

冠血行再建術の最新のエビデンス

中川 義久

要 旨

冠動脈疾患に対して血行再建を行うことは、病態に即した本質的な治療方法である。この手段には、冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting : CABG) と経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention : PCI) の2つがある。急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) の患者においては、PCIによる血行再建の有効性は確立している。安定狭心症患者への血行再建としては、3枝病変や糖尿病合併患者等のハイリスク症例ではCABGの方が優れていると考えられる。薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent : DES) の導入により再狭窄が減少したことによりPCIの適応は拡大し、病変が左主幹部病変のみ、左主幹部病変+1枝病変であれば、PCIの成績はCABGに劣るものではないことも報告されている。International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) 試験は、中等度から重度の虚血が証明された安定狭心症患者に対して、至適薬物治療の意義を示した。PCIまたはCABGの選択だけでなく、冠血行再建の前提として内科的治療の重要性を知る必要がある。

[日内会誌 110 : 1007~1012, 2021]

Key words 冠動脈疾患 (CAD), 血行再建, 冠動脈バイパス術 (CABG), 経皮的冠動脈インターベンション (PCI), 至適薬物治療 (OMT)

はじめに

冠動脈疾患に対して血行再建を行うことは、病態に即した本質的な治療方法である。この手段には、冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting : CABG) と経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention : PCI) の2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、Gruntzigが先端にバルーンを装着した細いカテーテルを用いて、病変部をバルーンで拡張することにより治療する方法を開発し、1977年に初めてヒトの冠動脈への応用を

報告した。PCIはCABGに比べて侵襲度が低く、患者にとって絶対的に有利な立場にある。そのため、PCIは、有効性を示す明確なエビデンスを持たないままに適応を拡大し、症例数も増加し普及した歴史的な経緯がある。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いたことは特筆すべきことである。両手段共に進化してきているが、PCIにおける薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent : DES) の登場の影響は大きい。DES時代における血行再建法の選択について述べたい。また、冠動脈疾患は、急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) と安定冠動脈疾患に

滋賀医科大学内科学講座循環器内科

The Cutting-edge of Medicine ; The latest evidence on revascularization of coronary artery disease.

Yoshihisa Nakagawa : Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science, Japan.

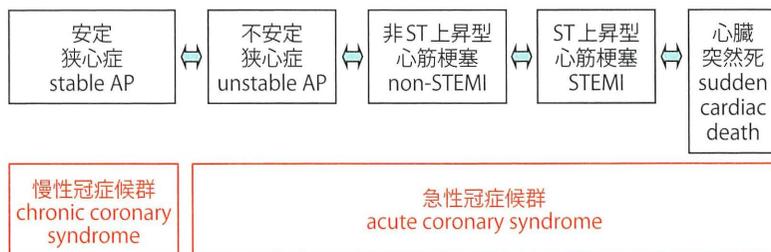


図1 冠疾患のスペクトラム

大別される。この病態の違いによる血行再建の方針についても概説する。

1. 急性冠症候群と慢性冠症候群

ACSは、冠動脈内のプラーク破綻とそれに伴う血栓形成により冠動脈の閉塞や高度の狭窄が生じ、急性心筋虚血を呈する病態である。不安定狭心症 (unstable angina : UA), 非ST上昇型心筋梗塞 (non-ST-elevation myocardial infarction : NSTEMI), ST上昇型心筋梗塞 (ST-elevation myocardial infarction : STEMI) に分類される。プラークが破綻して生じた血栓量が多く、冠動脈の血流が完全に途絶し、心筋の壊死が進行すれば心筋梗塞となる。血栓を生じて心筋障害に至らない場合にはUAとなる。心筋梗塞とUAは心筋壊死という不可逆的な障害が生じるか否かによって区別されるが、冠動脈の病変部位の局所では血栓形成という共通の変化が生じていることから、ACSという疾患概念に包括された。

安定狭心症は、病変部に血栓が存在せず狭窄病変によって低下した冠血流と、その末梢の心筋の必要とする血流量のアンバランスによって生じるものである。心筋の酸素消費と供給のバランスの問題である。安定狭心症は病変部のプラークに血栓は存在せず、その量的な問題によって生じる狭窄度の問題であるが、ACSは血栓性プラークであるという質的な問題であることに注意が必要である。このように、病変部に血栓が生じ心筋障害の進行から生命予後にも関

わるACSという病態と安定狭心症の病態は別々に捉える必要がある。また、安定狭心症と、ACSの患者管理においては、一連の流れのなかで包括的に考えることも大切であり、ACSに呼応して慢性冠症候群という言葉で表現される。虚血性心疾患の臨床的な表現形によって病態に差異があり、そのスペクトラムを示したものが図1である。

