

左主幹部病変における冠血行再建：エビデンスをいかに解釈するか

丸井 晃, 坂田 隆造

Marui A, Sakata R: **Myocardial revascularization in patients with unprotected left main disease.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 246-253

I. はじめに

非保護左主幹部病変(ULM)に対する冠血行再建は、従来冠動脈バイパス術(CABG)の独壇場であったが、経皮的冠動脈形成術PCI技術の急速な進歩により、最近ではULMに対してもCABGと比較しうる治療成績が報告されている。しかしそれらの報告には患者背景や治療選択などのバイアスが存在し、またさまざまな試験デザイン・エンドポイント・統計解析法が選択されており、結果の解釈には十分に慎重である必要がある。ここではエビデンスの解釈におけるポイントに注意しながら、ULMに対する冠血行再建法について考えてみたい。

II. エビデンスの解釈におけるポイント

1. 推奨クラスとエビデンスレベル

臨床研究における介入治療の推奨クラスとエビデンスレベルを表1に示す。エビデンスレベルは臨床研究の結果の信頼性の高さ、あるいはエビデンスのグレードを表している。Level Aは複数のランダム化比較試験(RCT)またはメタアナリシスとなっており、以下Level Bは単独のRCTまたは大規模非ランダム化比較試験、Level Cは小規模試験などによる専門家の合意、となっている。

患者背景を統一し、治療をランダムに割り付けるRCTは患者選択や治療選択バイアスが極力回避されており、結果の信頼性が高いと一般的には考えられている。一方、レジストリ試験などの観察研究では、潜在する患者背景・治療選択バイアスなどの欠点を克服するために統計学的な補正を行ったり、傾向スコア(propensity score: 介入治療に関連する要因が同程度の治療患者と未治療患者を、ペアを作って比較する)を用いたりする。しかし、いかに統計的に正しい手法を用いても、これらのバイアスを完全に除外するには限界がある。そのためRCTこそ信頼できるエビデンスを提供するもので、観察研究からのエビデンスは信頼性が落ちると一般には認識されている。

メタアナリシスは過去に行われたRCTや観察研究の研究結果を統合し、より信頼性の高い結果を求める方法である。個々の研究ではデータ不足(検定力不足)のために有意な結果がでなかったとしても、メタアナリシスによってより精度の高い(検定力の高い)結果を得ることができる。

2. RCTは必ず観察研究に優るのか?

しかしRCTの大きな問題として、患者背景を均一化する必要があるため、かなりの患者選択が必要となることがあり、また安全性の確保のためリスク因子の多い患者は除外されることが挙げられる。RCTは様々な患者選択基準や除外基準があるため、エントリーを試みた患者の数%しか実際にはエントリーされなかったという試験も中には存在する。そのためRCTは低リスクの少数患者で行われることも多く、実臨床すなわち“real world”を反映していないという批判がある。特にPCIとCABGの治療効果を比較した多くのRCTでは、安全性の担保のためULMなどの重症冠動脈疾患を持つ患者が除外されていたが、これらの患者はむしろCABGが有利とされる患者群であり治療効果の比較に適切な母集団とは言いがたい。

一方、観察研究の強みは原則全患者をエントリーできる点にある。時には数千~数万という多数の患者がエントリーし、バイアスはあるもののreal worldのデータを用いる観察研究は魅力的である。実際PCIとCABGを比較した多くのRCTでは治療効果は同等という結果が報告されているが、逆に多くの重症冠動脈疾患患者を含む観察研究ではCABGが優位とする報告が多い。

このようにRCTと観察研究の結果が異なることは多々あるが、エビデンスレベルに準じてRCTのデータを尊重すれば良いわけではなく、慎重にエビデンスを解釈する必要がある。実際には様々な問題をかかえるRCTも多く、逆に優れた観察研究も多数存在する。すなわちRCTと観察研究の間に優劣をつけるべきではなく、この二つの異なったデザインの臨床研究は、妥当な医療の提供という臨床研究において役割が異なるため、それを理解して結果を解釈する必要がある。

