

PCIに残された課題に挑む

長期予後を見据えた治療戦略／ DESの長期成績をどう捉えるか Part 2



座長 森野禎浩 先生
岩手医科大学
内科学講座循環器内科分野



山地杏平 先生
小倉記念病院
循環器内科



沼澤洋平 先生
足利赤十字病院
循環器内科



芦田和博 先生
聖隷横浜病院
心臓血管センター内科

DESの安全性は十分に確立され、さらに長期予後の改善を狙った第3世代が登場した。しかし、長期的なフォローは初期のDESでもまだ十分できているとは言えない。多くの臨床経験が積み、DAPTの期間等も見直す時代となり、今やトータルの長期予後考えたDESの戦略が求められる。PCI治療が成熟しつつある中、さらなる長期予後の成績向上への道筋と最適な治療方法を、国内外のデータ解析を交えて考える。

長期予後を見据えた治療戦略

山地 DESの遠隔期の問題としては、BMSが比較的安定しているのに比べて、late catch-upが長期にわたり認められることが指摘されています。CREDO-KyotoのCohort-2では、少なくとも5年まではSESのイベント発生率がBMSに比べてDESが追いついてきているという結果になっています。スイスのベルンとチューリッヒで行われたSIRTAX Very Late studyはSESとPESとの比較検討ですが、追跡期間を延長し、1000例規模で10年間フォローアップしたものです。5年時点のフォローアップ率は97.4%で、10年では88.4%です。患者

背景、病変ともに当時のDES留置を反映し、シンプルです。結果を見ると、全死亡が1～5年の期間に比べ、5～10年で有意に高いことが分かります。これはいわば、年を取ると死亡率が高くなるということだと私は考えています。心筋梗塞は5年で減少し減る傾向で、TLRは1～5年に比べて5～10年で頻度は半減したというのが論文の主なメッセージですが、これには注意が必要です。CREDO-Kyoto Cohort 1のデータではTLRが年間0.9%継続して見られたことを踏まえ、第1世代DESでは、1～5年の時期でイベントが多く、5年以降はBMSで見られた頻度と同程度になったのではないかと考えています。第1世代DESの10年フォローのデー

タはベルンの SIRTAX Very Late の他に、フライブルク、倉敷中央からデータが出ていますが、それぞれイベントの頻度が大きく異なっており、これからのデータの蓄積を待たないと、結論は出せないと考えております (図 1)。また、これまで報告されたランダム化試験の 5 年までのデータを第 1 世代 DES と比べると、第 2 世代 DES が優れているのは真実であると思えます (図 2)。

いずれにせよ、5 年以降は第 2 世代の長期予後のフォローアップも大事ですし、大規模でのフォローアップはどうしても必要です。

森野 第 1 世代では最初の 5 年は再狭窄を少し遅らせている傾向はあるけれども、5 年を超えると BMS とそれほど変わらないということですね。BMS の 5 ~ 10 年で起きているイベントの原因と、第 1 世代で起きている原因と違いがあるのでしょうか。

山地 どちらのステントも少なくとも 3 年以降のイベントの原因は neoatherosclerosis が多いと思います。

芦田 CREDO-Kyoto では BMS は TLR が年率 0.9% の右肩上がり増加傾向にあり、プラトーに達していないとのことでしたが、同じく BMS を用いた RAVEL study では、ステント留置半年後に TLR が 26% に達してそこからプラトーに達しています。この違いはどこからきているのでしょうか。

山地 RAVEL はかなりシンプルな病変だったからかもしれません。

芦田 小倉では、BMS における長期の血栓症の傾向はいかがですか。

山地 20 年くらい 405 例をフォローアップして 7 例ぐらいが very late の血栓症が見られました。

芦田 CREDO-Kyoto の Cohort 1 は BMS のデータなので、この研究結果における TLR 率は BMS だけを見ているということを入れておかないといけないということになりそうですね。世代はどうあれ、DES でもプラトーにはならないということですか。

山地 DES と BMS は、5 年以降の遠隔期のイベントはほぼ同じ頻度で起きているというのが真実だと思いますが、検証が必要です。

芦田 そうすると、DES では遠隔期の血栓症のほうが

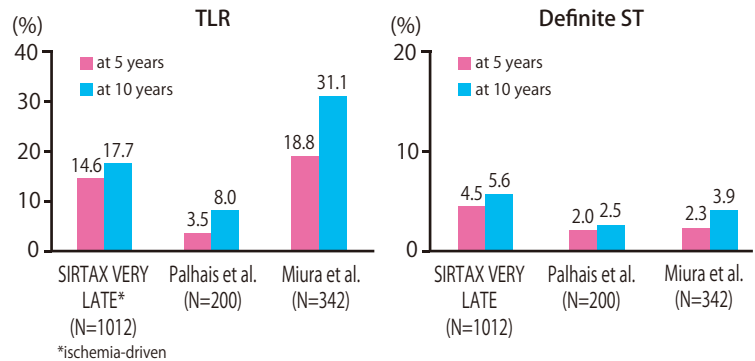


図 1 10 year follow-up of 1st generation DES

改めて注目すべきかもしれませんね。SIRTAX Very Late での 10 年フォローアップで、血栓症の発生率が 5 年以降にかなり減少することは大きなメッセージのように感じました。

