

3 冠動脈インターベンションの現状と課題

尾崎 和幸

新潟市民病院 循環器内科

Current Status and Issues of Percutaneous Coronary Intervention

Kazuyuki OZAKI

Department of Cardiology, Niigata City General Hospital

要 旨

経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI) は 1981 年に本邦第一例が施行されてから 30 年以上が経過し、その大きな課題であった再狭窄の問題は薬剤溶出性ステント (drug eluting stent; DES) の登場にて概ね解決された。しかし、超遅発性ステント血栓症 (very late stent thrombosis; VLST) に代表されるような新たな問題も出現した。今後は、生体吸収性スキャフォールド (bioresorbable scaffold; BRS) をはじめとした新しいデバイスの登場により、金属性のステントに頼らない PCI へと大きく変革していくことが予想される。

キーワード：再狭窄, 薬剤溶出性ステント, 超遅発性ステント血栓症, 生体吸収性スキャフォールド

緒 言

経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI) は、プラーク等により狭窄した冠動脈をその内側より様々なデバイスを用いて拡張し、血行を再建する治療学である。特徴は、何といてもその低侵襲性である。1977 年にスイス人医師である Gruntzig により初めて PCI が施行され、本邦では第一例が 1981 年に行われ、現在まで 30 年以上が経過した。当時はバルーンによる拡張 (plain old balloon angioplasty; POBA) が唯一の治療法であり、初期成功率も低く、約 40% の高率な再狭窄の問題を抱えていた。しかし、その後のデバイスの改良、経験の蓄積等によりめざましく発展し、現在は本邦にて年

間約 20 万人の虚血性心疾患患者に施行されるまでになった。

PCI の発展は、再狭窄対策に関係するところのものが大きい。POBA 後に生じる再狭窄のメカニズムは、①エラスティックリコイル (大きな力で狭窄部を拡張しても血管の弾性により元に戻る)、②血管のネガティブリモデリング (血管径そのものが小さくなる)、③新生内膜の肥厚 (拡張部付近の主に血管平滑筋の増殖による) である。1993 年、本邦で初めて金属ステント (bare metal stent; BMS) が承認され、上記機序のうち①、②が解決され、BMS 留置後の再狭窄率は 20% まで軽減した。また、POBA 後の解離を押さえ込むことが可能となり、PCI の初期成功率も飛躍的に向上した。一方、BMS の登場によりステント血栓症の問題

Reprint requests to: Kazuyuki OZAKI
Department of Cardiovascular Biology and
Medicine, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器内科学分野

尾崎 和幸

が出現したが、アスピリンとチエノピリジン系薬剤の併用による抗血小板剤の二剤投与 (DAPT; dual-antiplatelet therapy) により、一定の解決を認め¹⁾。この時期には、新規デバイスの登場、改良やダウンサイジングが進み、またイメージングデバイスである血管内超音波 (Intravascular Ultrasound; IVUS) の使用が定着し、通常の病変に対する PCI の方法論における標準化が進み、より複雑な病変に対しても PCI が試みられるようになった。

その後、2004 年には、薬剤溶出性ステント (drug eluting stent; DES) の使用が本邦で可能になった。これは、BMS にキャリアマトリックスであるポリマーを用いて抗がん剤、免疫抑制剤等の薬剤を搭載し、新生内膜の増殖 (上記③の機序) を抑制するものであり、現在の DES を用いた PCI における再狭窄率は 5% 程度まで低下し、慢性完全閉塞のような再狭窄の頻度が大きい病変でも有効であり²⁾、PCI は成熟期を迎えつつあるともいえる。

しかし、DES の使用頻度の増加に伴い、超遅発性ステント血栓症 (very late stent thrombosis; VLST) の問題が顕在化した。VLST の頻度は、Bern-Rotterdam Cohort 研究において第一世代 DES の使用にて年率 0.6% ずつと発表され³⁾、その後の本邦における j-Cypher レジストリー研究でも頻度は低いものの累積的に生じることが示された⁴⁾。DES は金属製のプラットフォーム、薬剤 (抗がん剤、免疫抑制剤)、薬剤のキャリアマトリックス (ポリマー) の 3 つのコンポーネントから成り立っており、VLST の発生機序としては、薬剤による不十分なステントストラットの内膜被覆、主にポリマーに対する過敏性反応 (hypersensitivity)、新生動脈硬化 (neoatherosclerosis) などが考えられている。現在、DES は第二世代となり、VLST の頻度は第一世代のものに比して減少傾向にあるが、完全に解決されたわけではない。また、それに関連して、一般的には DES 留置後の DAPT 期間は 6-12 ヶ月とされているが、短縮、長期化いずれを推奨する研究結果も存在し、今後とも変化する可能性がある。このように、DES によ

