

## 最新の国内外のエビデンスに基づいた冠動脈疾患の治療選択

木下 武, 浅井 徹

Kinoshita T, Asai T: **The evidence based clinical practice for selection of coronary artery disease treatments.** J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 241-248

### I. 序 論

わが国の安定冠動脈疾患に対する1999年ガイドラインには、低リスク症例(1枝病変, 左前下行枝近位部病変を含まない2枝病変)はPCIの適応, 高リスク症例(左主幹部病変, 3枝病変, 左前下行枝近位部病変を含む2枝病変, 慢性完全閉塞病変など)は原則としてCABGの適応と記載されている。しかし, 薬物療法の進歩とPCIデバイスの開発に伴い様々な大規模臨床試験が出現してきたことでガイドラインの見直しが検討されている。本総説では, 近年行われた臨床試験の中から重要と思われるものを挙げ解説する。

### II. 低リスク症例

1枝病変や左前下行枝近位部病変を含まない2枝病変などの低リスク安定冠動脈疾患に対する薬物治療とPCIの比較は, これまで欧米を中心に行われてきた<sup>1-5)</sup>。ガイドラインでは, 初期治療として薬物治療を行い, コントロールが困難な場合にPCIまたはCABGを行うことを推奨している。近年, 新しいPCIデバイスの出現により, 低リスク症例に対して日常的にPCIが施行されているのが現状である。ステント時代の低リスク症例に対してPCIを積極的に行う意義はあるのだろうか。この課題に答えるべく, 北米からCOURAGE(2007年), 日本からJSAP2(2008年)が報告された。

#### 1. COURAGE trial

COURAGEは北米50施設の左主幹部病変を除く2287症例を対象に「初期治療として薬物治療のみ行い治療効果がない場合にPCIを行う方針(薬物治療群, n=1138)と, 最初から全例で薬物治療とPCIを行う方針(PCI群, n=1149)のどちらが予後改善に優れるか」を調査したランダム化比較試験である<sup>6)</sup>。内服療法が徹底された点やPCI群の94%でステント留置(ほとんどが金属ステント)が行われた点など, 薬剤溶出ステントが使用されていない点を除いて, ほぼ現代の治療を反映している。3枝病変を

30%, 左前下行枝近位部病変を薬物療法群で37%, PCI群で31%含んでいる。

一次評価項目(全死因死亡, 心筋梗塞)は, 薬物治療群19.0%, PCI群18.5%( $p=0.62$ )で有意差を認めず, 二次評価項目(全死因死亡, 心筋梗塞/脳卒中または急性冠症候群による入院)においても両群間で差はなかった。サブ解析で, 狭心症症状や健康状態などのQOLに与える影響を比較した結果, PCI群にわずかだが有意な付加的有効性を認めた。

著者らは, 「急性冠症候群の原因となる不安定プラークは, 必ずしも高度狭窄を呈しておらず, 高度狭窄が不安定とも限らない。PCIに急性冠症候群予防効果が認められなかった理由として, PCIの治療対象となった高度狭窄が必ずしも急性冠症候群の原因となる病変ではなかったため」とコメントし, 「安定冠動脈疾患の初期治療としてPCIを全例に施行しても, 死亡率, 心筋梗塞, 心血管イベントのリスクを下げることはない」と結論を述べた。

#### 2. Japanese Stable Angina Pectoris 2(JSAP 2)

JSAP 2は, 1枝, 2枝病変を中心とした低リスク症例を有する日本人を対象に, COURAGEと同様「初期治療として薬物治療のみ行い治療効果がない場合にPCIを行う方針(薬物治療群, n=192)と, 最初から全例で薬物治療とPCIを行う方針(PCI群, n=192)のどちらが予後改善に優れるか」を明らかにするために行われたランダム化比較試験である<sup>7)</sup>。以下の症例は除外された。

- ① 左冠動脈主幹部病変
- ② 3枝病変
- ③ 1枝病変であっても左主幹部部分岐部から5 mm以内の左前下行枝病変
- ④ 慢性完全閉塞病変
- ⑤ 低左機能症例(EF<50%)
- ⑥ 腎機能低下症例(Cre>1, 5 mg/L)