表1 推奨クラスとエビデンスレベル

推奨クラス	
Class I	当該治療が有益・有用・有効であるエビデンスや合意がある
Class II	当該治療について対立するエビデンスや様々な意見がある
Class IIa	有用・有効とするエビデンス・意見が多い
Class IIb	有用・有用とするエビデンス・意見が十分に確立されていない
Class III	当該治療が有用・有効でなく、場合により害となりうるというエビデンスまたは一般的合意がある
エビデンスレベル	
Level A	複数のランダム化試験またはメタアナリシスによるデータ
Level B	単独のランダム化試験または大規模非ランダム化試験によるデータ
Level C	小規模試験・後ろ向き試験・レジストリなどによる専門家意見の合意

3. 複合エンドポイントの落とし穴

冠血行再建介入治療におけるエンドポイントには総死亡、心臓死亡、脳卒中、心筋梗塞、追加冠血行再建、狭心症、心不全の悪化、入院加療などがある。一般的に死亡や心筋梗塞などは客観的に判定しやすく「ハードエンドポイント」と呼ばれる。一方、追加冠血行再建、狭心症、心不全の悪化、入院加療、などは主観が混じるために厳密な判定が難しく「ソフトエンドポイント」と呼ばれており、前者に比べて重要性が低い。問題はソフトエンドポイントほど発生率が高く、介入試験はそのイベント数により統計的に差がつくことが多いということである。

最近の試験では主要心血管イベント「MAC(C)E: major adverse cardiac (and Cerebrovascular) events」として各イベントを組み合わせた複合エンドポイントが使用される試験も多い。このような複合エンドポイントを使用せざるを得ない理由としては、死亡などの単独のハードエンドポイントでは発症率が低く、統計学的な差を検出できないことにある。とくにRCTでは観察研究に比べて対象患者数が少ないため、検出力不足となることも多く、主要エンドポイントに複合エンドポイントが設定されることが多い。

しかしながら複合エンドポイントの中で、より重要なエンドポイントのイベント数ではなく、より重要度の低いエンドポイントで有意差が出ることも多く、結果解釈には注意を要する。例えばRCTでは最大規模を誇るSYNTAX試験¹⁾でも主要エンドポイントに死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加冠血行再建の複合エンドポイントが設定されており、主要エンドポイントの差がソフトエンドポイントである追加冠血行再建に大きく依存していることも指摘されている。つまり複合エンドポイントでは、客観性の低いエンドポイントで治療効果が過大評価される危険性があることは常に念頭に置かななくてはならない。

4. 優越性試験と非劣性試験

最近のPCIとCABGの比較試験では、臨床研究で一般的に使用されていた「優越性試験」の代わりに、SYNTAX

試験¹⁾に代表される「非劣性試験」が使用されることがある。優越性試験は対照群に対して「優れている(劣っていない)」ことを検証する試験であるが、非劣性試験は対照群に対して「劣っていない」ことを検証する試験である。非劣性試験は元来抗がん剤の治療において、副作用回避のために抗がん剤使用量を減量した場合に、治療効果を落とさず(非劣性)どの程度減量可能か、ということを解析するために行われた手法である。

非劣性試験では、例えるならゴルフのハンディキャップに相当する「非劣性マージン」をあらかじめ設定してイベントの発生率を調整して比較を行う。そのため優越性試験では「劣っている」と判定されるにもかかわらず、非劣性マージンの設定によっては、同じデータでも「劣っていない」と判定される可能性がある。すなわち非劣性マージンは非常にデリケートなものであり、抗がん剤の臨床試験などの場合は、過去の治験データに基づき第三者機関がマージンを設定することにより客観性を担保しているが、SYNTAX試験のように冠動脈疾患治療の判定に非劣性試験を用いる場合は、研究者自身がマージンを設定するため客観性の面で問題があることは重要である。

5. 左主幹部の病変形態

最近のULMに対するPCIの報告では、入口部やシャフト部病変は、遠位部や分岐部病変に比べ、PCIの治療成績が良好であることが示されている^{2,3)}。本邦のDESについての多施設研究であるj-Cypher registryでも、左主幹部LMTの入口部およびシャフト部の病変では良好な成績が見込まれる一方で、複数のステントを要する真性分岐部病変では依然としてPCIの成績が不良であることが報告されている⁴⁾。したがって結果解釈には入口部や分岐部の病変をもつ患者数が示されていたかどうかとも重要である。

