

【第80回生涯教育講座】

低侵襲化の進む冠動脈疾患治療； より適切な治療法の選択のために

—冠動脈バイパス術と経皮的冠動脈形成術の成績比較—

お だ てい じ
織 田 禎 二

キーワード：冠動脈バイパス術 (CABG)，経皮的冠動脈形成術 (PCI)，
ステント，薬剤溶出性ステント (DES)，生命予後の改善

要 旨

冠動脈疾患に対する治療において、カテーテル治療、冠動脈バイパス術とも急速な成績の向上を実現している。カテーテル治療では、薬剤を放出するステント (DES) の登場により再狭窄率が大幅に低下している。冠動脈バイパス術では、人工心肺を用いないオフポンプ手術が急速に普及し、今や死亡率は1%前後まで低下している。両方の治療法の長期成績を厳密に比較した研究は少ないが、カテーテル治療の方が圧倒的に多く行なわれている現実がある。島根県における両治療法の遠隔成績比較 (特に生命予後の改善など) は島根県民の健康問題にとって極めて重要である。

はじめに

心臓病は日本における3大死因の一つであり、その中で冠動脈疾患は人口の高齢化と食生活の変化により増加しつつある。また本疾患における高齢者や透析患者などのハイリスク例の割合が多くなり、そのため治療の低侵襲化が求められている。本邦では以前より冠動脈バイパス術 (CABG) に比してカテーテル治療 (PCI) の占める割合が圧倒的に多く、その点では高齢者症例

やハイリスク例に対応しやすい状況にある。

島根県における2006年の両治療法の実績推計値を表1に示すが、非常にPCI優位の治療実績であることが明らかである。2005年に日本全体で行なわれたPCI数は約21万例であったが、CABG数は、約1.8万例であり¹⁾、PCI:CABG比は11.6であった。そもそも世界的にみて極めてPCI有意の治療が行なわれている日本の中で、島根県では

表1 島根県における冠動脈疾患治療実績
(2006年推計)

PCI/CABG	PCI	CABG	PCI:CABG
施行件数	1397	58	24:1

Teiji ODA

島根大学医学部循環器・呼吸器外科学

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

さらにその2倍以上の割合でPCIに偏った治療が行なわれている現実がある。

再狭窄予防効果のある薬剤をステントに塗布した薬剤溶出性ステント (Drug-Eluting Stents = DES) が導入されて以降、ますますこのPCI優位の傾向が強まりつつあるが、昨年ぐらいから逆にこのDESステントの問題点が明らかになりつつある。本稿では、CABGの低侵襲化の現状、CABGとPCIの成績比較を紹介し、今後の進むべき方向について提言したい。

冠動脈バイパス術 (CABG) の低侵襲化

冠動脈バイパス術 (CABG) は1962年に初めて行われ、その後次第に増加して重症冠動脈疾患に対する主要な治療法となった。一方、Gruenzigによりバルーンによる経皮的冠動脈形成術 (PTCA) が1977年に開始され、本邦でもこのPTCAが1983年ごろより一部施設で行なわれる

ようになった。1993年よりステントが導入され、さらにDESが登場すると大幅に再狭窄率が低下することが判明し、インターベンションに“熱心な”施設では、ほぼすべての症例でPCIが施行されるようになり、CABGは再狭窄を繰り返す症例や急性閉塞、冠動脈破裂例などで僅かに循環器科より心臓外科に“紹介”される状況が出現した。

このような状況にも促されて、冠動脈バイパス術の低侵襲化が急速に普及しつつある。具体的には、1)人工心肺装置の改良、2)人工心肺を用いない心拍動下の冠動脈バイパス術 (off-pump CABG, OPCAB) の普及 (図1)、3)胸骨正中切開を回避した左小開胸による手術 (minimally invasive direct coronary artery bypass = MIDCAB) の開発 (図2)、4)胸腔鏡や手術支援ロボットの導入による一層の低侵襲化などにより、冠動脈バイパス術の手術成績は患者の高齢



