

瀰漫性冠動脈病変の画像診断と治療

田辺 健吾

Tanabe K: **Imaging and treatment for diffuse coronary artery disease.** J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 157-162

病変長の長い、瀰漫性冠動脈病変は、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)が開始された当初から様々な問題点を含んでいるカテゴリーの一つである。この瀰漫性冠動脈病変は糖尿病患者や多枝病変患者に多く認められており様々な因子が内包されていることも問題を複雑にしているが、本稿では、この瀰漫性病変に対するPCIの歴史をふまえた上で、更なる成績向上を目指すための画像診断の活かし方などについて述べていきたい。

I. 瀰漫性病変に対するPCIの歴史

バルーンしかデバイスのなかったPCIの初期より病変長は初期成功率の低下と合併症の予測因子のひとつであり、たとえば、瀰漫性病変はPOBA(plain old balloon angioplasty)後の急性冠閉塞の危険因子であった。このことは病変形態によるACC/AHA分類においてタイプA, B1, B2, Cと層別化する際に病変長が重要な規定因子と位置付けられていることにも反映されている。すなわち、病変長が20 mm以上であれば、一番複雑だとされるタイプCとなるのである。しかしガイディングカテーテル・ガイドワイヤーの進化、ステントの登場などにより初期成功率の向上した現在、このACC/AHAのタイプ分類がPCIの初期成功を予測するもので病変長が重要であると説明されてもピンとこない若い医師は多いと思う。実際、実臨床でのレジストリーやランダム化試験でも、除外基準を設けない所謂all comer試験の場合、複雑病変とされるタイプB2/Cの占める割合が75%程度を占めている一方で初期成功率は98%前後と非常に高い。勿論、瀰漫性病変に対するPCIは、そうでない病変に比べて複雑であるし技量を要するものの、初期成功に大きく寄与する因子ではなくなったといえよう。では、慢性期の成績はどうであろうか？

ステントの登場によって急性期のバルーンによる合併症が低減されただけでなく、STRESS/BENESTENT試験において慢性期の再狭窄率もバルーンより軽減されることが判明すると^{1, 2)}1990年代後半はステント時代に突入した。しかしながら、ステントも完全ではなく、新生内

膜の増殖によって生ずる“ステント内再狭窄”が新たな問題点として判明した。このステント内再狭窄の予測因子については臨床的背景や血管造影所見など多方面から分析され、解剖学的には、血管径が小さいこと、病変長が長い瀰漫性病変が再狭窄の予測因子と規定されるようになった。このため、“Bigger is better”といわれ、なるべくステント植込後の内腔を大きくとるように心掛けることが再狭窄の低減に寄与するとされた。このころから従来の冠動脈造影(CAG)だけではなく血管内超音波(IVUS)も臨床研究に用いられるようになってきた。実際、いくつかの臨床試験の結果を合わせて、ステント長とIVUSで測定される最小血管面積(minimal lumen area)から再狭窄率を予測できるようなチャートも作られている³⁾(図1)。このように病変長が長いこと、すなわち留置するステントの長さが長くなることで、再狭窄率をあげてしまうことが分かってきたわけである。とすると、瀰漫性病変の場合、病変長すべてにわたってステントを留置する所謂full metal jacketよりも、spot stentingのほうが慢性期には成績がよいのではないかと、という発想が生まれるのは至極当然である。また、ひいては、瀰漫性病変の場合には、バルーンだけで手技を終えることができるのであれば、そのほうがむしろよいのではないかと、というアイデアがでてきた。こうして企画されたのがADVANCE試験である⁴⁾。瀰漫性病変に対してバルーンで拡張し、ステントを植え込まなくても急性期の合併症が生じないと予測されるような結果だった場合に、そこで更にステントを植え込む群と、バルーンだけで終える群に、ランダム化する試験であった。結果は、再狭窄率はステント群のほうが少なかったが、MACE(major adverse cardiac events)は同等であった。

このように瀰漫性病変に対する確固たる解決策がなかった時代に登場したのがdrug-eluting stent(DES)である。DESが従来のbare metal stent(BMS)よりも再狭窄を劇的に軽減することは膨大な各種臨床試験で証明されたわけだが、エビデンスが蓄積するにつれDESといえども少ないが“sizable”な再狭窄が発生することが判明した。DESを用いて治療した後に再狭窄をきたした例を検討すると^{5, 6)}、stentの間のgapに再狭窄を生じていたり、edge

三井記念病院 循環器内科(〒101-0024 東京都千代田区神田和泉町1)