III. ULM に対する臨床研究：PCI vs CABG

最近報告されたULMに対する冠血行再建の臨床研究を、観察研究・RCT・メタアナリシスに分けて表2にまとめた。

表2 ULM に対する PCI vs CABG

報告者	試験名	報告年	PCI (n)	CABG (n)	Stent	観察期間	判定法	主要結果
観察研究								
Capodanno ¹⁰⁾	CUSTOMIZE	2009	342	477	BMS/DES	2年	優越性	SYNTAX スコア 34 以上では CABG 有利
Kang ⁸⁾	Two-center	2010	205	257	DES	33.5 月	優越性	死亡で有意差なし
Chieffo ⁹⁾		2010	107	142	DES	5年	優越性	心臓死亡で有意差なし
Park ¹¹⁾	ASAN-MAIN	2010	176	219	DES	5年	優越性	死亡, および MACE(死亡/脳卒中/心筋梗塞)ともに有意差なし
Park ¹¹⁾	ASAN-MAIN	2010	100	250	BMS	10年	優越性	死亡, および MACE(死亡/脳卒中/心筋梗塞)ともに有意差なし
Park ¹²⁾	MAIN-COMPARE	2010	1102	1138	BMS/DES	5.2年	優越性	死亡, および MACE(死亡/脳卒中/心筋梗塞)ともに有意差なし
RCT								
Buzman ¹³⁾	LE MANS	2008	52	53	BMS/DES	2年	優越性	PCI で有意に LVEF が改善. 死亡などは有意差なし
Boudriot ¹⁴⁾		2011	100	101	DES	1年	非劣性 10%*	MACE(総死亡/心筋梗塞/追加再建)での非劣性は証明されず
Park ¹⁵⁾	PRECOMBAT	2011	300	300	DES	2年	非劣性 7%*	MACE(総死亡/心筋梗塞/脳卒中/追加再建)での非劣性は証明されず
Kappetein ¹⁶⁾	SYNTAX	2011	356	345	DES	3年	優越性	低~中 SYNTAX スコア群では有意差なし. 高スコア群で CABG 有利な傾向あり
メタアナリシス								
Naik ¹⁸⁾		2009	1659	2114	BMS/DES	1~3年		総死亡で有意差なし
Lee ¹⁷⁾		2010	1236	1669	DES	1年		総死亡で有意差なし

*非劣性マージン: PCI のイベント発生率から非劣性マージン(%)を減じて比較する

1. 観察研究(レジストリ研究)

ULM に対する冠血行再建は従来 CABG の独壇場であったことから, 観察研究でも 5 年以上の長期成績をみたものは限られている. 観察期間が 5 年未満の小規模の観察研究では, LMT の病変形態や 3 枝病変の患者数などのバイアスの影響が大きい, 統計学的な補正を行った結果では, 追加血行再建は PCI で多いものの, 死亡や複合心血管イベント回避において PCI と CABG に差をみとめていない報告が多い⁵⁻⁹⁾.

a. CUSTOMIZE

エントリー 819 名の中規模のレジストリ試験で, SYNTAX スコア 34 をカットオフ値として両群での治療 2 年後の成績を比較している¹⁰⁾. 患者背景として入口部/シャフト部病変は PCI に多く, 遠位部/分岐部病変は CABG に多かった. またスコア 34 以下では, PCI 群は LMT+1 枝病変が多く(42.7% vs 19.8%, $p < 0.001$), LMT+3 枝病変は

CABG で多かった(15.9% vs 34.1%, $p < 0.001$). スコア 34 を超える群でも, LMT+2 枝(36.8% vs 22.2%, $p = 0.02$)および 3 枝病変(54.4% vs 73.4%, $p = 0.003$)は CABG で多かった. スコア 34 以下では PCI と CABG で死亡率の差がなく(リスク比[95%信頼区間: 0.81[0.33-1.99], $p = 0.64$), 34 を超える群では PCI で死亡が多かった(2.54[1.09-5.92], $p = 0.031$).