一次評価項目として総死亡, 急性冠症候群(非致死性心筋梗塞と緊急入院を要する不安定狭心症), 脳卒中, 緊急入院が, 二次評価項目として狭心症症状と再血行再建率があげられた。一次評価項目の発生率は薬物療法群33.2%, PCI群22.0%で有意にPCIが優れていた( $p=0.040$ )。総死

亡率は薬物治療群 7 例(3.9%), PCI 群 6 例(2.9%)で有意差は認めなかった( $p=0.794$ )。このうち心臓関連死亡は、薬物治療群 3 例, PCI 群 2 例であった。急性冠症候群発生率は、薬物治療群 23 例(11.7%), PCI 群 9 例(5.0%)で有意差を認めた( $p=0.012$ )。ただし、急性冠症候群発生率の差に有意に寄与したのは、急性心筋梗塞の減少でなく(3.8% versus 1.6%,  $p=0.200$ )、緊急入院を要する不安定狭心症の減少であった(8.9% versus 3.4%,  $p=0.028$ )。狭心症症状は一貫して PCI 群で有意に良好であった。著者らは、「低リスク安定冠動脈疾患に対する PCI 先行療法は効果的に長期予後を改善する」と結論した。

本研究は、わが国において低リスク安定冠動脈疾患の初期治療として PCI 先行療法と薬物単独療法を比較した唯一のランダム化試験である。今後、本邦の安定冠動脈疾患に対する治療指針を考える上で重要な役割を担うであろう。だからこそ、この研究の問題点や注意点にも目を向ける必要がある。少なくとも以下の 6 点が挙げられる。

- ① 一次評価項目に診断の客観性が低い不安定狭心症による入院や、心イベント関連とは限らない緊急入院(定義では集中治療を要する緊急入院)を含めたことが妥当であろうか。緊急カテテル検査、心電図、心筋酵素などの指標を用いて、客観的な診断を試みながされているが、不安定狭心症は、死亡や心筋梗塞に比べより主観的なものであることは否定できない。たしかに客観性が高い死亡や心筋梗塞だけを一次評価項目とした場合、莫大な症例数と長い観察期間が必要となる。ちなみに COURAGE では、一次評価項目を全死因死亡と非致死性心筋梗塞とし、3 年間の発生率を薬物療法群 21%, PCI 群 16.4%と見積り、必要症例数を 2270 人とした。
- ② 「PCI 先行療法が効果的に長期予後を改善する」という結論は誤解を与える可能性がある。本研究からわかったことは、PCI 先行療法が一次評価項目である複合有害イベントの発生率を減少させたこと、それに寄与したのは不安定狭心症による入院の減少であったことである。予後を論じるのであれば、やはりハードエンドポイントである死亡や心筋梗塞を主要評価項目とし、適切な症例数を確保するべきで、症例数を 384 人に設定した時点で死亡や心筋梗塞に対する効果を評価すること自体が困難である。そのため本研究の結論は、「PCI 先行療法は狭心症症状を緩和し、不安定狭心症の入院を減らす可能性があるが、死亡や心筋梗塞に対する効果は不明である」とするのが妥当であろう。
- ③ 本研究から得られた所見が、日常診療で遭遇する全ての低リスク症例に適応されるわけではない。スクリーニングの段階で除外された低左機能症例( $EF<50\%$ )、腎機能低下症例( $Cre>1, 5 \text{ mg/L}$ )、1 枝病変であっても左主幹部部分岐部から 5 mm 以内の

