

急性冠症候群における2.5mm冠動脈に対する 緊急冠インターベンション治療戦略の検討

小山 豊¹, 清水 陽一², 石尾 直樹², 香山 大輔²
奥野 友信², 松尾 晴海², 塩月 雄士², 森井 健²

【目的】急性冠症候群(ACS)における小血管径冠動脈に対する緊急冠インターベンション(PCI)の治療成績と予後をバルーン冠動脈形成術とステント術間で比較する。【方法】2000年1月～2003年4月に新葛飾病院でACSに対して施行された緊急PCI中, 目標病変の治療前参照血管径(RD)が2.25～2.75mmであった症例を対象に治療成績と院内予後, 6カ月後をステント(S)とバルーン(B)間で比較した。【成績】S群は24例(平均年齢67.8±13.5歳), B群は14例(68.3±10.6歳), 既往歴, 危険因子に両群間で有意差は認められなかった。手技前RDはS群2.54±0.03mm, B群2.48±0.04mm(p=ns), 手技成功率は95.8%, 78.6%(p=ns)であった。post % stenosisはS群±11.7%, B群±22.7%であった(p<0.05)。院内死亡率はS群0%, B群14.3%, 再血行再建術(TLR)は8.3%, 14.3%であった(p=ns)。退院後6カ月死亡は両群とも0であったが, 6カ月後TLRはS群8.3%, B群42.9%だった(p<0.05)。【結論】ACSにおける2.25～2.75mm血管径病変に対する緊急PCIでは, 退院後6カ月予後においてTLRがステントで有意に低率であったことから, 治療戦略としてのステントの有用性が示唆された。

KEY WORDS: acute coronary syndrome, coronary intervention, small vessel

Koyama Y, Shimizu Y, Ishio N, Kayama D, Okuno T, Matsuo H, Shiotsuki Y, Morii K: **The investigation of primary percutaneous coronary intervention to 2.5 mm artery in acute coronary syndrome.** J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 24-27

I. 目的

急性冠症候群(acute coronary syndrome: ACS)に対する急性期治療として, 緊急冠インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)が保存的治療に比べ予後を有意に改善することは, 臨床試験からすでに証明されている^{1,2)}。さらに近年では, PCIデバイスの進化に伴い緊急PCIの適応も拡大していることから, ステントの使用頻度が増加していると考えられる。待機的PCIにおいては, 再狭窄予防に対するステントの効果は血管径3.0mm以上の血管において証明されている^{3,4)}。しかしながら3.0mm未満の小血管に対するステントの有用性に関しては, 再狭窄や亜急性冠閉塞(subacute thrombosis: SAT)といった問題から明確な結論は出されていない^{5,6)}。近年では, 薬剤溶出性ステント(drug eluting stent: DES)の導入で, 小血管においてもDESにより再狭窄率が低下することが示された⁷⁾。しかしながら一方で, DESにおいてもSATの発生は報告され^{8,9)}, 特にACSでは待機的PCIに比べ血小板凝集能が亢進しているため, 血栓形成性がより高く¹⁰⁻¹³⁾, SAT発生の頻度が高率であることが知られている^{8,14)}。したがって, ACSにおける小血管に対する緊急PCI治療戦略

としてのステントの有用性ははまだ確立されていない。今回われわれは, ACSにおける小血管径冠動脈に対するPCIの治療成績と予後を, ステント術とバルーン冠動脈形成術間で比較した。

