

# Vascular Street

## 第2回 循環器代謝セミナー

### DES 時代の冠動脈疾患治療



福岡大学 心臓・血管内科学  
教授 朔 啓二郎 先生



久留米大学 心臓・血管内科  
准教授 上野 高史 先生

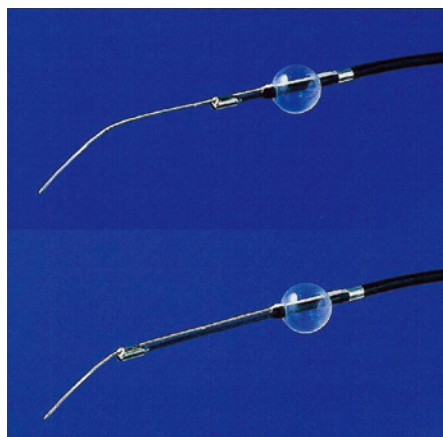
#### はじめに

冠動脈疾患治療における経皮的冠動脈形成術 (PCI) は、近年登場した免疫抑制剤やある種の抗がん剤をステントから溶出させる薬物溶出性ステント (DES) の登場により再狭窄を克服することに成功した。しかし、遅発性ステント血栓症やハードエンドポイントの改善にはまだまだ多くの問題を抱えている。上野先生は、日本オリジナルの技術である血管内視鏡を駆使することで、この難問に取り組んでいる。血管内視鏡から考察した DES 留置例の抗血小板療法のあり方、新しい冠疾患治療法のお話を伺いたい。

**朔** 血管内視鏡は日本でしかデータがないのですが、その利点と弱点を教えてくださいませんか？

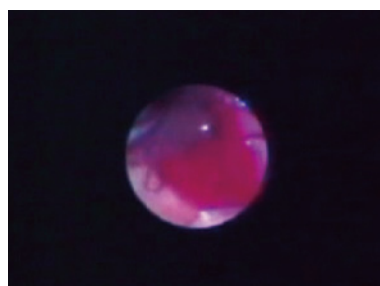
**上野** 血管内視鏡は血管の中を見る器械で、私が使っているのは近位側でバルーンを拡張して行う血流遮断型の内視鏡です。ラクトートリングルで前方方向の血

流を遮断するわけですが、[図1](#)のような器械になります。冠動脈硬化をみる方法として IVUS (血管内超音波) がありますが、IVUS は全周的に血管を観察できますね ([図2右](#))。しかし、内視鏡は局所を観察します。図2の左はステントを入れて15分の状態ですが、赤色血栓が



[図1](#)

#### ステント留置15分後の内視鏡所見



血管内視鏡像



血管内超音波像

[図2](#)



付着してます。この患者さんはパナルジンを十分効かせてますし、術中はヘパリンを使っていますが、それでも血栓がわいてくる、これはIVUSでみてもわからないですね。また、内視鏡は色で判断できます。プラークの色をみるのは内視鏡ですね。冠動脈造影ではこの色はみられません。不安定プラークが観察できるか否かに関してはまだまだ問題があります。

**朔** 冠動脈造影は内腔写ですから、影絵ですね。血管内視鏡はもっと実像をみているかもしれません。急性冠症候群は別ですが、慢性心筋虚血のインターベンションの究極の目的は、再治療を回避する、予後の改善ですよね。欧米では低リスク患者には薬物療法、ハイリスク患者には冠動脈バイパス手術、しかし日本ではPCIが圧倒的に多いのですが、PCIの歴史的背景をお話願いますか？

**上野** PCIは1977年に臨床導入され、80年代にはバルーン治療が開始されましたが、この時代は何よりも再狭窄が問題でした。90年代になってステント、2000年代になってDESがでてきて、再狭窄は少なくなりましたが、最近のメタ解析から、PCIが薬物治療に勝っていたのは、狭心症、つまり症状の軽減だけだったんですね(図3)。PCIとバイパスを比較してもやはりバイパスが勝ちます。しかし、PCIでは重大な事故がすぐないのも事実です。DESを入れた後に遅発性血栓症の問題がでてきますが、同時期に入れたベアメタルステント(BMS)と比較したグラフを図4に示します。BMSでも遅発性血栓症は起こります。しかし、図4の一年後を原点に考えますと、BMSの方は血栓症を起こさないのですが、DESは増える傾向に見えますね。