左前下行枝病変に対する PCI 先行療法の効果は明らかでない。

- ④ 病変の部位に関する情報が不足している。同じ 1 枝病変でも前下行枝病変と右冠動脈病変では狭心症症状の程度や閾値に違いがでてくる可能性があるし、心筋梗塞となった際の予後に与える影響力が異なる。また両群とも 30% 弱の患者に認められる PCI 歴の詳細が不明である。以前行われた PCI は、バルーン形成術なのか、ステント留置しているのか、何本ステントがあるのか。また、治療部位、治療時期などが両群間で異なっていれば、全く異なった背景を持つ集団での比較ということになる。
- ⑤ 非標的冠動脈に由来した急性冠症候群の累積発生率が有意差はないものの、薬剤療法群で 2 倍以上多いことに対する説明が不足している(4.3% versus 1.9%,  $p=0.175$ )。追跡期間を通じて喫煙者が薬物療法群で約 2 倍多いことや、スタチンの内服率が薬物療法群で約 10% 低いことが、標的冠動脈に由来した急性冠症候群も含めて結果に影響を与えている可能性は否定できず、2 群間の比較を困難にしている。
- ⑥ 医療費に関する情報が不足している。JSAP2 の先行試験として行われた後ろ向き比較試験 JSAP1-1 において、医療費は 1 年目で 4.4 倍、2 年目でも 3.1 倍 PCI 群で高かった<sup>8)</sup>。(1 年目: 薬物治療群 863,540 円 versus PCI 群 3,756,450 円, 2 年目: 薬物治療群 365,760 円 versus PCI 群 1,115,750 円)。冠動脈疾患のうち低リスク症例の占める割合は多く、初期治療として全例に PCI を行うことで生じる医療費を考慮して初めて先行 PCI の意義を総合的に評価できる。

欧米のガイドラインでは、圧倒的多数の症例を背景に「初期治療として薬物療法を行い、コントロールが困難な場合に PCI または CABG を行うこと」を推奨している。JSAP2 では、COURAGE と同様に、薬物治療が重要であること、ステント留置が主流となった現在でも PCI を全例に行うことに生命予後改善効果と心筋梗塞発症予防効果が認められないことが再確認された。

### III. 左主幹部病変を含まない高リスク症例

Hlatky らは、左主幹部病変を除く多枝病変の生命予後に対する CABG と PCI の治療効果を比較した 10 編のランダム試験から合計 7812 症例をメタ解析した<sup>9)</sup>。全体の 5 年死亡率は CABG 群 8.4%, PCI 群 10.0%で有意差を認めず、リスクを調整したハザード比でも CABG に優れた傾向であったものの有意差は認めなかった(リスク調整ハザード比 0.91, 95% 信頼区間 0.82-1.02,  $p=0.12$ )。サブグループ解析では、65 歳以上と糖尿病症例でのみ CABG 群で有意に死亡率が低いが、残りのサブグループでは有意差は認めなかった。著者らは「多枝病変における CABG と PCI の死亡率は多くのサブグループで同等であり、治療選択

はそのほかの結果に対する患者の好みで決定すべき」と結論した。

しかし、この結論をただ鵜呑みするべきではない。Discussionで述べられているように、本メタ解析では左主幹部病変や3枝病変を主に対象とした研究はあらかじめ除外され、75歳以上の高齢者や低左室機能症例は少なく、さらに前下行枝近位部病変も約半数(51%)で含むのみである。著者らの結論が適応されるとしたら、多枝病変といっても冠動脈病変が軽症で心機能の保たれた、いわゆる低リスク症例に限った場合であることを忘れてはならない。さらに、CREDO-Kyoto<sup>10</sup>で糖尿病症例が44.6%、平均年齢は67.7歳であったように、現代の冠動脈疾患症例において糖尿病症例や65歳以上の高齢者は、決して少数派ではない。本メタ解析では、DESは使用されておらず、ステント自体もPCI群の37%のみで使用されているなど、今日の治療を必ずしも反映していない点もある。しかし、「多枝病変に対するCABGとPCIの予後改善効果は同等である」という結論だけを受け入れることは誤解を生むことになる。

