

主論文の要旨

**Sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stent to coronary
intervention in dialysis patients**

〔 透析患者におけるシロリムス溶出性ステントと
パクリタキセル溶出性ステント留置後の比較検討 〕

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)

鴨井 大典

【緒言】

透析症例は、非透析症例に比べて、石灰化病変や多枝病変といった複雑な冠動脈病変を有することが多い。シロリムス溶出性ステントを用いた経皮的冠動脈形成術 (PCI) により一般患者では劇的に再狭窄率が減少したものの、透析症例では従来の金属ステント (BMS) と成績が変わらないと報告されている。本邦において、新たにパクリタキセル溶出性ステント (PES) が上市されたが、パクリタキセルは高血糖状態やインスリン抵抗性を有する場合においても平滑筋細胞の増殖を阻害することが知られている。そこで我々は、そのような患者が多く含まれる透析症例において、SES に比べて PES 留置後の成績、すなわち再狭窄を含む主要心血管イベント (MACE) 発生率が改善するのではないかという仮説を立てた。

【方法】

対象症例は、2007年5月～2008年2月の期間、名古屋共立病院において安定狭心症と診断され、自己冠動脈に PCI を受けた透析患者連続 100 症例。SES 留置群および PES 留置群の 2 群に無作為に振り分けた。除外基準；多枝病変、左主幹部病変、アスピリン・チエノピリジン系薬剤内服困難、左室駆出率<45%の低左心機能、85歳以上のいずれかに該当する患者。抗血小板剤については、アスピリンおよびチエノピリジン系薬剤の 2 剤を PCI 施行の 1 か月前以上前から内服とし、PCI 後 1 年間継続することとした。主要評価項目としては PCI 後 8 か月の時点で血管造影検査による評価を行い、1 年時点まで主要心血管イベント (MACE; 死亡・非致死性心筋梗塞・再血管再建) の発生について追跡した。冠動脈造影については、治療前、治療直後、8 か月後の追跡時点において、それぞれ亜硝酸イソソルビドの冠動脈内投与により最大限血管拡張を行ったうえで評価することとした。冠動脈造影の定量解析 (QCA) には、Leiden 社製の QCA-CMS Version 3.0 を用いた。対照血管径、最小血管内腔、病変長、初期獲得径、晩期損失を計測のうえ、American Heart Association/American College of Cardiology 分類に基づいて病変タイプの分類を行った。初期獲得径とは PCI 前後の最小血管内径の差、晩期損失とは PCI 直後と追跡造影時点での造影上における最小血管内径の差と定義した。

統計解析

すべての統計解析には SPSS を用いた。

【結果】

両群間で、患者背景に有意差はみられなかった (Table1)。PCI に関する主要な合併症は認められなかった。追跡造影は SES 群 48 名 (96%)、PES 群 47 名 (94%) について行われた。追跡造影の前に、SES 群において 1 名が死亡、1 名が急性心筋梗塞を発症した。PES 群では 1 名が死亡、2 名が急性心筋梗塞を発症した。

主要評価項目

血管造影検査における QCA の結果は、Table2 に示すとおりだが SES 群、PES 群とも同様であった。再狭窄率を造影上の 50%以上の狭窄と定義した場合、SES 群 19.7%、PES 群 20.0%であった。糖尿病患者に限って再狭窄率を評価したが、SES 群 21.2%、PES 群 21.1%と同様の結果であった(Figure1,2, Table3)。1年までの追跡臨床評価では、全死亡・非致死性心筋梗塞・再血行再建の発生に差はなく(Table4)、ステント血栓症も認められなかった。急性心筋梗塞の責任血管は、ステント留置血管とは異なる血管であった。

【考察】

本研究では、透析症例に対して DES 留置後 8 か月時点で血管造影検査および QCA 評価を行ったが、SES 群と PES 群で差は認められなかった。いずれを用いても再狭窄率は高率であり、DES の使用が透析症例においては効果的とは言えない。ステント留置は、拡張後の弾性収縮を抑えて一定以上の期間、血管内腔を物理的に維持するが、一方で透析症例ではステント留置後の新生内膜増殖が旺盛であるため、高率に再狭窄をきたす。全身の動脈硬化や、高炎症状態も再狭窄のリスクを増加させるうえ、透析症例ではそもそも、中膜の肥厚、高度石灰化、病変が多枝に及ぶなど複雑な冠動脈病変を呈することが多い。その他、血小板機能の異常や、血液凝固因子の活性化なども指摘されている。これらの複合要因により透析症例のステント留置後の成績は不良である。慢性腎不全患者において、SES 留置が BMS 留置よりも効果的であるという報告がなされ、透析症例においていくつかの検証がなされたが、SES を留置しても再狭窄率は変わらないという結果であった。こうした状況で PES が登場したため成績改善に期待して本研究を行ったが、残念ながら SES 留置と同様の高い再狭窄率であった。しかしながら、最近、大塚らは後ろ向き研究において、透析症例における PES 留置の SES 留置に対する再狭窄率低下の優位性を示した。患者背景は本研究と同様であり、さらに QCA における PES 留置後の晩期損失も同様であった($0.55\text{mm} \pm 0.66\text{mm}$ vs $0.48 \pm 0.91\text{mm}$)が、SES 留置後の晩期損失は大きく異なり($0.82\text{mm} \pm 0.93\text{mm}$ vs $0.49 \pm 0.70\text{mm}$)大塚らの研究ではより大きい数値となっていた。理由は不明だが、本研究は前向き研究であること、そのため双方において SES 留置の期間が大きく異なること、抗血小板剤の使用法が異なることなどが影響している可能性がある。パクリタキセルは高血糖状態・インスリン抵抗性が高い状態においても平滑筋細胞の増生や遊走を阻害するユニークな薬剤である。透析症例において、非糖尿病患者と同様に糖尿病患者の再狭窄率を低下させるという報告もある。一方、SES 留置後の再狭窄リスク因子として糖尿病が挙げられている。本研究ではサブ解析において、糖尿病罹患患者における SES と PES 留置の比較を行ったが、再狭窄率は同様であった。再狭窄リスク因子は、透析糖尿病患者と、非透析糖尿病患者では異なるのかもしれない。大規模臨床研究での検証が必要である。本研究ではいくつかの限界が挙げられる。100名という小規模かつ単施設研究であること。追跡血管造影検査を 8 か月と設定しており、それ以

上の長期間のデータが無いこと。全例で臨床イベントの追跡は行えたものの、追跡血管造影検査は全例に施行できなかったこと。本研究では PES に Taxus Express を用いたが、最近の研究では Taxus Liberte がより再狭窄率を低下させることが示されている。また、製品の推奨拡張圧の違いにより、最大拡張圧が PES 群よりも SES 群で優位に高かった。これらは本研究の結果に影響を及ぼしている可能性がある。

【結論】

透析症例における PES 留置は、SES 留置後と同様に高い再狭窄率を示した。透析患者における PCI 後の再狭窄はいまだに大きな問題である。