II. 方法

2000年1月～2003年4月に, 新葛飾病院にACSで搬入され緊急PCIを施行された症例のうち, 目標病変の手技前参照血管径(reference diameter: RD)が2.25～2.75mmであった連続38症例を対象とした。緊急PCIの適応は, 20分以上持続する心筋虚血性胸痛に加えて心電図変化, 血行動態不安定化, 心筋マーカーの上昇のいずれかを有していることとした。すべての患者は24時間体制下において病院搬入後, 可及的速やかに心臓カテーテル検査室に移送された。緊急カテーテルの除外項目としては, 明らかな痴呆と生命予後に影響を及ぼすと考えられる悪性新生物を有している場合とし, 心原性ショック例および院外での心肺停止例も除外された。すべての患者はPCI前にヘパリン(100U/kg)とアスピリン200mg, チクロピジンあるいはシロスタゾール200mgが投与された。PCIは6Frあるいは7Frにて大腿動脈もしくは橈骨動脈アプローチにより施行され, 責任病変をガイドワイヤーが通過後にバルーンカテーテルによる拡張を行い, 術者が必要と判断した場合にはさらに引き続いてステント留置が行われた。血栓吸引カテーテルの臨床導入後は, 術者の判断により血栓吸引療法が施行され

¹岩槻南病院循環器科(〒339-0033さいたま市岩槻区黒谷2256) ²新葛飾病院循環器内科(〒124-0006東京都葛飾区堀切3-26-5)(本論文の要旨は第17回日本冠疾患学会学術集会, 東京にて発表した)(2004.4.2受付, 2004.9.9受理)

表 1 患者背景

n	Stent 24	Balloon 14	p
平均年齢 (歳)	67.8±13.5	68.3±10.6	0.8998
男 性	16 (66.7%)	7 (50.0%)	0.3106
高血圧	16 (66.7%)	12 (85.7%)	0.1984
糖尿病	3 (12.5%)	5 (35.7%)	0.1016
高脂血症	16 (66.7%)	8 (57.1%)	0.5571
喫 煙	15 (62.5%)	5 (35.7%)	0.1040

表 2 臨床所見

n	Stent 24	Balloon 14	p
臨床診断			
急性心筋梗塞	19 (79.2%)	12 (85.7%)	
不安定狭心症	5 (20.8%)	2 (14.3%)	
ピークCK (IU/l)	2,510	3,398	0.3120
左室駆出率	57.0±2.9%	53.1±3.8%	0.4221

表 3 緊急 PCI 所見

n	Stent 24	Balloon 14	p
責任冠動脈			
左前下行枝	14 (58.3%)	6 (42.9%)	0.6499
左回旋枝	6 (25.0%)	5 (35.7%)	
右冠動脈	4 (16.7%)	3 (21.4%)	
ステント長 (mm)	15.5±3.99	N/A	
手技成功率	23 (95.8%)	11 (78.6%)	0.1319

た。使用されるステントの種類は側枝の有無，屈曲性などの病変形態により選択された。ステントはnominal圧にて留置後に12気圧以上の後拡張が行われた。後拡張にはステントシステムのバルーンカテーテル，あるいは新たに後拡張用としてsemi-complianceバルーンカテーテルが使用された。血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS) の使用は必須としなかった。急性心筋梗塞 (AMI) はCPKおよびCPK-MBの正常値からの2倍以上の上昇，もしくはトロポニンT 0.1μg/dlにより診断された。PCI後のアスピリンは永続的に，チクロピジンもしくはシロスタゾールは最低1カ月間投与された。PCI後の予後成績は院内，および退院後6カ月において解析された。SATはPCI後30日までの発生と定義し，MACE (major advanced cardiac event) は心臓死，心筋梗塞，脳血管障害，再血行再建 (target lesion revascularization: TLR) の発生と定義した。PCIの手技成功は，PCI後血管造影上の残存狭窄が目視法により50%未満で，手技に関連したMACEを伴っていないことと定義した。

III. 統計解析

統計処理された数値は平均±標準偏差 (SD) により表された。2群間の比較はt-検定およびχ²検定が用いられ，p<0.05を統計学的に有意差ありと判定した。実測度数が5以下の場合には，Fisherの正確検定が行われた。

