

実地医家に聞いて欲しい 循環器診療のトピックス

冠動脈インターベンションの “のびしろ”

北海道大学大学院医学研究院
循環病態内科学教室 准教授

なが い とし りき
永 井 利 幸

はじめに

経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI) は、1977年 (昭和52年) にドイツのGrüntzig博士がバルーンカテーテルによる経皮的冠動脈形成術を成功させたことに始まり、直近40年以上で、その技術、デバイスの進化とともに治療成績は大幅に向上した。結果、低侵襲性が最大の利点であるPCIは超高齢化社会を迎えた今日そして今後も、虚血性心疾患の治療において重要な役割を持ち続けるものと予想される。

これまでの臨床試験の結果、PCIが生命予後改善という観点で最も威力を発揮するのは急性冠症候群に対するPrimary PCIであることは周知の事実であり、前PCI時代と比較して、急性心筋梗塞の院内死亡率は約10分の1 (20~30%→2~3%)まで低下した。

その一方で、慢性冠症候群に対しては、「狭い血管は開く方が良い」、いわゆる“Open artery hypothesis”という考え方が支持された時期もあったが、それに疑問符を投げかける臨床試験結果が相次いで報告されてきており、今日も未だ議論が尽きない。したがって、慢性冠症候群に対するPCIの適応判断が冠動脈疾患領域において最も重要なトピックといっても過言ではなく、やや表題とは逆説的であるが、PCIの“のびしろ”は、まさに主治医一人一人がこの適応判断を患者のQOLそして生命予後を本気で考えながら適切に行えるかどうかにあると考えられる。

本稿では、慢性冠症候群の血行再建に関する最新エビデンスを整理しながら、わが国におけるPCIの今後向かうべき方向性について考えてみたい。

慢性冠症候群に対する血行再建のエビデンス

安定狭心症は、狭心症症状出現閾値が約2ヵ月以上安定し、急性冠症候群への移行可能性が低い病態であり、早急な治療を要する急性冠症候群とは根本的に異なる。この点で安定狭心症は急性冠症候群とは対極に位置するとも解釈可能で、最新の欧州ガイドラインでは“慢性”冠症候群と定義する方向にシフトしている。

前述したように、高リスク急性冠症候群症例に対する緊急PCIがもたらす短期・長期予後の改善効果は明らかである一方、2007年 (平成19年)、2009年 (平成21年) に相次いで報告されたCOURAGE試験 (文献1)、BARI 2D試験 (文献2)以降、慢性冠症候群に対する冠血行再建の有効性に関する大規模臨床試験が多く報告されるようになり (表1) (文献3-6)、死亡や心筋梗塞発症という比較的ハードなエンドポイントに対して

- ①至適薬物療法がしっかりとされた比較的风险の低い症例では冠血行再建の付加効果は乏しい
- ②至適薬物療法なくして冠血行再建は好ましくない

ことが明らかとなり、慢性冠症候群に対しては、「冠動脈狭窄症」に対する「いきなりかつ盲目的」な血行再建は明らかに「No!」であることが示されてきたことは記憶に新しい。また、COURAGE試験は最長15年までの長期観察結果が報告されており、死亡、心筋梗塞、不安定狭心症の発症率に両群間で差は認められていないことも明らかになっている (文献7)。

これらの結果は動脈硬化のメカニズムから考えても合点がいくものである。たとえば、急性冠症候群の原因となる不安定プラークの多くは非有意狭窄で、慢性冠症候群においてPCIの標的となる有意狭窄病変に局所治療を施しても急性冠症候群の予防には当然つながらない。また、動脈硬化は臓器特異的な「局所」疾患ではなく、「全身」の疾患である。したがって、よほど生命に直結するハイリスク冠動脈病変や合併症などを有しない限り局所への効果しか期待できない冠血行再建よりも生活指導、運動療法などを含めた至適薬物療法の重要性が強調されるのも容易に理解できる。

