

びまん性冠動脈病変の画像診断と治療： 冠動脈インターベンション

大塚 文之, 木村 一雄

Otsuka F, Kimura K: Percutaneous coronary intervention for diffuse coronary artery disease. J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 173-178

I. はじめに

びまん性冠動脈病変は、ACC/AHAの病変形態分類では狭窄長が20 mmを超える病変と定義される。びまん性病変に対する経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)の大きな問題点の一つは高い再狭窄率にあるが、薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent; DES)の登場によりその治療成績は大きく改善しつつある。しかし、DES時代においてもびまん性病変へのPCIには様々な問題が残されていることも事実である。本稿では、びまん性冠動脈病変に対するPCIに関して、ベアメタルステント(bare metal stent; BMS)時代からの治療成績の変遷や今後の課題等を含めて概説する。

II. びまん性冠動脈病変の治療成績

びまん性冠動脈病変に対するPCI後の再狭窄が高率となる原因の一つとして、PCI後の血管内径が十分に確保されにくい点が挙げられる。びまん性病変が小血管に見られることが多いばかりでなく、長い病変長であるがゆえに血管径の減衰(vessel tapering)という問題が生じることも多く、しばしば小血管へのインターベンションを余儀なくされるということが背景にあるものと考えられる。また、びまん性病変ではステントによる病変の被覆が不十分になりがちであることや、患者像に糖尿病などのハイリスク症例が多く含まれることなども、治療成績に影響を与える要因となっている可能性がある。

1. ベアメタルステント(bare metal stent; BMS)時代の治療成績

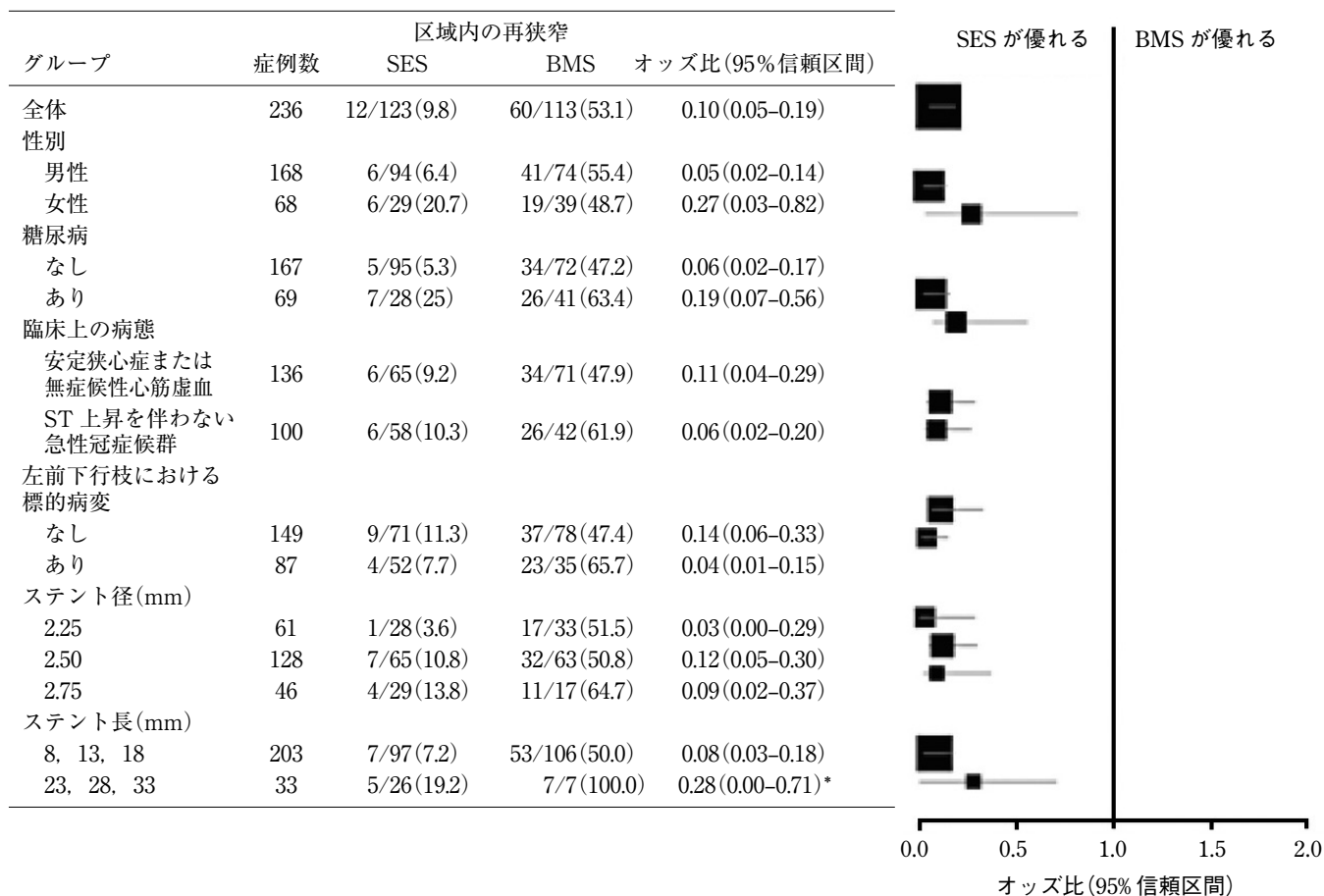
びまん性冠動脈病変に対するバルーン形成術とBMS留置術との比較に関しては、ISAR-SMART studyのサブ解析でその報告が成されている¹⁾。血管径2.2~2.8 mmという小血管に病変を有する冠動脈疾患患者404例を、バ

