

PCI と心臓核医学 ～過去・現在・未来～

小倉記念病院 循環器科

横井 宏佳

【はじめに】

薬剤溶出性ステント (DES) の登場により冠動脈インターベンション (PCI) の永年の課題であった再狭窄の問題が克服され、各デバイスの位置づけが明確となった現在、今後 PCI はバイパス手術 (CABG) と比較して長期予後が優れているか否かが最大の関心事である。しかし、そのような観点で PCI と CABG のエビデンスを比較すると未だ長期予後において PCI は劣っている。DES 時代の PCI の長期予後改善はこれからの大きな課題であり、問題解決のために心臓核医学の役割は大きいと思われる。

1. DES 時代の PCI の現状

冠動脈インターベンション (PCI) はステントの登場により、急性冠閉塞による重大合併症は克服され、安全に施行可能となり、虚血性心疾患治療の中心的役割を担うことになった。現在本邦では年間約 20 万例に、全世界では年間 200 万例を超える症例に PCI が施行され、その 80% 以上にステントが使用されている。また、PCI の残された唯一のアキレス腱であった再狭窄の問題も、薬剤溶出性ステント (DES) の登場により克服されようとしている。DES の登場により再狭窄率は、従来のステントの 30% 前後から、10% 未満に低下し、再血行再建率も著明に低下した。DES 治療後 1 年の予後は CABG と同等であると報告され、び慢性病変、小血管、糖尿病、多枝疾患患者に PCI の適応は拡大され、バイパス手術 (CABG) は減少している。

このような PCI の隆盛期において、今後 PCI に求められるアウトカムは血行再建術の最終目標である生命予後と QOL で規定される長期予後の改善であると思われる。再狭窄に対して強烈的なインパクトを与えた DES の landmark study である SIRIUS 試験では、9 ヶ月後の再狭窄率は従来のステント 36%、薬剤溶出性ステント 9% と 75% のリスク低下が報告された¹⁾。しかし、2007 年報告された治療後 4 年以内に発生する重大心血管事故 (死亡、心筋梗塞) の発生頻度は DES 群と従来のステント群において同等で、心血管事故として有意差を認めるのは再血行再建術の頻度のみであった。すなわち、DES の再狭窄予防効果は

明らかであるが、死亡、心筋梗塞の心血管イベント抑制効果はみられなかった。

多枝疾患患者に対して PCI (バルーン治療) と CABG を比較した BARI 試験のサブ解析において、CABG に割り付けられた糖尿病患者は Q 波心筋梗塞発生時の 5 年死亡率は 20% であるが、PCI に割り付けられた糖尿病患者の Q 波心筋梗塞発生時の 5 年死亡率は 80% で、CABG の糖尿病患者に対する心筋梗塞発生時の生命予後改善効果が報告された²⁾。これは、不安定プラークの破裂部位は冠動脈入口部より 50mm 以内の近位部に生じることが多く³⁾、冠動脈遠位部にバイパスし心筋へ冠血流を確保している CABG では冠動脈近位部の閉塞が生じて重篤な心筋梗塞は発症しないが、局所治療である PCI では冠動脈近位部の閉塞が生じたときは、心筋への冠血流は途絶し、広範囲な心筋梗塞を生じ重篤となることが予想される。このような CABG と PCI の血行再建術の本質的な方法論の違いが BARI 試験の結果に現されていると思われる。この他にも Cleveland クリニック連続患者の比較や⁴⁾、ニューヨーク州のレジストリーの比較⁵⁾ においても PCI は CABG に比し長期予後において死亡率が高率であった。左主幹部、3 枝病変の高リスク安定狭心症を対象に行われた DES と CABG の初めての無作為比較試験である SYNTAX 試験⁶⁾ においても、2 年の心血管イベントにおいて PCI は CABG に対する非劣性を証明する事は出来なかった。PCI は冠動脈の高度狭窄病変を改善する局所治療であり、冠動脈全体を治療するものではない。一方で CABG は冠動脈全体に冠血流を保つ事が可能な治療である。

以上より冠動脈の局所治療である PCI 単独では CABG と同等の長期予後を獲得することは困難で、PCI 長期予後の改善の為に、PCI の質向上、冠動脈新規病変の出現の抑制、不安定プラークのマネージメントを組み合わせることが必要となる。

2. DES 時代の PCI 患者長期予後改善の為に

A) 不安定プラークに対する治療

不安定プラークの検出が可能であれば、破裂する前に DES を用いて治療しておけば心筋梗塞の発生は予防できると思われ、様々な研究が進めら

れている。冠動脈 CT, 冠動脈 MRI, OCT, VH, Thermography, Elastography などが試みられているが、未だ有効な検出方法は確立していない。したがって、現状において局所治療として不安定プラークを治療する事は困難で、冠動脈全体治療として不安定プラークを安定化させる治療法が求められる。

