられる 3 枝病変, 左主幹部病変, 前下行枝起始部病変を除く 1 枝病変, 2 枝病変の患者を対象として, 薬物療法群(n=190)と PCI 群(n=192)の 2 群に割付け平均 3.4 年の予後を観察している。これは本邦における唯一の PCI と薬物療法の比較試験である。その結果は PCI と薬物治療に差はなく, PCI には予後改善効果はないというものであった。平均 3.4 年間のフォローアップ期間中の心臓死は薬物療法群 1.6%, PCI 群 2.6%と差がなかった。また, 心臓死と急性冠症候群発症を合わせたエンドポイントでも薬物療法群 2.1%, PCI 群 4.7%と差がなかった。さらに医療費の検討では PCI 群は薬物療法群と比較して高額であった。これら結果は欧米において施行された ACME, RITA-2 試験の結果と同様であった^{3,4)}。

薬物療法と PCI の比較, あるいは PCI と CABG の比較のランダム化試験に患者を割り付けるのは困難な場合が多い。上記の COURAGE 試験においては対象候補症例は 35,539 例であったが, 種々の理由により除外され最終的に治療法が割り付けられたのは 2287 例であった。また, PCI についてはデバイスの改良, 新しいステントの登場など治療法の変化が大きく最新の治療法(DES を使用した PCI)については薬物療法との比較データはないのが現状である。しかし, DES と金属ステントの長期予後を比較したデータから死亡や心筋梗塞の発症率には差がないことが示され

大阪市立総合医療センター循環器内科(〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22)

ており、DESによるPCIが薬物療法と比較して予後を改善することはないと思われる⁵⁾。予後を改善するためには併存疾患(高脂血症、糖尿病など)の厳格な薬物治療が重要である。AVERT(The Atrovastatin Versus Revascularization Treatment)試験においては341名の左室機能正常な狭心症患者をPCI群と、アトロバスタチン80mg/日投与群に割付け、18カ月後の予後を調査している。その結果、狭心症の症状改善率はPCI群の方が良好であったものの(ただし、背景因子を補正すると有意差なし)、虚血性イベントの発生率はPCI群21%、アトロバスタチン群13%と差がなかった。この結果は低リスク狭心症患者においては高用量スタチンによる強力な脂質低下療法がPCIと同等に近い効果を持つことを示している⁶⁾。

1枝、2枝の病変の安定狭心症患者に対するPCIには予後改善効果はなく、症状をなくしQOLを改善する治療と銘記すべきである。症状が乏しい(ない)場合、このままにしておく心筋梗塞をおこすかもしれないので狭窄を上げましょうなどと説明してはならないのである。

II. PCIとCABG

CABGに比べPCIは比較的簡単に適用でき、低侵襲(全身麻酔、開胸、体外循環が不要)、その結果として入院期間が短いという利点がある。CABGについても人工心臓を使用しないoff-pump CABGが普及し低侵襲化しているが、PCIには及ばない。PCIの弱点としては再狭窄、PCI不適病変(瀰漫性病変、小血管など)の存在、遅発性ステント血栓症がある。

冠血行再建法としてPCI、CABGのどちらを選択するかは古くて新しい問題であり、時代と共に変遷し、PCIの適応が拡大されながら今日に至っている。治療効果を比較するためには無作為割付け試験が必要だが、多枝、多病変でも血管径が大で病変長が短い場合にはPCIが選択され、細血管、瀰漫性病変の場合にはCABGが選択されており、実際的には無作為割付け試験に登録される症例は限られている。そのため、無作為割付け試験のデータのみならず、全例を登録したレジストリ(観察研究)のデータも重要である。

1枝病変例についてはPCI、CABG間に生命予後の差はないことが明らかになっている。したがってPCI不成功例や極端にPCIが不適の病変でなければPCIが選択されるのは当然であろう。多枝病変例に対するPCIとCABGの主な無作為割付け試験としては以下に示すものがある。ARTS(Arterial Revascularization Therapies Study)は多枝病変例をPCI群(600例)、CABG群(605例)に割り付け、予後を調査している。5年後の死亡率はPCI群7.6%、CABG群8.0%と差がなく、死亡、心筋梗塞の発症、脳血管障害の発症を含めた複合エンドポイントでも差がなかった。また、糖尿病例についても5年後の死亡率には差がなかった。しかし、冠血行再建術再施行率はPCI群30%、CABG

