

主論文の要旨

Impact of adjunctive use of guide extension catheter on midterm outcome of drug-coated balloon angioplasty

〔 薬剤溶出性バルーンの中期成績に
ガイドエクステンションカテーテルを併用することの影響 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

吉田 路加

【緒言】

薬剤溶出性バルーン(DCB)による血管形成術は、ステント内再狭窄病変や小血管病変において薬剤溶出性ステント(DES)もしくはバルーン形成術の代替療法として注目されている。しかしながら DCB は外径が大きく柔軟性が低いため、標的病変に到達させる事が時として困難であり、それが標的血管不全の再発につながっている可能性がある。バルーン形成術に対する DCB の有用性は単に内膜増殖抑制薬の病変への塗布だけであるため、ガイドエクステンションカテーテル(GEC)の併用による標的病変への DCB の円滑な到達は、DCB に搭載された内膜増殖抑制薬の喪失を抑制し臨床成績に影響を及ぼすという仮説を立て本研究を行った。

【対象及び方法】

2014年2月より2017年8月に大垣市民病院にてDCB治療を受けた患者群において前後研究を行った。2016年2月以降GECの併用禁忌が無ければ(病変近位部の狭窄、医療保険の問題)、DCB治療を行う全例にGECを併用する方針とした。結果として、2016年2月より2017年8月にDCB治療を受けた79患者、94病変がGEC併用群に組み入れられ(GECを併用しなかった38患者を除外)、2014年2月より2016年1月にDCB治療を受けた83患者、93病変がGEC非併用群に組み入れられた(GECを併用した5患者及び生命予後が1年未満と推定された1患者を除外)。

主要イベントは12カ月時点における心血管死、非致死性心筋梗塞、標的血管再血行再建の複合イベントとし、その発生率を2群間で比較を行った。標的血管再血行再建は症状もしくは客観的な虚血所見を伴う標的血管の再血行再建と定義した。心筋梗塞は4th universal definitionに従う事とした。本研究は大垣市民病院の臨床研究審査委員会において承認されている。

DCBカテーテルとしてはSeQuent Pleaseパクリタキセル被覆バルーンカテーテルが、GECとしてはGuideiner™(Vascular Solutions Inc. Minneapolis, MN, USA)が全例で使用された。治療時にはGECが標的血管を越えた部位もしくは病変の直前に位置した状態で、DCBを運ぶ事とした。

【結果】

ベースラインの特徴をTable1に示す。GEC併用群はより高齢で(平均年齢、GEC併用群72.3±9.5歳 vs GEC非併用群69.2±9.9歳)、末梢血管疾患の合併率が多かった(各々32.1% vs 15.7%)。一方でGEC非併用群では経皮的冠動脈インターベンション治療の既往が多かった(GEC併用群86.1% vs GEC非併用群98.8%)。ST上昇型心筋梗塞に対する治療の割合(GEC併用群10.6% vs GEC非併用群2.2%)及び新規病変の割合(各々30.9% vs GEC非併用群5.4%)はGEC併用群で認められた。一方でDESのステント内再狭窄に対する治療はGEC非併用群が多かった(GEC併用群40.4% vs GEC非併用群58.1%)。GEC併用群でより複雑病変を含んでいた(アメリカ心臓病学会分類type B2もしくはC病変、石灰化病変、蛇行病変、より長区間の病変)。

血管造影に関するデータを Table2 に示す。両群間で有意な差を認めなかったが、再狭窄率に関しては数値的には GEC 非併用群で高い傾向にあった。標的血管再血行再建を行った 23 患者の内、17 人が標的病変再血行再建であり、その内の 2 人は症状と客観的虚血所見を認めるものの、造影上は 50% 狭窄であり、そのいずれもが GEC 非併用群の患者であった。標的病変に関連しない標的血管再血行再建を行った 6 患者の内、5 病変が標的病変近位部のアテロームの進行によるものであった (GEC 併用群 3 人 vs GEC 非併用群 2 人)。

GEC 併用群で有意に主要複合イベントの発生率が低かった (Figure)。また TVR の発生率も GEC 非併用群と比較し、GEC 併用群で有意に低かった (ハザード比、0.27; 95% 信頼区間、0.09–0.67; $p=0.004$)。心血管死、非致死性心筋梗塞に関しては両群間で有意差を認めなかった。

【考察】

本研究の主要な知見は以下の通りである。1) 1 年間における臨床転記は GEC 非併用群と比較し、GEC 併用群で有意に良好であった、2) 両群ともに死亡、非致死性心筋梗塞の割合は低くいずれの戦略も臨床的な安全性は担保されていた、3) GEC を併用する事によって、標的病変近位部のアテロームを刺激し、TVR を増加させることはなかった。