ルーン形成術群(200例)とステント留置術群(204例)に分けて治療成績を比較検討したISAR-SMART study²⁾では、2群間で再狭窄率や心血管イベント発症率に差は見られなかったものの、対象症例の中で15 mm以上の長い病変長を有する症例(98例)を対象としたサブ解析では、バルーン形成術群(44例)に比しステント留置術群(54例)で有意に低い再狭窄率が示された(60.6% vs 35.6%, $p=0.028$)。

血管径と再狭窄率および予後との関連については、Eleziらの報告がある³⁾。2602例のステント留置症例を血管径<2.8 mm, 2.8~3.2 mm, 3.2 mm<の3群に分けて臨床経過を比較したこの報告では、3群間にlate lumen lossの差を認めなかった一方で、小血管群では有意に再狭窄率が高く(38.6% vs 28.4% vs 20.4%, $p<0.001$)、またイベント回避率は低い(69.5% vs 77.5% vs 81.0%, $p<0.001$)という差が認められた。さらに血管径<2.8 mmの患者群の中で、糖尿病およびcomplex lesion(複雑病変)を有する例は、それらを有しない例に比しステント留置後の再狭窄率は明らかに高率であった(53.5% vs 29.6%)。これらのことから、小血管径の症例はBMS留置後の再狭窄率・イベント発生率が高率であり、その背景に糖尿病の関与がある可能性が示唆される。

さらに血管径3 mm未満の冠動脈疾患症例を対象としたBriguoriらの報告⁴⁾によると、血管径2.76~2.99 mmのサブグループにおいて、ステントストラットの薄い群(<0.10 mm)は厚い群(≥ 0.10 mm)に比し有意に再狭窄率は低いことが明らかにされた(23.5% vs 37.0%, $p=0.006$)。ロジスティック回帰分析においても、ステント長(オッズ比1.03, 95% CI: 1.01~1.04, $p=0.001$)、糖尿病(オッズ比2.10, 95% CI: 1.21~3.68, $p=0.007$)とともに、ストラットの厚さは再狭窄の独立した規定因子であり(オッズ比1.68, 95% CI: 1.23~2.29, $p=0.001$)、小血管におけるBMS留置に際してステントストラットの厚みが再狭窄率に影響を与える可能性があるものと考えられる。

図1 小血管症例へのPCIにおけるSESとBMSの再狭窄率の比較(SES-SMART trial)(文献6)



2. 薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent; DES)時代の治療成績

最初のDESとして使用されたSirolimus-eluting stent(SES)とBMSとのステント留置後の再狭窄率の比較は、SIRIUS trialによって報告された⁵⁾。小径・長区域病変(平均血管径2.80 mm, 平均病変長14.4 mm)を有する1058例を対象としたこの無作為比較試験において、SES群(533例)はBMS群(525例)に比べ顕著に低い再狭窄率(8.9% vs 36.3%, p<0.001)および標的血管不全率(8.6% vs 21.0%, p<0.001)を示した。

