

低心機能症例に対する PCI 戦略

川村 淳, 宮崎 俊一

Kawamura A, Miyazaki S: Indication of percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with left ventricular dysfunction. J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 149-152

I. はじめに

冠動脈疾患の血行再建術の適応については日本循環器学会の冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン(冠動脈バイパス術の適応を含む)¹⁾や ACC/AHA からのガイドライン²⁾があるが, 低心機能症例については十分に述べられていない。2004 年わが国においても薬剤溶出性ステント (drug eluting stent; DES) が導入され, DES の再狭窄の抑制効果により冠動脈インターベンション (PCI) 治療の成績向上が期待されている。冠動脈バイパス術も長期開存に優れた動脈グラフトが多用されるようになり, より侵襲の少ない人工心肺非使用の冠動脈バイパス術 (off-pump CABG; OPCAB) が増え, 良好な成績が報告されている³⁾。このような状況で, 低心機能症例に対する PCI の適応を決定する場合, いくつか注意すべき点がある。

一方, 低心機能症例に対しては慢性心不全例に関する治療指針として, 2005 年 ACC/AHA の慢性心不全の評価と治療に関するガイドライン⁴⁾, 日本循環器学会の慢性心不全治療ガイドライン⁵⁾などに述べられているが, 虚血性心疾患を基礎疾患とした慢性心不全における治療指針についてはエビデンスが少ないため詳細な記述はない。

虚血性心疾患の治療の目的は, 1) 自覚症状や心筋虚血により制限される運動耐用能を改善して生活の質 (quality of life; QOL) を向上させること, 2) 心事故を抑制して生命予後を改善すること, の 2 点である。これらの目的を達成するために冠危険因子の是正, 運動療法, 薬物療法を基礎に冠動脈疾患の重症度, 僧帽弁閉鎖不全などの合併疾患の有無などを考慮して侵襲的治療の適応を判断する必要がある。すなわち, 低心機能虚血性心疾患の治療法は, ACC/AHA の慢性心不全の評価と治療に関するガイドラインの各ステージの心不全の治療指針と, 冠動脈疾患の重症度別の治療指針をもとに考えていく必要がある。

II. 低心機能例における PCI による血行再建

1. 慢性心不全の評価と治療に関するガイドラインから
低心機能患者の予後は SOLVD 研究 (左室駆出率 35% 未満の患者で 71% が虚血性心疾患の平均 41 カ月の追跡による多施設無作為二重盲検試験) では年間死亡率は 11.5% と不良である⁶⁾。低心機能例における冠動脈バイパス術と薬物治療の比較試験のメタアナリシスでは冠動脈バイパス術群の予後は薬物治療群に比較して良好であるが, 冠動脈バイパス術群の周術期の死亡率が高く, また大規模無作為比較臨床試験がなされていないため適応決定はできないと述べられている⁷⁾。低心機能例における PCI については左室駆出率 40% 未満の症例で院内死亡率 3%, 1 年後死亡率 11% との報告がある⁸⁾。PCI の適応についても大規模無作為比較臨床試験の結果がないため論及できないが, 低心機能であること自体が予後不良であるため, そこに薬物治療に抵抗性の心筋虚血が存在するとさらに予後不良となることが予想される。したがって, 冠動脈バイパス術や, より侵襲の少ない PCI を用いた血行再建を積極的に考える必要がある。ACC/AHA の慢性心不全の評価と治療に関するガイドラインでは, 慢性心不全をステージ A からステージ D の 4 つのステージでとらえ, それぞれの重症度 (進展ステージ) ごとに治療指針が示されているが, 低心機能例における PCI による血行再建の適応は無症候性心筋虚血が原因の低心機能例も含まれるため, ガイドライン上心不全症状のないステージ B の段階での治療となる。

2. 冠動脈疾患の重症度別の治療指針から

日本循環器学会の冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン (冠動脈バイパス術の適応を含む)¹⁾ や ACC/AHA からのガイドライン²⁾ によると, 冠動脈疾患においては予後規定因子として罹患冠動脈病変枝数が重要である。

冠動脈 1 枝病変については, 1) 右冠動脈あるいは左回旋枝の 1 枝病変例に対しては薬物治療下でも心筋虚血が出現する場合に PCI を行う, 2) 左前下行枝の 1 枝病変に対しては近位部病変の場合はまず PCI を選択するが, PCI 困難な症例では β 遮断薬を含む抗狭心症薬で強力な薬物治療を

