



虚血性心疾患に対する内科的血行再建：経皮的冠動脈インターベンション(PCI)について

坂本 宗久[†]

IRYO Vol. 72 No. 2 (80-86) 2018

【キーワード】 PCI, スtent, debulking device, Primary PCI

はじめに

冠動脈狭窄病変を経皮的に開大する治療法は、これまで虚血性心疾患に対する唯一の血行再建法であった冠動脈バイパス術 (CABG) に代わる低侵襲な治療として研究開発され、Grüntzig らのバルーンによる開大の最初の報告¹⁾から40年が経過し当初はバルーンのみであったデバイスも多種多様なものが開発・淘汰され現在に至っている。デバイスの多様化から名称も当初の経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: PTCA) から現在は経皮的冠動脈インターベンション (Percutaneous Coronary Intervention: PCI) と呼称するのが一般的である。バルーンに続いて多くのデバイスが使用されているが、現在の標準的治療はステントを用いたものである。なお、今回記載したデバイスはすべて保険償還されているが、一部販売終了したものと施設認定を要するものも記載している。

バルーン

バルーンでの開大を古典的バルーン血管形成術 (Plain Old Balloon Angioplasty: POBA) と呼ぶ。現在 POBA のみで手技を終了することは少ないもの

の、依然として基本的デバイスであることには変わりはない。先端チップ形状やシャフトの材質・構造などにより差別化が図られている。

バルーン表面にワイヤーやカッターを配しスリッブを防止するとともにプラークに亀裂を生じて開大を図るスコアリングバルーンもよく用いられる (図1)。

バルーン近位側のワイヤルーメン (ガイドワイヤーが通る内腔) に側孔を設けてバルーン開大中も遠位側への灌流を可能としたパーフュージョンバルーンは以前からあるが、最近では冠動脈穿孔時の止血目的以外に用いることは少ない。

ステント

ステントは金属ステント (Bare Metal Stent: BMS) と薬剤溶出性ステント (Drug Eluting Stent: DES) に大別される。

約20年にわたる POBA 時代は急性冠閉塞が約2-11%と高率であり²⁾³⁾、再血行再建を要する遠隔期再狭窄も約30%以上と大きな問題であった⁴⁾。BMSは解離・リコイルによる急性冠閉塞回避のためのデバイスとして臨床応用され、その後遠隔期再狭窄の減少にも寄与することが明らかとなり⁵⁾⁶⁾急速に普及し

国立病院機構東京医療センター 循環器科 [†]医師

著者連絡先：坂本宗久 国立病院機構東京医療センター 循環器科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

e-mail: msakamot@ntmc-hosp.jp

(平成29年10月31日受付, 平成30年1月19日受理)

Non-surgical Revascularization for Ischemic Heart Disease : Percutaneous Coronary Intervention

Munehisa Sakamoto, NHO Tokyo Medical center

(Received Oct. 31, 2017, Accepted Jan. 19, 2018)

Key Words: PCI, Stent, debulking device, Primary PCI

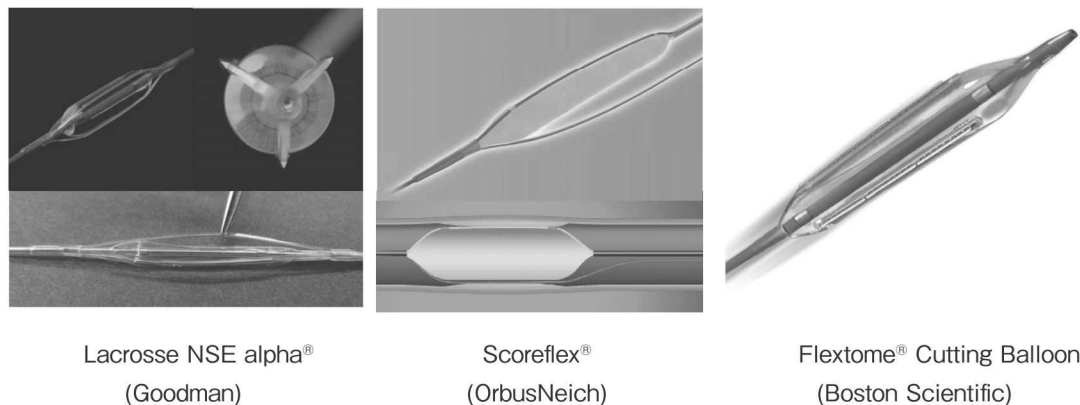


図1 主なスコアリングバルーン

た。初期には積極的な抗凝固療法実施にもかかわらずステント血栓症が多発した⁷⁾が、アスピリンとチエノピリンジン系抗血小板薬の2剤併用(Dual Antiplatelet Therapy: DAPT)による著明なステント血栓症抑制と出血性合併症の減少が示され⁸⁾、より安全に使用されるようになった。