最初に行わなければならないことは、食事療法、運動療法、禁煙療法による生活習慣改善により内皮機能を改善させることである。薬物療法としては昨今の動脈硬化のメカニズムを意識した治療戦略が重要となる。近年の冠動脈疾患患者は過食と運動不足によるインスリン抵抗性の増大と過剰な塩分摂取によるレニンアンジオテンシン系の亢進が血管内皮機能障害を生じ、流血中に流れる LDL が酸化され血管壁内に取り込まれプラークの形成へと進んでいく。この観点から薬物としてはスタチン、インスリン抵抗性改善薬、食後血糖改善薬、ARB/ACE, カルシウム拮抗薬, EPA などが期待される。心臓核医学検査は冠動脈疾患患者の予後を推察することが可能である事が報告されている。不安定プラーク破裂の要因として冠動脈局所のプラークの内的問題のみならず、冠スパズム、冠微小循環障害による冠内圧の亢進などの外的要因も関与している可能性が示唆されている。不安定プラーク破裂のリスク予測に心臓核医学検査が期待される。

B) PCI の適応

低リスク安定狭心症に対して施行された Courage 試験⁹⁾からは最適な内科治療が PCI と同等に予後改善のためには効果的であると報告されている。これらの試験は PCI の手技が未熟で、完全血行再建率、DES 使用率が低く、結果に影響を及ぼしているとの意見もあるが、局所治療としての PCI の限界を示しているとも云える。しかし、実臨床において、この PCI が患者の長期予後を改善したと思える症例が存在するのも事実である。Courage 試験の Nuclear Sub-Study¹⁰⁾で、心臓核医学検査では PCI が薬物療法単独よりも虚血改善範囲は大きく、虚血が広範囲な症例では PCI を施行する事で薬物療法単独よりも予後が改善することが報告された (図 1)。2000 年代初めには米国において 10,627 例の冠動脈疾患患者を対象に心臓核医学検査の結果と各種血行再建術の予後が検討されたが、10%以上の虚血が存在する症例において血行再建術は有意に薬物療法単独よりも心臓死を減少させた (図 2)¹¹⁾。これにより米国では PCI 術前に心臓核医学検査による虚血の評価

は保険適応上で必須となり米国は年間 800 万件の心臓核医学検査 (PCI は年間 100 万件) が施行されている。FAME 試験¹²⁾では多枝病変を有する安定狭心症に対して、従来の Angio ガイドで施行する PCI よりも冠内圧を客観的に評価する FFR ガイドに PCI を施行する方が心血管イベントを減少させた (図 3)。FFR は冠動脈病変の形態的異常ではなく機能的異常を評価しており、同様のことが心臓核医学検査でも、より低侵襲に実施可能である。冠動脈 CT による形態評価と心臓核医学による機能評価を組み合わせた SPECT/CT Fusion 画像は多枝疾患患者の PCI の適応病変を正確に判断するのに期待される (図 4)。冠動脈の機能的評価に基づき PCI の適応病変を決定することが、真に予後を改善する PCI に近づく方法であり、そのために心臓核医学検査の果たす役割が少なくないと思われる。

C) 糖尿病に対する治療戦略

糖尿病患者の PCI 後の予後不良なことが知られている。要因として、糖尿病患者は PCI 施行時にすでに動脈硬化が冠動脈全体にび慢性に及んでいるために、血管病変が PCI に不相当であり、閉塞性再狭窄率が高く、新規病変が出現しやすいことが挙げられる。また、このような病的動脈硬化が無症候性に進行する事も臨床で大きな問題である。糖尿病患者の動脈硬化の進展はインスリン抵抗性を基盤とした軽症糖尿病や耐糖能異常の時点からすでに始まっており、より早期に動脈硬化病変をとらえ、介入することが糖尿病患者の PCI 後予後改善に繋がることを期待され、運動負荷試験、心臓超音波検査の積極的な施行が推奨されている。さらに近年、64 列冠動脈 CT の普及により無症候性冠動脈狭窄病変の検出が容易になっている。ただ、造影剤腎症は糖尿病の予後を規定する重要な因子である CKD の促進因子であり、糖尿病患者には、できれば造影剤を使用する検査は必要最小限にとどめる事が重要であると思われる。心臓核医学検査は腎機能を悪化させることなく、低侵襲に虚血を評価できる方法で、左心機能評価も含め心血管イベントリスクの層別化も可能であり (図 5)、今後さらに増加する糖尿患者の予後改善のために心臓核医学検査の果たす役割が少なくないと思われる。