b. ASAN-MAIN

レジストリ試験では唯一 5-10 年の長期成績が韓国から報告されている¹¹⁾. この試験は ULM に対する BMS の 10 年成績および DES の 5 年成績とそれぞれの同時期に行った CABG とを比較している小規模のレジストリである. BMS の 10 年コホートでは, 死亡(0.81[0.44-1.50], $p = 0.50$)および死亡/Q 波梗塞/脳卒中の複合イベントで有意差はなかったが, 追加血行再建は PCI で約 10 倍高かった(10.34[4.61-23.18], $p = 0.001$). DES の 5 年コホート

でも同じ複合イベント発症については差がなかった(0.91 [0.45-1.83], $p=0.79$)。しかし追加血行再建はDESで約6倍高かった(6.22[2.26-17.14], $p<0.001$)。また患者背景として10年コホートではPCIで遠位/分岐部病変が少なく(30% vs 59.2%), PCI群の半数以上はLMT単独病変であった。LMT+3枝病変についても8.0% vs 52.8%と極端にPCIで少なかった。また5年コホートでは遠位/分岐部病変はPCI, CABGともに70%弱であったが、やはりPCIはLMT単独病変が多く(22.7% vs 4.6%), LMT+3枝病変が少なかった(24.4% vs 63.9%)。

c. MAIN-COMPARE

昨年5年結果が報告されたMAIN-COMPAREレジストリは2240名のULM患者を対象とした韓国の12の心臓センターによる多施設レジストリである¹⁰⁾。PCIはDESが約70%で使用されている。またPCI, CABG共に約半数は遠位/分岐部病変であった。しかしPCIはLMT単独病変が多く(25.2% vs 6.2%), LMT+3枝病変はCABGで多かった(24.8% vs 57.0%)。結果として総死亡はPCIとCABGで差がなく(1.13[0.88-1.44], $p=0.35$)、MACCE(死亡/心筋梗塞/脳卒中)も有意差をみとめなかった(1.07[0.84-1.37], $p=0.59$)。また追加血行再建はPCIで高かった(5.11[3.52-7.42], $p<0.001$)。またBMS(n=318)とCABGの比較では死亡でPCIが多い傾向があったが(1.45[0.95-2.20], $p=0.08$)、DES(n=784)とCABGとの比較では差がなかった(1.00[0.73-1.37], $p=0.99$)。

以上のようにレジストリ試験では5年までのフォローアップであれば、試験の規模にかかわらずPCIは死亡、心筋梗塞、脳卒中発症などのハードエンドポイントにおいてもCABGと比較しうる成績を収めており、追加血行再建のみPCIで高いという結果になっている。しかしながらPCIはLMT単独病変が多く、またLMT病変形態や、3枝病変などのバイアスについて統計学的手法を行っても十分補正できていない可能性があるので注意が必要である。

2. RCT

3年前に探索的なLE MANS試験¹³⁾が報告されるまではULMに対するRCTは皆無であったが、最近SYNTAXをはじめとした比較的大規模のRCTの結果が報告され始めている¹⁴⁻¹⁶⁾。

a. LE MANS

LE MANS試験¹³⁾はULM患者でのPCI(n=52)とCABG(n=53)を比較した最初の小規模RCTである。主要エンドポイントは1年後の左室駆出率の変化であり、改善率はPCIの方が大きかった(3.3±6.7% vs 0.5±0.8%)。しかし1年後の総死亡および主要心血管イベント回避などの副次エンドポイントについては差をみとめなかった。この試験はきわめて小規模で探索的な意味合いが強く、かつ左室駆出率の改善という間接的な因子を主要エンドポイントにおいた点でインパクトに欠けたのは否めない。