臨床試験 (文献No)	発表年 (症例登録期間)	対象症例 (国・施設数・症例数)	主な除外基準	ランダム化のタイミング	介入群	対照群	観察期間	主要結果 (主要エンドポイント)	QOL 副次解析	結果の解釈	問題点
COURAGE (文献1)	2007 (1996-2004)	・ 1か所以上70%以上の近位冠動脈狭窄+証明された虚血 または ・ 80%以上の狭窄を有し狭心症症状あり (米国・カナダ・50施設・2287例)	・ CCS IV度かつ薬剤不応 ・ 負荷試験での顕著な陽性 ・ 治療抵抗性心不全または心原性ショック ・ LVEF<30% ・ 6か月以内の血行再建術 ・ PCI不通病変	冠動脈造影後	至適薬物療法+PCI	至適薬物療法	4.6年 (中央値)	有意差なし HR 1.05 95%CI (0.87~1.27) (全死亡+非致死的心筋梗塞) ・ PCI成功率93% ・ DES使用率2.7%	36か月後にPCIの症状改善効果は消失	低リスク症例では至適薬物療法にPCIを併用してもイベントリスクは低下しない QOL改善効果も約3年しか持たない	・ 低リスク症例のみを対象 ・ 約92%がスクリーニングで除外 ・ 冠動脈造影施行後に無作為化
JSAP (文献3)	2008 (2002-2004)	・ 責任病変の狭窄が造影上有意な1~2枝病変 (日本, 78施設・384例)	・ 高リスク症例: 3枝病変, 左主幹部病変, 左前下行枝入口部病変 ・ 慢性完全閉塞 ・ LVEF<50% ・ PCI不通病変	冠動脈造影後	至適薬物療法+PCI	至適薬物療法	3.3年 (中央値)	有意差なし HR 0.865 95%CI (0.278~2.604) (全死亡+急性冠症候群) ・ PCI成功率 99% ・ DES使用率0%	PCI併用群で、より症状を改善	低リスク症例では至適薬物療法単独よりもPCIを併用したほうがイベントリスクは低下した	・ 至適薬物療法単独群のステアチン、β遮断薬の使用頻度はともに約56%にとどまる ・ 対象症例数が比較的に少ない
BARI 2D (文献2)	2009 (2001-2008)	・ 2型糖尿病, 冠動脈狭窄を有する症例 (米国, カナダ, ブラジル, メキシコ, チェコ共和国, オーストリア・49施設・2368例)	・ 左主幹部病変 ・ HbA1c>13% ・ NYHA III, IVの心不全 ・ 12ヶ月以内のPCI, CABG施行例	冠動脈造影後	至適薬物療法+PCI, CABG	至適薬物療法	5.3年 (平均値)	有意差なし 群間差 0.5% 95%CI (-2.0~3.1%) (全死亡) ・ DES使用率35%	2年後にPCIの症状改善効果は消失 CABGの症状改善効果は5年以上持続	2型糖尿病に合併した冠動脈疾患の治療において、至適薬物療法群と血行再建群で予後に差はなかった	・ 2型糖尿病, 冠動脈疾患を有するすべての患者に一般化できない ・ 両群間のイベントの差が小さく、小さな治療効果を見逃していたかもしれない
FAME-2 (文献4)	2012 (2010-2012)	・ 少なくとも1枝において、FFR ≤ 0.80を認めた症例 (ヨーロッパ, 北アメリカ・28施設・1220例)	・ LVEF<50% ・ 慢性完全閉塞	冠動脈造影, FFR後	至適薬物療法+PCI	至適薬物療法	2年5年予後の論文あり(文献5)	PCI群で有意に改善 HR 0.39 95%CI (0.26~0.57) (全死亡+心筋梗塞+予定外の緊急血行再建) ・ DES使用率100%	CCS II~IV度の症例では、PCIを併用した群の方がより症状は改善	FFRを指標とした有意な狭窄病変に対して、至適薬物療法単独よりもPCIを併用したほうがイベントリスクは低下した	・ 至適薬物療法群でイベントが多く早期に中断された ・ 盲検化されていない ・ 狭窄は大血管で平均FFR 0.64であり、虚血領域が小さい患者は対象となりにくい
ORBITA (文献6)	2018 (2013-2017)	・ 冠動脈の1枝に70%以上の狭窄を有し、PCIが適する症例 (英国・5施設・200例)	・ 責任病変以外の冠動脈に50%以上の狭窄がある症例 ・ CABG施行症のある症例 ・ 左主幹部病変 ・ 慢性完全閉塞 ・ 重度左室収縮障害	冠動脈造影後	至適薬物療法+PCI	至適薬物療法+プラセボ手術	6週	有意差なし 群間差 16.6秒 95%CI (-8.9~42.0秒) (運動時間増加量) ・ DES使用率 100%	PCIによる症状改善効果は認められなかった	高度狭窄を有する症例に対し、至適薬物療法にPCIを併用しても運動時間や症状改善効果に差はなかった	・ 長期的な心筋梗塞や死亡率などのエンドポイントは明らかではない
ISCHEMIA (文献10)	2020 (2012-2018)	・ トレッドミルや負荷心筋シンチグラムなどの負荷試験により中等度以上の虚血が証明された症例 (37ヶ国・320施設・5179例)	・ 左主幹部病変 ・ LVEF<35% ・ 薬物不応	冠動脈CT後	至適薬物療法+PCI, CABG	至適薬物療法	3.2年 (中央値)	有意差なし HR 0.93 95%CI (0.80~1.06) (心管死+心筋梗塞+不安定狭心症や心不全入院+心停止蘇生後) ・ DES使用率100%	もともと狭心症症状を有していた症例に限り、血行再建群の方が改善していた	中等度以上の虚血が証明された症例に対し、至適薬物療法にPCIを併用してもイベントリスクは低下しない	・ 手技関連、自然発症心筋梗塞と予後との関連については長期的な追跡が必要 ・ 手技関連の合併症が多い施設では一般化できない