DES の再狭窄に対する治療に関して、DES の再留置に対する DCB 治療の優位性としては、より広範でより均一な薬剤の深達、より高濃度の薬剤使用が可能、追加の金属及びポリマーを使用しなくて済む事である。また小血管病変においては、DES であっても比較的高率に再狭窄を起こす事が示されている。そのため DCB 治療への注目が集まっている。一方で、現在の DCB は薬物の放出動態に問題があり、細胞増殖を抑制する効果が十分であるとは言えない。従って如何に細胞増殖抑制薬を血管壁に深達させるかということが試みられており、スコアリングバルーンの使用、手技の最適化に関する知見が報告されている。本研究では、ほとんどの患者において手技の最適化は行われていた。細胞増殖抑制薬を血管壁に深達させるという試みに加えて、本研究では GEC を併用することで迅速かつスムーズに DCB カテーテル自体を病変に到達させるということに主眼を置いた。本研究の結果から、DCB カテーテルを迅速かつスムーズに病変に到達させることの重要性が示された。

【結語】

DCB 治療を受ける患者において、GEC を併用することは、心血管死、非致死性心筋梗塞、標的血管再血行再建からなる主要複合イベントの減少と関連しており、主に標的血管再血行再建の低下に起因するものであった。

Table 1: Baseline clinical, Angiographic, and Procedural Characteristics

	No guide-extension	Guide-extension	p value
Patient	n = 83	n = 79	
Age	69.2 (9.9)	72.3 (9.5)	0.04
Male	69 (83.1%)	65 (82.3%)	0.89
Diabetes mellitus	48 (57.8%)	45 (57.0%)	0.91
Hypertension	79 (95.2%)	72 (91.1%)	0.30
Dyslipidemia	82 (98.8%)	74 (93.7%)	0.11
Peripheral artery disease	13 (15.7%)	25 (32.1%)	0.01
Chronic kidney disease	40 (48.2%)	48 (60.8%)	0.11
Hemodialysis	6 (7.2%)	7 (8.9%)	0.70
Current smoking	8 (9.5%)	13 (16.5%)	0.19
Prior myocardial infarction	44 (53.0%)	44 (55.7%)	0.73
Prior PCI	82 (98.8%)	68 (86.1%)	0.001
Prior CABG	8 (9.6%)	9 (11.4%)	0.72
Stable angina/silent ischemia	80 (86.0%)	73 (77.7%)	0.14
NSTE-ACS	11 (11.8%)	11 (11.7%)	0.98
STEMI	2 (2.2%)	10 (10.6%)	0.01
Angiographic disease extent			0.67
1VD	25 (30.1%)	21 (26.6%)	
2VD	29 (34.9%)	33 (41.8%)	
3VD	29 (34.9%)	25 (31.7%)	
Lesions	n = 93	n = 94	
Target lesion location			0.26
RCA	31 (33.3%)	42 (44.7%)	
Left main trunk	3 (3.2%)	0 (0.0%)	
LAD	42 (45.2%)	35 (37.2%)	
LCX	15 (16.1%)	15 (16.0%)	
Bypass graft	2 (2.2%)	2 (2.1%)	
Type B2 or C lesion*	43 (46.7%)	67 (72.0%)	0.004
Severe calcification	6 (6.5%)	21 (22.6%)	0.002
Tortuosity	11 (11.8%)	22 (23.4%)	0.04
Chronic total occlusion	9 (9.8%)	14 (15.1%)	0.28
Non-proximal lesion	51 (54.8%)	54 (57.5%)	0.72
DES ISR	54 (58.1%)	38 (40.4%)	0.02
BMS ISR	34 (36.6%)	27 (28.7%)	0.25
De novo	5 (5.4%)	29 (30.9%)	<0.0001
Drug coated on previous DES	n = 54	n = 38	0.65
Limus-based	46 (85.2%)	31 (81.6%)	
Taxol-based	8 (14.8%)	7 (18.4%)	
Stent layer ≥ 2	17 (18.3%)	26 (27.7%)	0.13
Previous stent size, mm	3 [2.75, 3.5]	3 [2.75, 3.33]	0.83
Previous stent length, mm	24 [18, 33]	32 [24, 43]	0.003
Pre-dilatation	93 (100%)	94 (100%)	-
Scoring balloon	63 (67.7%)	65 (69.2%)	0.84
Maximal inflation pressure, atm	17.2 (4.7)	17.6 (5.3)	0.54
Debulking device use	10 (10.8%)	30 (31.9%)	0.0003
DCB			
Diameter, mm	3.25 [3, 3.5]	3.0 [2.5, 3.5]	0.04
Length, mm	26 [20, 35]	30 [20, 36.3]	0.20
Total inflation time	62.3 (25.6)	62.0 (12.1)	0.94
Balloon-to-stent ratio	1.07 (0.14)	1.09 (0.14)	0.34
Provisional stent	4 (4.3%)	3 (3.2%)	0.69