2. 急性冠症候群の冠血行再建

ACSの代表的な病態であるSTEMIに対しては、冠動脈の一刻も早い再開通が予後改善に重要である。日本循環器学会のガイドラインとして、2019年3月に発行された「急性冠症候群ガイドライン (2018年改訂版)」¹⁾及びこのガイドラインに2020年3月に新たな知見を追加してまとめた「2020年 JCSガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法」²⁾では、急性期の一刻も早い冠血行再建を推奨している。発症12時間以内のSTEMI患者に対しては、血栓溶解療法を先行させず、再灌流療法としてPCIを施行するprimary PCIを推奨クラスI, エビデンスレベルAとして強く推奨している。このprimary PCIにおいては、DESを用いて治療することが一般的になっており、ガイドラインにおいてもDESの使用を推奨している。ACSの患者においては、PCIによる血行再建の有効性は確立しているといつてよい。

3. 安定冠動脈疾患における 冠血行再建, CABGとPCIの比較試験

安定狭心症患者においては、冠血行再建の方法として、PCIまたはCABGの選択についての議論が続いている。CABGとPCIの比較について、欧米からエビデンスレベルの高いランダム化研究が報告されてきた。そのなかでも、歴史的に最も有名で影響を与えた研究がBARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) 試験である³⁾。これは、多枝疾患患者における初回血行再建治療法としてCABGとバルーン拡張によるPCIを比較したランダム化試験である。その結果として、5年生存率には有意差はなく、血行再建術再施行率は8%対54%とPCIで高かった。糖尿病患者の生存率はCABG 80.6%、PCI 65.5% ($p=0.003$) と有意にCABGが優れていた。平均追跡期間10年のサブ解析でも、糖尿病患者の生存率はCABG 57.9%、PCI 45.5% ($p=0.025$) とCABGが優れていた。CABGとPCIを比較すると、全患者では生命予後に有意差はないが、血行再建術再施行でPCIは劣る。糖尿病を持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。糖尿病を持つ多枝冠動脈疾患患者でCABG優位というBARI試験の結果を覆すデータは現在に至るまで存在せず、エビデンスとして強い影響を維持している。

BARI試験は、PCIの手段がバルーンによる拡張のみであったが、ベアメタルステント (bare metal stent : BMS) の普及を受けて行われたのがARTS (Arterial Revascularization Therapies Study)-I試験である。多枝疾患患者でCABGとBMSを用いたPCIの比較をしたランダム化試験である⁴⁾。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の方が血行再建再施行率は低いという結論に変化はなかった。

4. DES時代におけるCABGとPCIの比較

PCIの進化の歴史のなかで、DESの登場は画期的であった。再狭窄の発生を劇的に減少させたDES時代が到来したときに、PCIとCABGのランダム化試験を再び実施することは必然の流れであり、SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) 試験が実施された。この試験は、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ランダム化試験である⁵⁾。左主幹部病変はPCIの絶対的な禁忌とされてきたが、左主幹部病変をPCIの対象病変とした初めての臨床研究であることは銘記すべきである。プライマリ・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、DES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。プライマリ・エンドポイントの発生率は、PCI 17.8%とCABG 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、非劣勢は証明できなかった。確かに、PCIはCABGに対して非劣勢を証明することができなかったが、内容をよく見ると、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群の方が有意に多く、③心筋梗塞の発生はPCIとCABG両群に差はない、ということが読み取れる。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に劣るものではないことが読める。

5. 本邦のCABGとPCIの比較エビデンス

CABGとPCIの血行再建法選択の日本人のエビデンスとして企画されたレジストリ研究がCre-do-Kyotoレジストリである⁶⁾。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

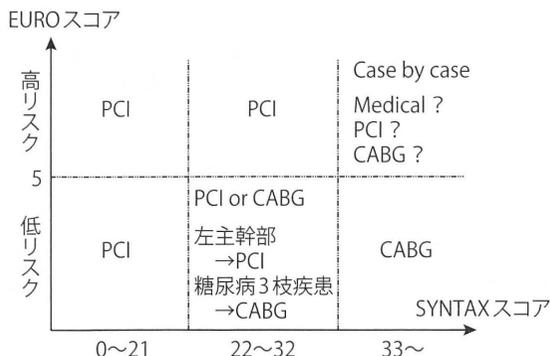


図2 患者背景・病変背景からみた血行再建法の選択

はCABGを施行した患者5,420例であり、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 89.6%、CABG 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が優れる傾向にあった。2枝病変や糖尿病のない患者では、PCIとCABG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等のハイリスク症例では、BARI試験等の過去からの通説どおりCABGの方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の生存率はCABGと生命予後に差はなかった。

6. DESによるPCI適応拡大

DESの導入により再狭窄が減少したことにより、PCIは適応を拡大した。従来、CABGを標準的治療として受けていた患者にDESを用いたPCIを行うことの妥当性について考察するためにSYNTAX研究が行われた。この研究では、冠動脈硬化の進展度についてSYNTAXスコアを提唱した。これは、冠動脈病変の形態と重症度について、病変枝数や部位だけでなく、完全閉塞・分岐部・入口部・屈曲・石灰化病変等に応じて点数を付け、評価するシステムである。このよ