b. PRECOMBAT

最近報告されたPRECOMBAT試験は、ULMを有する患者のみを対象とし、シロリムス溶出ステントSESを用いたPCI(n=300)とCABG(n=300)を比較したオープンラベルの非劣性試験である¹⁵⁾。両群のSYNTAXスコアは24.4±9.4 vs 25.8±10.5($p=0.09$)、分岐部病変を有する患者の割合も66.9% vs 62.2%($p=0.24$)で差がなかった。主要エンドポイントは総死亡/心筋梗塞/脳卒中/追加血行再建の複合イベントで、PCI施行後6カ月間は抗血小板療法の2剤併用を行い、いずれの群もそのほかの標準治療を行った。その結果、主要エンドポイントの1年後の発症率はPCI群で8.7%、CABGで6.7%と、事前に設定された非劣性マージン(7%)を下回り、非劣性を証明した(2.0[-1.6-5.6], $p=0.01$)。2年後の主要エンドポイントの発症率も12.2% vs 8.1%と差はみられなかった(1.50[0.90-2.52], $p=0.12$)。また、死亡/心筋梗塞/脳卒中の複合エンドポイントは、PCI群で4.4%、CABG群で4.7%で、差はみられなかった(0.92[0.43-1.96], $p=0.83$)。追加血行再建は9.0% vs 4.2%で、CABG群で少なかった(2.18[1.10-4.32], $p=0.02$)。ULM以外の病変数に応じて結果を検討したサブ解析では、LMT+3枝病変がある患者で、CABG群(5.8%)に比べPCI群(12.2%)で、有意差がみられた($p=0.0008$)。これらの結果からSESを用いたPCIが、CABGの代替りの治療選択肢となる可能性が示唆されたが、この試験は非劣性試験であることから、比較的大きいマージン設定による試験の限界も考慮しなければならず、更なる長期成績の検証が必要であろう。

c. SYNTAX

3年成績が報告されており、そのサブ解析としてULMについても解析が行われている(PCI 356名、CABG 345名)¹⁶⁾。SYNTAXはall-comer designを採用しているため、RCT arm(n=1800)とregistry arm(PCI, n=198; CABG, n=1077)があり、解析はRCT armで行われている。注目すべきは1年次報告で行われた非劣性ではなく、優越性による解析が行われている点であろう。まず患者全体の解析では、総死亡ではPCIとCABGで有意差なし(8.6% vs 6.7%, $p=0.13$)であったが、心臓死亡(6.0% vs 3.6%, $p=0.02$)、心筋梗塞(7.1% vs 3.6%, $p=0.002$)、およびMACCE(死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加血行再建: 28.0% vs 20.2%, $p<0.001$)では有意にPCIで高かった。また脳卒中については有意差をみとめなかった(2.0% vs 3.4%, $p=0.07$)。追加血行再建はPCIで高かった(19.7% vs 10.7%, $p<0.001$)。

d. 3枝病変・ULM

3枝病変およびULMについてサブ解析が行われており、3枝病変患者では総死亡(9.5% vs 5.7%, $p=0.02$)、心筋梗塞(7.1% vs 3.3%, $p=0.005$)およびMACCE(28.8% vs 18.8%, $p<0.001$)についてはPCIで高かったが、脳卒中は同等(2.6% vs 2.9%, $p=0.64$)であった。一方ULM患者で

表3 SYNTAX スコア層別化による ULM 治療成績の比較

エンドポイント	低 (0-22)			中 (23-32)			高 (≥33)		
	PCI	CABG	p	PCI	CABG	p	PCI	CABG	p
死亡	2.6%	6.0%	0.21	4.9%	12.4%	0.06	13.4%	7.6%	0.10
脳卒中	0.9%	4.1%	0.12	1.0%	2.3%	0.46	1.6%	4.9%	0.13
心筋梗塞	4.3%	2.0%	0.36	5.0%	3.3%	0.63	10.9%	6.1%	0.18
追加血行再建	15.4%	13.4%	0.69	15.9%	14.0%	0.75	27.7%	9.2%	<0.001
MACCE 1*	6.9%	11.0%	0.26	10.8%	15.6%	0.29	20.1%	15.7%	0.34
MACCE 2**	18.0%	23.0%	0.33	23.4%	23.4%	0.90	37.7%	21.2%	0.00

* MACCE1: 死亡/脳卒中/心筋梗塞

** MACCE2: 死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加再建

は、総死亡(7.3% vs 8.4%, p=0.64), 心筋梗塞(6.9% vs 4.1%, p=0.14), MACCE(26.8% vs 22.3%, p=0.20)で有意差がなく、脳卒中はCABGで有意に高かった(1.2% vs 4.0%, p=0.02).