国立循環器病センター心臓内科 (〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

行っても心筋虚血がコントロールできなければ冠動脈バイパス術を選択する、というのが基本的な指針である。ここで重要なことは心筋虚血の有無が生命予後を規定しているのであって、狭心症状の有無と予後は関係しないということである⁹⁾。症状をとるとのことだけでは不十分で、あくまでも心筋虚血をなくすことを治療の目的と考えるべきである。一方、生命予後は多数の因子により規定されており、左心機能は重要な生命予後規定因子で、低心機能症例の予後は不良である。また、低心機能虚血性心疾患に対しては血行再建を行うことにより生命予後を改善することができる¹⁰⁾。このことから生命予後不良である低心機能の虚血性心疾患例においては1枝病変でも生命予後改善のためできるだけ血行再建すべきであるが、1枝疾患の場合、冠動脈バイパス術の周術期の死亡率とPCIのリスクを考慮すると、血行再建の方法としては冠動脈バイパス術よりもPCIによるほうが望ましいと考えられる。

多枝病変の場合、心筋虚血にさらされる領域が大きくなるため生命予後に対する危険性も大きくなる。このため血行再建することで生命予後はより顕著に改善される。ガイドラインを参考にすると左前下行枝を含まない2枝病変(右冠動脈と左回旋枝の2枝病変)例では、まず薬物治療を行って心筋虚血がコントロールできなければPCIを行うことになるが、低心機能症例では1枝病変の場合と同様の理由で最初からPCIを選択すべきである。左前下行枝を含む2枝病変の場合もPCIを第一選択とするが、PCI困難あるいは不成功例では冠動脈バイパス術を考慮する。3枝病変例では冠動脈バイパス術をまず適応とするが、併存疾患等の何らかの要因によって手術が困難と判断される場合はPCIを選択する。

これまでのところ多枝冠動脈病変例に対する血行再建方法として、PCIと冠動脈バイパス術のどちらが有用かを検討した大規模無作為割付比較臨床試験の結果^{11,12)}から、PCIと冠動脈バイパス術ともに死亡、非致死的心筋梗塞、脳血管障害などの発生には差がなく、同等の生命予後改善効果があると考えられる。BARI研究¹¹⁾やARTS研究¹²⁾では、PCI群においては再狭窄の発生のために再度の冠血管再建術が必要となるため、冠動脈バイパス術のほうがQOLの改善という見地からは有効との結果であった。しかしながら、ARTS研究で冠動脈バイパス術に割り付けられた症例群を対照として、同じ患者選択基準を用いて登録された症例群にDESを用いたARTS II試験によると、DESを用いたPCI群は再度の冠血管再建術を含む心事故回避率において冠動脈バイパス術群と同等かまたは良好な結果であった¹³⁾。この結果はDESの再狭窄抑制効果によるものと考えられる。したがって、今後の治療選択として多枝病変に対してDESを用いたPCIが第一選択となる症例も増えると予想される。しかし、大規模無作為比較臨床試験では慢性完全閉塞病変や入口部病変、分岐部病変、高度石灰化病変、小血管病変などPCIの困難な病変は除外さ

れており、これら症例に対するDESの成績を今後検討してからPCIの適応を慎重に考えていく必要がある。また、個々の病変が十分にPCIによる血行再建可能な病変であっても血行再建に要するコストの問題、障害冠動脈支配領域の大きさ、併存疾患の有無、QOL改善における有用性など、PCIと冠動脈バイパス術とのrisk/benefitを比較して総合的な判断のうえ適応を決定することが重要である。

左主幹部病変については現時点では原則として冠動脈バイパス術の適応である。DESを用いた非保護左主幹部病変に対するPCIと冠動脈バイパス術とを比較した後ろ向き観察研究では、高リスク患者においてDESを用いたPCIは短期的および長期的予後は冠動脈バイパス術と同等であるとの報告がある¹⁴⁾。すなわち、術後30日での死亡、非致死的心筋梗塞、脳血管障害、再血行再建術の発生率はDESを用いたPCIで2%、冠動脈バイパス術で17%、1年後ではDESを用いたPCIが17%で冠動脈バイパス術が25%であった¹⁴⁾。左主幹部遠位部の分岐部病変に対するDESを用いたPCIの後ろ向き観察研究では、死亡、非致死的心筋梗塞、脳血管障害、再血行再建術、ステント血栓症の発生率は術後9カ月で44%と報告されている¹⁵⁾。一方で、左室駆出率30%未満の低心機能症例での冠動脈バイパス術の成績は1年、3年、5年生存率がそれぞれ96%、91%、86%と、これも後ろ向き観察研究であるが良好な結果が報告されている¹⁶⁾。左主幹部病変に対する血行再建方法としてのDESを用いたPCIあるいは冠動脈バイパス術の有用性を検討した大規模無作為割付比較臨床試験の結果がない現状では、少なくとも冠動脈バイパス術の適応に関して低リスクで問題のない左主幹部遠位部の分岐部病変に対するPCIは慎重でなければならない。