図1 Off-pump CABGの術中写真

デバイスにより拍動を続けたままの心臓を完全に翻転させ、さらにスタビライザーで心拍動を抑制した状態で左内胸動脈を左回旋枝に吻合する。矢印は完成した吻合部を示す。



図2 左小開胸による低侵襲冠動脈バイパス術 (Minimally invasive direct coronary artery bypass = MIDCAB) を受けた患者の創部

この小さな切開を通して、内胸動脈を剥離して、心拍動下に左前下行枝へ吻合する。

化, ハイリスク例の増加にもかかわらず向上し, 死亡率 (病院死亡率) は1-2%まで低下している¹⁾。

島根大学では, 人工心肺を用いない心拍動下の冠動脈バイパス術を基本とし, 急性心筋梗塞などの不安定例では, 人工心肺を用いた心拍動下手術 (on-pump beating CABG) を用いる方針で安全性を確保している。昨年の実績を表2に示す。

表2 島根大学付属病院における冠動脈バイパス術の実績 (2007年)

On or Off pump 手術数	Off-pump	On-pump beating	Conventional
	16	9	3

全28例中, off-pump 例は16例 (57%) であったが, on-pump beating 手術は急性心筋梗塞や不安定狭心症などの血行動態不安定例に施行し, 安定例では高率に off-pump 手術が可能であった。

私は, 1997年より左小開胸による低侵襲手術 (MIDCAB) を開始し, これまでに33例に本術式を施行したが, 死亡例はゼロで左内胸動脈 - 左前下行枝バイパス術の開存率は97%であった。この術式は, 冠動脈3枝の中で一番重要な左前下行枝に最も良質な左内胸動脈をつなぐ術式であるため, 術後の遠隔成績の向上に最も有効であるとされている。実際, 左前下行枝の孤立性病変に対する低侵襲 CABG (MIDCAB) と PCI (ステント挿入術) の中期成績を比較したメタアナリシスでは低侵襲 CABG の方が, 1) 術後の狭心症の再発, 2) 主要な心筋・脳虚血症状の出現, 3) 冠動脈に対する再治療の3点でステント治療に勝ることを示した²⁾。今後は, さらに胸腔鏡や手術支援ロボット補助による低侵襲な手術法の開発が進むと予想される³⁾。

Bare Metal Stents (BMS) と Drug-Eluting Stents (DES) の比較

両者の成績を比較検討した RCT (randomized controlled trial) 11試験 (約5,000症例対象, 半年から1年間の follow-up) の要約を二つのメタアナリシス論文より引用すると^{4),5)}, 表3の如く, 再狭窄率は DES により低下するものの, 心筋梗塞発症率, 死亡率においては両者に差が認められなかった。

表3 Bare Metal Stents (BMS) と Drug-Eluting Stents (DES) の RCT 試験における成績比較

	再狭窄率 (%)	心筋梗塞発症率 (%)	死亡率 (%)
Bare Metal Stents	29%	2.9%	0.9%
Drug-Eluting Stents	9%	2.7%	0.9%

この DES の限界は, 2007年に英国の NHS (the National Health Service) より発表されたレポート (Health Technology Assessment) においても, 同様に指摘されている⁶⁾。実際, この事は今年開催される第17回日本心血管インターベンション学会学術集会の平山治雄会長の挨拶でも, “長年の大問題であった PCI 後の再狭窄は, 薬剤溶出性ステント (DES) の実用化により有意に減少しましたが, 生命予後の改善は BMS と変わらない”と言及されている (<http://www.jsic-17th.jp/greeting.html>)。