e. SYNTAX スコアによる層別化

患者全体では低 SYNTAX スコア群(0-22)では MACCE およびその構成エンドポイント(追加再建を含む)で有意差をみとめなかった。中スコア群(23-32)では追加血行再建が有意に高く(17.4% vs 10.1%, p=0.01), 心筋梗塞(7.6% vs 3.2%, p=0.02), MACCE(27.4% vs 18.9%, p=0.02)についても PCI で高かった。高スコア群(>33)では MACCE およびその構成因子(脳卒中以外)は PCI 群で高かった(MACCE: 19.5% vs 34.1%, p<0.001)。

3 枝病変患者では低スコア群で MACCE 発症およびその構成因子はすべて差がなかった。中スコア群では MACCE (16.8% vs 29.4%, p=0.003) および心筋梗塞(3.1% vs 8.9%, p=0.01)が PCI で高かった。さらに高スコア群では死亡(4.5% vs 11.1%, p=0.03), 心筋梗塞(1.9% vs 7.2%, p=0.02), MACCE(17.9% vs 31.4%, p=0.004)が PCI で高かった。

ULM 患者では(表3)高スコア群で死亡が少ない傾向があり(13.4% vs 7.6%, p=0.10), MACCE(37.7% vs 21.2%, p=0.003) および追加血行再建(27.7% vs 9.2%, p<0.001)が PCI で高かった。しかし低~中スコア群では死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 追加血行再建などのエンドポイントは差をみとめなかった。

SYNTAX の3年成績では、3 枝病変については CABG が有効である可能性が示唆され、特に中~高スコア群での有用性が示された。一方 ULM については高スコア群でも3 枝病変ほどの明らかな有用性は示されなかった。この原因として SYNTAX における ULM コホートは post hoc 解析であり、イベント数が不足から統計学的に検出力不足であることも一因であろう。SYNTAX を含む現在までの RCT のエビデンスからは ULM に対する冠血行再建法は十分な結論は得られていないと考えるべきであろう。

現在 SYNTAX スコア 32 以下の ULM 患者のみ 3400 名を対象とした大規模 RCT の EXCEL 試験が進行中であり、報告が待たれるところである。

3. メタアナリシス

Lee らは2つの RCT と6つの観察研究による2905名のメタアナリシスを報告している¹⁷⁾。PCI は DES によるものであり、1年後の死亡および複合エンドポイント(死亡/心筋梗塞/脳卒中)で PCI と CABG で差がなかった(1.12[0.80-1.56], 1.25[0.86-1.82])。追加血行再建は CABG で少なかった(0.44[0.32-0.59])。また Naik らは2つの RCT と8つの観察研究による3773名のメタアナリシスを報告しており¹⁸⁾、1年後および2年後の死亡および複合イベント(死亡/心筋梗塞/脳卒中)について PCI と CABG に差をみとめておらず、追加血行再建に差をみとめるのみであった。しかしながらこれらのメタアナリシスに採用された試験の多くは単施設からの試験の意味合いが強い短期データであり、患者背景や選択バイアス、文献選択バイアスの問題もあり、あくまで参考データとしてとらえるべきであろう。今後はより大規模試験による長期成績のメタアナリシスが必要と思われる。

IV. ガイドラインの変化

SYNTAX トライアルは、ULM についてはステントのオフラベル使用による post hoc 解析であり、統計学的に検出力不足であるが、現時点での最高レベルのエビデンスであり、最新のガイドラインに反映されている。2005年の ACC/AHA ガイドライン¹⁵⁾では「ULM 患者で CABG が適応である場合は、PCI は推奨されない(Class III, Level C)」と事実上禁忌に近い扱いとなっていたが、2009年のガイドライン¹⁹⁾では、「LMT の解剖学的形態が PCI の手技上の合併症リスクが低く、かつ外科治療による合併症リスクが高いと予想される場合は CABG の代替として PCI を考慮してもよい(Class IIb, Level B)」と患者によっては PCI を考慮しうる内容となっている。