BMS導入により急性冠閉塞は1%未満となり、再狭窄は減少こそしたものの10-15%程度で発生しステント内再狭窄に対する再血行再建は高率に再々狭窄をきたしていた。BMSはPOBA後再狭窄機序の1つである血管リコイル・遠隔期血管径狭小化(negative remodeling)に対しては有効であったが、もう1つの再狭窄機序である新生内膜過形成に対しては効果がなかったためである。

DESはBMSをプラットフォームとしてその表面に細胞増殖抑制作用を有する薬剤とその溶出をコントロールするポリマーを塗布し、新生内膜過形成を抑制し再狭窄率低下を目的として開発された。最初に発売されたSirolimus溶出性ステント(Cypher®)は当初再狭窄率0%という衝撃的といえる結果を示し⁹⁾、同時期に発売されたPaclitaxel溶出性ステント(Taxus®)とあわせて第1世代DESと呼称された。

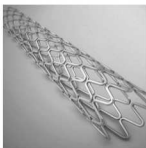
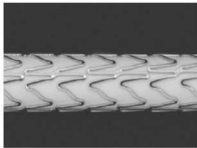
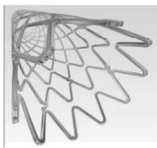
DES臨床導入当初よりステント表面の内皮細胞による被覆遅延に対する懸念があり、ステントの血管内露出は血栓症のリスクであるため治験段階からDAPT期間はBMSでの推奨期間であった1カ月から3-6カ月に延長されていた。しかし植込後約1年以上経過しても抗血小板薬中止によるステント血栓症発生が報告され¹⁰⁾、その原因として第1世代DESはポリマーのアレルギー反応による局所炎症

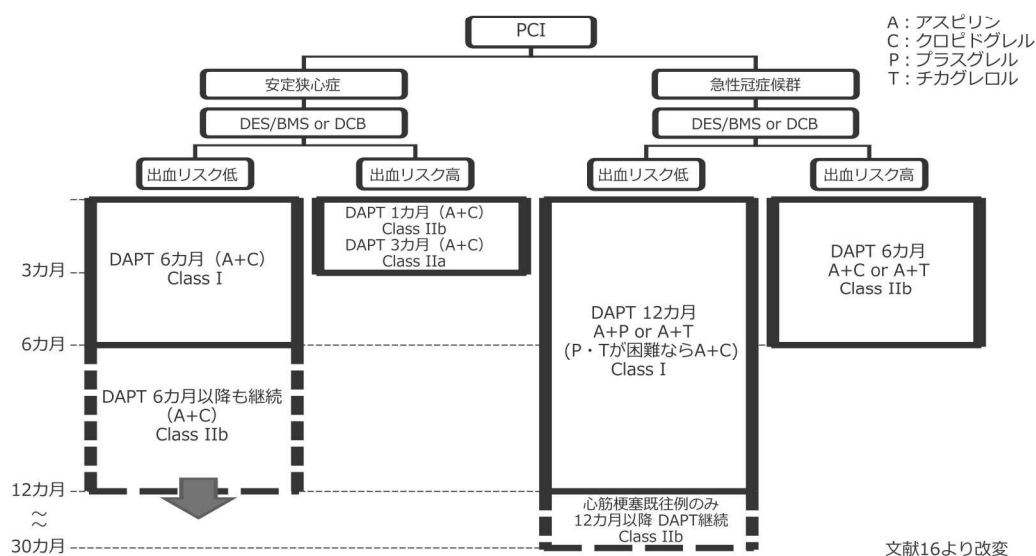
遷延の可能性などが指摘された¹¹⁾。そのため第2世代以降のDESは安全性・生体適合性を重視して開発が進められ、薬剤はすべてLimusアナログが用いられている。生体吸収性ポリマーを用いたDESをメーカー側は第3世代と呼称しているが、現時点では非吸収性ポリマーを用いた第2世代と明らかな臨床成績の差はない¹²⁾。現在使用されている主なDESを表1に示す。

