

主論文の要旨

**Long-Term Outcome of Drug-Eluting vs. Bare-Metal
Stents in Patients With Acute Myocardial Infarction
- Subgroup Analysis of the Nagoya Acute
Myocardial Infarction Study (NAMIS) -**

急性心筋梗塞患者における薬剤溶出ステントと
ベアメタルステントの長期成績に関する検討
-名古屋急性心筋梗塞研究サブグループ解析-

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)

鈴木 進

【緒言】

第一世代薬剤溶出ステント (DES:drug-eluting stent)は、新生内膜増殖抑制や、内腔の損失の低減効果などにより経皮的冠動脈インターベンション(PCI:percutaneous coronary intervention)後の再狭窄および標的病変再建術(TLR:target lesion revascularization)をベアメタルステント(BMS:bare-metal stent)と比較して劇的に低減した。そのため、第一世代 DES は、多くの病態・病変で臨床使用されてきた。一方、第一世代 DES 留置後の臨床経過は BMS と異なり、超遅発性ステント血栓症 (VLST:very late stent thrombosis)や遅発性内膜増殖などの有害事象が生じることが報告され、現在も臨床の現場で問題となっている。これまでのところ、本邦での急性心筋梗塞症例に使用した第一世代 DES に関連する長期の有効性や有害事象を検討した報告は限られており、これらを検討することは日常診療における極めて重要な情報を得ることができるものと考えられる。今回の検討は、名古屋急性心筋梗塞研究のデータより、第一世代 DES 並びに BMS 留置後の臨床経過・成績を 5 年間に亘り前向きに観察し、有効性と安全性を比較検討したものである。

【対象及び方法】

対象は、名古屋大学循環器内科関連施設において 2003 年 10 月から 2007 年 9 月までの期間に、ST 上昇型急性心筋梗塞に対して PCI による再灌流療法に成功した連続 694 症例とし、そのうち冠攣縮に伴うもの、ステント非使用など 36 症例を除外した計 658 症例 (DES 群 280 症例、BMS 群 378 症例)を登録、両群間の臨床経過・成績について前向きに観察研究を行った。観察期間は両群とも 5 年間で、主要評価項目は、心臓死亡、心筋梗塞再発、ステント血栓症の主要複合心血管エンドポイント(MACE:major adverse cardiac events)の発生とし、副次評価項目は、TLR の発生とした。名古屋大学医学部附属病院生命倫理委員会の承認を得て、参加した対象者には全員文書にて同意を得て行った。DES 群と BMS 群の MACE および TLR 発生率については、カプランマイヤー生存解析、ランドマーク解析を用いて比較し、BMS 群に対する DES 群の優越性の検討は、Cox の比例ハザードモデルを用いて比較・検討した。ハザード比は、冠危険因子、薬剤、病変形態、治療手技で調整した。いずれの解析も、 $p<0.05$ を統計学的な有意差とした。

【結果】

両群間での患者背景は、年齢と退院時のベータブロッカー内服率以外には有意性を認めなかった、糖尿病の有病率については DES 群で高い傾向にあった (Table 1)。病変形態・治療手技の比較検討では、DES 群において、小径、長いステントが選択されていた (Table 2)。再灌流までの時間や TIMI3 達成率については両群間で差を認めなかった。5 年間の観察期間中、24 例の MACE、89 例の TLR の発生を認め、カプランマイヤー生存分析、Cox 比例ハザードモデルの結果、5 年間の MACE 発生率には、両群間に有意差を認めなかったが(DES 群 4.3% vs. BMS 群 3.2% ; ハザード比 1.09, 95%

信頼区間 0.48-2.45, P=0.84)、5年間の TLR 発生率については、DES 群で有意に抑制されていた(DES 群 7.9% vs. BMS 群 17.7%,ハザード比 0.39, 95%信頼区間 0.24-0.63, P<0.001, **Figure1**)。また年齢(10歳毎のハザード比 1.23, 95%信頼区間 1.05-1.45, P=0.012)と多枝病変症例 (ハザード比 1.65, 95%信頼区間 1.09-2.50, P=0.018)も TLR の独立した予測因子であった(**Table3**)。しかしながら、PCI 後一年以降の生存分析であるランドマーク解析の結果からは、DES 群の BMS 群に対する TLR 低減への優位性は消失していた(DES 群 2.1% vs. BMS 群 2.5%, ハザード比 0.94, 95%信頼区間 0.39-2.22, P=0.91)(**Figure2**)。

