

## 最近のエビデンスに基づいた冠動脈疾患の治療戦略

中川 義久

Nakagawa Y: Evidence based strategy for the treatment of coronary artery disease. J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 255-258

### I. はじめに

冠動脈疾患の治療方法としての血行再建法は、心臓血管外科医が行う冠動脈バイパス術(CABG)と、循環器内科医が行う経皮的冠動脈インターベンション治療(PCI)の二つがある。CABG手術は、1967年にアルゼンチンの医師Favaloroにより開始された。PCIは、Gruentzigが1977年に初めてヒトの冠動脈への応用を報告した。PCIは、その有効性を示す明確な比較試験のエビデンスをもたないままに適応を拡大し、症例数も増加し普及した。一方で、CABGは初期の段階から、狭心症の薬物療法との比較試験を行いエビデンスに基づいて普及していったことは特筆すべきことである。この事実を逆説的にいえばCABG手術は治療法の創成期からエビデンスをもって説明することが、患者を手術に納得させるために必要であったともいえる。侵襲性の点ではPCIが絶対的に有利な立場にあり、患者にとって受け入れやすい治療法であることを示している。この二つの血行再建法を適切に使い分けるために、多くの臨床研究が実施されてきた。現状においては冠動脈1枝疾患では、PCIの適応とすることに異論は少ない。現在、議論が活発なのは多枝疾患と左主幹部疾患である。本稿では、この病態を中心にPCIとCABGを比較した代表的なエビデンスをもとに治療戦略を論じたい。

### II. BARI 試験

BARI試験は、多枝疾患患者における初回血行再建治療法としてCABGとPCI(バルーン)の比較をした無作為比較試験である。対象症例は、冠動脈造影で多枝冠動脈疾患を確認された血行再建が必要な1829例、CABG群(914例)とバルーンによるPCI群(915例)で、プライマリーエンドポイントは全死亡としている。主論文<sup>1)</sup>での平均追跡期間は5年、その後サブ解析<sup>2)</sup>として10年間まで延長し調査している。主論文の結果として、5年生存率はCABG群89.3%、PCI群86.3%( $p=0.19$ )、血行再建術再施行率は

8%対54%とPCI群で高い。糖尿病患者の生存率はCABG群80.6%、PCI群65.5%( $p=0.003$ )と有意にCABGが優れていた。平均追跡期間10年のサブ解析での生存率はCABG群73.5%、PCI群71.0%( $p=0.18$ )と有意差はなし。血行再建術再施行率(TLR)は20.3%対76.8%とPCI群で高い。糖尿病患者の生存率はCABG群57.9%、PCI群45.5%( $p=0.025$ )とCABGが優れていた。CABGとPCIを比較し、全患者では生命予後に有意差はないがTLRでPCIは劣る。糖尿病をもつ多枝冠動脈疾患患者では、CABGの方が生命予後は良好であった。薬物溶出性ステント(DES)を用いる現在のPCIに至るまで、この糖尿病をもつ多枝冠動脈疾患患者でのCABGの優位性は一貫して揺るぎないことは銘記すべきことである。

### III. ARTS-I 試験

ARTS-I試験は、多枝疾患患者における血行再建治療法としてCABGとベアメタルステント(BMS)を用いたPCIの比較をした無作為比較試験である<sup>3)</sup>。対象患者は、初回血行再建を受ける左主幹部病変患者を除く多枝冠動脈疾患患者1205例で、CABG群(605例)とPCI群(600例)に振り分けられた。プライマリーエンドポイントは1年の主要心脳血管イベントを伴わない生存である。結果として、1年目の脳卒中、心筋梗塞の発生を伴わない生存率はCABG群91.2%、PCI群90.7%( $p=0.71$ )と両群間に有意差はなかった。再建術再施行を含む主要心脳血管イベントを伴わない生存率はCABG群87.8%、PCI群73.8%( $p=0.001$ )とCABG群が有意に高い。脳卒中または心筋梗塞の非発症例のうちTLRはCABG群3.5%、PCI群16.8%とPCI群で高い。BARI試験では、PCIの手段がバルーンによる拡張のみであったが、器具の進歩としてBMSの普及を受けて施行された試験がARTS-I試験であった。BMSを用いても、多枝疾患患者へのPCIはCABGと比較して、死亡、脳卒中、心筋梗塞の発生において両群間に有意差はないものの、CABGの方がTLRは低いという結論に変化はなかったといえる。

天理よろづ相談所病院循環器内科(〒632-8552 奈良県天理市三島町200番地)