山地 やはりステント血栓症は軽視できないと感じます。

DES の長期成績をどう捉えるか

沼澤 血栓症もそうですが、出血性イベントも十分考慮すべき問題です。われわれは KiCS-PCI レジストリーという、日本の PCI の現状に即した出血の発生率を検討してきました。2 万超の症例を集めました。日本では急性期の約 3% に出血が見られます。出血した群の予後は悪く、院内死亡率を比べても出血の有無で 10 倍違うという結果になりました (図 3)。PCI に成功して循環器内科的には順調であっても、慢性期に出血性イベントを起こしている症例は少なくないはずで、これをわれわれ循環器内科医は認識しなければいけないと思います。出血を避けるためには、急性期は合併症の管理、慢性期では適切な抗血栓療法が重要となります。早期の healing が得られやすいとされる第 3 世代の DES は DAPT が短縮でき、出血性合併症の減少につながり、予後の改善につながるのではないかと思います。当院では 2016 年の 1 月から BP-EES を使い始め、325 例の症例に留置しています。

これらの症例の平均年齢は 71 歳、80% が男性で、糖尿病が 40%、透析患者も 6% という、平均的な日本の PCI の現状だと思います。半分以上は LMT-LAD 病変で、

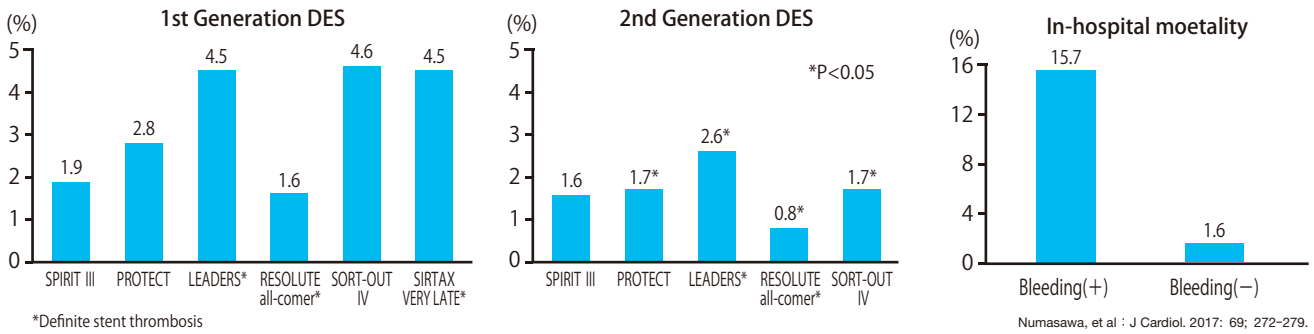


図2 Stent thrombosis at 5 years : Comparing 1st and 2nd generation DES

図3 出血性合併症を起こした症例の院内死亡率が極めて高い。

表 患者背景 (2016/1/1 ~ 2017/5/31, N=325)

年齢	71.1 ± 10.8	末梢血管病	32 (9.8%)	STEMI	45 (13.8%)	術前アスピリン	321 (98.8%)	RCA	120 (36.9%)	Type B2	109 (33.5%)
男性	256 (78.8%)	慢性閉塞性肺疾患	8 (2.5%)	NSTEMI	13 (4.0%)	術前クロピドグレル	180 (55.4%)	LMT-LAD	181 (55.7%)	Type C	143 (44.0%)
高血圧	261 (80.3%)	PCI 既往	115 (35.4%)	不安定狭心症	49 (15.1%)	術前プラスグレル	112 (34.4%)	LCX	32 (9.8%)	分岐部病変	88 (27.1%)
脂質異常症	165 (50.8%)	CABG 既往	9 (2.8%)	安定狭心症	123 (37.8%)	術前抗凝固薬	21 (6.5%)	グラフト病変	2 (0.6%)	Rotablator	26 (8.0%)
糖尿病	139 (42.8%)	心筋梗塞 既往	59 (18.1%)	無症候性心筋虚血	69 (21.2%)			1 枝病変	175 (53.8%)	CTO	8 (2.5%)
喫煙	143 (44.0%)	心不全 既往	29 (8.9%)	陳旧性心筋梗塞	24 (7.4%)			2 枝病変	90 (27.7%)	橈骨動脈アプローチ	295 (90.8%)
腎不全	51 (15.7%)			来院時心原性ショック	11 (3.4%)			3 枝病変	60 (18.5%)	大腿動脈アプローチ	30 (9.2%)
維持透析	20 (6.1%)			心肺停止	7 (2.1%)			LMT	15 (4.6%)	透視時間 (分)	20.7 ± 11.9

LMTは5%程度でした。BP-EESは通過性が求められる複雑病変のB2, Cの77%に使用しています(表)。平均観察期間は256日で、DAPTは12ヵ月です。フォローアップ期間中にステント血栓症, ステント関連のACS例は見られず, 出血性合併症による再入院は5例(1.5%)でした(図4)。

