

本邦における第一世代 DES による左主幹部病変治療の現況 (j-Cypher registry からの解析)

塩見 紘樹¹, 豊福 守², 木村 剛¹

Shiomi H, Toyofuku M, Kimura T: **Current status of unprotected left main coronary stenting with first-generation drug-eluting stents: insight from j-Cypher registry.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 264-268

I. はじめに

近年、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の技術的進歩や薬剤溶出性ステント(DES)の登場、抗血小板薬をはじめとした補助薬物治療の発達により、多くの左主幹部病変に対する PCI 治療の良好な短期および中期成績が報告¹⁻⁵⁾されたことを受けて、最新の ACC/AHA ガイドラインでは、CABG に際する手術のリスクが高い場合には、非保護左主幹部病変に対する PCI 治療は class IIb という位置づけに変更された。このような背景のなかで、本邦でも日常診療において左主幹部病変に対する PCI 治療が行われてきている。そこで本稿では、第一世代 DES であるシロリムス溶出性ステント(sirolimus-eluting stent; SES)の本邦での大規模レジストリーである j-Cypher registry の解析結果から、本邦における左主幹部病変に対する PCI 治療の現状と治療成績を示すとともに、問題点と今後の課題について論じたい。

II. j-Cypher registry

j-Cypher registry は本邦におけるシロリムス溶出性ステント(SES: Cypher[®] stent)市販後の医師主導の登録研究⁶⁾である。本邦で SES が薬剤溶出性ステントとしてはじめて保険償還された 2004 年 8 月から 2006 年 11 月の期間に日本全国 37 施設から 12824 例の SES 留置症例が登録されている。この registry の目的は、適応外使用例も含めた連続症例を大規模に登録することで、本邦での実地臨床における DES の安全性を検証することやハイリスク症例に対する DES の有効性、長期成績といったことを明らかにすることである。その中で左主幹部病変、特に非保護左主幹部病変(ULMCA)に対する 3 年追跡の結果が⁷⁾ Toyofuku ら⁴⁾により報告されている。

1. ULMCA 病変治療例の治療成績：他病変治療例との比較

j-Cypher registry では全体の 4.5%にあたる 582 症例で ULMCA に対する PCI が施行されている。ULMCA 病変治療例は他病変(Non-ULMCA)治療例と比較し予後不良であった(図 1A)。しかしながら、年齢や糖尿病の既往、腎機能障害の有無などの交絡因子で補正すると、両群間で見とめられていた死亡率の差は消失した(図 1B)。以前から左主幹部において再狭窄やステント血栓症を生じるとその広い虚血範囲から突然死や心不全発症などの重大な心事故につながるのではないかという懸念があるが、この結果は少なくとも j-Cypher registry において多変量解析による交絡因子補正前にみとめられていた ULMCA 病変治療例の他病変治療例に比べて高い死亡率の主たる原因は、左主幹部治療そのものに関連したものではなかったことを示している。

2. 病変部位による成績の違い：近位部病変 vs 遠位部病変

左主幹部病変に対する PCI において病変部位の差、つまり、PCI による血行再建術の大きな課題である分岐部を含む遠位部病変であるか否かは治療成績に大きな影響を与えることがこれまでに複数報告されている⁷⁻⁹⁾。

j-Cypher registry では、SES のみで治療された 476 例の ULMCA 病変例のうち、入口部、体部といった近位部病変例が 96 例(20%)、分岐部を含む遠位部病変例が 380 例(80%)という内訳であった。結果は、全死亡や心臓死に関しては両群間で有意な差をみとめなかったが、標的血管再血行再建(TLR)については、近位部病変では 3 年で 3.6%と非常に良好な結果で遠位部病変に比べ有意に TLR の発生率は低かった(図 2)。

3. Stenting strategies による成績の違い：one-stent vs two-stent

このように DES 時代においても PCI を施行する際に分岐部病変の治療は課題となるが、左主幹部病変において遠位分岐部を含む割合は報告により差はあるものの半数以上(60~90%)とされ、j-Cypher registry においても遠位

¹ 京都大学循環器内科(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54), ² あかね会土谷総合病院循環器内科