**朔** このグラフ(図4)をみて思うのは、1年過ぎたらBMSの遅発性血栓症の発症が全くない。従って一年後にリセットして、さらに一年経過観察すると、DESのイベントはもう一段階上がってますね。いずれにしろ、DESが出てきて再狭窄、再治療を減らしただけでは、患者さんの予後の改善にはならない。中には良かったとの報告もあるのですが、実際にDES留置後、血管内視鏡で観察するとどうなるのですか？

**上野** 内視鏡のデータはすべて症例報告の積み重ねです。メガトライアルではわからない所も見えてくると思ってます。サイファーステント(DESの一種)留置後

### PCI治療の変遷と新たな課題

|        |      |           |
|--------|------|-----------|
| 1977~  | 臨床導入 |           |
| 1980年代 | バルーン | 急性冠閉塞・再狭窄 |
| 1990年代 | ステント | 再狭窄の減少    |
| 2000年代 | DES  | 再狭窄の撲滅    |

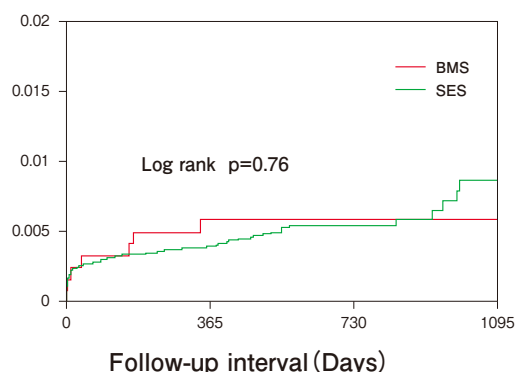
#### 新たな課題

再狭窄・TLRを減らしただけでは  
長期予後の改善につながらない

図3

### j-Cypher: 遅発性血栓症

#### SES versus BMS



|     | N     | 30 Days | 1 Yr. | 2 Yr. | 3 Yrs. |
|-----|-------|---------|-------|-------|--------|
| BMS | 1259  | 0.24%   | 0.58% | 0.58% | 0.58%  |
| SES | 17050 | 0.25%   | 0.39% | 0.53% | 0.85%  |

京都大学 木村 剛先生のご好意による図を改変

図4

はステントストラットがはっきり見えます。3年目にも新生内膜は薄い、その下に黄色のプラークが見えてきます(図5)。透けて見えるのかもしれませんが。抗血栓療法を長期にする必要がありますね。一般的には、アスピリンとプラビックスのデュアル療法でいきます。

**仁位** 黄色プラークが見えるということですけども、DESを入れると新生内膜が非常に薄いため、プラークが透けて見えるという単純な考えでよろしいのでしょうか。例えば、不安定狭心症患者は相当量のプラークありますから、黄色くみえやすくなるのでしょうか？



### Cypher 留置後の内視鏡像

3年経過しても薄い新生内膜に被覆されているのみで、ストラット間には黄色プラークが見える。

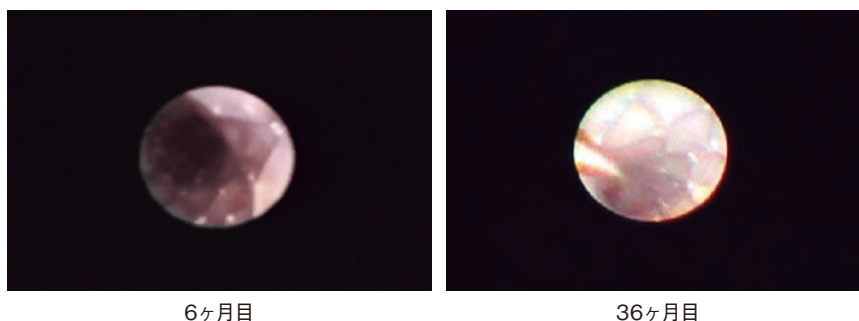


図5

**上野** 私も、そのように考えていたのですが、再狭窄したところにサイファーを入れたら、サイファーの場所だけに境界明瞭に黄色プラークができていました。それをみると、新生内膜を潜り抜けて新たなプラークが湧き上がってきたとはとても思えないですね。つまり、これは第一世代の DES、いわゆるサイファーやタクサスステントに使用されているポリマーに問題があるのだろうと思っています。例えばステントにポリマーを塗っただけで、動脈硬化がおこってくる。動物実験では BMS のほうが DES より成績が良いですね。どんな生体にやさしいポリマーでも、BMS のほうが結果が良いです。ポリマーは、やはり異物として反応すると思います。ポリマー部分に活性化したマクロファージが集積し、それが酸化 LDL などを取り込みながら、いわゆるフォーミーセル化する、そんな感じに思えます。