IV. 結 果

RDが2.25～2.75mmであった症例のうち，ステント留置術 (S群) が施行された症例は24例，バルーン形成術 (B群) が施行された症例は14例であった。平均年齢はS群で67.8±13.5歳，B群で68.3±10.6歳であった (p=ns)。両群間で患者背景に有意差は認められなかった (表1)。表2に臨床所見を示す。S群ではAMIが79.2%，B群では85.7%であった (p=ns)。ピークCKはS群が2,510 IU/l，B群が3,398 IU/lで，左室駆出率はS群が57.0±2.9%，B群が53.1±3.8%であった (p=ns)。冠動脈造影上，責任冠動脈病変の分布において両群間で有意差は認められなかった (表3)。S群においては，使用されたステント長は15.5±3.99mmであった。手技成功率はS群で95.8%，B群で78.6%であった (p=0.1319)。B群における不成功例は3例で，1例はステント留置を試みるも病変まで到達しなかったために手技を

断念した例であった。残りの2例は目視法ではステント留置は可能と考えられたが術者の判断でバルーンのみで終了した例であった。

表4にQCA (quantitative coronary angiography) 所見を示す。手技前RD，手技後RD，手技前最小内径 (minimal lumen diameter: MLD) に両群間で差はみられなかったが，手技後MLDはS群で2.56±0.39mmであったのに対して，B群で1.87±0.61mmと有意に小さかった (p=0.0011)。手技前狭窄率はS群で91.4±2.12%，B群で90.6±2.78%であり，手技後狭窄率はS群が5.9±11.7%，B群が32.5±22.7%で，S群で有意に低率であった (p=0.0008)。

患者予後 (表5) では院内死亡，院内TLR，院内MACEいずれも両群間で差は認められなかった。B群において2例の死亡例が認められたが，1例は心不全死で1例は自由壁破裂であった。SATの発生はS群で2例 (8.3%) であったが，B群ではみられなかった。S群におけるSATの発生は，ステント留置後の後拡張が12気圧および13気圧で行われた症例であった。2例とも緊急PCIを行い閉塞冠動脈の再開通が速やかに獲得されたため，有意な心筋逸脱酵素の上昇は伴わなかった。6カ月後においては，TLRがS群で8.3%に対してB群では42.9%と有意に高率であり (p=0.0187)，MACE発生率においてもS群が16.7%で，B群は57.1%と有意に高率であった (p=0.0250)。

V. 考 察

今回のわれわれの結果から，ACSにおける小血管に対する緊急PCI戦略としては，バルーンと比較してTLRにおいてステントが優れていることが示された。

1. TLR，ステント再狭窄

小血管に対する待機的PCIの治療成績においては，再

表4 QCA 所見

n	Stent 24	Balloon 14	p
手技前RD (mm)	2.54±0.03	2.48±0.04	0.2011
手技後RD (mm)	2.73±0.07	2.73±0.09	0.9575
手技前MLD (mm)	0.22±0.05	0.21±0.07	0.9652
手技後MLD (mm)	2.56±0.39	1.87±0.61	0.0011
手技前% stenosis	91.4±2.12	90.6±2.78	0.8259
手技後% stenosis	5.9±11.7	32.5±22.7	0.0008

表5 患者予後

n	Stent 24	Balloon 14	p
院内死亡	0	2 (14.3%)	0.1294
院内TLR	2 (8.3%)	2 (14.3%)	0.4722
院内MACE	4 (16.7%)	4 (28.6%)	0.3191
SAT	2 (8.3%)	0	0.3926
6カ月後死亡	0	2 (14.3%)	0.1294
6カ月後TLR	2 (8.3%)	6 (42.9%)	0.0187
6カ月後MACE	4 (16.7%)	8 (57.1%)	0.0250