またSES-SMART trial⁶⁾では、平均血管径2.2 mmという小血管症例257症例を対象に、SESとBMSのランダム割付による治療成績の比較が行われた。やはりSES群(129例)はBMS群(128例)に比べ再狭窄率が低率であったが(9.8% vs 53.1%, p<0.001)、SIRIUS trialの再狭窄率と比較してみると、BMS群での上昇が顕著である一方でSES群ではあまり変化が見られないことがわかる。そしてSESの再狭窄抑制効果は、性別・糖尿病の有無・ステント径・ステント長などの因子とは独立したものであることが示された(図1)。小血管病変における、患者背景に依存しないDESの有用性を支持する所見といえるだろう。

Tsagalouらは、病変長60 mm以上の左前下行枝びま

ん性病変に対するDESのoverlap stentingの成績を報告している⁷⁾。対象症例66例中、SES留置を受けた39例の平均病変長は84 mm, paclitaxel-eluting stent(PES)留置を受けた27例の平均病変長は74 mm, 留置されたステント数は患者一人あたり平均2.8個で平均ステント長は80 mmであった。6カ月後のフォローアップ冠動脈造影が施行された52例における再狭窄率は19.6%(表1)、全体における標的血管の再血行再建率は15.2%と、BMS時代の成績に比較すれば治療成績の改善は明らかであるが、限局性病変に対するDES留置の成績と比較するとびまん性病変の成績はやはりやや劣ることがわかる。

2個以上のDESを用いたoverlap stentingの治療成績に関しては、KereiakesらがSES留置の5つの臨床試験解析結果を報告している⁸⁾。575例のoverlap stenting症例における再狭窄率は、BMS群(238例)の50.6%に比してSES群(337例)では6.2%と顕著に低く(p<0.0001)、標的病変の再血行再建率に関してもBMS群の28.2%と比較してSES群では4.7%と有意に低率であった(p<0.0001)。Overlap stentingを受けたSES留置例は、single stentingのSES留置例に比べ再狭窄率は高率であったが(6.2% vs 1.7%, p=0.0016)、標的病変の再血行再建率には有意差は見られなかった(4.7% vs 3.3%, p=NS)(図2)。DES留置

表1 左前下行枝びまん性病変に対する DES による overlap stenting の治療成績：
QCA (Quantitative Coronary Angiographic Analysis) の結果 (文献7)

	ベースライン	PCI 後	6 カ月後
対照血管径 (mm)	2.43±0.6	2.86±0.48	2.88±0.56
最小血管径 (mm)	0.76±0.5	2.54±0.5	2.22±0.86
% diameter stenosis	68.5±19.3	11.4±7.8	24.2±22.8
Late lumen loss (mm)			0.44±0.77
再狭窄率			19.6%

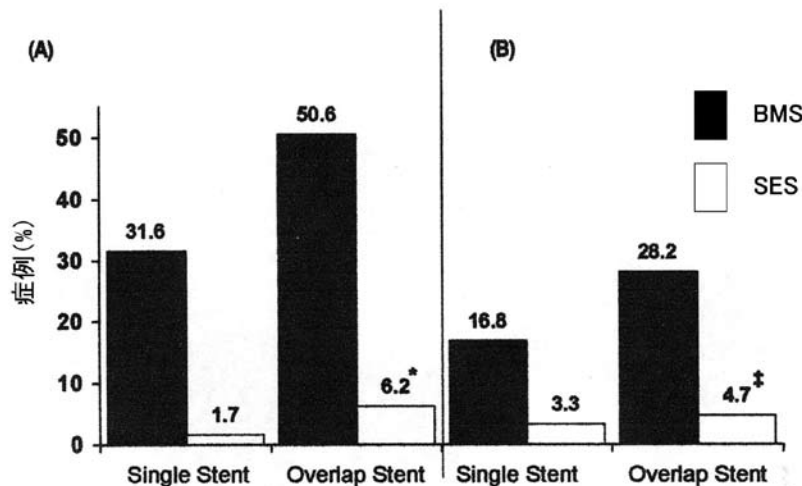


図2 SESとBMSそれぞれの overlap stenting および single stenting の再狭窄率・標的病変再血行再建率の比較 (文献8)
(A) ステンツ内再狭窄
(B) 標的病変の血行再建率

例であっても overlap stenting 例では single stenting 例と比較して再狭窄率が高くなるが、それでも BMS 留置例と比較するとその割合は明らかに低いことがわかる。