冠動脈バイパス術 (CABG) とカテーテル治療 (PCI with bare metal stents) の比較

両者の比較を目的にこれまでに三つの RCT が実施され, その成績が公表されている。それらは ARTS (the Arterial Revascularization Therapies Study) 試験, ERACI II (the Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty

with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in Multivessel Disease) 試験, SoS (the Stent or Surgery trial) 試験で, ARTS 試験, ERACI II 試験は5年の遠隔成績, SoS 試験では2年の遠隔成績を発表している⁷⁻⁹⁾。この3試験において, PCI群はCABG群よりも有意に高い再血行再建施行率である事が判明した。一方, 死亡率ではARTS 試験, ERACI II 試験では, 両群間に有意差を認めなかったものの, SoS 試験においてはCABG群が有意に低い死亡率を示した。3枝病変や左冠動脈主幹部病変例, 特に低左心機能例, 糖尿病合併症例では, CABGの優位性が指摘されているが^{10,11)}, 症例数の少なさ, study designの問題が影響して明白な結論に至らなかったものと思われる。さらに指導的心臓外科医らは, この領域においてcardiologistが支配している“学問”の構造的問題(例えば, AHA/ACCなどでガイドラインを作成した委員は, 77名のcardiologistに対して, surgeonは2名のみであった)¹¹⁾も改善されるべき問題として指摘している。

これに対して, いわゆる“real world”での, 両者の治療成績を検討するため, “The New York State Registry data” 2005年版より, 左前下行枝近位部狭窄を合併した2枝病変と3枝病変に対するCABG群 (n=37,212) とPCI with stents群 (n=22,102) の3年生存率をproportional hazards methodにて修正して比較すると, PCIに比べてCABGの方が有意に低い死亡

率であり, 両者の死亡率の差は, 2枝より3枝病変においてより大きくなり, PCIではCABGに比べて, 3年修正死亡率で約50%死亡率が上昇した¹²⁾(表4)。また3年での再血行再建術発生率は, 初回にCABGを行った場合は, 4.9%(再CABG=0.3%, PCI=4.6%), 一方初回にPCIを行った場合は, 35.1%(再PCI=27.3%, CABG=7.8%)で, PCI群は, CABG群に比較して約7倍の再血行再建術発生率であった。

このNew York Registryの2005年版と2000年版を比較すると, 2000年に比べ2005年はステントの使用が増加したにもかかわらず, CABGに対するPCIの相対死亡率は全く変わらなかった¹⁰⁾。この事実からも, ステントは再狭窄率を減少させる効果を有してはいるものの, 死亡率を減少させる効果はないことが裏付けられた。

冠動脈バイパス術(CABG)とカテーテル治療(PCI with drug-eluting stents)の比較

CABGとDESの成績比較について, RCT試験はまだ公表されていないにもかかわらず, DESの再狭窄率の低さにより, 世界的にDESが爆発的に普及しており, 同時にCABG例数の減少が報告されている。本邦においても, 2004年より導入されたサイファーステントによりCABG数が減少している。この現象は, 厳密な科学的証明のないままに, 新しいテクノロジーに世界中の“インターベンショニスト”がいわば屈服あるいは盲信した結果生じたものであると言わざるを得ないが(increasing distortion of an evidence-based surgical practice in favor of an unproven technology)¹¹⁾, その現象の背後に, 長期成績(遠隔予後改善効果)がより明確に証明された治療法(CABG)についての説明が, 患者に対して十分

表4 CABG, PCIの3年修正死亡率の比較

	CABG	PCI with Stents	Relative mortality
2枝病変死亡率	7.9%	10.2%	29%PCIが高値
3枝病変死亡率	10.7%	15.6%	46%PCIが高値

になされていない状況が一部に認められることを問題にすべきであると思われる。

このように登場した DES であるが、今後は以下に掲げる理由によりその使用は増加するどころか、むしろ減少していくことが予想される。

1) DES の植え込み後慢性期に発生する血栓性閉塞が最近問題になり¹³⁾、発生するとその死亡率が極めて高いことが判明している。実際、昨年開催された日本胸部外科学会でも、左冠動脈主幹部病変に対する CABG と DES の成績比較において、約 2 年の観察期間中に DES 群で突然死がより多く認められ、待機症例での 2 年生存率は、CABG 群：98.2% に対して、DES 群：91.2% と DES 群で有意に低値であることが倉敷中央病院から報告された¹⁴⁾。またその血栓性閉塞の予防のため DES 植え込み患者では 2 種類の抗血小板剤を一生服用させることが今や一般的になっている。このことは DES を植え込まれた患者にとって大きなハンディキャップになると思われる。