狭窄予防に対するステントの効果が3.0mm以上の血管において証明されている^{3,4)}。実際の臨床の場合では、35～67%の病変が3.0mm以下の小血管であるとされ、このような状況下でのバルーンによるPCIの治療成績が不良であることが示唆されている¹⁵⁾。3.0mm未満径はステント再狭窄の予測因子であることが示されている¹¹⁾ことから、小血管に対してバルーンとステントのどちらが有効かという問題はcontroversialである。DES導入以前の無作為臨床試験からは、ISAR-SMART⁵⁾においてステント後のTLRが20.1%で、バルーン後のTLR 16.5%と比較して差が認められなかったことが示された。同試験と比較すると、今回のわれわれの結果ではステント後のTLRは19.1%とやや良好であることから、妥当な結果といえる。しかしながら、BESMART⁶⁾ではステント後のTLRは13%であった。これはBESMARTでは病変長が9mmであったのに対して、本研究ではステント長が15.5mmと長かったことがTLRの差となっている可能性が考えられた。したがって小血管においても、ステント長(病変長)が10mm程度の比較的局在性の病変であれば、ACSにおいてもバルーンに比べステントにより良好な結果が得られると考えられた。実際の臨床では、今後DESの導入でステント再狭窄は明らかに減少することが推測される。DESではACSのような特殊な状況下においても同様の効果が認められている^{8,9)}ことから、わが国においても、臨床導入されてからは小血管へのPCI戦略としてのDESの有用性に期待が持たれる。

2. SAT

SAT発生の可能性は、小血管に対するステント留置後では特に重要な問題点と考えられる。SATは抗血小板薬治療や高圧によるステント後拡張により、待機的PCIにおいては0.5～0.7%に減少したと報告されている^{16,17)}。しかしながらFrench Multicenter Registry¹⁰⁾の結果では、2.5mmの血管径でのSAT発生率が10%に対して、3.0mmでは1.5%と報告され、Cutlipらもステント径3.0mmで有意にSAT発生率が減少していることを報告している¹⁶⁾ように、ステント径がSAT発生に大きく関与していることが示唆されている。さらにACSの病態下では、待機的PCIに比べ血小板凝集能が亢進しているため血栓形成性がより高い¹⁰⁻¹³⁾。実際に待機的PCIを含んだ報告と比較して、ACSにおける

SATの発生率は1.7～2.2%と高率である^{8,14)}ことから明らかであろう。今回われわれの結果ではSATは2例(8.3%)と高率に認められた。症例数が少ないことが高いSAT率の原因のひとつと考えられるが、2例のSAT症例のステント留置後拡張は12気圧と13気圧であった。SATの発生は高圧拡張により予防されることが示されている¹⁸⁾ことから、十分な高圧による拡張を行うことが小血管に対するステント留置時には、SAT予防として重要なstrategyであることが考えられた。

さらにSATの原因のひとつとして、edge dissectionといったPCIの技術的な因子も重要と考えられる^{11,19)}。前述したDESにおいても、bareステントの場合と同様にSATは発生しており^{8,9)}、この場合の機序としてedge dissectionの関与が指摘されている⁹⁾。したがってPCIの戦略面からは、後拡張時にedge dissectionを引き起こさないようにステント内のみを十分に拡張するような、PCI技術面での注意が必要であると考えられる¹⁹⁾。

VI. Study limitation

本研究はretrospective studyではあるがrandomized trialではないため、病変によるステント選択や術者によるステント使用の基準等におけるbiasが含まれている点で注意が必要と考える。また患者背景においてバルーンとステント群で有意差はなかったが、バルーン群で糖尿病が多かった。これは患者予後において、有意差は認められなかったもののバルーン群でのTLRが高率であった原因のひとつと考えられる。