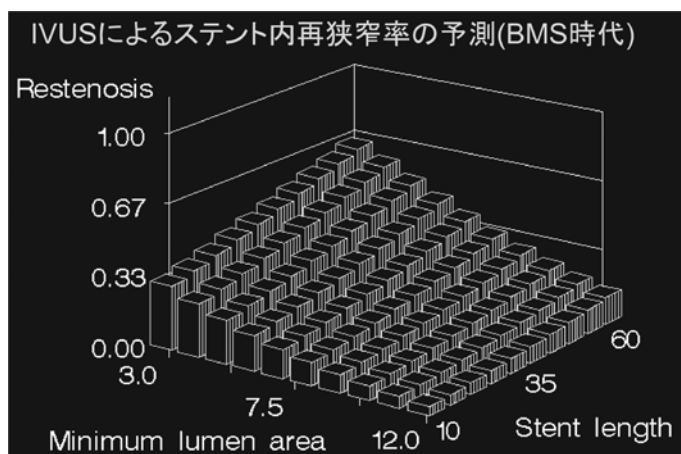


図1 BMS時代のIVUSを用いた再狭窄率の予測チャート

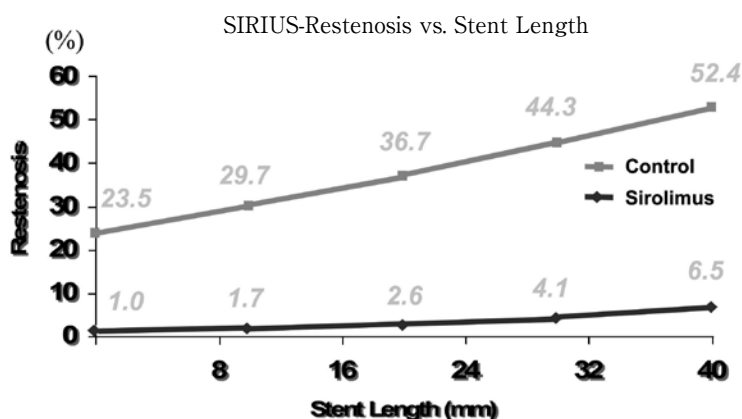


図2 SIRIUS trialでのstent長と再狭窄率の関係

に病変や解離を残したりした場合に再狭窄を生じていたことが明らかとなった。このため、spot stentingという概念は廃れ、“Longer is better”の謳い文句のもとDESが病変をフルカバーすべく植え込まれるようになった。

ではDES時代の瀰漫性病変のインパクトはどれくらいのものであろうか？ SIRIUS trial⁷⁾でのstent長と再狭窄率の関係をみると(図2)、controlのBMS群では使用されたstent長が長くなるにつれ再狭窄率が著明に増大するが、sirolimus-eluting stentでは、それほどでもない。しかし、やはりstent長が長くなると少しずつ再狭窄も増加している。すなわち、傾きがBMSほどではないとはいえ、DESでもstent長が長くなると再狭窄は少し増えるといえよう。また、RotterdamのThoraxcenterでのリアルワールドでのDESの成績をまとめたRESEARCH studyのdiffuse病変での成績⁸⁾をみても再狭窄率で11.9%と病変長が短い場合よりも成績は落ちる。これまでのBMSでのdiffuse病変に対する成績をlate lumen lossで比較すると(図3)sirolimus-eluting stentでは格段に成績はよくなっている。つまりdiffuse病変にたいするsirolimus-eluting stentの成績は

BMSと比較すると大幅に改善しているが、それでも病変長が短い場合より少し成績が落ちるといえる。では、もう一つのDES、paclitaxel-eluting stentではどうであろうか？ TAXUS II, IV, V, VIでのデータをまとめたメタアナリシスの血管径、病変長での分析をみるとsirolimus同様、どのカテゴリーでもBMSよりは成績はよくなっているが、やはり病変長が長くなると多少、成績が落ちている(図4)。この、若干ではあるが、瀰漫性病変での成績の低下を何とか他の画像診断を用いて食い止められないかというのが現状の課題となっているわけである。