#### IV. Credo-Kyoto レジストリ

CABG と PCI の血行再建法を適切に選択するという課題への、日本人のエビデンスを構築するために企画されたレジストリ研究が Credo-Kyoto レジストリである<sup>4)</sup>。この研究の対象は、2000 年から 2002 年にかけて多枝病変(左主幹部病変を除く)に対する初回待機的 PCI または CABG 施行患者 5,420 例で観察期間は 3 年である。PCI は DES ではなく BMS を使用したものである。結果は、PCI 群と CABG 群の 3 年生存率に有意な差はなかったが (PCI 群 89.6%, CABG 群 91.7%,  $P=0.26$ )、ベースラインの背景因子補正後の生命予後は CABG 群が優れる傾向にあった (HR 1.23 [95% CI: 0.99-1.53],  $P=0.06$ )。2 枝病変や糖尿病のない患者では、PCI 群と CABG 群の 3 年間の生存率に有意な差はなかったが、3 枝病変や糖尿病合併患者などのハイリスク症例では、BARI 試験などの通説どおり CABG 群のほうが有意に優るという結果であった。しかし、75 歳未満の患者に限ってみれば、3 枝病変や糖尿病合併患者であっても、PCI 群の生存率は CABG 群と生命予後に差はなかった。CREDO-Kyoto レジストリでは日本での PCI の現状を反映して、3 枝病変を有する患者において、PCI が選択された割合は 51% にのぼり海外におけるレジストリとは大きく異なる。海外における診療ガイドラインでは、現状において 3 枝病変の標準治療は CABG であるが、75 歳未満の患者において CABG と PCI の間にアウトカムで差がなかったという結果は、治療法選択において日本人独自のエビデンスを呈示したといえる。海外での代表的な研究である米国ニューヨーク州の多枝病変患者を対象とした登録研究の結果は、CABG 対 BMS<sup>5)</sup>、CABG 対 DES<sup>6)</sup> のいずれの比較においても、CABG のほうが死亡率・TLR とも有意に低率であった。この海外での結果と異なる CREDO-Kyoto レジストリの結果の解釈について心臓血管外科医からの反論もある。その代表的反論は、全体での成績は CABG のほうがよかったにもかかわらず、75 歳未満では両群に差はなかったことが結論として強調されている、というものである。また、CABG と PCI の予後は時間経過とともに CABG に有利に作用するとされ、3 年の観察期間は短いとの反論もある。これらに答えるためには、より長期的な観察にもとづくデータが必要である。

#### V. ART-II 試験

PCI の進化の歴史のなかで DES 登場は、画期的なできごとであった。なぜなら、PCI の最大の問題は再狭窄であり、この再狭窄に対して再血行再建を必要とすることが、CABG に比べての決定的な弱点であったからである。ART-II 試験は、DES の一種であるシロリムス溶出性ステント (SES) の有効性を ARTS-I の PCI 群および CABG 群と比較するために施行された、比較レジストリ研究である<sup>7)</sup>。ARTS-I の結果を歴史的コントロールとして比較している。

対象患者は、初回血行再建を受ける少なくとも一つの病変を LAD にもつ狭心症あるいは無症候性虚血患者で、治療に SES を用いた PCI 607 例である。評価項目は、主要有害心血管イベント (MACE: 心臓および非心臓死、脳血管イベント、心筋梗塞、インターベンション再施行) で、追跡期間は 1 年である。結果として、主要有害心血管イベントは 1.0% (ARTS-I の CABG 群 2.7%)、心筋梗塞 1.2% (同 3.6%)、CABG 再施行 2.0% (同 0.7%)、PCI 再施行は 5.4% (同 3.0%)、1 年後の死亡、脳卒中、心筋梗塞非発生率は 96.9% (92.0%)、再 PCI 非施行率は 91.5% (同 95.9%)、MACE 非発生率は 89.5% (同 88.5%) ( $P=0.46$ ) と有意差はなかった。