### 1. CREDO-Kyoto

CREDO-Kyotoは左主幹部病変を除く多枝病変5420症例を対象にCABGとPCIの生命予後を比較した国内唯一の多施設大規模非ランダム試験である<sup>10</sup>。全体の結果として、リスクを調整した生命予後はCABGが良好であった(リスク調整ハザード比1.23, 95%信頼区間0.99-1.53,  $p=0.06$ )。予め設定した7つのサブグループ解析では、糖尿病と低左室機能の交互作用の $p$ 値がそれぞれ0.003と0.054であった。これは、糖尿病と低左室機能の有無でCABGとPCIの治療効果が異なる可能性が高いことを意味している。死亡に対するリスクは、糖尿病症例、低左室機能症例においては統計学的有意差を持ってCABGの治療効果が優れていた(糖尿病, リスク調整ハザード比1.38, 95%信頼区間1.02-1.86,  $p=0.04$ ; 低左室機能, リスク調整ハザード比1.94, 95%信頼区間1.12-3.34,  $p=0.02$ )。また、インスリン非依存糖尿病, 糖尿病2枝病変, 前下行枝近位部病変, 75歳以上の高齢者においてCABGの治療効果が優れている傾向を示した。さらに75歳で層別した上で7つのサブグループ解析を行ったところ、75歳以上の糖尿病に有意な交互作用を認めた以外は、すべてのサブグループで有意な交互作用は認めなかった。75歳以上では糖尿病, 糖尿病2枝病変, 低左室機能症例の予後に対しては有意にCABGが良好であった。75歳以下では全てのサブグループで2群間に有意差を認めなかった。以上の結果より、著者らは「75歳以下では、CABGとPCIの生命予後は同等である」を結論として述べた。

どちらの治療が優れているかを調査する優越性試験において、統計学的有意差を証明できなかっただけで同等性・非劣勢を述べることには慎重でなければならない。通常、非劣勢試験は高度な統計手法が要求され、優劣性試験の

数倍ともいわれる症例数が必要とされている。さらに、層別解析やサブグループ解析の多用は $\alpha$ エラー(差がないのにあるとってしまうエラー)や $\beta$ エラー(差があるのにないとってしまうエラー)が増す危険があり、これらの解析結果は全体の結果ほど妥当性はないと考えるのが通常である。多枝病変に対するCABGの優位性は欧米の大規模な臨床研究ですでに示されている。CREDO-Kyotoには「日本人を対象としてもCABGが優位な傾向」という主要所見があるにも関わらず、バイアスや偶然が入り込む危険が高いサブグループ解析で両群の治療効果に有意差がなかったことを全体の結論として強調している点は少し問題があるのではないかと。CREDO-Kyotoは、わが国の多枝病変に対する血行再建のガイドライン作成に非常に大きな影響力を持つ臨床試験であり、その結果の解釈は慎重かつ中立的でなければならない。人種、文化、技術、制度などが異なる欧米のエビデンスをそのまま受け入れてしまうことは必ずしも適切ではないが、日本人を対象にした試験結果だからといって偏重しすぎるのも禁物である。

本研究から明らかになったことは、以下の2点である。

- ① 日本人の左主幹部病変を除く多枝病変患者では、CABGはDESを使用しないPCIと比較して生命予後は良好な傾向にある
- ② 日本人でも左主幹部病変を除く多枝病変・糖尿病患者では、DESを使用しないPCIと比較してCABGは生命予後改善効果を有する

表1, 2に左主幹部病変を含まない2枝または3枝病変に対するPCIとCABGの遠隔成績を比較した代表的な臨床試験を提示した<sup>11-14</sup>。いずれも観察研究であるという限界はあるが、「左主幹部病変を除く2枝, 3枝病変に対する生命予後改善効果と心筋梗塞予防効果は、ステントの種類に関係なくCABGはPCIよりも良好である」といって差し支えないだろう<sup>15</sup>。

### 2. SYNTAX trial

これまでのランダム化試験はPCIとCABGのいずれでも治療可能な患者を選択する必要から、多枝病変といえ対象が軽症患者に偏っており、実際の臨床現場で多く遭遇する左主幹部病変や複雑病変を有する3枝病変などの重症患者を対象にしたランダム化試験は存在しなかった。現在進行中のSYNTAX trialは、左主幹部病変(単独または1枝, 2枝, 3枝病変が併存)と3枝病変に対するPCI(TAXUSを使用)とCABGの治療効果を比較する大規模ランダム化試験である<sup>16</sup>。

一次評価項目は、割り付けから12カ月間の有害イベント回避率(全死因死亡, 脳梗塞, 非致死性心筋梗塞, 血行再建術の再施行)に設定された。二次評価項目には、割り付け後1カ月, 6カ月, 1年, 3年, 5年における有害イベント発生率と回避率, 各有害イベント発生率, QOL, 医療費, SYNTAXスコア(冠動脈病変の複雑度を示すスコアで、病変数, 病変部位, 石灰化, 血栓など9要素か

表1 多枝病変に対する PCI と CABG の比較(PCI は主に BMS を使用)