II. IVUSを用いた瀰漫性病変に対する戦略

IVUSを用いる目的としては、DESの成績を更に向上させることと、合併症をへらすため、の2つに分けることができる。

1. 更なる成績の向上のために

前述したように、病変をフルカバーすべく2個以上のDESを植え込む際には十分にオーバーラップさせて間隙を作らないことが重要である。私の経験では、術者が

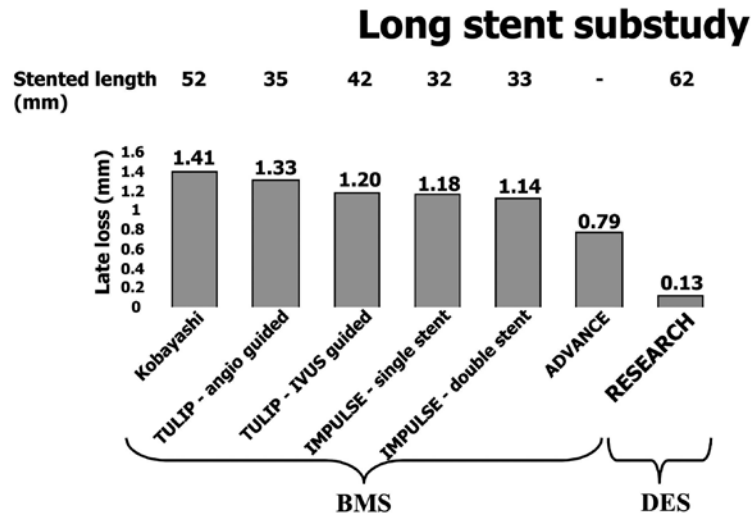


図3 diffuse 病変に対する late lumen loss (BMS と sirolimus-eluting stent の比較)

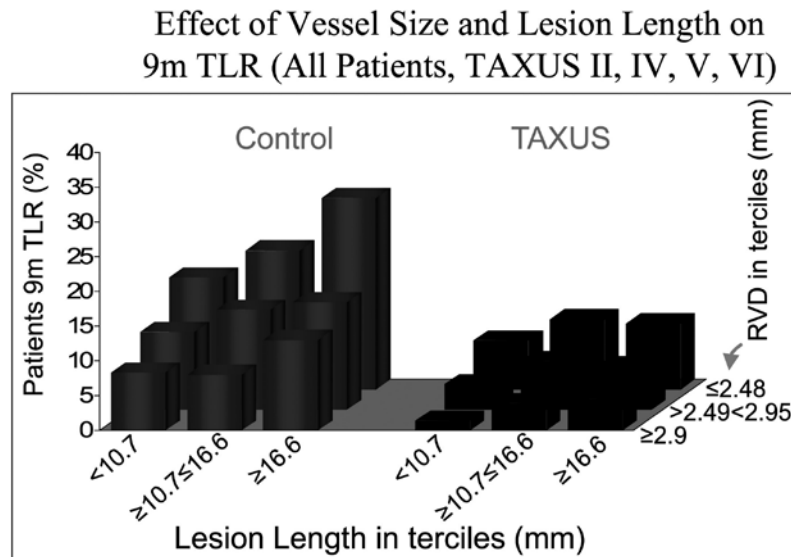


図4 TAXUS trials での病変長、血管径と再血行再建率との関係

DESを重ねて植え込んだつもりでも IVUS で確認すると僅かに間隙があることはしばしばあり、術者はステントを拡張した際、短縮することを念頭に置いて手技にあたる必要がある。また、edge に関しては、解離を残さないこと、どこをノーマルとして DES を着地させるかがポイントとなる。前者に関しては、注意深く IVUS を観察すればよいので困難ではない。問題は後者である。ステントエッジをプラークの少ない部位に着地させる、いわゆる normal to normal が原則となるが、瀰漫性病変の場合 IVUS で観察するとプラークがいたるところに認められ normal to normal を達成することは困難なことが多い。SIRIUS trial では、プラーク面積が血管断面積の 50% 以下であった場合にエッジでの再狭窄がみとめられなかった

ことを鑑みると現時点ではプラーク面積が 50% 以下のところにステントを着地させるのが望ましい。また、園田らの報告⁹⁾によると対照血管径が 2.8 mm 以上の場合には最小ステント断面積を 5.0 mm² 以上に、対照血管径が 2.8 mm 以下の場合には 4.5 mm² 以上にすべきとのデータが示されている。以上をまとめると、1) はじめに IVUS をおこないプラーク面積が 50% 以下のところを着地点にすべく、どこからどこまでを DES で覆うのかを予め考えておく。2) 次に既存使用可能な DES の長さを把握しておき、どの組み合わせで目標を達成できるのか計算しておく。3) 植え込み後、再度 IVUS を行い目標の最小ステント断面積が達成できているかを確認する。達成できていない場合には、穿孔しないように注意しながらノンコンプライアン