表 1 慢性冠症候群に対する冠血行再建の意義を検討した主要大規模臨床試験

ただ、今までの慢性冠症候群に対する臨床試験は、容易に心筋虚血が誘発されるような重症虚血例は除外されており、低リスクの慢性冠症候群を対象にしていたことから、慢性冠症候群に対する冠血行再建が一律無効という結論にはならない。慢性冠症候群においても、虚血範囲が広い場合 (10%以上) には、

PCIが生命予後改善に寄与する可能性があることが比較的大規模な観察研究から示唆されていた (文献8)。

この残された臨床的疑問に応えたのが、2020年 (令和2年) に報告されたISCHEMIA試験である (図1) (表1) (文献9, 10)。

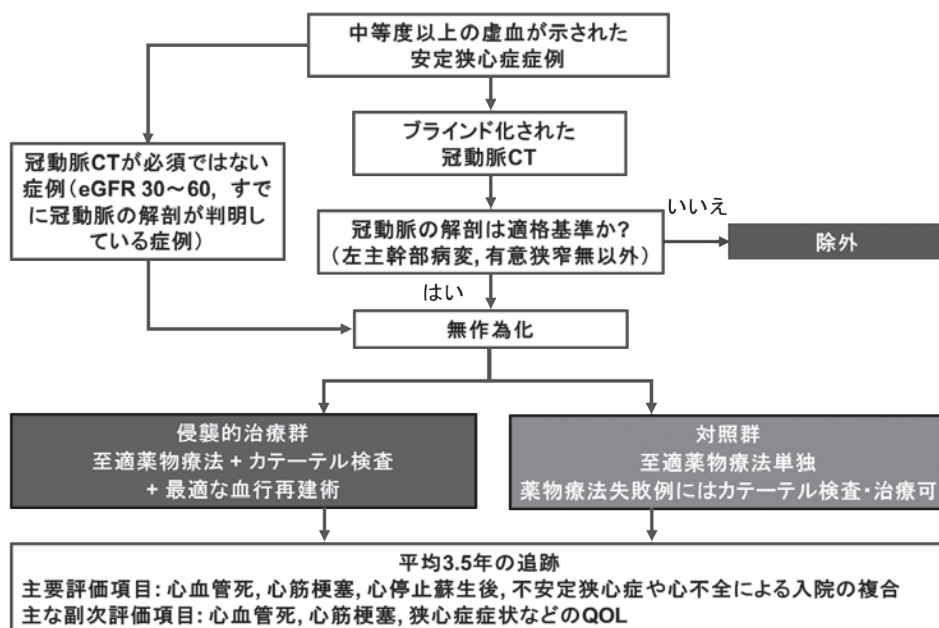


図 1 ISCHEMIA試験デザイン (文献9を引用)

本試験は負荷心筋シンチグラムなどの負荷試験により中等度以上の虚血が示された慢性冠症候群5,179例に対し、ブラインド化された冠動脈CTを施行（左主幹部病変および有意狭窄の無い症例を除外