	Patients	Endpoints		HR (95% CI)	p
Hannan (2005) <sup>11)</sup> n=59314 Follow: 3 y Stent: BMS	3VD with proximal LAD disease Overall (n=23022)	Death	CABG PCI	0.64 (0.56–0.74) 1	
	DM (n=7759)	Death	CABG PCI	0.69 (0.55–0.86) 1	
	EF<40% (n=5996)	Death	CABG PCI	0.68 (0.54–0.85) 1	
	3VD with nonproximal LAD disease Overall (n=7112)	Death	CABG PCI	0.74 (0.62–0.90) 1	
	DM (n=2490)	Death	CABG PCI	0.65 (0.49–0.85) 1	
	EF<40% (n=1538)	Death	CABG PCI	0.64 (0.48–0.87) 1	
	2VD with proximal LAD disease Overall (n=14443)	Death	CABG PCI	0.75 (0.66–0.86) 1	
	DM (n=3910)	Death	CABG PCI	0.71 (0.57–0.88) 1	
	EF<40% (n=2418)	Death	CABG PCI	0.64 (0.51–0.81) 1	
	2VD with nonproximal LAD disease Overall (n=7581)	Death	CABG PCI	0.76 (0.60–0.96) 1	
	DM (n=1998)	Death	CABG PCI	0.59 (0.40–0.87) 1	
	EF<40% (n=888)	Death	CABG PCI	1.01 (0.67–1.55) 1	
	2VD without LAD disease Overall (n=7156)	Death	CABG PCI	0.75 (0.58–0.98) 1	
	DM (n=1775)	Death	CABG PCI	0.69 (0.46–1.03) 1	
	EF<40% (n=663)	Death	CABG PCI	0.95 (0.59–1.52) 1	
	Malenka (2005) <sup>12)</sup> n=14493 Follow: 7 y Stent: BMS	3VD (n=5773) Women	Death	CABG PCI	0.60 (0.41–0.88) 1
Men		Death	CABG PCI	0.61 (0.47–0.79) 1	
60–69 y		Death	CABG PCI	0.57 (0.38–0.85) 1	
70–79 y		Death	CABG PCI	0.68 (0.50–0.93) 1	
DM		Death	CABG PCI	0.66 (0.48–0.91) 1	
EF<40%		Death	CABG PCI	0.66 (0.48–0.92) 1	
2VD (n=8760) Women		Death	CABG PCI	0.99 (0.79–1.25) 1	
Men		Death	CABG PCI	0.96 (0.81–1.15) 1	
60–69 y		Death	CABG PCI	0.91 (0.71–1.18) 1	
70–79 y		Death	CABG PCI	0.99 (0.82–1.21) 1	
DM		Death	CABG PCI	0.95 (0.77–1.17) 1	
EF<40%		Death	CABG PCI	0.91 (0.74–1.10) 1	
Kimura (2008) <sup>10)</sup> n=5420 Follow: 3 y Stent: BMS		Overall (n=5420)	Death	CABG PCI	1 1.23 (0.99–1.53)
	3VD (n=2778)	Death	CABG PCI	1 1.09 (0.85–1.41)	0.5
	2VD (n=2642)	Death	CABG PCI	1 1.37 (0.89–2.12)	0.15
	DM (n=2416)	Death	CABG PCI	1 1.38 (1.02–1.86)	0.04
	EF<40% (n=468)	Death	CABG PCI	1 1.94 (1.12–3.34)	0.02
	Proximal LAD disease (n=4337)	Death	CABG PCI	1 1.21 (0.96–1.52)	0.11
	Age>75 (n=1370)	Death	CABG PCI	1 1.37 (0.98–1.92)	0.07
	Age<75 (n=4050)	Death	CABG PCI	1 1.09 (0.82–1.46)	0.55

表2 多枝病変に対するPCIとCABGの比較(PCIは主にDESを使用)