64列時代の弱点: Banding Artifact

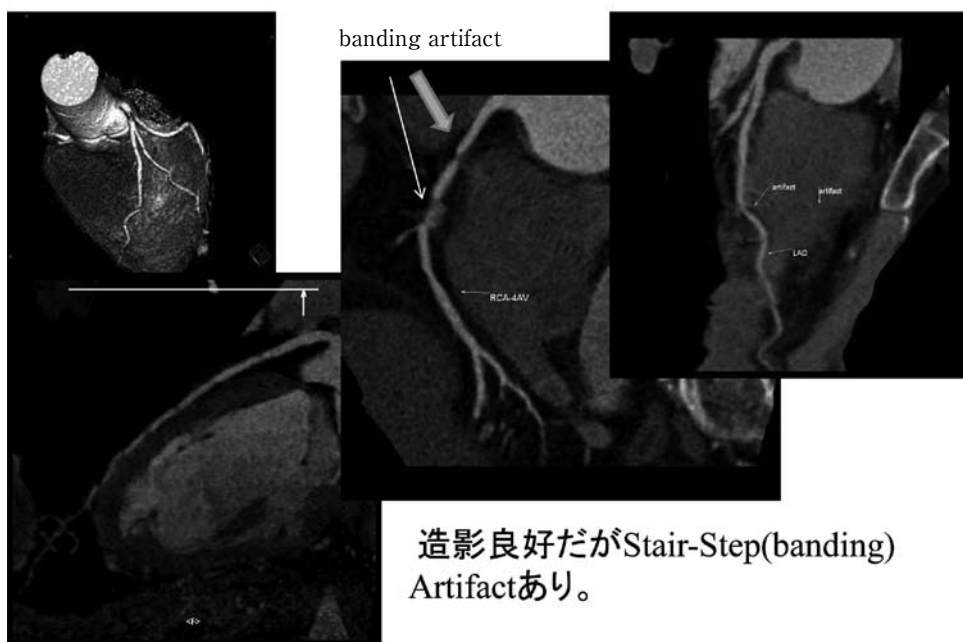


図5 64列MDCTで認められる stair-step (banding) artifact

トバルーンでステント内を拡張する。4)edgeに解離がないか、ステント間にギャップがないか、を確認する、ということになる。

2. 合併症を避けるために

Sirolimus-eluting stent 留置後にステント血栓症をきたした症例をIVUSを用いて検討した藤井らの報告¹⁰⁾によると、ステント血栓症の予測因子のひとつとしてedgeでの狭窄の残存が挙げられている。具体的にはreference minimum lumen CSA (cross sectional area)が4 mm²以下で、かつプラーク面積が70%以上の場合と定義されている。前述のように再狭窄をへらすためには前述のようにエッジのプラーク面積が50%以上の場所に着地させるべきであるが、たとえ、それが達成できなかったとしても、血栓症をさけるためには70%以上の部位に着地させるべきではないといえる。

III. 瀰漫性病変に対する画像診断と将来

画像診断の基本はCAGであることは言うまでもなく、瀰漫性病変かと思われた場合でも硝酸薬をしっかり冠注し攣縮の要素を排除しておくことは重要となる。また他枝に重ならず、病変が短縮しない角度を選択して病変の全長をしっかり観察することが重要となる。明らかな高度狭窄のない瀰漫性病変が虚血に関与しているかどうかについての判断はCAGだけでは限界があるので、予めシンチグラムで虚血の有無を判定しておくかFFRなどによる生理学的評価を行ったうえで治療適応を吟味すること

が重要となる。更に前述したようにPCIの際にはIVUSによって得られる情報を駆使してDESを植え込むことが重要となる。

また、最近だとMDCTにて冠動脈病変の存在を指摘されてからCAG/PCIとなるケースが増えてきている。64列まで進化してきて日常臨床でも役に立つくらいの診断能が得られるようになってきたが、図5に示したような段差[stair-step (banding) artifact]を生じてしまうことが弱点であった。これはヘリカルスキャンのため心基部と心尖部の時相が異なることに起因するものである。このようなartifactを生ずると病変長の長い瀰漫性病変の評価に難渋することがしばしば認められた。最近開発された320列MDCTの場合には、同じ時相である1心拍だけの撮影で心臓全体をカバーできるので、このようなartifactを生じないので評価しやすい。当院では2009年の1月から320列MDCTを導入しているが瀰漫性病変においても64列時代よりも評価しやすくなった印象をもっている。図6に実際に左前下行枝の瀰漫性病変の320列MDCTによる像を示す。Banding artifactを生じていないことがお分かり頂けると思う。本症例のCAGを図7に掲げた。ここまで瀰漫性病変に対するPCIの歴史・治療の進歩を述べてきたが、本症例のような真の瀰漫性病変の場合、長期の再血行再建率の点において現時点では依然としてPCIよりもCABGのほうが成績がよいであろう。一方で、このような瀰漫性病変の場合、患者が高齢であったり、糖尿病のコントロールが悪かったり、腎機能障害があったり