うに、冠動脈硬化の進展度をもとに解剖学的リスクを評価する指数を用いて検討し、患者個々に選択肢を考える指針を提示したことは大きな成果であった。CABGでは、SYNTAXスコアに関係なく、心イベントは一定（10.9～14.7%）であったのに対して、PCIでは低スコア（22以下）、中等度スコア（23～32）、高スコア（33以上）になるにつれ、13.6%、16.7%、23.4%と有意に上昇した。つまり、SYNTAXスコアが高値である症例では、DESを用いてもなお、CABGには及ばないことが示された。

7. SYNTAXスコアとEuroスコア

実際の臨床の現場では、患者背景、病変背景をもとに個々の症例に応じて考慮すべきであり、その指標として代表的なものがEuroスコアである。これは開胸手術後に死亡の可能性を予測する方法で、高い値ほど術前の全身状態が不良で、手術死亡率が高くなる⁷⁾。これに前述の解剖学的リスクを評価する指標としてSYNTAXスコアを組み合わせることで、血行再建法選択の指針を図説したものが図2である。

8. 機能的虚血評価による診断

安定冠動脈疾患における冠血行再建法を考

る際に、正確な虚血評価が重要であることは当然である。冠動脈造影は虚血性心疾患診断のゴールド・スタンダードとされてきた。しかし、冠動脈造影や冠動脈CT (computed tomography) による解剖学的な狭窄度評価のみでは、個々の冠動脈狭窄病変が心筋虚血の誘因となっているのかどうかの評価には限界がある。正確な虚血評価に基づいて血行再建することの重要性がクローズアップされてきた。プレッシャーワイヤーによって評価される冠血流予備量比 (fractional flow reserve : FFR) は高い客観性と再現性を持った機能的な心筋虚血の指標である。安定狭心症患者の冠動脈病変の診断基準を従来の解剖学的評価に基づいた群とFFRによる機能的評価に基づいた2群に分けて、その予後を比較検討したFAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2) 試験のインパクトは大きい⁸⁾。すなわち、FFR群においては、経皮的冠動脈カテーテル治療の頻度が低くなったばかりでなく、心筋梗塞を含む予後も有意に良好であった。その後の多くのエビデンスの集積においても、安定狭心症における狭窄病変の機能的評価を非侵襲的あるいは侵襲的評価によって確実に評価することが、患者の予後を改善するために極めて重要であることが示されている。

9. 薬物療法の進化が冠血行再建に与える影響

2007年に発表されたCOURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) 試験の結果では、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至適薬物治療 (optimal medical therapy : OMT) を全員に行い、それに加えて、PCIを施行しても、生命予後、ACS、心筋梗塞発症リスクは改善しなかったことを示した⁹⁾。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、OMTで危険因子を管理することで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OMTが必要である。

PCIまたはCABGといった冠動脈疾患の血行再建の適応を考えるにあたり、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満ならびに喫煙といった古典的冠危険因子の管理を含めたOMTが非常に重要である。薬物療法だけでなく、禁煙、食事療法等の生活習慣の改善や運動習慣の獲得の実践も必須となる。血行再建後の長期予後はOMTの有無で大きく異なることが示されており、積極的にリスクを管理すると共に、虚血イベント抑制と出血性合併症リスクのバランスを考慮した抗血栓療法が重要となる。

10. ISCHEMIA試験の与える影響

ISCHEMIA試験は、中等度から重度の虚血が証明された安定狭心症患者に対する、PCIやCABGによる血行再建術の有効性を検証した国際共同臨床試験である¹⁰⁾。2019年に学会発表された本試験の結果は、安定狭心症の治療戦略に大きなインパクトを与えた。この試験では、PCIまたはCABGによる血行再建及びOMTを施行方針とする群 (侵襲的治療群) とOMTだけを施行方針とする群 (保存的治療群) を比較したものである。中央値で3.3年追跡しても、両群間で心血管死、非致死的心筋梗塞等の複合エンドポイントに差がなかった。

まとめ

PCIかCABGかの選択ではなく、OMTをしっかり施行することを前提としてではあるが、冠血

行再建の意義そのものを問う結果ともいえる。CABGであれPCIであれ、冠血行再建を行うにあたっては、施行医は、そのいずれを選択するかだけでなく、冠血行再建の必要性についても根拠を十分に説明できることが求められる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：中川義久；講演料 (アボット バスキュラー ジャパン, ボストン・サイエンティフィック ジャパン), 寄附金 (アボット バスキュラー ジャパン, テルモ, ボストン・サイエンティフィック ジャパン)

文献

- 1) 日本循環器学会：急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）。2019.
- 2) 日本循環器学会：2020年 JCSガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法。2020.
- 3) Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators : Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. N Engl J Med 335 : 217-225, 1996.
- 4) Serruys PW, et al : Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med 344 : 1117-1124, 2001.
- 5) SYNTAX Investigators : Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 360 : 961-972, 2009.
- 6) Kimura T, et al : 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 118 : S199-209, 2008.
- 7) Roques F, et al : The logistic EuroSCORE. Eur Heart J 24 : 881-882, 2003.
- 8) FAME 2 trial investigators : Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. N Engl J Med 371 : 1208-1217, 2014.
- 9) Boden WE, et al : Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 356 : 1506-1516, 2007.
- 10) Maron DJ, et al : Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. N Engl J Med 382 : 1395-1407, 2020.