

薬剤溶出ステント時代における心臓外科の役割

丸井 晃, 米田 正始

Marui A, Komeda M: **Role of cardiovascular surgery in the era of drug-eluting stents.**
J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 149-153

I. はじめに

初期の経皮的冠動脈治療法 (percutaneous catheter intervention: PCI) はバルーン血管形成術 (plain old balloon angioplasty: POBA) に始まり, 急性冠閉塞に対し新たな治療戦略を確立したが, 血管拡張後の再狭窄が大きな問題であり, POBA の場合は 30~60% にも及んだ. その後出現した冠動脈ステントは急性冠閉塞を大幅に減少させ, PCI の適応を拡大することに寄与し, また, 慢性期の冠動脈リモデリングを防ぐことにより POBA にくらべて再狭窄率を低下させることを示し, PCI の中心的役割を担うようになった. しかし, 留置後数カ月後に生じるステント内再狭窄の治療は非常に困難であり, 臨床上の大きな問題点として残っていた. そのため冠動脈ステントの出現後も, 冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass graft: CABG) 症例が減少することはなく, また遠隔成績改善のための動脈グラフトの多用, 体外循環を使用しない off-pump CABG (OPCAB) などの低侵襲化手術も確立し, 症例数は着実に増えていった.

しかし, 2003 年に登場した薬剤溶出ステント (drug-eluting stent: DES) は, 現在のところステント内再狭窄防止に画期的な成績を収めており, PCI においてのみならず CABG を含めた虚血性心疾患の治療戦略全体に大きな影響をもたらしつつあることは間違いない. DES の出現により今後の心臓外科医の役割はどうか変わっていくのであろうか?

II. PCI か? CABG か?

多枝病変に対する PCI と CABG の優劣に関しては以前から議論があり, さまざまな報告がされてきた. POBA 時代での多枝病変に対する大規模試験では BARI¹⁾ や EAST²⁾ がある. これらの報告では, 生命予後は PCI と CABG で同等であったが, 狭心症状の再発率, 再血行再建率は総じて CABG 群より PCI 群で有意に高く, 治療後の QOL の点では CABG が有利であった. BARI では糖尿病

患者に対しては生存率も CABG 群で有意に高く, PCI の問題点として指摘されていた.

1990 年代に POBA の問題点である再狭窄を減少すべくステントが出現した. ARTS³⁾ では左室駆出率 30% 以上の多枝病変例 1205 例を対象に従来のステント (bare metal stent: BMS) を用いた PCI と CABG を比較検討しており, 治療後 1 年の死亡, 脳卒中, 心筋梗塞の発生率は 2 群間に有意差を認めなかった. また再血行再建率は BMS 群 16.8% 対 CABG 群 3.5% であった. 治療コストに関しては, 初回治療費はステント群のほうが CABG 群よりも少なかったが, 再血行再建術施行のため 1 年後にはその差が縮小していた. すなわち BMS vs. CABG では生命予後の点では両群間に差はなく, BMS 群は医療費が低額であるが再血行再建率が高率であったといえる. しかし両群間における再血行再建率の差はステントの登場で明らかに小さくなっている.

以上のように DES 時代以前では再血行再建施行率の差が PCI と CABG の決定的な違いであり, 実際の臨床でも再狭窄をくりかえす PCI 症例は CABG が施行されるのが一般的であった.

III. DES の脅威

そしていよいよ再狭窄に対する最強兵器として DES が導入された. 代表的な DES として, 2003 年にアメリカ FDA で承認された CypherTM (sirolimus-eluting stent) や 2004 年に承認された TAXUSTM (taxol-eluting stent) などがあり, CypherTM は 2004 年にわが国でも承認された.