III. DESを用いたPCI戦略

PCIは冠動脈バイパス術に比べて患者への侵襲が低いため低心機能症例に対しては短期的には冠動脈バイパス術よりよい適応と考えられる。一方、長期予後を考えると従来型のステントを使用した場合に生じる20~30%の再狭窄がとくに低心機能患者では致命的な結果となることも予測され問題となる。したがって、再狭窄を10%以下に抑えられるDESを使ったPCIを可能な限り選択することになる。しかしながら、大規模無作為比較臨床試験では除外された左主幹部病変、入口部病変、分岐部病変、慢性完全閉塞病変、高度石灰化病変、狭窄長の長いびまん性病変などPCI困難病変に対するDESの成績はいまだ十分ではない。

分岐部病変の再狭窄を減らすために大きな側枝、大きな対角枝や右冠動脈後下行枝分岐部などの分岐部病変に対しては分岐部をDESでカバーして側枝にもDESを植え込み、入口部から側枝のステントをつぶすように主枝の動脈にDESを留置するcrush stentingという手技がとられて

いる¹⁷⁾。

また、わが国においてはクロピドグレルが冠動脈疾患に対して認可されていないため、DESを使用したPCI後の急性、亜急性ステント血栓症および遅発性ステント血栓症予防に対してはチクロピジンが用いられているが、副作用の発生率が高く長期服用が難しい症例も少なくない。このことはDESを用いたPCIの戦略を考えるうえで重要なことである。

急性、亜急性ステント血栓症および遅発性ステント血栓症の発症が1%未満であることを考慮すると、小血管で狭窄長の長いびまん性病変など従来型のステントでは再狭窄が高率に発生することが予測されるような病変ではDESを挿入し、チクロピジンの副作用が重篤になるまえに代替薬に切り替える方法もある。しかし、このような方法をとる場合、代替薬投与下での十分なエビデンスがないことを認識しておかなければならない。急性、亜急性ステント血栓症および遅発性ステント血栓症が出現したときのリスク等も含め個々の症例に関するrisk/benefitを十分検討したうえで、事前に患者に説明しておくことが重要である。もっとも、わが国でも近い将来クロピドグレルが冠動脈疾患に対しても使用できるようになるであろうから、チクロピジンの副作用に関する問題は解決すると思われる。

IV. 左室瘤、僧帽弁閉鎖不全を伴った 低心機能虚血性心疾患例

虚血性心筋症や左室瘤、重症僧帽弁閉鎖不全を伴った低心機能虚血性心疾患例に対しては、手術適応があれば冠血管再建はPCIではなく冠動脈バイパス術を考える。RESTORE研究では心筋梗塞後の心不全例(平均左室駆出率30%、左室収縮末期容積80 ml/m²)に左室縮小形成術を施行し、その95%に冠動脈バイパス術を、22%に僧帽弁修復術を同時に行っている。この結果、30日死亡は5%で、5年生存率は69%であったと報告している¹⁸⁾。

V. 骨髄細胞移植による患者の治療

低心機能虚血性心疾患例に対しては先に述べたように基本的な冠危険因子のコントロール、運動療法、薬物治療を行ったうえでPCIや冠動脈バイパス術といった侵襲的な治療が行われている。しかしながらこのような治療を最大限行っても効果が十分でない症例や、病変部の血管が細いなど冠動脈バイパス術やPCIが不可能な症例も少なからず認められる。このような症例に対して自己骨髄細胞を心筋内に注入し、血管再生を促進し、心筋虚血を治療するという方法が試みられている。自己骨髄細胞を心筋内に注入する方法としては冠動脈バイパス術時に併用してバイパス不可能な心筋虚血発生部位に注入する方法、特殊なカテーテルシステム(NOGA-MyoStar system; Cordis Corp., Miami Lakes, Florida)を用いて心筋内膜側より注入する方法、冠動脈内に注入する方法がある。虚血性心筋症に対して骨髄