#### VI. SYNTAX 試験

ART-II 試験はレジストリ研究であるが、SES を用いた PCI は ARTS-I の CABG に匹敵する成績であった。ここから、DES を用いた PCI と CABG の無作為比較試験を志向すべしというのは必然ともいえる流れであった。そこで次に登場するのが SYNTAX 試験である。SYNTAX 試験は、左主幹部病変、3 枝病変患者で CABG と PCI の両方の治療が可能な患者を対象として施行された無作為比較試験である<sup>8)</sup>。左主幹部病変は PCI の絶対的な禁忌とされてきた。この SYNTAX 試験は、左主幹部病変を PCI の対象病変とした初めての無作為比較試験である。プライマリーエンドポイントは血行再建術再施行を加えた全主要脳・心有害イベントで、パクリタクセル溶出性ステント (PES) を用いた PCI が、CABG に劣っていないことを証明することを目的とした非劣勢検定試験である。追跡期間は 1 年間で、無作為に振り分けられた治療法は、CABG 群 897 例、PES による PCI 治療群 903 例であった。結果としては、1 年後の全死亡は PCI 群 4.4% と CABG 群 3.5% ( $P=0.37$ )、死亡に脳血管イベント、心筋梗塞を加えると 7.6% と 7.6% ( $P=0.99$ )、と同等であった。TLR は、PCI 群 13.5% に対して CABG 群 5.9% と薬物溶出性ステントを用いても有意に PCI 群に多かった ( $P<0.001$ )。これに加えた全主要脳・心有害イベント (プライマリーエンドポイント) は PCI 群 17.8% と CABG 群 12.4% ( $P=0.002$ ) と、PCI が劣っているという結果であった。つまり非劣勢の証明に敗れた結果であった。

従来から CABG の適応とされてきた、左主幹部病変、3 枝病変患者において CABG と DES を用いた PCI を比較した SYNTAX の結果の解釈は興味深い。内容を良く見ると、(1) 総死亡の発生率に PCI と CABG の両群に差はなく、(2) 脳卒中の発生は CABG 群のほうが有意に多く、(3) 心筋梗塞の発生は PCI と CABG 両群に差はない、ということが理解できる。プライマリーエンドポイントの全主要脳・心有害イベント項目に再血管血行再建が含まれることから、CABG 群が優位となったが PCI が完全に否定された結果ではない。病変が左主幹部病変のみ、もし

くは左主幹部病変+1枝病変であれば、PCIの成績はCABGのそれに劣るものではないことも示された。従来はCABG適応とされていた中にもPCIが許容される適応もあると解釈できる。一方で3枝疾患ではCABGの優位性は従前にも増して確認されたともいえる。本研究では、動脈硬化の進展度についてSYNTAXスコアを用いて評価しているが、このスコアが高値である症例、すなわち動脈硬化が進展した症例ではDESを用いてもなおCABGには及ばないことが示された。

#### VII. j-Cypher レジストリ左主幹部病変サブ解析

j-Cypher レジストリのサブ解析として非保護左主幹部(LMT)症例についてToyofukuらは報告している<sup>9)</sup>。その中でもLMT単独病変、LMT+1枝疾患、LMT+2枝疾患などに比べて、LMT+3枝疾患では治療3年後の心臓死が15.1%、TLRが18.9%などと著しく予後が悪いことを報告している。これは日本人のデータにおいても、動脈硬化の進展度の高い3枝疾患には依然としてDESを用いてのPCIにも限界が存在することを示している。

#### VIII. DES 植込み後の Late catch-up 現象

DESの登場によってPCI後の再狭窄やTLRの頻度が減少したことは事実である。しかし、それはBMSに比べて再狭窄やTLRを遅延させているにすぎないのではないかと、いわゆるlate catch-up現象の存在が議論されている。この問題点についてj-Cypherレジストリの結果のサブ解析としてDES群とBMS群におけるTLRの発生頻度、時期の比較の解析を筆者らが行った<sup>10)</sup>。DES群とBMS群でTLRの発生頻度を比較すると1年以内ではDES群で圧倒的に低い。しかし、1年以内にTLRを要しなかった病変のみで1年以降の晩期TLRの頻度を比較すると、DES群でのみ年率2%程度の上昇が認められた。j-CypherレジストリでのDES群とBMS群では、病変数や病変背景が大きく異なるので、そのまま比較することは難しい面もある。そこで背景を補正する意味で、on-label use(適応内使用)とoff-label use(適応外使用)に分けてTLRの頻度を比較した。するとon-label useでは晩期TLRの頻度にDES群とBMS群で差がなかった。一方で、off-label useでは、DES群で晩期TLRは年率2%強で上昇が認められた。すなわち、DES使用でlate catch-up現象が認められるとすれば、それはoff-label useでより際立つことが示唆された。この解析の結果からも、off-label useにならざるを得ない動脈硬化の進展度の高い症例においてDESを用いたPCIにも限界があることを示唆している。

#### IX. 虚血性心疾患の治療の目的は何か

虚血性心疾患の治療の目的は、症状の軽減と生命予後の改善に二つに大別される。今回紹介したエビデンスは主に生命予後の改善効果を比較したものであることに注

意すべきである。CABGとPCIの比較では、CABGが低侵襲化を目指しているとはいえ、その侵襲度には決定的な隔りがある。PCIは低侵襲で狭心症の症状を改善する効果には優れている。またCABGとPCIの比較は安定した虚血患者に対しての議論であり、一刻も早い血行再建が必要な急性冠症候群においてはPCIが治療法の第一選択として確立している。