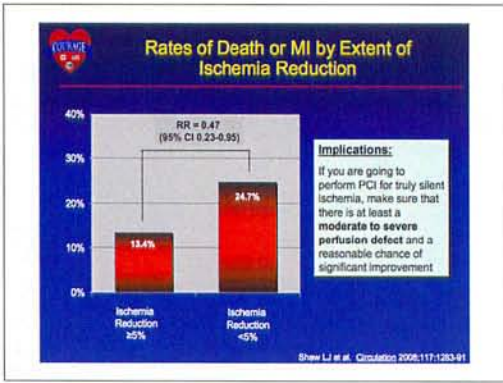
3) 心臓核医学検査の現状と今後

心臓核医学検査は、これまでは虚血の有無を評価する検査として用いられてきたが、今後、患者のリスクを層別化して、PCI の質を向上するため

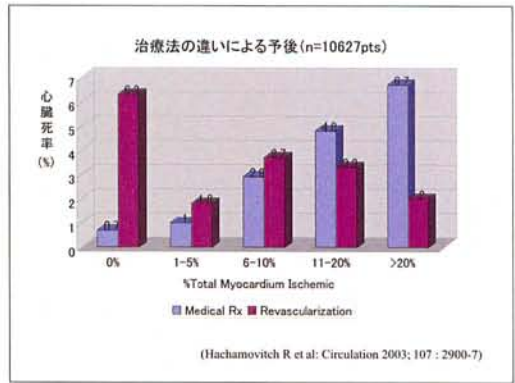
に期待される検査法である。米国ではPCIの8倍の800万件が年間施行されているが、同様の比率として算出すれば本邦において年間160万件の心臓核医学検査が施行されることになる。しかし、核種の確保に時間を要するため予約して数日後しか検査は出来ず、検査時間も数時間かかるため1日の施行検査件数には限界があり、さらに解析結果が出るのに数日かかるため、診断から治療までスピードが要求される冠動脈疾患診療の現場にはそぐわないのが現状である。米国のように専用の高スピード撮像機で撮影し、負荷は選択性が高く副作用の少ない薬物を用い、解析は遠隔地診療センターで行い、検査の依頼から結果の説明まで2-3時間以内であれば、多少コストがかかったとしても、冠動脈CTと同様に本邦においても、実臨床において普及することが予測される(図6)。当院では新病院の開設と同時に、循環器専用の撮像機を導入して米国型のシステムを構築し冠動脈疾患診療の現場に積極的に導入していきたいと考えている。

(文献)

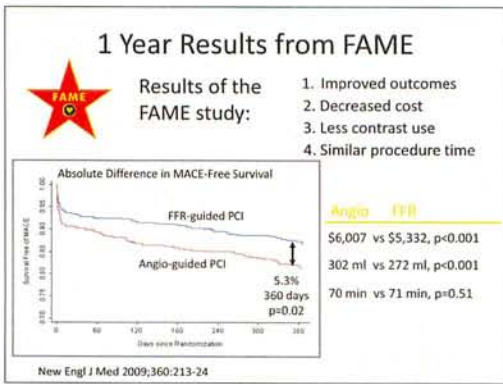
- 1) Moses JW, et al.: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1315-1323.
- 2) Falk E, et al: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
- 3) Kimura T, et al: Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circulation* 2002; 105: 2986-2991.
- 4) Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, et al. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators.* *N Engl J Med* 2000; 342: 989-997.
- 5) Wang JC, et al: Coronary artery distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation* 2002; 110: 278-284.
- 6) Brener SJ, et al: Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 2004; 109: 2290-2295.
- 7) Hannan EL, et al: Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2174-2183.
- 8) Serruys PW, et al: Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-972.
- 9) Boden W et al: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease; *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-1516.
- 10) Shaw LJ et al: Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden: Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy; *Circulation* 2008; 117: 1283-1291.
- 11) Hachamovitch R et al; Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography; *Circulation* 2003; 107: 2900-2907.
- 12) Tonino Pim AL, et al: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-224.



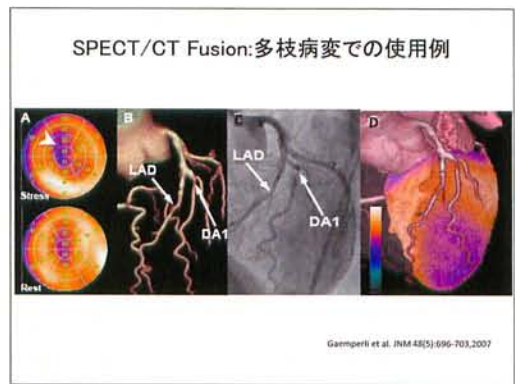
▲ 図 1



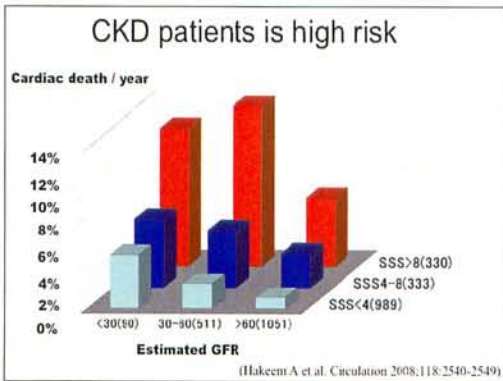
▲ 図 2



▲ 図 3



▲ 図 4



▲ 図 5



▲ 図 6