VII. 結 論

今回のわれわれの結果では、ACSにおける小血管に対する緊急PCIとして、ステント留置例はバルーン単独例に比べ6カ月後のTLRとMACE発生は有意に低率であることが示された。このことから、RDが2.25～2.75mmを責任病変とするACSにおいては、PCI治療戦略としてバルーンのみでの拡張ではなく、積極的にステント留置を行うべきであると考えられ、その際にはステント内の高圧拡張により十分に拡張するといった、SATを予防するための工夫が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Le May MR, Labinaz M, Davies RF, Marquis JF, Laramée LA, O'Brien ER, Williams WL, Beanlands RS, Nichol G, Higginson LA: Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial (STAT) . J Am Coll Cardiol 2001; **37**: 985-991
- 2) Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ, for the Randomized Intervention Trial of unstable Angina (RITA) Investigators: Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized intervention trial of unstable angina. Lancet 2002; **360**: 743-751
- 3) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel M, for the Benestent Study Group: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 1994; **331**: 489-495
- 4) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Vrincker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S, for the Stent Restenosis Study Investigators: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1994; **331**: 496-501
- 5) Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, von Welser N, Neumann FJ, for the ISAR-SMART Study Investigators: A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. Intracoronary stenting or angioplasty for restenosis reduction in small arteries. Circulation 2000; **102**: 2593-2598
- 6) Koning R, Eltchaninoff H, Commeau P, Khalife K, Gilard M, Lipiecki J, Coste P, Bedossa M, Lefevre T, Brunel P, Morice MC, Maillard L, Guyon P, Puel J, Cribier A, for the BESMART (BeStent in Small Arteries) Trial Investigators: Stent placement compared with balloon angioplasty for small coronary arteries: in-hospital and 6-month clinical and angiographic results. Circulation 2001; **104**: 1604-1608
- 7) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G, for the E-SIRIUS Investigators: Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS) Lancet 2003; **362**: 1093-1099
- 8) Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, Hoye A, van Duuren M, Sianos G, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW: Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. J Am Coll Cardiol 2003; **41**: 2093-2099
- 9) Saia F, Lemos PA, Lee CH, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, Sianos G, Smits PC, McFadden E, Hofma SH, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW: Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. Circulation 2003; **108**: 1927-1929
- 10) Karrison GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S, Chevalier B, Commeau P, Cribier A, Eiferman C, Grollier G, Guerin Y, Henry M, Lefevre T, Livarek B, Louvard Y, Marco J, Makowski S, Monassier JP, Pernes JM, Rioux P, Spaulding C, Zemour G: Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. Circulation 1996; **94**: 1519-1527
- 11) Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Dotzer F, Dirschinger J, Schömig A: Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries. J Am Coll Cardiol 2002; **40**: 882-889
- 12) Thel MC, Califf RM, Tardiff BE, Gardner LH, Sigmon KN, Lincoff AM, Topol EJ, Kitt MM, Blankenship JC, Tcheng JE: Timing of and risk factors for myocardial ischemic events after percutaneous coronary intervention (IMPACT-II). Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis. Am J Cardiol 2000; **85**: 427-434
- 13) Schühlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A, Pache J, Hadamitzky M, Schömig A: Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. Circulation 1998; **98**: 104-111
- 14) Tolleson TR, Newby LK, Harrington RA, Bhapkar MV, Verheugt FW, Berger PB, Moliterno DJ, White HD, Ohman EM, Van de Werf F, Topol EJ, Califf RM, for the SYMPHONY and the 2nd SYMPHONY Investigators: Frequency of stent thrombosis after acute coronary syndromes (from the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY trials) . Am J Cardiol 2003; **92**: 330-333
- 15) Foley DP, Melkert R, Serruys PW: Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. Circulation 1994; **90**: 1239-1251
- 16) Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP Jr, Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE: Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. Circulation 2001; **103**: 1967-1971
- 17) Orford JL, Lennon R, Melby S, Fasseas P, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB: Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. J Am Coll Cardiol 2002; **40**: 1567-1572
- 18) Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM: Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. Circulation 1995; **91**: 1676-1688
- 19) Koyama Y, Shimizu Y, Ward MR: The outcome after primary interventional strategy with Bx Velocity stent in acute coronary syndromes. Jpn J Interv Cardiol 2004; **19**: 132-137