#### X. 基本は薬物療法にある

2007年に発表された無作為化比較試験である(COURAGE Trial)の結果では危険因子・冠動脈疾患に対する生活習慣の改善を含む積極的な十分な内科的治療(optimal medical therapy)を全員に行い、それに加えてベアメタルステントを用いたPCI(一部DES)を施行しても生命予後、急性冠症候群、心筋梗塞発症リスクは改善しなかったことを示した<sup>11)</sup>。これは虚血性心疾患治療における薬物療法の重要性を示している。PCIは冠動脈病変の局所的治療法であるのに対して、CABGはグラフトされた領域全体に対して保護的に作用する。このため新規病変の進行や、新たなプラークの破綻によるイベントにはPCIの方が本質的に弱い。逆に、十分な薬物療法で危険因子を管理することでの生命予後改善効果はPCIの方が大きく顕れる。PCI施行患者ではCABG術後患者以上に十分な内科的治療が必要である。またBARI試験からSYNTAX試験に向けてPCIの治療成績がCABGの成績に肉薄するまでに改善してきているのは、PCIに関連するデバイスの進歩が大きいことは勿論であるが、その背景にある薬物療法の進歩も関与している。なぜなら、薬物療法の進歩の恩恵はPCI施行患者のほうが大きいからである。

#### XI. 臨床への応用ポイント

PCIにバルーンやベアメタルステントしか用いられなかった時代の、BARI、ARTS-Iの結果では、CABGがPCIに比較し予後が有意に良好であることが報告された。これはCABGでは再血管血行再建が少ないことが主な理由とされている。しかしながら、エンドポイントとして心筋梗塞や死亡率に注目すると、大部分の試験では有意差が認められない。ARTS-I試験の5年の長期成績においても、CABGとPCIは同等であった。以上からベアメタルステントを用いたPCIはCABGと比較し再狭窄率は高いが、全体的な生命予後はほぼ同等であると考えられる。薬物溶出性ステントを用いたPCIとCABGとの比較試験に関して、現時点でレベルAのエビデンスはまだ存在していない。現時点では、総合的には左主幹部病変、3枝病変患者にはCABGがスタンダードな治療といわなければならない。本邦では、ガイドラインの束縛は弱く日常診療のなかでも、左主幹部病変、3枝病変患者にもPCIが行われている実情がある。これらのCABGが標準的な治療法である患者にPCIを施行するにあたっては、その施

行の根拠を十分に説明できることが大切であろう。

現在、PCI 施行医が患者から求められているのは、「病変をガイドワイヤーが通過しステントを留置できるか」や「その病変を治療できる技量があるか」、「再狭窄率や再治療を要する割合が許容範囲か」などではなく、「狭心症の症状を改善した上で長期予後を確実に改善できるかどうか」などについて、科学的に水準の高いクオリティーに基づく判断であることを銘記すべきであろう。

## 文 献

- 1) The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; **335**: 217–225
- 2) The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1600–1606
- 3) Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger 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
- 4) 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**(14 Suppl): S199–S209
- 5) Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA: Long-term outcomes for coronary artery bypass graft surgery vs. stent implantation. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2174–2183
- 6) Hannan EL, Wu C, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA: Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008; **358**: 331–341
- 7) Serruys PW, Ong AT, Morice MC, De Bruyne B, Colombo A, Macaya C, Richardt G, Fajadet J, Hamm C, Dawkins K, O'Malley AJ, Bressers M, Donohoe D: Arterial Revascularization Therapies Study part II—sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Eurointervention* 2005; **1**: 147–156
- 8) The SYNTAX Investigators: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; **360**: 961–972
- 9) Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, Hayashi Y, Ueda H, Kawai K, Nozaki Y, Hiramatsu S, Miura A, Yokoi Y, Toyoshima S, Nakashima H, Haze K, Tanaka M, Take S, Saito S, Isshiki T, Mitsudo K: j-Cypher Registry Investigators: Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: insights from the j-Cypher registry. *Circulation* 2009; **120**: 1866–1874
- 10) Nakagawa Y, Kimura T, Morimoto T, Nomura M, Saku K, Haruta S, Muramatsu T, Nobuyoshi M, Kadota K, Fujita H, Tatami R, Shiode N, Nishikawa H, Shibata Y, Miyazaki S, Murata Y, Honda T, Kawasaki T, Doi O, Hiasa Y, Hayashi Y, Matsuzaki M, Mitsudo K: j-Cypher Registry Investigators: Incidence and risk factors of late target-lesion revascularization after Sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2010; **106**: 329–336
- 11) 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