5年間の観察期間中に両群で計 11 例(DES 群 7 例、BMS 群 4 例)のステント血栓症が認められ、その発生率については、両群間に統計学的な有意差は認めなかった(DES 群 2.5% vs. BMS 群 1.1%,ハザード比 2.31, 95%信頼区間 0.79-6.67, P=0.17)。発生時期別の内訳では、早期(0~30日)および遠隔期(30日~1年)のステント血栓症の発生率には、両群間に有意差は認めなかったが(DES 群 0.36%vs. BMS 群 0.79%, ハザード比 0.45, 95%信頼区間 0.046-4.32, P=0.47)、超遠隔期(1~5年後)のステント血栓症である VLST については、BMS 群の 1 例に対し、DES 群では 6 例の発生を認め、DES 群が BMS 群よりも有意に高率に発生していた(DES 群 2.1% vs. BMS 群 0.26%, ハザード比 7.19, 95%信頼区間 2.01-25.6, P=0.024)(**Table4**)。

【考察】

本研究では以下のことが示された。

- ・日本人の急性心筋梗塞に対する第一世代 DES の使用は、BMS の使用と比較し、5年間の MACE 発生率は、両群間に有意差は認めなかった。
- ・5年間の、TLR 発生率については、DES 群は BMS 群に比較し有意に低率であったが、PCI 施行一年以降の成績では、その優位性は消失していた。
- ・PCI 施行一年以降の超遅発性ステント血栓症の発生は、DES 群では BMS 群に比較し高率に認めた。

DES は PCI の問題点の一つであるステント再狭窄を強力な内膜増殖抑制作用により劇的に低減されることに成功し、虚血性心疾患に対する PCI の適応病変の拡大をもたらした。急性心筋梗塞を対象とした本研究においても DES 群は BMS 群に比較し有意に TLR 発生率の低減を認めていた。しかし、PCI 施行一年目以降の TLR 発生率を検討した landmark 解析では、DES 群の BMS 群に対する優位性は消失しており、その要因として、DES では、遅発性にステント内に再狭窄が発生することが報告され、ステント自体や塗布薬剤に対する慢性炎症やズリ応力により、自己冠動脈血管よりも早期に動脈硬化が進展する機序が提唱されている。またステント間の比較では、塗布薬剤の影響で DES 群において、より早期にまた高頻度に上記現象が発生することが報告されている。本研究のデータも、それを裏付ける試験結果であり DES についての新たな知見を加える重要なものであると考える。

本研究で、PCI 施行一年以降において DES 群で有意に MACE 発生率が高かったが、

要因として遅発性ステント血栓症の発生頻度の差が主であった。一年以内の早期、遠隔期のステント血栓症の原因としては血管損傷やステント拡張不良など手技に伴うものや薬剤の怠薬などが挙げられるが、PCI 一年目以降の超遅発性血栓症である VLST が DES に多い原因としては、シロリムスやパクリタクセルなど溶出薬剤によるステント内膜増殖の過度の抑制や慢性炎症に伴う血管拡張作用、および薬剤を溶出するポリマーの易血栓性などが考えられている。VLST の予防に 2 剤による抗血小板療法の 1 年以上の長期に亘る施行が検討されたこともあったが出血性合併症のリスクも高く、その至適投与期間については未だ結論が得られていない。しかし、ステント断裂や冠動脈瘤形成を認めるなどステント血栓症のハイリスク症例に対する知見も集積されてきており、個々の症例に合わせた抗血小板療法投与期間の選択には意義があると考えられている。

今回の研究は無作為割付試験ではなく、観察研究であるため、DES あるいは BMS 留置に対しての選択バイアスがあると考えられる、また観察期間中の抗血小板剤などの継続期間に関するデータがないためステント血栓症含めた主要心血管イベント発生に関する正確な評価には不十分である可能性があり、今後の検討課題として挙げられる。

【結語】

日本人の急性心筋梗塞に対する第一世代 DES の使用は、BMS の使用と比較し、5 年間の心臓死、心筋梗塞再発、ステント血栓症の複合心血管エンドポイントの発生率は、両群間に有意差は認めなかったが、TLR を有意に抑制していた。しかし、PCI 施行一年以降では、その有意性は消失していた。また、PCI 施行一年以降の VLST は、DES 群では BMS 群に比較し有意に高率に発生を認めた。