	Patients	Endpoints		HR (95% CI)	p
Hannan (2008) <sup>13)</sup> n=17400 Follow: 1.5 y Stent: DES	3VD (n=7683)	Death	CABG	0.80 (0.65-0.97)	0.03
			PCI	1	
		Death or MI	CABG	0.75 (0.63-0.89)	<0.001
			PCI	1	
	2VD (n=9717)	Death	CABG	0.71 (0.57-0.89)	0.003
			PCI	1	
		Death or MI	CABG	0.71 (0.59-0.87)	<0.001
			PCI	1	
	DM (n=6100)	Death	CABG	0.97 (0.77-1.20)	0.75
			PCI	1	
		Death or MI	CABG	0.84 (0.69-1.01)	0.07
			PCI	1	
EF<40% (n=2673)	Death	CABG	0.77 (0.59-1.00)	0.05	
		PCI	1		
	Death or MI	CABG	0.67 (0.53-0.84)	<0.001	
		PCI	1		
Age>80 y (n=2026)	Death	CABG	0.74 (0.55-1.00)	0.05	
		PCI	1		
	Death or MI	CABG	0.74 (0.56-0.96)	0.03	
		PCI	1		
Bair (2007) <sup>14)</sup> n=6369 Follow: 5 y Stent: DES or BMS	2 or 3VD (n=6369)	Death	CABG	0.85 (0.76-0.94)	0.001
			PCI	1	
		MI	CABG	0.46 (0.40-0.53)	<0.0001
			PCI	1	
		Revascularization	CABG	0.25 (0.22-0.29)	<0.0001
			PCI	1	
	MACE	CABG	0.51 (0.41-0.55)	<0.0001	
		PCI	1		
Javaid (2007) <sup>15)</sup> n=1680 Follow: 1 y Stent: DES	2VD	Death	CABG	1	
			PCI	3.30 (1.28-8.55)	0.01
		MACE	CABG	1	
			PCI	2.29 (1.39-3.76)	0.01
	3VD	Death	CABG	1	
			PCI	3.89 (1.64-9.20)	0.002
	MACE	CABG	1		
		PCI	2.90 (1.76-4.78)	<0.001	

ら計算される。スコアが高いほど冠動脈病変は複雑)による解析が挙げられた。

症例数は、一次評価項目「割り付けから12カ月間の有害イベント発生率」をARTS I試験の結果から12%と予測し、一次評価項目に対するPCIの治療効果がCABGに劣らないことを90%の検出力で証明可能な1500人と設定された。この場合、1300人が左主幹部病変を持たない3枝病変であり、86%の検出力でPCIの非劣勢を証明できると推測された。左主幹部病変に対する非劣勢を証明する十分な検出力は持たず、主にPCIの安全性に対する評価に使用している。

2009年に一次評価項目の結果が報告された<sup>17)</sup>。連続

4337人をスクリーニングした結果、3075人が対象となった。そのうちの1800人が内科医と外科医で構成されたチームによってCABGとPCIのいずれでも治療可能と判断され、それぞれ897人と903人ずつランダムに割り付けされた。残りの1275人はどちらか一方にのみ適応があると判断され(CABG 1077人、PCI 198人)、登録試験として経過観察となった。一次評価項目である割り付け後12カ月間の有害イベント発生率はPCI群17.8%、CABG群12.4%( $p=0.002$ )であった。発生率の差の95%信頼区間の上限は8.4%で、事前に設定した基準6.6%を超えたため、PCIのCABGに対する非劣勢は証明されなかった。著者らは結論として、「PCIに比べCABGは有害イベントが少ないこと

表3 割り付け後2年間の成績

	PCI	CABG	p
n	903	897	
All cause death	6.20%	4.90%	0.24
Stroke	1.4%	2.80%	0.03
1 year	0.60%	2.20%	0.003
2 year	0.70%	0.60%	0.82
Myocardial infarction	5.90%	3.30%	0.01
1 year	4.80%	3.30%	0.11
2 year	1.20%	0.10%	0.008
Revascularization	17.40%	8.60%	<0.001
MACE	23.40%	16.30%	<0.001

から、3枝病変または左冠動脈主幹部病変を有する患者においては、引き続きCABGが標準治療である」と述べた。

追跡2年目の結果を表3に示した。有害イベント発生率はPCI群で有意に多かった。全死因死亡率は同様であった。脳梗塞は最初の1年はPCIで有意に少なく、2年目は変わらなかった。心筋梗塞、再血行再建ではいずれもCABGが有意に良好で、特に心筋梗塞は2年目に大きな差があった。