群8.8%とPCI群では再狭窄に伴う再PCIを含め高率であった⁷⁾。SoS(Stent or Surgery Trial)は988例の多枝病変例をPCI488例(78%の症例でステントを使用)とCABG500例に割付け予後を調査している。中央値2年の経過観察で、一次エンドポイントとした冠血行再建術の再施行率はPCI21%、CABG5%とPCIが高率であった。また、死亡率はPCI5%、CABG2%とCABGが低率であった。死亡とQ波梗塞の発症を合わせた複合エンドポイントではPCI9%、CABG10%と両者に差はなかった⁸⁾。AWESOME(Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation)においては454例の薬物治療抵抗性でCABGが高リスク(以前の心臓手術、70歳以上、EF35%以下、発症7日以内の心筋梗塞、IABP使用)を有する症例をPCI群222例、CABG群232例に割付け3年までの予後を検討している。その結果、3年の死亡率はPCI20%、CABG21%と差がなかった⁹⁾。他の試験に比べ高リスクの症例を対象としているため死亡率は高率となっている。ERACI IIはアルゼンチンで実施された試験である。PCI群225例、CABG群225例を1.5年経過観察している。死亡率はPCI3.1%、CABG7.5%とPCI群が低率であった。冠血行再建術の再施行率はPCI16.8%、CABG4.8%と他の試験と同様にPCI群で高率であった¹⁰⁾。これらの結果から、無作為割付け試験に登録可能なPCI、CABGのどちらも施行可能な症例に対しては、どちらを選択しても死亡や心筋梗塞の発症といったエンドポイントの差は少ないが、PCIではその後再血行再建術(再PCIまたはCABG)が必要になる可能性が高いということである。DESとCABGの無作為割付け試験は現在のところない。ARTS II試験ではARTS I試験と同様の患者群に対してDESのCypherステントを使用し、その結果をARTS I試験の金属ステント群、CABG群と比較している。治療時期の異なる群間の比較ではあるが、DES使用によってBMS群に比べて再血行再建術施行は減少し、CABG群に近い成績となっている。DESの一つであるTAXUSステントとCABGを比較するSYNTAX試験が現在進行中である¹¹⁾。

前述したように無作為割付け試験に登録されるのは一部の症例であり、すべての症例が登録されたレジストリのデータが実情を知るうえでは重要である。欧米における大規模レジストリとして、HannonらはNew York Cardiac Registryのデータから1997年1月から2000年12月までに多枝病変患者に施行されたCABG37,212例、PCI22,102例を病変枝数と左前下行枝病変の有無によって層別化し比較している¹²⁾。このレジストリではCABG群の方が高齢、低心機能、3枝病変が多く、頸動脈病変、末梢動脈病変の合併が高率など重症例が多かった。2枝病変例においてはこれら背景因子を補正しない場合には生命予後の差はなかったが、補正した場合にはCABG群の方が良好であった。3枝病変例においては、左前下行枝近位部病変がない場合には背景因子を補正なしでは予後の差はなかったが、背景因子

を補正すると CABG 群が良好であった。また、左前下行枝近位部病変がある場合には、背景因子を補正しても少なくとも CABG 群が予後良好であった。実際的には多枝病変であっても病変枝数だけでなく、病変形態(血管径、病変長、高度石灰化の有無)や病変部位(入口部、分岐部など)を考慮に入れ、PCI での初期、遠隔期成績が良好であると考えられる症例に対しては PCI が選択されている。本邦においては PCI と CABG の無作為割付試験は施行されていない。最近の大規模なレジストリとしては京都大学の CREDO-Kyoto があるが、未だ論文発表はされていない。そのため海外のデータを参考にせざるを得ない。CABG の術式、手術成績は施設によって異なるのが実情である。CABG ほどではないが PCI についても成績は施設によって多少異なる(特に慢性完全閉塞の成績)。内科、外科ともに自施設の成績を常に明らかにし、十分に施設内でのコンセンサスを得ることが重要であろう。

PCI か CABG かの方針は、これまでに述べた無作為割付試験とレジストリのデータから明らかとなったエビデンスを理解したうえで患者の年齢、治療に対する希望、手術リスク、PCI に適した病変かどうか、施設の PCI と CABG の成績などの諸条件を考慮して決定しなければならない。DES が使用可能になってから多枝病変に対しても PCI を施行する症例が増加しているが、その治療効果を過信せず、常に治療成績を客観的に検証してゆくことが重要であろう。

文 献

- 1) Boden WB, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503-1516
- 2) Tanihata S, Nishigaki K, Kawasaki M, Takemura G, Minatoguchi S, Fujiwara H: Outcome of patients with stable low-risk coronary artery disease receiving medical- and PCI- preceding therapies in Japan. *J-SAP study 1-1*. *Circ J* 2006; **70**: 365-369
- 3) Parisi F, Folland ED, Hartigan P: A comparison of angioplasty and medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *Veterans Affairs ACME Investigators*. *N Engl J Med* 1992; **326**: 10-16
- 4) Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA; Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants: Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1161-1170
- 5) Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabaté M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schömig A: Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1030-1039
- 6) Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *Atrovastatin versus Revascularization Treatment Investigators*. *N Engl J Med* 1999; **341**: 70-76
- 7) Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F: Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 575-581
- 8) SoS Investigators: Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 965-970
- 9) Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan K, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Barbieri C, Lewis D; Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME): Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. *Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME)*. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 143-149
- 10) Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, Vogel D, Grinfeld R, Delacasa A, Garrido M, Oliveri R, Mele E, Palacios I, O'Neill W: Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *ERACI II Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 51-58
- 11) Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR Jr, Mack MJ, van den Brand M, Morel MA, van Es GA, Kleijne J, Koglin J, Russell ME: The SYNERGY between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006; **151**: 1194-1204
- 12) Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA: Long-term outcome of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2174-2183