III. びまん性病変の評価

1. 冠動脈造影上の評価

「びまん性」という表現は、一般的に冠動脈造影によって評価される病変形態に対して用いられるものであるが、これは実際には冠動脈内腔の irregularity (壁不整) として認識される部位を捉えているに過ぎない点に注意する必要がある。すなわち、irregularity の存在しない smooth な部位であってもプラークが存在する可能性はあり、そのような部位を正常対照血管と捉えた場合、真の血管径を過小評価することになる。また、びまん性病変では vessel tapering が生じるため、PCI 施行に際して近位部と遠位部では選択されるべきステントの径が異なることが多い。従って、びまん性病変に対する PCI においては、冠動脈造影のみでの正確な血管径・病変長の評価は難しい場合が多い。

2. 血管内超音波 (IVUS) による評価

前述のようなことから、びまん性病変に対する PCI で

は、血管内超音波 (intravascular ultrasound; IVUS) による評価がより有用であると思われる。Auto-pullback にて IVUS を施行することで、血管径のみならず病変長の正確な評価が可能である。びまん性病変では複数のステントが必要となることが多いが、2本のステントで十分な overlap が可能であるのか、あるいは3本必要であるか、といった点も IVUS 施行時に評価することができる。不必要な overlap stenting は避けるべきであるが、DES 留置時にステント間の間隙 (gap) を形成するとその部分のみ内膜新生が生じることが知られており⁹⁾、gap 形成を避けて病変を十分に被覆するようにステントを選択する必要がある。びまん性病変では、IVUS を用いてもどこからどこまでがステントを留置すべき病変であるのか、判断に苦慮する例も多い。冠動脈リモデリングの生じている部位、プラークの量や偏在性、さらに側枝の部位などを考慮することが、ステント留置部位を決定する上で有用となる場合がある。長区域性病変では、目的としていた部位に必ずしもステントを留置できるとは限らず、当初予定していた総ステント長は変動する可能性があり、繰り返しの IVUS 施行が求められる場合もある。

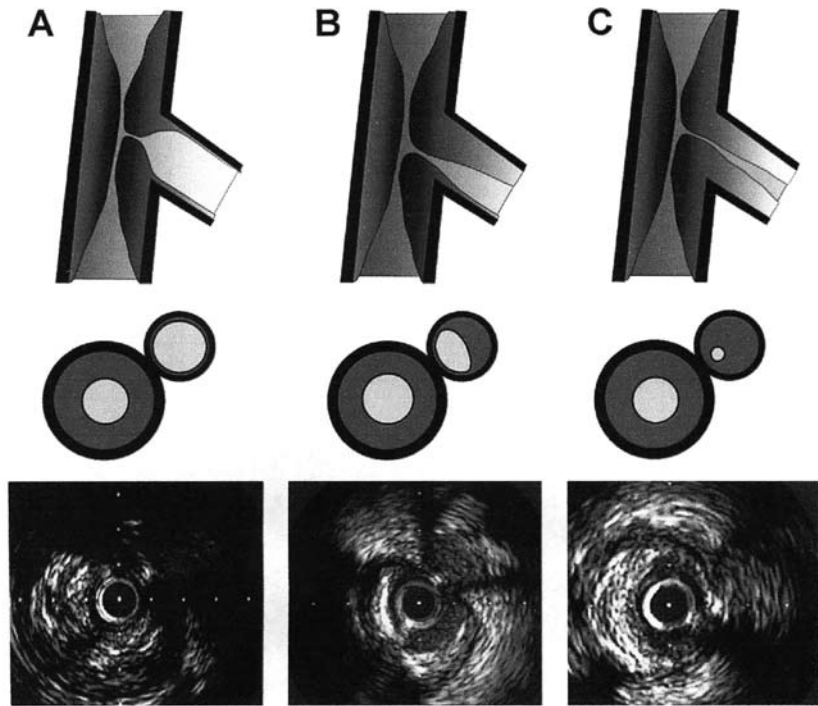


図3 本幹からのIVUS施行時に評価された側枝のプラーク分布に応じた分類(文献11)
 A: 側枝の入口部において本幹のみにプラークが存在するタイプ(Group 1), B: 側枝の近位部にプラークが存在するタイプ(Group 2P), C: 側枝にびまん性にプラークが存在するタイプ(Group 2D)

IV. びまん性病変に対するPCIの課題

びまん性病変に対するPCIは、前述の通りDESの使用により治療成績の改善が得られてきているが、再狭窄をどこまで減らすことができるのかという点やlate catch-up現象による遠隔期再狭窄の問題¹⁰⁾の他にも、残された課題はいくつかある。