第2世代DESでは急性心筋梗塞(Acute Myocardial Infarction: AMI)例でBMSよりもステント血栓症抑制・遠隔期予後の改善が示され¹³⁾、安定労作性狭心症でもCABGと同等の予後改善が報告されており¹⁴⁾、欧州心臓病学会ガイドラインでは急性冠症候群・安定労作性狭心症の病態を問わず第2世代DESがPCIデバイスの第一選択である¹⁵⁾。

ステント治療術後のDAPT継続期間については議論が絶えないが、最新の欧州心臓病学会ガイドラインではBMS-DESなどのステントの種類によらず病態により急性冠症候群の場合は原則12カ月、安定労作性狭心症の場合は原則6カ月として個々の症例ごとに出血・血栓症リスクにより調整することが推奨されている(図2)¹⁶⁾。また、心房細動や機械弁置換術後など抗凝固薬との併用が必要な症例については、抗凝固療法の継続を基本とし抗血小板薬投与期間の短縮を図る方向となっているが本邦でのデータは十分ではなく結論には至っていない。参考として最新のESCガイドラインを図3に示す(<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt>)¹⁶⁾。

表1 現在使用されている主な DES

					
	XienceAlpine® (Abbott)	Synergy® (Boston Scientific)	Resolute Onyx® (Medtronic)	Ultimaster® (テルモ)	BioFreedom® (Biosensors)
薬剤	Everolimus	Everolimus	Zotarolimus	Sirolimus	Biolimus A9
ストラット厚	81 μm	74–81 μm	81 μm	80 μm	114–120 μm
ポリマー	非吸収性	吸収性	非吸収性	吸収性	なし
材質	コバルトクロム	プラチナクロム	コバルト プラチナイリジウム	コバルトクロム	ステンレス



文献16より改変

図2 DAPT 継続期間
(欧州心臓病学会ガイドライン2017より引用)

薬剤塗布バルーン (Drug-coated Balloon : DCB)

薬剤を表面に塗布したバルーンを病変部位で開大することにより局所への超選択的薬剤デリバリーを意図したデバイスである。ステント内再狭窄治療を目的として開発され、メタ解析では標準的の第2世代DESである Everolimus 溶出性ステントに次ぐ良好な成績を示しており¹⁷⁾、小血管でも比較的良好な成績が報告されている¹⁸⁾。病変によってはステントに代わる第一選択となりうるデバイスである。現在の保険適用は上記の成績を踏まえてステント内再狭窄と対照血管径3.0 mm 未満の新規病変であり、対照

血管径3.0 mm 以上の新規病変は保険適用外であるため注意を要する。

生体吸収型スキャフフォールド (Bioresorbable Vascular Scaffold : BVS)

ステントは急性冠閉塞・再狭窄の抑制に有用であるが、金属あるいはポリマーが血管内に残存することの弊害も指摘されており、ステント内に早期に新たな動脈硬化性病変が発生する neoatherosclerosis¹⁹⁾は超遅発ステント血栓症との関連性も示唆されており新たな問題となっている。