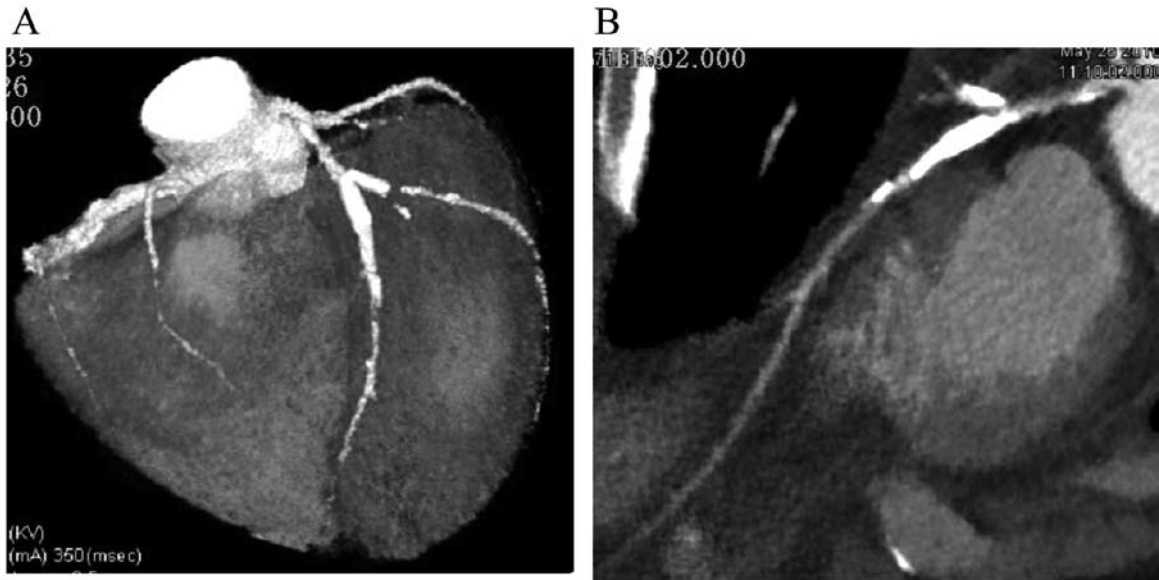


図6 320列MDCTによる左前下行枝の瀰漫性病変の描出 (A)VR像, (B)MPR像



図7 図6の症例のCAG

と様々な要素を併せ持つ症例が多く周術期の合併症の頻度が高いことが予想されることに加え、吻合などの技術的側面においても難易度が高いと予想され、実際の臨床の場では判断に悩むことも多い。CABGにおいては endo-atherectomy も行う手術が瀰漫性病変において施行されるようになっており進歩してきている。一方、PCIの方では生体吸収性の薬物溶出性ステントが開発され、まだ少数例のデータではあるが長期的にはプラークの若干の退縮も伴う点が見込まれている¹¹⁾。このような生体吸収性ステントの場合には、将来のCABGのオプションも残しつつ、プラークの退縮も期待でき、かつ、メタルのアーチファ

クトによるMDCTでの評価の困難さもなくなる、など現状の瀰漫性病変の問題を軽減するデバイスとなるかもしれない。

文 献

- 1) 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, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Randal 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. *N Engl J Med* 1994; **331**: 496–501
- 2) 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. *N Engl J Med* 1994; **331**: 489–495
 - 3) de Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW: Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999; **100**: 1777–1783
 - 4) Serruys PW, Foley DP, Suttrop MJ, Rensing BJ, Suryapranata H, Materne P, van den Bos A, Benit E, Anzuini A, Rutsch W, Legrand V, Dawkins K, Cobaugh M, Bressers M, Backx B, Wijns W, Colombo A: A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 393–399
 - 5) Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, Hoye A, Degertekin M, Daemen J, McFadden E, Hofma S, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW: Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 2003; **108**: 257–260
 - 6) Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, Van Der Giessen WJ, Staberock M, De Feyter P, Muller R, Regar E, Degertekin M, Ligthart JM, Disco C, Backx B, Russell ME: TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; **107**: 559–564
 - 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: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1315–1323
 - 8) Degertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA, Saia F, Hoye A, Daemen J, Tanabe K, Lee CH, Hofma SJ, Sianos G, McFadden E, Van Der Giessen W, Smits PC, De Feyter PJ, Van Domburg RT, Serruys PW: Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 826–829
 - 9) 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
 - 10) Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Kreps EM, Collins M, Stone GW, Moses JW, Leon MB: Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 995–998
 - 11) Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D: A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009; **373**: 897–910