Sirolimus-eluting stent については first in man^{4,5)} での素晴らしいデータに始まり, RAVEL 試験⁶⁾, SIRIUS 試験⁷⁾ などの新規病変を対象とした無作為化臨床試験において BMS と比して強力な再狭窄抑制効果があることが示された. SIRIUS 試験では BMS の再狭窄 36% に対し DES では 8.9% とすぐれた再狭窄抑制効果が示された. 同試験のサブ解析においても背景因子にかかわらず非常に強力に再狭窄を予防する効果があることが認められた. また他の試験でも長い病変, 小血管, CTO (chronic total occlusion), 急性心筋梗塞などのハイリスク群においても BMS をしのぐ安定した成績を上げつつある. 一方, taxol-eluting stent

京都大学大学院医学研究科心臓血管外科 (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)

も TAXUS IV[®] では BMS 群の再狭窄率 26% に対し DES 群では 7.9% と、sirolimus-eluting stent と比較しても遜色ない再狭窄率が得られた。また TAXUS VI では長くかつ細い病変でも 35.7% vs. 12.4% とすぐれた成績を収めた。

DES と CABG の直接比較については、多枝病変での研究 (ARTS II) が行われており、DES は CABG と同等以上の有用性があるという結果になっている。現在、NHLBI 主導でさらに大規模な研究 (FREEDOM 研究および SYN-TAX 研究) が始まっているが、結果によっては心臓外科医が窮地に追い込まれる可能性があるであろうか？

IV. より重症化・複雑化する症例に対して— DES 時代の心臓外科の役割

以上のように PCI デバイスの進歩は目を見張るものがあり、現在も再狭窄の完全克服のためにさらなる努力が続けられている。一方、CABG においても動脈グラフトの多用化、OPCAB など低侵襲化への方策は出現しているが、動脈グラフトは本数・使用箇所制限があり、また高齢者などではグラフト自体の quality が不良である場合もある。また、侵襲性の点ではどうあがいても PCI にかなうべくもない。

それでは DES 時代の心臓外科はどうあるべきであろうか。DES の出現により軽症例はほぼすべて DES の対象となると予測されることから、今後の外科治療の適応となる症例はさらに重症化・複雑化することは明らかである。すなわち冠動脈疾患単独症例は減少しても、虚血性心疾患に弁膜症や大動脈瘤などを合併した症例が外科治療の中心となる可能性がある。PCI 後に弁膜症・大動脈手術という治療方針も考えられるが、心臓手術が回避できない場合は、とくに左主幹部病変や心機能低下を伴う 3 枝病変などに CABG を同時に行うことは患者の QOL という点からも好ましいことであろう。また、虚血性心疾患にしばしば合併する mild から moderate の僧帽弁逆流 (MR) についても、僧帽弁手術を同時に行ったほうが心血管イベントの回避率、術後 QOL の改善につながると報告されている⁹⁾。重症大動脈弁狭窄なども、PCI 中の血行動態変化もリスクとなりうることから同時手術が必要であろう。大動脈疾患もステントグラフトの適応が拡大されつつあるが、依然上行～弓部大動脈での外科の priority は高く、大動脈基部置換などはその典型といえよう。

また多疾患合併症例のみならず、冠血行再建のみでは対処不可能な重症虚血性心疾患も今後の主要な外科治療対象となるであろう。重症虚血性心疾患にみられる虚血性心筋症 (ischemic cardiomyopathy: ICM) は、心筋虚血による左室収縮力低下、リモデリングが基本病態であるが、それらに起因して僧帽弁輪の拡大、乳頭筋機能障害、乳頭筋の偏移による弁尖の tethering などが生じ、結果として虚血性僧帽弁閉鎖不全 (ischemic mitral regurgitation: IMR) という病態を呈する。このような症例に対しては、冠血行再建

のみでは不完全な左室ジオメトリー回復に起因する収縮・拡張機能不全からの低心拍出量症候群 (LOS) や MR、また、遠隔期の左室再リモデリングの原因になる。そのため ICM と IMR は重症虚血性心不全の共通病態と認識することが重要であり、左室形成、弁形成、冠血行再建による理想的な左室の 3 次元構造 (ジオメトリー) の回復が重要である。