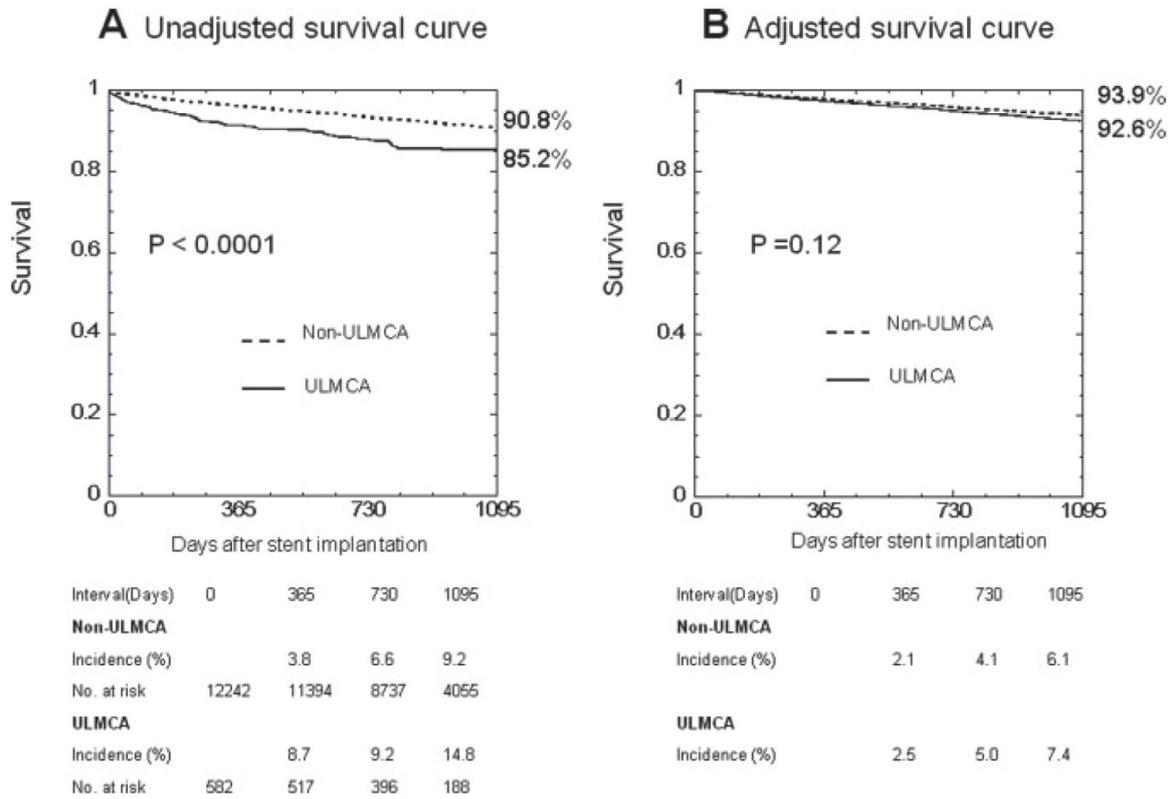


図1 左主幹部病変治療例と他病変治療例の生存率の比較
A: 補正前 B: 交絡因子で補正後

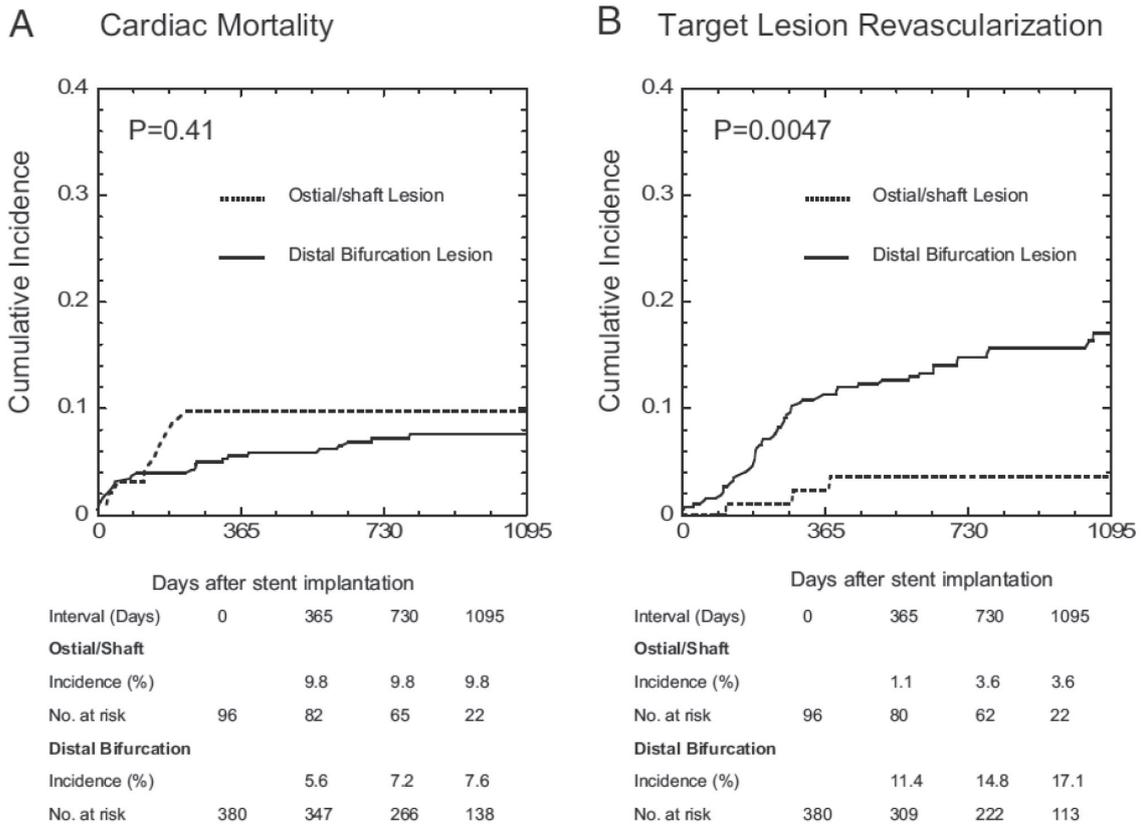


図2 近位部病変と遠位分岐部病変の治療成績の比較
A: 心臓死 B: 標的病変再血行再建

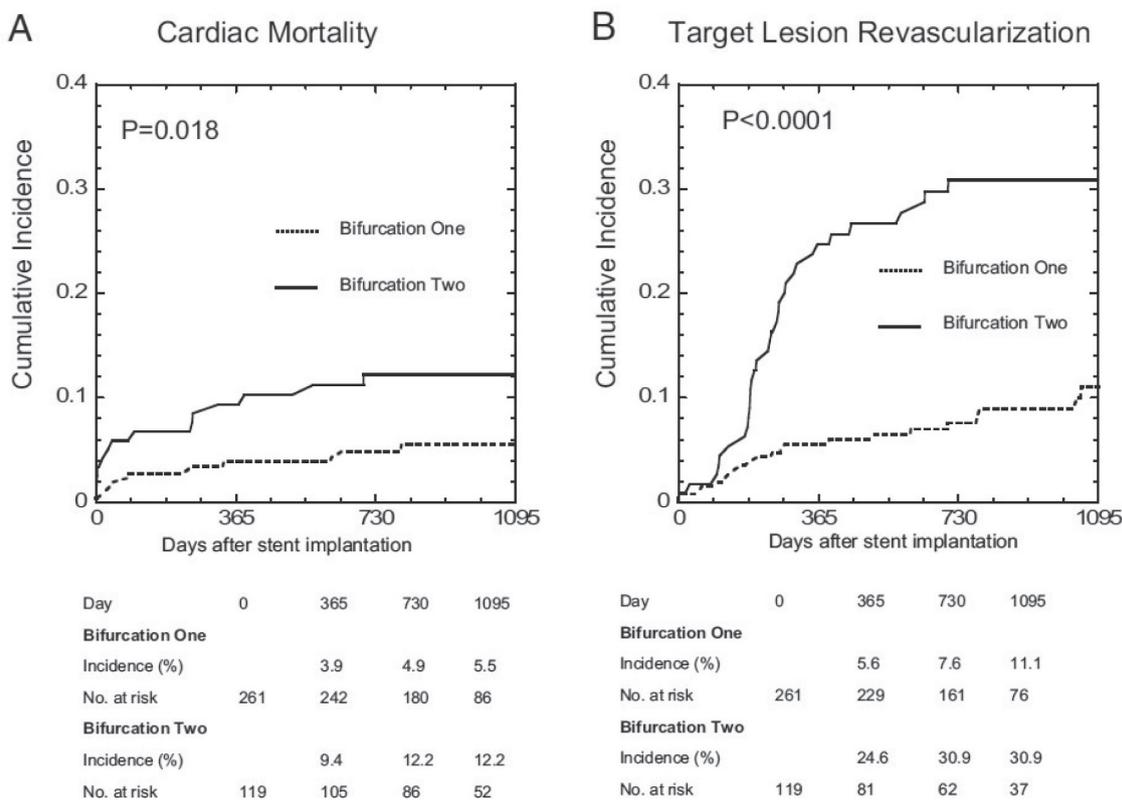


図3 遠位分岐部病変における stenting strategy による成績の違い
A: 心臓死 B: 標的病変再血管再建

分岐部病変例は 380 例(80%)にみとめられている。

一般的に分岐部病変に対する stenting strategies としては、本幹のみにステントを留置する one-stent (もしくは single-stenting) と本幹および側枝の両方にステントを留置する two-stent に分けられる。