また ESC/EACTS の PCI のガイドラインでも2005年が

イドラインでは、「他の血行再建法がない場合のみ考慮されるべきである(Class IIB, Level C)」と簡潔に記載されているが、2010年のガイドライン²⁰⁾ではSYNTAXトライアルの結果が色濃く反映されている。PCIはLMTの入口部/シャフト病変単独またはLMT+1枝病変ではClass IIa, Level Bとなっている。それ以外のLMT病変についてもLMT+多枝病変(2または3枝)かつSYNTAXスコアが33以上ではClass III, Level Bであるが、それ以外のLMT病変についてはPCIはClass IIB, Level Bとなっており、ULMにおけるPCIの適応が広がっている。ちなみにCABGはLMTの形態や他の病変にかかわらずClass I, Level Aとなっている。今後も新たなエビデンスが示されるにあたって、ULMについてはPCIの適応がより明確に示されるであろう。

V. PCIかCABGか?

ULMに対する冠血行再建は長らくCABGの独壇場であり、PCIの適応は救命的に行うに特殊なケースであったと思われる。しかしPCI技術の劇的な発展により状況は急速に変化しつつある。現在までのエビデンスでは観察研究・RCT・メタアナリシスの結果が乖離することなく、ともに、2-3年程度までの成績では、追加血行再建の頻度はPCIで多いものの、冠動脈解剖学的にリスクの低い患者ではPCIはCABGと比較しうる治療成績を取めていることを示している。このことから入口部/シャフト病変など解剖学的条件が合えば、LMTは血管径も大きく屈曲も少ないことからある意味PCIの良い適応である可能性がある。一方、3枝病変ではCABGの優位性が明確に示されていることから、治療箇所が多いほどPCIの再狭窄が多くなり、心血管イベントや追加血行再建の頻度が高まりCABGの優位性がでていると考えられる。すなわちULMに対する血行再建は一概にCABGがよく、一概にPCIがよいわけでもなく、患者の背景を十分把握した上での個別化治療が必要と思われる。そのためにはよりULM患者に特化した長期成績に基づいたリスクモデルの構築も必要となるであろう。

VI. 理想のリスクモデルとは?

SYNTAXスコアはすぐれたリスクモデルであるが、ULMに対するPCIが外科治療の代替として多くの患者に広まるには、SYNTAXのような冠動脈造影所見のみリスクモデルではなく、臨床背景のリスク評価も含めた総合的な予測モデルが必須である。たとえば病変血管の位置、数、病変の広がり、複雑性(CTO、分岐部病変、石灰化など)の他に、年齢、基礎疾患、左室機能などの患者背景を総合的に評価するリスクモデルが必要であろう。

心臓術後の予後予測スコアであるEURO scoreとParsonnetスコアが予後予測によく使用されている。MAIN-COMPARE試験ではEURO score \geq 6がPCI、CABGともに

死亡の独立予測因子であった²¹⁾。同様にParsonnetスコアの増加がMACCEの有意な予測因子であった²¹⁾。The New Risk Stratification (NERS)モデルは臨床背景、手技的、血管造影の因子が含まれている。MACE発症についてはNERS \geq 25での感度と特異度はそれぞれ92.0%、74.1%であり、SYNTAXの中スコア群の感度および特異度(20.5%、25.4%)、高スコア群のそれ(70.5%、35.2%)と比較して有意に高かった(各 $p<0.001$)²²⁾。さらにNERS \geq 25はMACEおよびステント血栓症の唯一の独立予測因子であった。

このようにさまざまなリスクモデルが存在するものの、ULMにおける適切なリスクモデルの構築には、やはりLMTの独立した患者群で、大規模前向き試験によるバリデーションが必須であろう。

VII. おわりに

ULMに対するPCI vs CABGの勢力図は以前とは明らかに変化しつつあるが、現時点のエビデンスの試験規模や観察期間などはまだ十分であるとは言いがたい。今後はさらなるエビデンスの出現・バリデーションによりULMに対する冠血行再建の至適治療法の標準化が行われると思われる。そのためULMに対しては緊急適応を除いては従来のようにad hoc PCIは行うべきではなく、心臓外科医・インターベンションリストによるチームを形成し、個々の患者データを元にPCIとCABGの相対的メリットとリスクを個別評価し、患者に最大の利益をもたらすべく、十分なICを行った後に最終的には患者自身が方針を決定することが大切であろう。