CABG群の1年目に脳梗塞が多かった理由として、CABG群の85%で人工心肺を用いた手術を行い、上行大動脈に操作を加えたこと(人工心肺の送血管挿入と抜去、大動脈遮断と解除、静脈グラフトの中枢側吻合など)がまず挙げられる。また、脳梗塞の危険因子である喫煙が有意差はなかったもののCABG群に多かったこと(18.5% versus 22.0%,  $p=0.06$ )、トリグリセライドとHDLコレステロールのコントロールがCABG群で有意に不良であったこと、脳梗塞の予防効果のあるアスピリン、プラビックス、スタチンの使用率がCABG群で有意に少なかったことも影響している可能性がある。人工心肺を使用しないオフポンプ手術を増やすことと、動脈グラフトを中心に使用し特に上行大動脈の性状が不良であるような症例においては、上行大動脈に全く操作を加えない“aortic non touch”手術を行うことで術後早期の脳梗塞リスクを減らす工夫が可能である。しかし、SYNTAXにおいては、両側内胸動脈の使用率はわずか28%であったように、脳梗塞予防に対する十分な工夫がなされたとはいえない。

2年目に心筋梗塞がPCI群に有意に多かった理由として、PCIが有意狭窄を呈する責任病変のみを治療する“local treatment”であるのに対して、CABGが責任病変だけでなく「将来責任病変になる可能性を持ち無数に存在する中等度以下の狭窄病変」を保護する“distal protection”であることが考えられる。このことは、CABG群ではSYNTAXスコアに関係なくイベント発生率が一定であったのに対して、PCI群ではスコアが高いほどイベントが多かったことから伺える。

表4にSYNTAXスコア別のアウトカムを提示した。CABG群では、SYNTAXスコアの高くなるほど有害イベントの発生率が低くなるという興味深い結果が得られた。一方、PCI群では、SYNTAXスコアが高いグループにおいてCABG群に比して明らかに全死因死亡、心筋梗塞、有害イベントの発生率が高かった。ここに2年目SYNTAXの重要なメッセージが含まれている。このSYNTAXスコアが高い患者たちはPCIの専門家によってPCIでも治療可能と判断されランダム化された集団であることを忘れてはならない。メッセージとはつまり、「元来CABGの適応であった3枝病変に対しても、新しいデバイスを駆使すればPCIで治療可能という判断そのものが患者に不利益を被った」ということで、できるという理由でどこまでもPCIをすることが不適切であることを示唆している。SYNTAX trialは引き続き二次評価項目の追跡が行われている。これまでにいくつかのサブグループ解析などの結果も示されているが、SYNTAX trialに対する最終的な評価は、追跡5年間の成績を総合的にみて行う必要がある。

#### IV. 左主幹部病変

現時点で安定冠動脈疾患における左主幹部病変に対するCABGとPCIの生命予後改善効果を比較したレベルの高いエビデンスは存在しない。これまで左主幹部病変に対しては原則としてCABGが適応とされてきた。一方でDESの誕生以降、左主幹部病変に対するPCIの安全性を示唆する臨床研究<sup>18)</sup>、メタ解析<sup>19, 20)</sup>も出現してきている。SYNTAXのサブ解析では、左主幹部単独あるいは左主幹部+1枝病変に対しては、CABGとPCIの有害イベント回避率は同等であったが、2枝、3枝では、CABGが良好だった。ただし、左主幹部病変の症例数は少なく非劣勢を証明するのに十分ではないことと、追跡期間がまだ2年であることに注意が必要である。2009年ACC/AHAガイドラインでは<sup>21)</sup>、左主幹部病変は原則としてCABGの適応であるが、CABGが何らかの理由で困難で、かつ、

- ① 左主幹部単独あるいは左主幹部+1枝病変であり、②

表4 SYNTAX スコア別の割り付け後2年間の成績

SYNTAX スコア	0-22		22-32		>33	
	PCI	CABG	PCI	CABG	PCI	CABG
n	299	275	310	300	290	315
All cause death	3.40%	5.30%	5.90%	6.40%	9.40%	3.30%
Stroke	1.10%	2.70%	1.70%	2.80%	1.50%	3.00%
Myocardial infarction	3.80%	3.40%	6.20%	2.80%	7.70%	3.90%
Revascularization	15.80%	8.60%	15.70%	9.00%	20.50%	8.40%
MACE	19.00%	17.40%	22.80%	16.40%	28.20%	15.40%