1. 側枝閉塞

右冠動脈における右室枝や左前下行枝における対角枝・中隔枝など、びまん性病変に対するPCIでは、側枝閉塞の問題にしばしば直面する。先に述べたTsagalouらによる左前下行枝びまん性病変へDES留置の報告⁷⁾においても、PCI後16.6%の症例において院内での非Q波梗塞合併を呈しており、びまん性病変へのPCIに伴う側枝閉塞の問題が決して小さなものではないことを示している。

われわれは本幹からのIVUS施行時の側枝の評価が、PCIに伴う側枝閉塞予測に有用であることを報告している¹¹⁾。81例の分岐部病変を、本幹からのIVUS施行によって評価された側枝のプラーク分布に応じて分類した(図3)。すなわち、側枝の入口部において本幹のみにプラークが存在するタイプ(Group 1)、側枝の近位部にプラークが存在するタイプ(Group 2P)、側枝にびまん性にプラークが存在するタイプ(Group 2D)である。側枝にプラークが存在するGroup 2(2P+2D、計20例)は、Group

1に比しPCI後の側枝閉塞率が有意に高かった(35.0% vs 8.2%, $p=0.003$)(図4)。さらに、Group 2Pでは14例中1例(7.1%)の側枝閉塞であったのに対し、Group 2Dでは6例全例(100%)に側枝閉塞が認められた。本幹からのIVUSにおいて側枝にびまん性にプラークを認める例では、特にPCIに伴う側枝閉塞のリスクが高く、側枝の処理を考慮する必要があるといえる。

大部分のびまん性病変ではoverlap stentingが必要となるが、ステントのoverlap部位において2枚のステントストラットを経由してガイドワイヤーやバルーンを通過させることは必ずしも容易ではなく、overlap部位が側枝入口部に重ならないようにステント留置部位を調節する必要がある。やむを得ず重なる場合には、1個目のステント留置後に前もって側枝のバルーン拡張を行い、ステントストラットを開いておくことも考慮すべきである。

2. ステント破断(stent fracture)

ステント破断は、冠動脈に留置されたステントが心拍動に伴う冠動脈の進展屈曲またはねじれが原因となって破断する現象であり、ステント血栓症や再狭窄の原因となる可能性がある。Nakazawaらは、DES(SESまたはPES)留置を受けた剖検例の検討において、177病変中51病変(29%)という高頻度でステント破断が認められたことを報告している¹²⁾。その中でもgapを伴うステントの完全な破断を認めた9病変(5%)では、ステント血栓症や

再狭窄が67%の割合と高率であった。そして、SES使用例であること、ステント長が長いこと、ステント留置後に長期間経過していることがステント破断に寄与する因子であることが明らかにされた。SESのステント破断が多い理由としては、プラットホームが比較的固いことなどが考えられる。びまん性病変では総ステント長が長くなることは避けられず、従ってステント破断のリスクも高いといえよう。

3. ステント血栓症の問題と抗血栓薬長期服用の是非

DES留置後の遅発性ステント血栓症や長期間に渡る2剤の抗血小板療法継続の是非は、依然として未解決の問題であるが、複数のステントを必要とするびまん性病変においては、その重要性はより高いものであるといえるだろう。本邦のデータとしてj-Cypher Registryの結果が報告されているが、アスピリンとチエノピリジンの2剤中止がステント血栓症に関連する一方で、PCI後6カ月の段階でチエノピリジンの内服が継続されていた例では、その後のチエノピリジンのみの中止はPCI後24カ月の段階でのイベント発生(死亡または心筋梗塞)と関連性を示さなかった¹³⁾。ただしこの結果は観察研究に基づくものであり、また登録症例の平均ステント数が1.29でステント長30 mm以上の割合が15%と少ないなど、びまん性病変へのDES留置症例に直ちに当てはめられるものとはいい難く、long stentingやoverlap stentingを受けた症例においては、むしろより長期に2剤の抗血小板薬を使用することが望ましいと考える。DES留置後12カ月以上主要な臓器・脳血管有害事象や重大な出血が見られなかった2701例を対象とし、アスピリンとクロピドグレルの併用投与する群とアスピリンを単独投与する群にランダム割付して予後を比較した結果が韓国から発表されたが、2剤併用療法はアスピリン単独療法に比べて明らかな心筋梗塞・心臓死の低下は示さなかった¹⁴⁾。しかし、対象症例が比較的lowリスク症例であることやイベント発生率が低いことなどから、必ずしも強固な結果であるとはいえず、現在進行中のDAPT(Dual Antiplatelet Therapy) trialなど、更なる大規模ランダム化臨床試験の結果が待たれるところである。