j-Cypher registry では、261 例(69%)が one-stent、119 例(31%)が two-stent で治療が行われていた。これらの治療成績を比較すると、two-stent 群では、one-stent 群と比較し、心臓死、TLR の発生率はともに有意に高率であった(図3)。この結果は海外からの報告^{10, 11)}ともよく一致しており、遠位分岐部病変でも two-stent を必要としなければ比較的良好的な成績が期待されるが、回旋枝入口部に高度狭窄を有する症例など two-stent の必要性が考えられる場合には PCI の適応は慎重にする必要があるものと考えられる。

4. 病変枝数による成績の違い

左主幹部病変の治療法選択においては、左主幹部以外にどのような病変をどの程度合併しているかということも非常に重要である。

j-Cypher registry での ULMCA 病変治療例における合併病変枝数の違いによる成績の比較を表1に示す。再血管再建率は合併病変枝数が多くなるにつれ上昇しており、また、左主幹部+3枝病変例では、他と比較し心臓死やス

テント血栓症の頻度が高かった。このことは左主幹部病変の治療選択において左主幹部病変のみならず冠動脈全体に渡ってどの程度病変が広がっているのかを考慮することが非常に重要であることを示唆している。

5. 結果のまとめ

j-Cypher registry における ULMCA 病変治療例に対する治療成績を要約すると以下ようになる。(1) ULMCA 病変に対する PCI 治療例の予後は、Non-ULMCA 病変例と明らかな差をみとめなかった。(2) 遠位分岐部を含まない近位部病変に対する治療成績は比較的良好で、特に TLR に関しては3年追跡でも非常に良好であった。(3) 遠位分岐部に対する two-stent は高い心臓死と TLR に関連していた。

III. 最近の臨床試験の結果からの知見

病変部位や臨床背景により違いはあるが、DES の登場によりそれまでに比べ左主幹部病変に対する PCI の治療成績の向上が報告され、DES を使用した PCI と CABG の治療成績の比較に関心が集まっている。このようななかで、近年、2つのランダム化試験の結果が報告された。

その1つは、SYNTAX 試験における左主幹部病変のサブ解析の結果である。SYNTAX 試験は3枝病変/左主幹部病変を対象とし、パクリタキセル溶出性ステントを使用

表1 合併病変枝数の違いによる左主幹部病変治療後のイベント率

	ULMCA only (n=40)	ULMCA+SVD (n=113)	ULMCA+DVD (n=188)	ULMCA+TVD (n=93)	ULMCA+CABG (n=42)	p
Total death	21.4	11.2	14.0	21.7	9.5	0.15
Cardiac death	2.5	7.3	7.8	15.1	0.0	0.033
Sudden death	0.0	1.9	1.7	3.5	0.0	0.56
Myocardial infarction	4.4	2.1	4.9	5.6	0.0	0.57
Stroke	0.0	8.6	4.4	4.9	8.8	0.40
Definite/probable ST	0.0	0.0	1.9	8.4	2.6	0.0029
Definite ST	0.0	0.0	1.9	5.4	2.6	0.13
Definite ST(ULMCA)	0.0	0.0	0.6	3.6	0.0	0.07
TLR	2.6	7.1	18.7	18.9	15.6	0.027
Any revascularization	25.2	31.3	37.1	48.3	24.5	0.0016

SVD indicates single-vessel disease; DVD, double-vessel disease; TVD, triple-vessel disease; and CABG, coronary artery bypass grafting. Values are percentages

したPCIとCABGを比較した多施設無作為化ランダム試験である¹²⁾。このなかの左主幹部病変例(705例)の成績が昨年報告された¹³⁾。1年追跡の結果は、死亡/心筋梗塞/脳卒中についてPCI群とCABG群に有意な差をみとめなかった。しかしながら、冠動脈の解剖的複雑性を評価したSYNTAX scoreで層別化するとSYNTAX score \geq 33のhigh score群においては、死亡、死亡/心筋梗塞/脳卒中というハードエンドポイントでCABG優位な傾向がみられている。この結果は3年追跡結果でも同様であった。

もう一つはPRECOMBAT試験¹⁴⁾の結果である。この試験は韓国で行われたULMCA患者700例を対象としたシロリムス溶出性ステントを使用したPCIのCABGに対する非劣性を証明する目的の多施設ランダム化比較試験である。結果は1年後における両群間でのMACCEには差がなくSESを使用したPCIのCABGに対する非劣性が証明された。