また、心臓手術の有利な点として、技術さえ許せばあらゆる治療を一度に完遂できる大きなメリットがある。心房細動 (Af) は自覚症状のみでなく、心機能低下から心不全を誘発し増悪させ、心原性塞栓症を引き起こす。Af は虚血性心疾患にも 10~20% の割合で合併し、とくに心不全症例では治療上 Af が障害となることが多い。最近、病態の解明が進み、Af が肺静脈から発生する高頻度興奮が原因であること (focal atrial fibrillation) が報告され、肺静脈への高周波アブレーションが有効であると報告されている¹⁰⁾。しかし、慢性期成功率はいまだ満足するものではなく、とくに Af 長期病悩、左房拡大症例などに対する除細動率は不良である。外科的治療法としては Cox-Maze 手術¹¹⁾ があるが、手技の複雑さ、侵襲の点が問題であった。そこで最近われわれは除細動率の向上および低侵襲化を目指し、左房 volume reduction を併用かつ手技を簡略化した低侵襲化 volume reduction Maze 手術を行い、難治性 Af に対してもすぐれた除細動効果を上げている。これを CABG と同時施行すれば、一度の外科手術で得られる治療効果は非常に高いものとなるであろう。

以上のように、今後はよりの確に病態を把握し、より患者さんに最適な治療戦略を選択する必要がある。しかしそれには外科医の技術的向上が当然必要となってくるため、外科医の淘汰も今後進むであろう。

V. より重症患者をも救う外科的再生医療— 外科ならではの再生へ

1990 年代に入ってから再生医学の領域の発展は目覚しく、循環器領域でもすでにさまざまな細胞・増殖因子治療が臨床応用されている。これから増えると予想される重症例の治療には、外科手術と再生医療のハイブリッドが必要となってくるであろう。外科手術では複雑なデリバリーメソッドを必要とせず、直視下に目的の増殖因子・細胞などを投与できることもあり、われわれは再生医療は外科治療と組み合わせることによってさらに有効性が増すと考えている。たとえば左室形成術は有効な治療手段であるが、形成後の心臓再拡張が問題となっている。われわれはラット慢性心筋梗塞モデルにて心筋/骨格筋芽細胞移植を左室形成術にくわえることにより、術後 4 週の左室再拡大を抑制することを確認した¹²⁾。またラット拡張型心筋症モデルで肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor: HGF) を左室形成術後から徐放投与することにより、術後 2 週における繊維化と左室再拡大を抑制した (図 1)。

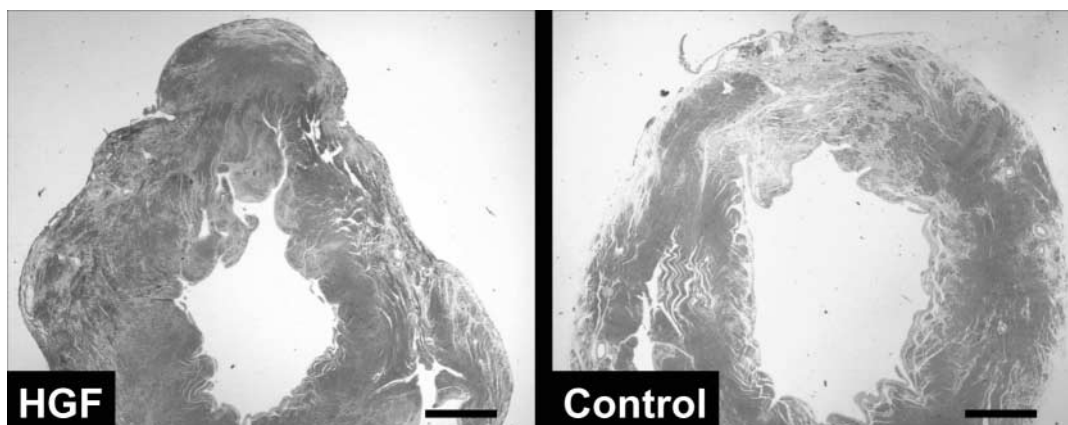


図1 HGF 同時徐放投与による左室形成の後の繊維化および再拡大の防止効果
 ラット拡張型心筋症モデルにおける術後2週間目の心筋標本. 左: HGF 投与群, 右: 対照群. Masson's trichrome 染色, スケールバーは1 mm.