V. まとめ

びまん性病変に対するPCIにおいて、高い再狭窄率を示すBMSに比しDESの良好な治療成績はほぼ確立されてきている。ただしびまん性病変におけるDES留置では、long stentingやoverlap stentingは必至であり、側枝閉塞・ステント破断に加えて遅発性血栓症や長期の抗血栓薬療法の是非など未解決の問題も多く、今後の更なる検討が必要である。さらに今後主流となってくることが見込まれる第2世代DESの治療成績や、本邦での臨床試験に基づくエビデンスなど、更なる知見の集積が待たれる。

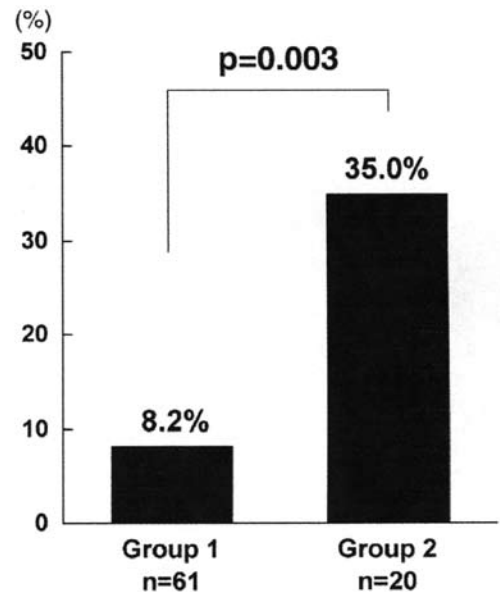


図4 側枝のプラークの有無別にみたPCI後の側枝閉塞率の比較(文献11)
Group 1: 側枝の入口部において本幹のみにプラークが存在するタイプ, Group 2: 側枝にプラークが存在するタイプ(Group 2P+2D)(図3参照)

文 献

- 1) Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Dotzer F, Schuhlen H, Dirschinger J, Schomig A: Comparative analysis of stent placement versus balloon angioplasty in small coronary arteries with long narrowings (the Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries [ISAR-SMART] Trial). *Am J Cardiol* 2002; **89**: 58-60
- 2) Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, von Welsch N, Neumann FJ: 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
- 3) Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A: Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; **98**: 1875-1880
- 4) Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, Liistro F, Montorfano M, Chieffo A, Sgura F, Corvaja N, Albiero R, Stankovic G, Toutoutzas C, Bonizzoni E, Di Mario C, Colombo A: In-stent restenosis in small coronary arteries: impact of strut thickness. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 403-409
- 5) 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
- 6) Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, Angeloni G, Carosio G, Bonizzoni E, Colusso S, Repetto M, Merlini PA: Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries:

- a randomized trial. *JAMA* 2004; **292**: 2727–2734
- 7) Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I, Ge L, Sangiorgi GM, Corvaja N, Airolidi F, Montorfano M, Michev I, Colombo A: Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1570–1573
 - 8) Kereiakes DJ, Wang H, Popma JJ, Kuntz RE, Donohoe DJ, Schofer J, Schampaert E, Meier B, Leon MB, Moses JW: Periprocedural and late consequences of overlapping Cypher sirolimus-eluting stents: pooled analysis of five clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 21–31
 - 9) 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
 - 10) Park KW, Kim CH, Lee HY, Kang HJ, Koo BK, Oh BH, Park YB, Kim HS: Does “late catch-up” exist in drug-eluting stents: insights from a serial quantitative coronary angiography analysis of sirolimus versus paclitaxel-eluting stents. *Am Heart J* 2010; **159**: 446–453 e3
 - 11) Furukawa E, Hibi K, Kosuge M, Nakatogawa T, Toda N, Takamura T, Tsukahara K, Okuda J, Ootsuka F, Tahara Y, Sugano T, Endo T, Kimura K, Umemura S: Intravascular ultrasound predictors of side branch occlusion in bifurcation lesions after percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2005; **69**: 325–330
 - 12) Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich E, Kutys R, Balazs I, Kolodgie FD, Virmani R: Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1924–1931
 - 13) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, Nishikawa H, Hiasa Y, Muramatsu T, Meguro T, Inoue N, Honda H, Hayashi Y, Miyazaki S, Oshima S, Honda T, Shiode N, Namura M, Sone T, Nobuyoshi M, Kita T, Mitsudo K: Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; **119**: 987–995
 - 14) Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K: Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1374–1382