BP-EESは血栓症という観点からは、日本人に安全に使用できるステントであることは間違いないと思います。EVOLVE Short DAPTを始めとしたshot DAPTのスタディの結果が待たれますね。

出血を防ぐには DAPT 期間の短縮が早道

森野 出血はわれわれが考えているより多いのですね。
 芦田 私は以前に脳外科病院に在籍していましたが、無症候性脳梗塞を含め、脳血管イベントを合併しているPCI患者さんはその後脳出血が多かった印象があります。DAPTを継続して3ヵ月以降から頭蓋内出血が増えると報告されていて、BP-EESのコンセプトには非常に期待しています。

森野 脳の領域ではDAPTは基本的に禁忌ですね。聖隷横浜病院ではどのようにされていますか。

芦田 当院では8ヵ月後のF/U CAGにおいて、必要によってはOCT/OFDIを使用して主に新生内膜の被覆状

態を確認していますが、良好な被覆が得られている場合は中止にしています。出血リスクが高い症例や脳梗塞の既往があれば、患者さんと相談のうえで、より早期に中止とする場合もあります。一方で、OCT上内膜の背後のステントストラットが透視できない部分が多い場合には、動脈硬化になりかけている可能性があるかと判断して、DAPTを継続または再開するときもあります。背後のステントストラットが透見できないということは脂質成分が多いと思われるので、いわゆる neoatherosclerosis に

準じた考えでよいかと思っています。その他、内膜の性状が液性成分の多い場合も、未熟な細胞での被覆であると判断してDAPTの継続を考慮することもあります。

森野 OCTを使用せずフォローアップCAGのみで判断する場合はどうでしょう。

沼澤 フォローアップCAGでも所見に問題がなければDAPTは自信を持って切ってよいと思います。ただ、実臨床では年齢などの要素が絡むので、ケースバイケースとなってしまうと思います。

森野 なるほど。足利赤十字病院では3剤併用はどうされていますか。

沼澤 DOACが使える人なら、アスピリン、クロピドグレルと低用量のDOACとして、3ヵ月で抗血小板薬の片方を切るようにしています。消化管出血ではアスピリン潰瘍という言葉があるくらいですから、DAPTを切るとなると私はクロピドグレルを残します。ステントをしっかりと圧着させてあれば、DAPTは3ヵ月でもよいのではないのでしょうか。

DAPT 期間はテーラーメイドに考える

山地 DAPT 期間の短縮は既定路線で間違いないと考えています。新しい世代のDESを用いるようになり、塞栓症の頻度は非常に少なくなっていますので、症例選択においては、出血リスクの層別化、出血リスクをしっかりと判断しながらテーラーメイドにしていくことが必要になるでしょう。そういう意味で、PRECISE DAPTスコアは注目に値します。また、高脂血症と neoatherosclerosis

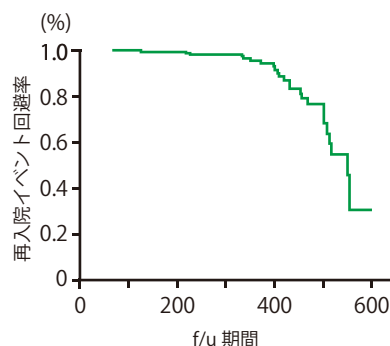


図4 慢性期のフォローアップデータ：再入院（心不全、ACS、出血性イベント）

期間中の再入院は 23 例
心不全悪化による再入院：10 例
他枝の ACS による差入院：6 例
脳梗塞による再入院：2 例
出血性合併症による再入院：5 例

フォローアップ期間中
ステント血栓症は 0 例
ステント関連の ACS 入院は 0 例
これらに伴う死亡例も 0 例

sis も関連があると、ベルン大学から谷脇先生が報告されておりますので、遠隔期の再狭窄を抑え込むスタチンが有用ではないかと思っています。

森野 Neoatherosclerosis の予防ですね。ポリマーについてはいかがですか。

山地 遠隔期において、ポリマーと炎症の関連性がどこまで見いだせるかは分かりませんが、個々の患者さんにとってインパクトをもたらす可能性はあるかもしれません。

芦田 DAPT が早く済ませられるに越したことはないですよ。無症候性脳梗塞、ラクナ梗塞こそ DAPT を使っていると脳出血を起こしますから。

森野 第3世代のDESではより長期のフォローに焦点を当てています。例えばBP-EESは血栓症が少なく、SCAARでは1年で0.4%となっています。これはかなり低いですね。

沼澤 BP-EESは早くhealingするから血栓症が少なくなるのでしょうか。このステントは血栓症が少ないのはもちろんですが、実用性が高いのですね。低プロファイルで通過性が良く、サイズバリエーションも豊富で拡張性も良い。他のステントも使ったうえで、BP-EESにはそういう印象を受けます。BP-EESの長期のデータはこれからいろいろ出てくると思うので期待したいと思います。

森野 DAPT 期間についてはやはり改めて議論されるべきと感じます。われわれが目指すところは患者さんのための最良の医療なので、ぜひそれを継続していきたいと思っています。本日はありがとうございました。