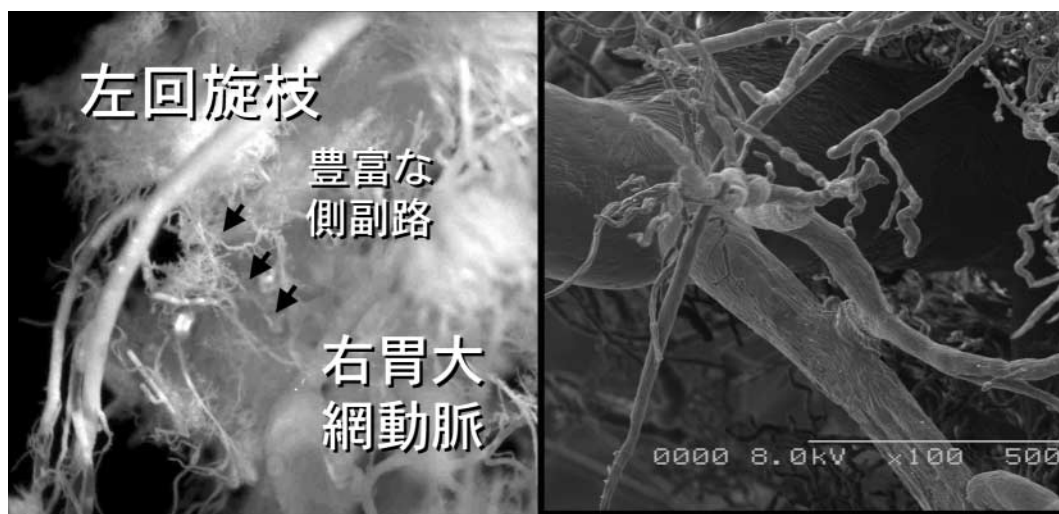


図2 大網-閉塞冠動脈間に形成された微小血管の鋳型 (microvascular corrosion cast)
 新生血管は直径 100 μm 以上のものも多く存在し, arteriogenesis (動脈形成) を示唆する.

外科的再生医療の典型として, われわれは DES もしくは CABG でも治療不可能な重症びまん性冠動脈病変に対する新たな治療戦略として「バイオ CABG」を考案した¹³⁾. われわれは虚血心筋部位に塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor: bFGF) 徐放化シートを貼付して血管新生を促し, さらに心外血流源として右胃大網動脈を含む有茎大網で虚血部位を被覆することにより, 外科的血管吻合不要のバイパスが作製可能であると考えた. その結果, 有茎大網のみを巻きつけた群に比して同部位の豊富な血管新生と, 胃大網動脈から側副血管を介して直接回旋枝に流入する血流が認められた (図2). この手法は, 従来手術適応と考えられなかった微小な血管に対しても生物学的にバイパス吻合を作製すること (バイオ CABG) を可能とする点, およびドナー血管を外部健常臓器から得られる点で非常に画期的であると考えられる. なお徐放化 bFGF の CABG との併用においては, バイパス血管末梢の

run-off を改善してグラフトの開存率を向上させる効果も期待される. バイオ CABG はすでに京都大学倫理委員会で承認され, 安全性・有効性を確認すべく臨床試験を開始している.

VI. 今後の虚血性心疾患の治療展望— 集学的治療への道

DES は劇的に再狭窄率を減少させたが, 同時に再狭窄は完全にゼロにできないことも明らかになってきた. また, DES のように増殖抑制を目的とした治療は創傷治癒の過程を単に遅らせるだけの可能性もあるため, 今後の長期観察が必要であろう. 血栓症は最近とくに重要な問題として指摘されており, 亜急性ステント血栓症の発症率は BMS と同等であるという報告や, 溶出薬剤が同時に内皮細胞の抑制も生じ, 内皮化の遷延から慢性期血栓症を引き起こす危険性があることも指摘されている. つまり, DES といえ

どもまだ完全には最終兵器とはなりえていないのが現状である。

今後は冠動脈単独疾患はPCIで、複合疾患は外科へ、というある程度の方向性は避けられないかもしれないが、冠動脈疾患というマッターホルンを攻略するには内科・外科の協力体制が必須であることは間違いない。すなわちPCI vs. CABG, 内科 vs. 外科という排他的な古い固定観念から脱却し、あらゆる英知を結集して治療に当たることが必須である。そのようにすればDES時代にも外科がますますその重要性を際立たせることは可能ではないだろうか。