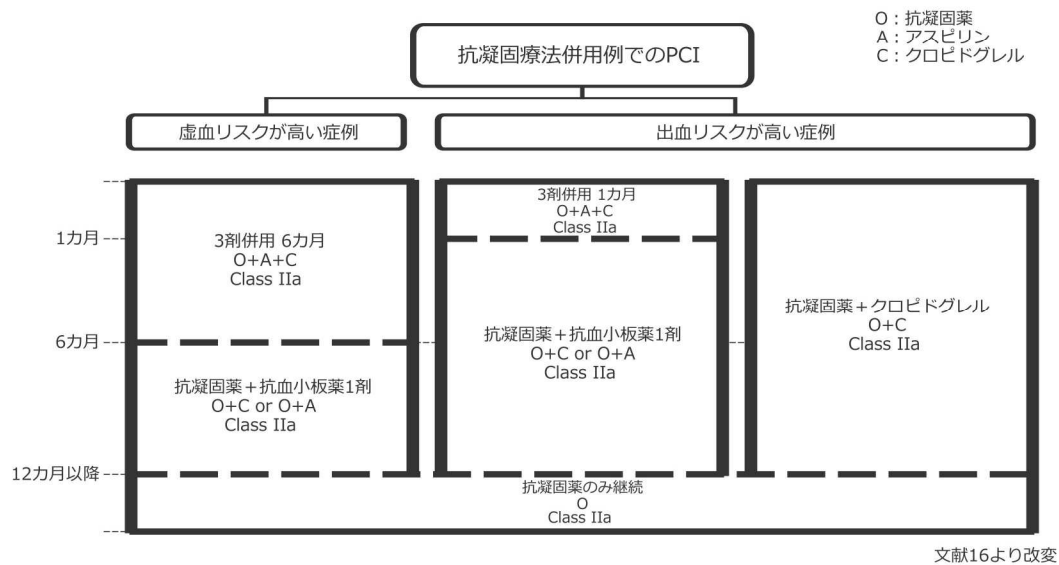
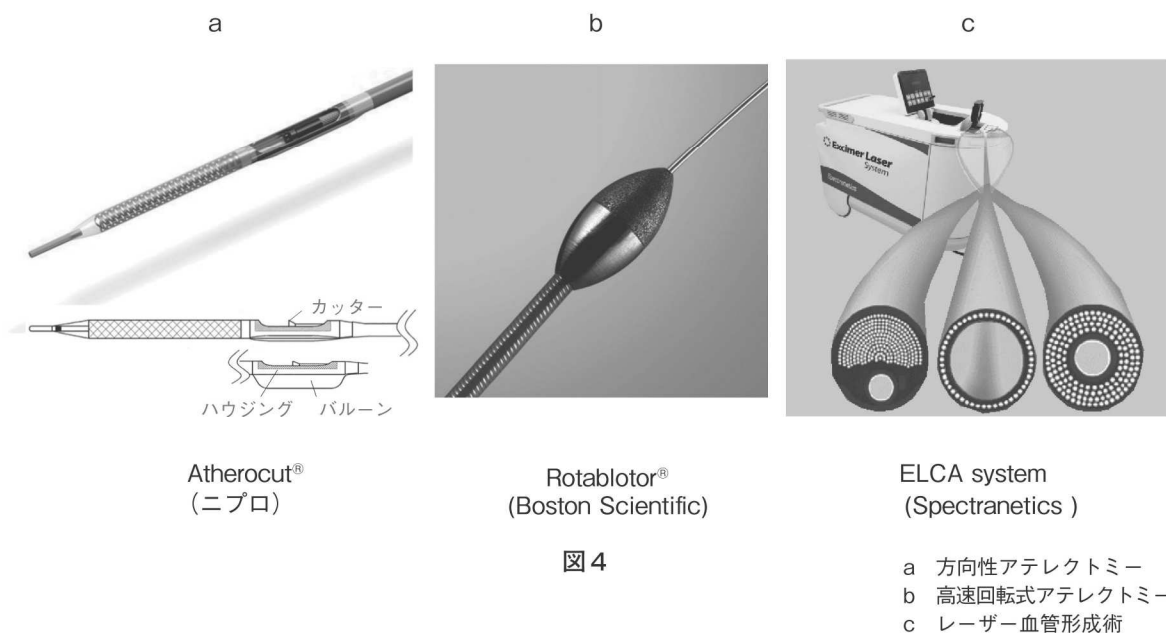


図3 抗凝固薬併用下での抗血小板薬継続期間
(欧州心臓病学会ガイドライン2017より引用)



再狭窄反応は一定期間で消退する²⁰⁾ため、一定期間内のみ生体吸収性高分子ポリマーを金属に代わり血管内腔支持デバイス (scaffold) として留置し遠隔期には吸収され生体内には異物を残さず、金属やポリマー残存による問題の解決を図ったデバイスがBVSである。その原型は最初に日本で開発されたが²¹⁾、DES普及と時期が重なり注目度は高くなかった。その後DESで用いられた内膜過形成抑制目的の薬剤と組み合わせたBVSが開発され、良好な初期成績を示し²²⁾再評価されることとなった。内皮依存性血管拡張反応の維持や冠動脈CTでの内腔評

価が容易であるなどのメリットもあり普及が期待されたが、遠隔期に遅発性・超遅発性デバイス血栓症発症が有意に高率であることが明らかとなり²³⁾、現在は市場から撤収している。コンセプトとしては優れたデバイスであり次世代に向けた新たな開発が期待される。

方向性アテレクトミー (DCA : 図4a)

BMS と同時期に開発されたプラーク切除デバイス

ス (debulking device) である。円筒状の金属製ハウジング内を、カッターをモーターで回転させながら進める構造になっており、ハウジングには約130度でウィンドウが開口され、その対側に設置されたバルーンでウィンドウをプラークに圧着しウィンドウ内に逸脱したプラークをカッターで切除する仕組みである。切除したプラークはノーズコーン内に収容される。