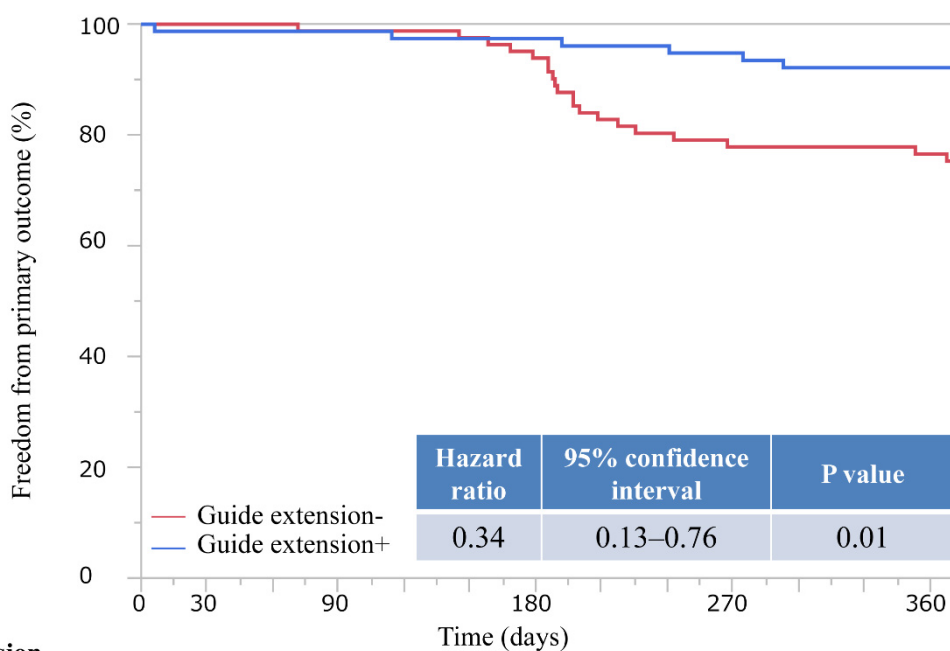
Values are the mean \pm standard deviation (SD), n (%), or median (interquartile range). *According to the American College of Cardiology/American Heart Association classification.

BMS, bare-metal stent; CABG, coronary artery bypass graft; DCB, drug-coated balloon; DES, drug-eluting stent; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; NSTE-ACS, non-ST elevation acute coronary syndrome; PCI, percutaneous coronary intervention; RCA, right coronary artery; STEMI, ST elevation myocardial infarction; VD, vessel disease.

Table 2: Angiographic Data of Acute and Follow-Up at 8 to 12 Months

Lesion: n	No guide-extension	Guide-extension	p value
Pre-procedure	n = 93 Lesions	n = 94 Lesions	
Lesion length, mm	14.6 (9.6)	19.1 (12.3)	0.006
Reference diameter, mm	2.67 (0.55)	2.59 (0.76)	0.40
Minimal lumen diameter, mm	0.77 (0.52)	0.55 (0.40)	0.0002
Diameter stenosis, %	68.9 (20.2)	75.3 (18.1)	0.02
Post-procedure	n = 93 Lesions	n = 94 Lesions	
Minimal lumen diameter, mm	2.21 (0.62)	2.10 (0.75)	0.30
Residual diameter stenosis, %	18.2 (12.9)	19.8 (11.9)	0.38
Acute gain, mm	1.44 (0.66)	1.55 (0.73)	0.26
All follow-up lesion	n = 80 Lesions	n = 61 Lesions	
Minimal lumen diameter, mm	1.85 (0.75)	1.90 (0.74)	0.71
Diameter stenosis, %	30.9 (23.2)	28.6 (20.8)	0.54
Late lumen loss, mm	0.36 (0.60)	0.26 (0.61)	0.33
Binary restenosis	18 (22.5%)	8 (13.3%)	0.16
Restenotic lesion	n = 18	n = 8	
Minimal lumen diameter, mm	0.74 (0.37)	0.73 (0.44)	0.92
Diameter stenosis, %	71.3 (12.9)	73.4 (16.7)	0.73
Late lumen loss, mm	1.26 (0.68)	1.40 (0.74)	0.66

Values are the mean ± standard deviation (SD), n (%).



Guide extension-								
Number at risk	83		82		78		64	62
Cumulative incidence	0%		2.4%		8.4%		21.7%	24.2%
Guide extension+								
Number at risk	79		77		76		73	71
Cumulative incidence	0%		2.6%		3.8%		6.4%	9.0%

Figure. Kaplan-Meier cardiac death, myocardial infarction, and target-vessel revascularization free survival