**仁位** ポリマーをマクロファージが食べにいくのはありえますが、それプラス脂質がないと黄色くはならないと思ったりしたものですから。ひとつ確認ですが、DES

を入れたところに黄色プラークが出てくるという事で、BMS に比べて DES を入れた人はより LDL-C を低く、欧米人なみにした方が良いのですか？

**上野** そこがわからない所です。LDL-C を 70mg/dL 以下、または 60mg/dL まで下げれば安定してくれているのか、ただ、80mg/dL 台くらいの人に、さあストロングスタチン加えようという気にはなかなかならない。これは大学の先生方が、「高用量のスタチンを使っています。だからこれを続けてください」と言えば、おそらく開業医の先生たちも続けることは出来るだろうと考えますが、LDL-C が 75 とかですと、さらに積極的には考えませんね。これは一例ですが、積極的脂質低下療法で、アトルバスタチン 10mg/日を 20mg/日に増量した症例での血管内視鏡ですが、黄色プラークが効果的に退縮しています (図6)。

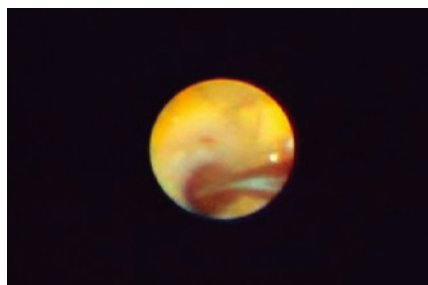
**翔** 4S スタディやハートプロテクションもそうですが、LDL-C が 50mg/dL とか 60mg/dL の人にもフルドーズのスタチンを使う、そうするとイベント抑制したデータからしますと、やはり LDL を値ではなくて、むしろ高用量を与える、すると多面的な作用がそこで出てくるのではないかと考えますね。上野先生のデータを見てみると、LDL-C 値も関係ありますが、さらに 10mg 追加し 20mg/日にした時に良いですね。

**上野** そうですね、僕が思っているのは、喘息のときにプレドニンをずっと 5mg でいつている人に、悪くなったときに一時期 20mg とか 10mg とかちょっと増やすだけで改善することがある。だからスタチンは抗炎症薬とし

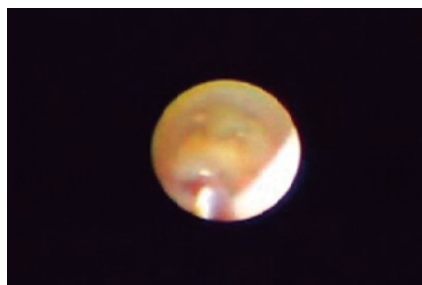




### 積極的脂質低下療法のプラークに及ぼす変化



追加前; LDL-C=87mg/dl  
SES 留置後21ヶ月目



追加後6ヶ月目;  
LDL-C=57mg/dl

図6

での使い方もあるかなと感じてます。

**岡部** DESを置いたあとに黄色プラークが目立ってくるということで、分厚い線維性キャップがDESを置いたことで薄くなって、見えてくる事もあるのですか？IVUSとかでそのような印象を対比されたご体験などありませんか？それとBMSの閉塞病変の機序は一体なんなのでしょうか？

**上野** OCTをやっている先生は、やはり非常に薄いものの下にプラークがあるとされてますので、そこは間違いないだろうと思います。まあ、ステント入れたがために外にプラークが新たに付くこともあると思っています。BMSを入れた方の心筋梗塞(MI)がきて、それをバルーンで拮げて内視鏡でみますと、ストラットの外に厚い新生内膜がみられ狭窄が強く原因してました。だからBMSの閉塞は2つあると思います。大半が再狭窄で、そしてプラーククラクチャーだと思います。海外の臨床研究は追跡の血管造影はしませんから、症状が出てきたときには、狭窄は90~99%になっていてそこに血栓ができ、心筋梗塞になるケースが多いと思いますね。藤原先生がされたJ-SAPで日本はBMSを入れたほうが、薬物治療群よりも結果がよかった、特にACSはそうです。日本では追跡の血管造影をして、75~90%の再狭窄になった症例を開けてますが、海外ではそれをしていないから、その分の20%ぐらいが心筋梗塞になっていると思います。