VII. おわりに—悪あがきか、新たな旅立ちか

かねてから噂のあったDESが2年前にアメリカで、昨年からは日本でも臨床使用され、筆者（米田）も現実を見ることになった。新しいデバイスにありがちな情報の錯綜がそこにはあったが、総じて圧倒的な成績の改善は疑う余地はなく、つい数年前、革命のようにもてはやされ消えていったradiation stentをはるかに上回るポテンシャルが示された。心臓外科医のドル箱的存在として長年君臨してきたCABGが凋落の可能性をもつようになったのである。

—昨年あたりから米国の学会では、DES時代の到来を受けた内容のセッションが増え、DESにどう対抗するか、DESの弱点はどこにあるかはもとより、How to get a job of the sessionまで現れる始末である。CABGの専門の心臓血管外科医はなかばパニックに陥り、いまだCABG総数には大きな変化はないのに、すでに転職を考えるCABG外科医まで出現している。

こうした状況とは裏腹に、平素私たちが治療にあたる患者さんの重症度は上がる一方で、冠血行再建では重症例の増加が軽症例の減少を補う形で、その治療に求められる技術水準や手間は上昇・増加の一途にある。およそ人類の医療の歴史の中で、理療はまず侵襲度よりも「治す」ことを主眼に開発され、その完成度・安全性が確立するにしたがって低侵襲化を図り、やがて内科治療とくに経口薬による治療へと進出し、最終的には予防医学の扱う領域へと入っていくのが自然な姿である。すなわち外科の使命はフロンティアを切り拓き、それを熟成させた後に内科に譲り渡し、また次のフロンティアを開拓していくことなのである。安住しないことこそ外科医の真骨頂と教えられ、またそう信じてきた筆者には今回のDES問題はone of themでしかないのである。クリーブランドの重鎮で、良識ある心臓外科医の代表格でもあるDr Bruce Lytleはアメリカ胸部外科学会(AATS)で言った。「一体君たちは同じ手術で何十年も喰っていただけでも思っていたのか」と。

今回のDES問題は、これまで右肩あがりの状況しか知らない心臓外科医が初めて遭遇する試練であり、この機会に手術から他科との協力、医療制度、教育、研究まで見直すことが肝要である。個人的にはDESであれ何であれ患者

さんに良いものは大歓迎で、CABG患者が半分に減るなら施設数も半分にすればよいとも考えられる。それはPCIの発展によってもたらされたCABGバブルが崩壊し、本来の姿に立ち返って心臓血管外科のあるべき姿を再検討するというよい機会になるかもしれない。筆者はまだ学生であったので先人からお聞きしたことだが、まだCABGが日本では未熟であった1970年代、全体の症例数は少ないが、みな夢と情熱をもって難問を一つひとつ解決し、今日の心臓外科隆盛へのステップとして精進してきたことを思えば、われわれはもう一度70年代スピリットに立ち返って努力すればよいとも思うのである。

文 献

- 1) King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ: A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; **331**: 1044-1050
- 2) Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996; **335**: 217-225
- 3) Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA for the Arterial Revascularization Therapies Study Group: Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1117-1124
- 4) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; **103**: 192-195
- 5) Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van Langenhove G, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; **104**: 2007-2011
- 6) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, for the RAVEL Study Group: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1773-1780
- 7) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, for the SIRIUS Investigators: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1315-1323
- 8) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME, the TAXUS-IV Investigators: A

- polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; **350**: 221–231
- 9) Mallidi HR, Pelletier MP, Lamb J, Desai N, Sever J, Christakis GT, Cohen G, Goldman BS, Fremes SE: Late outcomes in patients with uncorrected mild to moderate mitral regurgitation at the time of isolated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **127**: 636–644
 - 10) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; **339**: 659–666
 - 11) Cox JL, Schuessler RB, D’Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP: The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; **101**: 569–583
 - 12) Sakakibara Y, Tambara K, Lu F, Nishina T, Sakaguchi G, Nagaya N, Nishimura K, Li RK, Weisel RD, Komeda M: Combined procedure of surgical repair and cell transplantation for left ventricular aneurysm: an experimental study. *Circulation* 2002; **106** (Suppl 1): I193–I197
 - 13) Ueyama K, Bing G, Tabata Y, Ozeki M, Doi K, Nishimura K, Suma H, Komeda M: Development of biologic coronary artery bypass grafting in a rabbit model: revival of a classic concept with modern biotechnology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **127**: 1608–1615