文 献

- 1) 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
- 2) Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, Kim YH, Daemen J, Sheiban I, Truffa A, Montorfano M, Airolidi F, Sangiorgi G, Carlino M, Michev I, Lee CW, Hong MK, Park SW, Moretti C, Bonizzoni E, Rogacka R, Serruys PW, Colombo A: Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Circulation* 2007; **116**: 158-162
- 3) Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Moretti C, Meliga E, Agostoni P, Valgimigli M, Migliorini A, Antonucci D, Carriè D, Sangiorgi G, Chieffo A, Colombo A, Price MJ, Teirstein PS, Christiansen EH, Abbate A, Testa L, Gunn JP, Burzotta F, Laudito A, Trevi GP, Sheiban I: A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main

- coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; **155**: 274–283
- 4) 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
 - 5) 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
 - 6) Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F, Savini C, Bacchi-Reggiani L, Gianstefani S, Virzi S, Manara F, Kiros Weldeab M, Marinelli G, Di Bartolomeo R, Branzi A: Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol* 2006; **98**: 54–59
 - 7) Sanmartín M, Baz JA, Claro R, Asorey V, Durán D, Pradas G, Iñiguez A: Comparison of drug-eluting stents versus surgery for unprotected left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 970–973
 - 8) Kang SH, Park KH, Choi DJ, Park KW, Chung WY, Lim C, Kim KB, Kim HS: Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for left main coronary artery disease (from a two-center registry). *Am J Cardiol* 2010; **105**: 343–351
 - 9) Chieffo A, Magni V, Latib A, Maisano F, Ielasi A, Montorfano M, Carlino M, Godino C, Ferraro M, Calori G, Alfieri O, Colombo A: 5-year outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass graft for unprotected left main coronary artery lesions the Milan experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; **3**: 595–601
 - 10) Capodanno D, Capranzano P, Di Salvo ME, Caggegi A, Tomasello D, Cincotta G, Miano M, Patané M, Tamburino C, Tolaro S, Patané L, Calafiore AM, Tamburino C: Usefulness of SYNTAX score to select patients with left main coronary artery disease to be treated with coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; **2**: 731–738
 - 11) Park DW, Kim YH, Yun SC, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Kim JJ, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Park SW, Park SJ: Long-term outcomes after stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 1366–1375
 - 12) Park DW, Seung KB, Kim YH, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Yun SC, Gwon HC, Jeong MH, Jang YS, Kim HS, Kim PJ, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chae IH, Tahk SJ, Chung WS, Park SJ: Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 117–124
 - 13) Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, Bochenek A, Trela B, Konkolewska M, Wallace-Bradley D, Wilczyński M, Banasiewicz-Szkróbka I, Peszek-Przybyła E, Krol M, Kondys M, Milewski K, Wiernek S, Debiński M, Zurakowski A, Martin JL, Tendera M: Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1500–1511
 - 14) Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, Reichart B, Mudra H, Beier F, Gansera B, Neumann FJ, Gick M, Zietak T, Desch S, Schuler G, Mohr FW: Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 538–545
 - 15) Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB: Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1718–1727
 - 16) Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stähle E, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW, Colombo A: Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011; **32**: 2125–2134
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, 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): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; **120**: 2271–2306
- 20) European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, EACTS Clinical Guidelines Committee, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M: Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; **31**: 2501–2555
- 21) Min SY, Park DW, Yun SC, Kim YH, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Kim JJ, Park SW, Park SJ: Major predictors of long-term clinical outcomes after coronary revascularization in patients with unprotected left main coronary disease: analysis from the MAIN-COMPARE study. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; **3**: 127–133
- 22) Chen SL, Chen JP, Mintz G, Xu B, Kan J, Ye F, Zhang J, Sun X, Xu Y, Jiang Q, Zhang A, Stone GW; Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; **3**: 632–641