意図的な debulking を行うには血管内超音波 (Intravascular Ultrasound: IVUS) などのイメージングデバイスの併用とその十分な理解が必須である。しかし、IVUS ガイド下での積極的 debulking は遠隔期成績の改善をもたらすことができず²⁴⁾、手技の複雑さや構造上柔軟性を欠き操作に熟練を要することなどから開発元からの販売は終了された。一方で分岐部病変での側枝へのプラークシフト回避など DCA 独自の利点もあるため根強い支持があり、最近国内別メーカーから市販が再開された。

高速回転式アテレクトミー (Rotablator[®]: 図 4 b)

ダイヤモンドチップがコーティングされたラグビーボール型の Burr を高速回転 (約140,000-200,000 rpm) させて主に石灰化病変を切除する debulking device である。単独での使用では遠隔期成績の改善はない²⁵⁾が、バルーンで十分な開大が期待できない高度石灰化病変に対してはきわめて有用であり、ステント植込前の lesion preparation として用いられることが多い²⁶⁾。

レーザー血管形成術 (Exima Laser Coronary Angioplasty: ELCA 図 4 c)

パルス式エキシマレーザーによるプラーク蒸散を機序とする debulking device である。臨床応用は BMS より早かったが単独使用での遠隔期成績は不良であり²⁵⁾普及には至らなかった。しかし、ステントでの治療が困難である多量の血栓を含む病変やステント内再狭窄病変、石灰化病変などでの効果が再評価されており、あらためて期待が持たれている²⁷⁾。また、ペースメーカー・ICD 等のリード抜去にも有用である。

ステントの遠隔期合併症を考慮し、これら血管内に異物を残さないデバイスを用いてステント使用を回避するいわゆる“stentless strategy”については今後の成績の蓄積が待たれる。

AMI に対する再灌流療法としての PCI

PCI が他の血行再建法と比較しその優位性が明らかであるのは ST 上昇型急性心筋梗塞 (STEMI) に対する再灌流療法として行われる場合 (Primary PCI) である。血栓溶解療法と比較すると再灌流成功率が高く再閉塞率も低いことによる予後改善が示されており²⁸⁾、STEMI に対する標準的治療である。病院間転送などで時間を要する場合はより簡便な血栓溶解療法が推奨されているが、本邦では PCI 実施施設が多くアクセスが良好であるため血栓溶解療法実施件数は AMI に対する緊急 PCI 件数の 1 % 未満である (http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2015web.pdf)²⁹⁾。

Primary PCI では POBA よりステント³⁰⁾、BMS より DES 使用による予後改善が示されており¹³⁾、第2世代 DES を使用した PCI が標準的である。緊急 CABG は実施可能な施設が限定されており再灌流に時間を要するため、心室中隔穿孔や心室破裂など機械的合併症をとまなう症例などに限定される。

血栓吸引療法は以前はその実施が推奨されていたが、脳血管障害リスク上昇などの報告があり³¹⁾現在は造影上大きな血栓が明らかな場合のみ行うべきとされている (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Myocardial-Infarction-in-patients-presenting-with-ST-segment-elevation-Ma>)³²⁾。

フィルターなどの末梢保護デバイスは伏在静脈グラフト病変への PCI では優位性が報告されているが³³⁾、Primary PCI でのルーチンの使用によるメリットは明らかではない³⁴⁾。しかしながら経験的に血管径が大きく血栓あるいはプラーク量が多い場合や IVUS による観察でプラーク内での超音波減衰が著明な場合は内腔開大後の血流遅延の発生頻度が高いことから、その予防のため少なからず末梢保護デバイスが用いられている。