するため）のうえ、至適薬物療法に加え冠血行再建を行う侵襲的治療群、至適薬物療法のみを行う対照群に無作為化され、3.2年（中央値）の追跡がなされた。

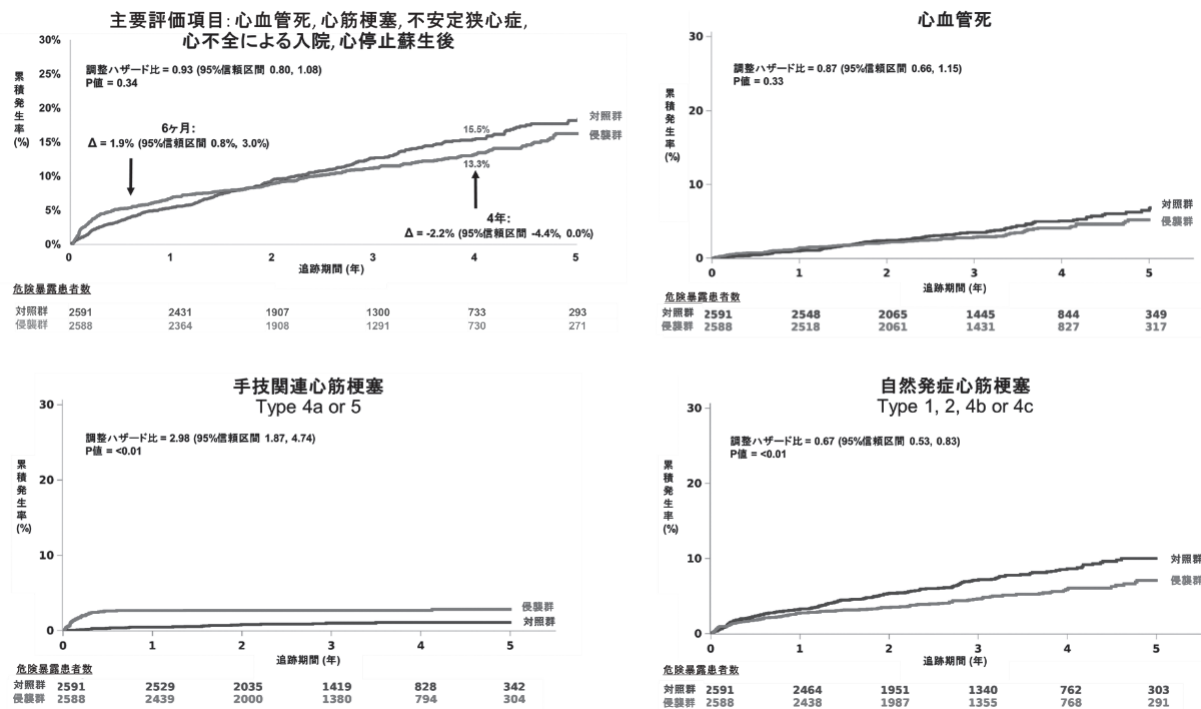


図2 ISCHEMIA試験結果（文献10を引用）

結果、図2に示すように、主要評価項目および全死亡について両群間に有意差は認めなかった。累積発生率曲線に注目すると心筋梗塞発生率が主要評価項目に大きな影響を与えていることがわかる。侵襲的治療群では手技に関連したものが初期に多かったが、晩期の自然発生は減少傾向であった。本試験では手技関連と比較し、自然発症心筋梗塞の死亡リスクが高いことも明らかとなったが、本試験の観察期間が比較的短かったことを考慮すると、今後長期観察データが報告されるまでは血行再建の効果を完全否定することは難しい。ただ、全死亡については全く差が認められなかったため、PCI群における抗血栓療法強化による出血がPCIによるメリットを打ち消していた可能性もある。また、本試験では左室駆出率35%以下の症例は除外されているが、副次解析において左室収縮機能障害あるいは心不全を有する症例においては、侵襲的治療により心血管複合イベントが有意に減少していた可能性が示唆されている（文献11）。

QOLに関しては低リスク症例を対象としたCOURAGE試験ではPCIによる狭心症症状改善効果が約3年で消失していたことに対し、本試験では組み入れ時に狭心症症状を認めた症例に限り、少なくとも4年目でも有意に改善していたことが明らかとなった（文献12）。

また、ISCHEMIA試験では今までの試験で除外対象となっていた高度腎機能障害を有する高リスク慢性冠症候群に対する血行再建の意義も検討された（ISCHEMIA-CKD試験）。eGFR30ml/min/1.73m²未満の777症例が登録され、2.2年（中央値）の追跡で、全死亡や心筋梗塞の発生率に関しては有意差を認めなかった。それどころか、侵襲的治療群で至適薬物療法群と比較し、脳卒中の発生率や新規の透析開始の割合が高くなった（文献13）。また、QOLに関しても本試験とは異なり、症状の有無にかかわらず血行再建による改善効果が全く得られないことも明らかとなった（文献14）。これらの結果は、“腎臓より心臓を優先”という冠血行再建の適応決定根拠にも待ったをかける契機となったといえよう。