PCIが安全に施行できる入口部、体部病変であり、③ 経験ある術者により行われ、外科医の十分なバックアップがある、以上の3つの条件がそろった場合にはPCIを考慮しても良いという記載をしている。

## V. 結 語

安定冠動脈疾患を対象とした最近の臨床試験からわかったことを以下にまとめる。

- ① 低リスク症例の初期治療は薬物治療が重要であり、ステントが主流となった現在でもPCI先行療法は生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果を有さない。
- ② 左主幹部病変を除いた高リスク症例に対する生命予後改善効果・心筋梗塞予防効果は、ステントの種類に関係なくCABGはPCIよりも良好である。この治療効果の差は糖尿病症例・高齢者においてより顕著となる。このことは日本人においても同様である。
- ③ 左主幹部病変は原則としてCABGの適応であるが、CABGが困難で、かつPCIが安全に施行できる可能性が高い病変で、外科のバックアップが十分にある場合に限りPCIが適応になる可能性がある。

## 文 献

- 1) Parisi AF, Folland ED, Hartigan P: A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992; **326**: 10-16
- 2) Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; **341**: 70-76
- 3) Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; **350**: 461-468
- 4) Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA; Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1161-1170
- 5) Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA: Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; **115**: 1082-1089
- 6) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503-1516
- 7) Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H; Japanese Stable Angina Pectoris Study Investigators: Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; **1**: 469-479
- 8) Tanihata S, Nishigaki K, Kawasaki M, Takemura G, Minatoguchi S, Fujiwara H: Outcomes of patients with stable low-risk coronary artery disease receiving medical and PCI-preceding therapies in Japan. *J-SAP Study 1-1. Circ J* 2006; **70**: 365-369
- 9) Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrié D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kähler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ: Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; **373**: 1190-1197
- 10) Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Ehara N, Taniguchi R, Doi T, Nishiyama K, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Mitsuoka H, Abe M, Toma M, Tamura T, Haruna Y, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T: Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. *Circulation* 2008; **118**: S199-S209
- 11) Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett

- E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA: Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2174–2183
- 12) Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, Helm RE, Kellett MA, Dauerman HL, Dacey LJ, Silver MT, VerLee PN, Weldner PW, Hettleman BD, Olmstead EM, Piper WD, O'Connor GT for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group: Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation* 2005; **112**: I371–I376
  - 13) Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH: Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008; **358**: 331–341
  - 14) Bair TL, Muhlestein JB, May HT, Meredith KG, Horne BD, Pearson RR, Li Q, Jensen KR, Anderson JL, Lappé DL: Surgical revascularization is associated with improved long-term outcomes compared with percutaneous stenting in most subgroups of patients with multivessel coronary artery disease: results from the Intermountain Heart Registry. *Circulation* 2007; **116**: I226–I231
  - 15) Javaid A, Steinberg DH, Buch AN, Corso PJ, Boyce SW, Pinto Slottow TL, Roy PK, Hill P, Okabe T, Torguson R, Smith KA, Xue Z, Gevorkian N, Suddath WO, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Waksman R: Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; **116**: I200–I206
  - 16) Ong ATL, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR Jr, Mack MJ, van den Brand M, Morel MA, van Es GA, Kleijne J, Koglin J, Russell ME: The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: Design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006; **151**: 1194–1204
  - 17) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; **360**: 961–972
  - 18) Brener SJ, Galla JM, Bryant R III, Sabik JF 3rd, Ellis SG: Comparison of percutaneous versus surgical revascularization of severe unprotected left main coronary stenosis in matched patients. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 169–172
  - 19) Naik H, White AJ, Chakravarty T, Forrester J, Fontana G, Kar S, Shah PK, Weiss RE, Makkar R: A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; **2**: 739–747
  - 20) Lee MS, Yang T, Dhoot J, Liao H: Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowings. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1070–1075
  - 21) Kushner FG, Hand M, Smith, Jr SC, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE Jr, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL, Williams DO; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *Circulation* 2009; **120**: 2271–2306