おわりに

米国ではPCI総数は減少傾向にあるが、内訳として約80%を占める緊急PCI実施数は横ばいである³⁵⁾。英国でもPCIの約2/3を急性冠症候群症例が占めその比率は経時的に増加しており、米国と同様の傾向を示している (<http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/adultpercutaneous/reports>)³⁶⁾。一方、本邦ではPCI件数は漸増しており人口当たりの実施数は英米と比較し突出して多く、緊急PCI実施数は全体の3割弱とその比率は逆転している²⁹⁾。要因は多岐にわたるが各国間・施設間で適応のばらつきが多いことが指摘されており、適応の標準化が求められている³⁷⁾。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis- Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *N Engl J Med* 1979 ; 301 : 61-8.
- 2) Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK et al. Intracoronary Stenting for Acute and Threatened Closure Complicating Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Circulation* 1992 ; 85 : 916-27.
- 3) Michael AL, Topol EJ, Chapekis AT et al. Intracoronary stenting compared with conventional therapy for abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty : a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 21 : 866-75.
- 4) Bittl JA. Advances in Coronary Angioplasty. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1290-302.
- 5) Serruys PW, Jaegere Pd, Kiemeneji F et al. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1994 ; 331(8) : 489-95.
- 6) Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 496-501
- 7) Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ et al. Angiographic Follow-up after Placement of a Self-Expanding Coronary-Artery Stent. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 13-7.
- 8) Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. A Clinical Trial Comparing Three Antithrombotic-Drug Regimens after Coronary-Artery Stenting. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1665-71.
- 9) Morice MC, Serruys PW, Sausa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1773-80.
- 10) McFadden EP, Stabile E, Regar E et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004 ; 364 : 1519-21.
- 11) Finn AV, Joner M, Nakazawa G et al. Pathological Correlates of Late Drug-Eluting Stent Thrombosis. *Circulation* 2007 ; 115 : 2435-41.
- 12) El-Hayek G, Bangalore S, Dominguez AC et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent to Second-Generation Durable Polymer Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2017 ; 10 : 462-73.
- 13) Sabate M, Brugaletta S, Cequier A et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION) : 5-year results of a randomised trial. *Lancet* 2015 ; 387 : 357-66.
- 14) Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease : network meta-analysis. *BMJ* 2014 ; 348 : g3859.
- 15) Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/ EACTS 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* 2014 ; 35 : 2541-619.
- 16) Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017 ; 53 : 34-78.
- 17) Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treat-

- ment of in-stent restenosis : a network meta-analysis. *Lancet* 2015 ; 386 : 655-64.
- 18) Latib A, Colombo A, Castriota F et al. A Randomized Multicenter Study Comparing a Paclitaxel Drug-Eluting Balloon With a Paclitaxel-Eluting Stent in Small Coronary Vessels : The BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) Study. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 60 : 2473-80.
 - 19) Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M et al. The Pathology of Neoatherosclerosis in Human Coronary Implants. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 57 : 1314-22.
 - 20) Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y et al. Three-Year Follow-up after Implantation of Metallic Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 561-7.
 - 21) Tamai H, Igaki K, Kyo E et al. Initial and 6-Month Results of Biodegradable Poly-L-Lactic Acid Coronary Stents in Humans. *Circulation* 2000 ; 102 : 399-404.
 - 22) Ormiston JA, Serruys PW, Regar E et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB) : a prospective open-label trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 899-907.
 - 23) Sorrentino S, Giustino G, Mehran R et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 69 : 3055-66.
 - 24) Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK et al. Final Results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation* 1998 ; 97 : 322-31.
 - 25) Bittl JA, Chew DP, Topol EJ et al. Meta-Analysis of Randomized Trials of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Atherectomy, Cutting Balloon Atherotomy, or Laser Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 936-42.
 - 26) Tomey MI, Kini AS, Sharma SK. Current Status of Rotational Atherectomy. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014 ; 7 : 345-53.
 - 27) 南都伸介. 冠動脈病変に対するレーザー血管形成術の現況. *日レ医誌* 2010 ; 31 : 24-8.
 - 28) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003 ; 361 : 13-20.
 - 29) 2015年循環器疾患診療実態調査報告書 (2016年度実施・公表). 日本循環器学会. 2017.
 - 30) Grines CL, Cox DA, Stone GW et al. Coronary Angioplasty with or without Stent Implantation for Acute Myocardial Infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1949-56.
 - 31) Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S et al. Stroke in the TOTAL trial : a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 2364-72.
 - 32) Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 119-77.
 - 33) Grube E, Gerckens U, Yeung AC et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation* 2001 ; 104 : 2436-41.
 - 34) Gick M, Jander N, Bestehorn HP et al. Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter intervention in myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Circulation* 2005 ; 112 : 1462-9.
 - 35) Desai NR, Bradley SM, Parzynski CS. Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization and Trends in Utilization, Patient Selection, and Appropriateness of Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2015 ; 314 : 2045-53.
 - 36) National Audit of Percutaneous Coronary Interventions Annual Public Report, 2017.
 - 37) 中尾 浩. 冠動脈疾患治療の適正化. *冠疾患誌* 2016 ; 22 : 51-5.