り PCI のアキレス腱ともいえる再狭窄の問題が大きく改善されたものの、依然として様々な問題が存在するのである。

それでは、PCI のこれからはどのような方向へ進むと考えられるのであろうか。その大きな流れが金属ステント (BMS, DES) からの脱却であることは間違いない。すでに、2014 年に薬剤溶出性バルーン (drug coated balloon; DCB) が使用可能となっている。これは、ステント (金属製のプラットフォーム) およびキャリアマトリックスであるポリマーを有さない drug delivery system にて、DES が持つ新生内膜増殖抑制作用を発揮するデバイスである。現時点で本邦にて使用可能なものはパクリタキセルを造影剤と共にバルーンの表面にコーティングしたものであり、現在の適応はステント内再狭窄に限られている。しかし、今後、ステント使用に不向きな小血管病変に対して適応が拡大される見通しである。本シンポジウムにて、off-label な使用方法であるが、石灰化病変に対するロータブレードによる切削との組み合わせによる有効性の可能性について提示したが、多くの場面での活用の可能性が見込まれている。

また、方向性冠アテレクトミー (directional coronary atherectomy; DCA) の復活の兆しも見られる。DCA は本邦において BMS より約 1 年前に使用可能となったが、当時は IVUS の使用も不可能であり、再狭窄率が高く、後発の BMS に治療の主流が移った経緯がある。しかし、DCA はプラークを切除できる唯一のデバイスであり、特に近位部の分岐部病変においてプラークシフトを防ぐことが可能である。また、IVUS の併用にてしっかりとプラークを切削することにより DCA 単独の PCI も良好な結果を認めており、熟練した術者のもとでは有効性の高いデバイスであった。2008 年に製造が中止されたが、近日中に使用可能となると言われており、期待が持たれている。

さらに、生体吸収性スキヤフォールド (BRS; bioresorbable scaffold) の使用が近い将来、本邦でも可能と思われる。ステント自体が自然吸収される BRS の概念は 1980 年代に提唱されたが、その開発は困難を極めたものの、1998 年に本邦で世

界初の BRS である Igaki-Tamai ステントがヒト冠動脈で使用されるまでに技術的進化を遂げた⁵⁾。現在、欧州を中心に高分子化合物（ポリ乳酸）で構成される BRS が実際に臨床で使用されている。特に、最初の薬剤（エベロリムス）溶出性 BRS（Absorb BVS, Abbott Vascular 社）はヨーロッパにて良好な臨床成績が報告され⁶⁾、すでに CE マークを取得している。本邦でも近い将来に使用可能となる見通しであり、DES における諸問題への解決が期待される。

PCI は登場から 30 年以上が経過し、その大きな課題であった再狭窄の問題は DES の登場にて概ね解決された。しかし、VLST に代表されるような新たな問題も出現した。これからは、新しいデバイスの登場により、金属性のステントに頼らない PCI へと大きく変革していくことが予想される。

引用文献

1) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al: A clinical

trial comparing three antithrombotic - drug regimens after coronary - artery stenting. *N Engl J Med* 339: 1665 - 1671, 1998.

2) 尾崎和幸, 小田弘隆, 鈴木友康ら: 慢性完全閉塞に対するシロリムス溶出性ステントの有用性. *Jpn J Interv Cardiol* 23: 183 - 187, 2008.

3) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al: *Lancet* 369: 667 - 678, 2007.

4) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al: Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus - eluting stent implantation. *Circulation* 119: 987 - 995, 2009.

5) Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al: Initial and 6 - month results of biodegradable poly - l - lactic acid coronary stents in humans. *Circulation* 102: 399 - 404, 2000.

6) Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, et al: Evaluation of the second generation of a biore - sorbable everolimus - eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12 - month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol* 58: 1578 - 1588, 2011.

4 冠動脈バイパス術の現状と課題

青木 賢治

新潟大学大学院医歯学総合研究科
呼吸循環外科学分野

Coronary Artery Bypass Grafting: Current Indications and Improved Outcome in Japan

Kenji Aoki

*Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Reprint requests to: Kenji Aoki
Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
呼吸循環外科学分野

青木 賢治