このように、ISCHEMIA試験は世界に大きなインパクトをもたらしたが、もう一つ大きな強みがある。本試験は今までの試験と違い、最初に冠動脈CTによるスクリーニングを行っており、対照群に割り付けられた症例では冠動脈造影すら行わないデザインとなっており、虚血評価⇒冠動脈CT⇒限られた症例のみ冠動脈造影実施という診療フローを示した点で今後のガイドライン改定に大きく寄与すると思われる。

PCIの適応適切性

慢性冠症候群に対するPCIの効果が極めて限定的であるという事実を鑑み、慢性冠症候群へのPCIが過剰に施行されているのではないかと懸念から、米国では、慢性冠症候群へのPCIに関する“適応適切性基準 (appropriate use criteria: AUC)”を2009年(平成21年)に策定し、最新版は2回の改定を経た2017年(平成29年)版である(文献15)。全米から召集されたカテーテル治療医、心臓血管外科医、一般循環器内科医が約200に及ぶさまざまなクリニカルシナリオに対して、PCIを施行することが適切か否かを狭窄部位やリスク、症状の有無や抗狭心症薬数などの観点から判定を行っている。

現行のAUCでは「左前下行枝近位部病変を含む糖尿病合併の2枝病変(中等度リスク以上:虚血範囲5%以上、LVEF<50%等)」、「3枝病変および左主幹部病変」に限定して、症状や抗狭心症薬投与の有無を考慮せずに冠血行再建が推奨されている。興味深いことに、米国のNCDR-CathPCIレジストリに2012年(平成24年)AUC基準を当てはめると、2009年(平成21年)のAUCの発表以降非適切PCIの割合が26%から13%に半減したのに対し、本邦Japanese Cardiovascular Databaseに同基準を当てはめると非適切PCIの割合18%から27%に増加していることが明らかとなった(文献16,17)。その増加と並行して冠動脈CTとFFRの施行率が増加しており、本邦では解剖学的情報と局所冠動脈の機能的情報により非適切PCIが行われている体質が浮き彫りになったと言えよう。