IV. まとめと今後の展望

以上、j-Cypher registryにおけるULMCA病変の治療成績を中心に最新の臨床試験結果を交え概観した。これらの結果を踏まえると、現状で左主幹部に対するPCIは、(1)近位部病変(入口部、体部病変)(2)外科手術におけるハイリスク症例(3)左主幹部を責任病変とするACS症例では妥当性を有すると考えられる。また、遠位分岐部病変でも、two-stentを必要としなければ比較的良好な成績が期待されるが、手技開始後にtwo-stentを余儀なくされる可能性もあり、遠位分岐部病変についてはPCIで治療を行う際には慎重な症例選択が必要と考えられる。

また、治療法選択の際には、冠動脈病変の解剖学的複雑性を評価することが重要と考えられる。その際にSYNTAX scoreがリスク層別化に有用である可能性がSYNTAX試験で示唆されている。SYNTAX score \geq 33以上のhigh

score群ではPCI群で死亡や心筋梗塞の発生率が高くなるのに対して、解剖学的複雑性に治療成績が影響を受けにくいCABG群ではそのようなことはみとめられない。つまり、high score群ではCABGが今なお標準治療であることが示されていると考えられる。一方、SYNTAX score $<$ 33のlow, intermediate群では、PCIとCABG群の間で明らかな差はみとめられていない。しかしながら、死亡や心筋梗塞といったハードエンドポイントに関して評価するにはSYNTAX試験も左主幹部病変に限ればサブグループ解析であることもあり検出力が不足しており、同じことが前述のPRECOMBAT試験にも当てはまると考えられる。現在、こうしたハードエンドポイントに対しても十分な検出力を持ったEXCEL試験が進行中である。この試験は、SYNTAX score $<$ 33のULMCA病変患者を対象とし、エベロリムス溶出性ステントを用いたPCIとCABGを比較するランダム化試験(n=2500)であり、その結果が注目される。また、左主幹部病変の治療成績を考える際には5年、10年といった長期成績を考慮することも重要であり、j-Cypher registryを含めた大規模臨床試験からの長期成績の報告も待たれる。その他、第2世代のDESを使用したULMCA病変の治療成績なども今後続々と報告されることが予想され、左主幹部病変の治療法選択については、今後も常に新たな臨床試験からの知見を考慮しながら、個々の患者に合わせた治療法選択をしていくことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) de Lezo JS, Medina A, Pan M, Delgado A, Segura J, Pavlovic D, Melián F, Romero M, Burgos L, Hernández E, Ureña I, Herrador J: Rapamycin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. Am Heart J 2004;

- 148: 481–485
- 2) Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E, Cosgrave J, Montorfano M, Airoidi F, Carlino M, Michev I, Melzi G, Sangiorgi G, Alfieri O, Colombo A: Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation* 2006; **113**: 2542–2547
 - 3) Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Mintz GS, Park SW: Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 351–356
 - 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) Seung KB, Park DW, Kim YH, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Park SW, Yun SC, Gwon HC, Jeong MH, Jang Y, Kim HS, Kim PJ, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chae IH, Tahk SJ, Chung WS, Park SJ: Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2008; **358**: 1781–1792
 - 6) 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, j-Cypher Registry Investigators: Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; **119**: 987–995
 - 7) Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Polad J, Tsuchida K, Regar E, Van der Giessen WJ, de Jaegere P, De Feyter P, Serruys PW: Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1530–1537
 - 8) Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, Kim YH, Daemen J, Sheiban I, Truffa A, Montorfano M, Airoidi 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
 - 9) Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB: Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; **109**: 1244–1249
 - 10) Kim YH, Park SW, Hong MK, Park DW, Park KM, Lee BK, Song JM, Han KH, Lee CW, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SJ: Comparison of simple and complex stenting techniques in the treatment of unprotected left main coronary artery bifurcation stenosis. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 1597–1601
 - 11) Palmerini T, Marzocchi A, Tamburino C, Sheiban I, Margheri M, Vecchi G, Sangiorgi G, Santarelli A, Bartorelli A, Briguori C, Vignali L, Di Pede F, Ramondo A, Inglese L, De Carlo M, Falsini G, Benassi A, Palmieri C, Filippone V, Sangiorgi D, Barlocco F, De Servi S: Impact of bifurcation technique on 2-year clinical outcomes in 773 patients with distal unprotected left main coronary artery stenosis treated with drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; **1**: 185–192
 - 12) 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
 - 13) Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Torracca L, van Es GA, Leadley K, Dawkins KD, Mohr F: Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; **121**: 2645–2653
 - 14) 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