細胞単核球あるいは末梢血の前駆細胞を冠動脈内に注入したTOPCARE-AMI研究¹⁹⁾の結果では、治療3カ月後の左室駆出率はコントロール群と末梢血前駆細胞群では変化が認められなかったが、骨髄単核球細胞を注入した群では3%改善したと報告されている。これまでの報告では骨髄細胞移植により臨床症状の改善、心機能の改善が一部の患者に認められているが、観察期間が1年程度で長期成績に関しては不明なため、低心機能虚血性心疾患の新しい有効な治療法となることが期待されているが、いまだ確立された治療法ではない。今後は大規模無作為試験による長期観察結果が待たれる。

VI. 低心機能症例におけるPCIの適応決定までの流れ

呼吸困難など低心機能が疑われる症例では自覚症状に関する問診を行う際、低心機能の原因が冠動脈疾患か否かのおおよその見当をつける。心筋梗塞の既往を疑わせるような30分以上持続する胸痛はなかったか、糖尿病等の冠危険因子の指摘はあるのかどうか、冠動脈造影検査などの過去の検査結果はあるのか、過去の治療に対する反応はどうかであったかなどの病歴を詳細に聴取する。つづいて、心電図、胸部レントゲン写真、血液生化学検査、心エコー検査、負荷心電図、負荷心筋シンチ検査などを行って低心機能による心不全の原因と重症度、運動耐用量、心筋虚血の有無について評価する。最終的には冠動脈造影、左室造影を含む心臓カテーテル検査を施行して冠動脈疾患の重症度の診断確定と心不全の重症度の評価をする。以上のような情報をもとにPCIの適応を判断していくことになる。

VII. おわりに

低心機能虚血性心疾患の治療選択に関するエビデンスの確立はいまだ不十分であり、DESの使用によっても新規病変の出現には影響しないため、低心機能例におけるPCI戦略は、今後、長期予後を含めさらに検討を要すると思われる。

文 献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1998-1999年度合同研究班報告):冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン(冠動脈バイパス術の適応を含む)~待機的インターベンション~. Jpn Circ J 2000; **64** (Suppl IV): 1009-1022
- 2) Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina): ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Com-

- mittee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 159–168
- 3) Wijeysondera DN, Beattie WS, Djaiani G, Rao V, Borger MA, Karkouti K, Cusimano RJ: Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 872–882
 - 4) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; **112**: e154–e235
 - 5) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1998–1999年度合同研究班報告): 慢性心不全治療ガイドライン. *Jpn Circ J* 2000; **64**(Suppl IV): 1023–1079
 - 6) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; **325**: 293–302
 - 7) Baker DW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA: Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; **272**: 1528–1534
 - 8) Keelan PC, Johnston JM, Koru-Sengul T, Detre KM, Williams DO, Slater J, Block PC, Holmes DR Jr; Dynamic Registry Investigators: Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with left ventricular ejection fractions $\leq 40\%$, 41% to 49%, and $\geq 50\%$ having percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 1168–1172
 - 9) Stone PH, Chaitman BR, McMahon RP, Andrews TC, MacCallum G, Sharaf B, Frishman W, Deanfield JE, Sopko G, Pratt C, Goldberg AD, Rogers WJ, Hill J, Proschan M, Pepine CJ, Bourassa MG, Conti CR: Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study. Relationship between exercise-induced and ambulatory ischemia in patients with stable coronary disease. *Circulation* 1996; **94**: 1537–1544
 - 10) Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE: Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1151–1158
 - 11) 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
 - 12) 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; 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
 - 13) Serruys PW: Arterial revascularization therapies study part II of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**(3 Suppl A): 7A
 - 14) Lee MS, Kapoor N, Jamal F, Czer L, Aragon J, Forrester J, Kar S, Dohad S, Kass R, Eigler N, Trento A, Shah PK, Makkar RR: Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 864–870
 - 15) Price MJ, Cristea E, Sawhney N, Kao JA, Moses JW, Leon MB, Costa RA, Lansky AJ, Teirstein PS: Serial angiographic follow-up of sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 871–877
 - 16) Antunes PE, de Oliveira JM, Antunes MJ: Coronary surgery with non-cardioplegic methods in patients with advanced left ventricular dysfunction: immediate and long term results. *Heart* 2003; **89**: 427–431
 - 17) Ge L, Airolidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, Montorfano M, Chieffo A, Carlino M, Corvaja N, Colombo A: Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 613–620
 - 18) Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di Donato M, Menicanti L, Almeida de Oliveira S, Beyersdorf F, Kron IL, Suma H, Kouchoukos NT, Moore W, McCarthy PM, Oz MC, Fontan F, Scott ML, Accola KA; RESTORE group: Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1439–1445
 - 19) Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, Abolmaali ND, Vogl TJ, Hofmann WK, Martin H, Dimmeler S, Zeiher AM: Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1690–1699