ISCHEMIA試験の結果を受け、今後はAUCも血行再建の適切性をより限定する方向に改定されるものと思われる。

わが国におけるPCIの“のびしろ”は Shared decision makingの普及にある

ISCHEMIA試験発表直後に試験責任者の一人であるニューヨーク大学のHochman氏はCNNの取材に対し、“*Patients want to know, is this treatment going to make me live longer?*” “*Based on what we saw, we did not see evidence that would make them live longer.*”と語っている。さらに、非適切な冠動脈造影、血行再建術を減らすことにより多額の医療費を削減できる可能性についても言及している。

本試験の結果を受け、今まで適切と考えて行ってきたPCIの多くが不要であったのではないかという声が多かった一方、患者背景やPCIの技術に関しても異なる本邦では、試験の結果をそのまま当てはめて良いかは検討が必要とのコメントもあり、リアルワールドデータでの妥当性検証が急務である。

最近わが国でもAUCの概念が段階的に理解されるようになり、慢性冠症候群の冠血行再建に対する

保険収載条件が厳格になりつつある。2017年(平成29年)までは冠動脈造影で75%以上の狭窄を有していれば、機能的な虚血評価は必須ではなかったが、2018年(平成30年)の改定では、90%以上の狭窄病変、あるいは機能的虚血の評価が必須となった。2020年(令和2年)4月から施行された最新改定版では、機能的な虚血が認められない場合、カンファレンス等で複数名の医師で適応を検討することが要件となっている。

現在、PCIの大半は慢性冠症候群に行われているが、ISCHEMIA試験以降、“盲目的”な冠動脈造影・PCIは生命予後や医療費の観点からも、控える方向に舵を切らざるを得ないと考えられる。本試験結果は慢性冠症候群患者の冠血行再建適応を考える際、血行再建を“いま”行う必要が本当にあるか、薬物療法をさらに強化できないかなどを吟味し、患者に正確な情報を提供したうえで、患者とともに治療方針を検討する(Shared decision making)良い機会となるのではないかとと思われる。

参考文献

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
2. Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
3. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A et al. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:469-79.
4. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
5. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250-259.
6. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31-40.
7. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 2015;373:1937-46.

8. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7.
9. Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J* 2018;201:124-135.
10. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-1407.
11. Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR et al. Initial Invasive Versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease in Patients With a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction: Insights From the ISCHEMIA Trial. *Circulation* 2020;142:1725-1735.
12. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ et al. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1408-1419.
13. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1608-1618.
14. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ et al. Health Status after Invasive or Conservative Care in Coronary and Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1619-1628.
15. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2212-2241.
16. Desai NR, Bradley SM, Parzynski CS et al. Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization and Trends in Utilization, Patient Selection, and Appropriateness of Percutaneous Coronary Intervention. *Jama* 2015;314:2045-53.
17. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H et al. Appropriateness ratings of percutaneous coronary intervention in Japan and its association with the trend of noninvasive testing. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1000-9.

北海道医報年間購読のご案内

北海道医師会では北海道医報の定期購読を希望される方に、年間購読のご案内をしております。ご希望の際は下記までお問い合わせください。

購読料金：3,300円（税込）

購読期間：年度ごと 4月～翌年3月までの1年間

募集対象：医療機関、医療関係団体や法人、または個人

支払方法：指定の口座への振込または郵便振替

問い合わせ先：北海道医師会 事業第一課

TEL 011-231-7661 FAX 011-241-3090 E-mail ihou@m.douj.jp