2) すでに述べていることであるが、11 の RCT 試験において、DES は確かに BMS に比べ再狭窄率を低下させるが、心筋梗塞発生率や死亡率を低下させる効果のない事（生命予後を改善しない事）が証明されており、同様のことは CABG との成績比較においても認められるはずである。

島根県における冠動脈疾患治療 についての提言

島根県は日本一高齢者の多い県であり、また癌による死亡の多い県である。一方、冠動脈疾患に対する治療法では、諸外国の中でも極めて CABG に対して PCI の比率の高い日本の中で、

さらにその比率が日本平均の 2 倍以上高い県である。高齢者、癌患者の多い状況ではより低侵襲な治療法が望ましいが、DES を植え込むとその後一生涯 2 種類の抗血小板剤を服用する必要がある、これは癌に対する外科治療などを阻む障害にもなりえることも考慮する必要がある。

一般論として、臨床医学、特に侵襲的治療の成績に関する“科学的研究”では、他の自然科学とは異なり、扱う現象（治療成績）がその侵襲的治療を行う術者の技量や特性、さらに広くはその医療施設の特性による影響を強くうけるため、その研究の普遍性は大きく制限される。EBM 上のいかに高いレベルのエビデンスではあっても、それは X という術者（あるいは術者のグループ）が Y 病院（あるいは病院のグループ）で行った治療結果に対する分析であり、“エビデンス”であって、自然科学的厳密さにおいてはそれ以上の普遍性は存在しない（自然科学的な意味では普遍的真理ではない）。一施設による試験であれ、多施設共同試験であれ、試験結果はそれらの施設、術者に固有のエビデンスであり（限定的真理）、厳密には他の術者、施設に一般化されるものではない。仮にそこに普遍性があるとしても、それはまた別個に証明しなければならない命題である（その試験結果が術者や施設を越えた普遍性を有する事自体をまた別に厳密に証明しなければならない）。その意味においても、大規模臨床試験とは別に、島根県における両治療法の長期遠隔予後について多施設共同研究で検討することは、このような限定的真理に到達するために必要であり、それは島根県民の健康問題を解決する上で極めて重要な“科学的”知見をもたらすはずである。小さな県であるがゆえに、逆に全県的な試みをやりやすくするであろうことを期待したい。

参 考 文 献

- 1) Ueda Y, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2005. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007.
- 2) Aziz O, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007; 334: 617-621.
- 3) Subramanian VA, et al. Robotic assisted multivessel minimally invasive direct coronary artery bypass with port-access stabilization and cardiac positioning: paving the way for outpatient coronary surgery? *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1590-6.
- 4) Babapulle MN, et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364: 583-91.
- 5) Hill RA, et al. Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J* 2004; 25: 902-19.
- 6) Hill RA, et al. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11(46)
- 7) Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 575-81.
- 8) Rodriguez AE, Baldi J, Pereira CF, Navia J, Alemparte MR. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACII). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 582-8.
- 9) The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent of Surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965-70.
- 10) Guyton RA. Coronary artery bypass is superior to drug-eluting stents in multivessel coronary artery disease (Editorial Review). *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1949-57.
- 11) Taggart DP. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know (Thomas Ferguson Lecture). *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1966-75.
- 12) Hannan EL, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2174-83.
- 13) McFadden EP, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
- 14) 砂川玄悟 他. 左冠動脈主幹部病変に対する冠動脈バイパス術と薬剤溶出性ステントの治療成績の比較検討. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55(suppl): 104.