**朔** 本当にプラークリッチのところが破れるのか、そうではないこともあるわけで、上野先生のスライドによるとBMSで白いところを広げてもまだ白いままですよ。

ステントとは関係なくて、プラークリッチじゃないところがラプチャーしたというケースはあるわけですか？

**上野** そこは残念ながら内視鏡は上からしか見ていませんので、一緒にIVUSとかOCTをやらないとわからないですね。ただ、多くの先生方がプラークラプチャーセオリーにかなり毒されているんじゃないかな。ACSは『いわゆる大半はマイルドな狭窄病変からしか起こらない』と言われてますが、私はそうでないと思います。やっぱり多くの症例は有意狭窄から起こっているような気がするんですけど、厚いプラークからですね。

**朔** あくまでも半分位はあんまり狭窄のないところから起こって、残りの半分は狭窄で起こることですね。上野先生の言っている理論が最近盛んになってきたなという感じはしますね。

**藤崎** 開業してますと、DES治療された患者さんの場合、抗血小板剤を1年以降も継続するかの議論をよくしますが、上野先生のデータを見ると3年以上たっても新生内膜が薄い、そうすると、DESを入れた場合、半永久的に2剤併用という事ですね。消化器系の先生方は、アスピリンなどの抗血小板薬では意外と消化性出血が多いといわれます。私が読んだ文献では抗血小板薬は単独と併用の場合では1.5倍出血のリスクが違うというデータでした。そうすると2剤併用すると必ずPPIを入れることとなりますが、患者負担が増えるご時勢ではありません。その辺で迷うのですが、どのようにお考えですか。

**上野** 全ての患者さんに2剤併用でずっといく必要はないと思います。再発例であるとか、例えば脳梗塞の既



往があるとか、家族歴が濃厚であるとか、そういう方の場合には、使える場合にはなるべく使う。おそらく半永久的に使うだろうと思います。消化器系の問題として、PPI のですが、PPI を使うと、プラビックスの効果が減弱することとも言われます。ところが、PPI を使うと、全部が CYP2C19 で代謝されてませんから、きちんと効果を得ようと思えば量を増やせば良い。むしろ PPI を使いすぎです。添付文書をみますと、アスピリンには消化性潰瘍という副作用がありますが、チクロピジン、それとクロピドグレル、チエノピリジンには出血性潰瘍には不可ですが、消化性潰瘍を起こすとはいいません。逆にオーバードーズをやっている可能性もあると思います。だから逆に薬を減らして欲しい人の場合は、アスピリンと PPI を止めてクロピドグレル単独にします。ついですが、出血に関して、特に消化管内視鏡とかされると、ガイドライン上では1週間で止めるとか、2剤だったら2週間で止めるとかなるのですが、それは何の科学的根拠もないですね。正常の骨髓機能を持っている人であれば3日もやめれば十分だそうです。肝硬変の患者で、血小板がいくつあったらカテしますか？、一応3万でしょうね。正常の骨髓機能を持っている人であれば、3日間やめたら薬がついてない血小板が3万出てきている。海外では5日止めたらバイパス手術をしているという現実があるので、今後きちんと検討ができればと思っています。だから出血に関しては、藤崎先生がおっしゃることは常にやっぱり頭においてフォローアップしないといけないと思います。

**仁位** 上野先生、今の胃潰瘍の話ですけども、プラビックス自体は NSAIDs でもないですし、胃潰瘍も起こさない、先生の言われるとおりだと思います。ただ、現在、ほとんどアスピリンはバイアスピリンを投与していますが、

これは腸溶剤ですから胃ではまず普通は解けない製剤で、胃粘膜には100%ではないのかもしれませんがあまり影響しないと思っています。急性期にアスピリン使うときにはバイアスピリンは嘔まないといけません。嘔まないと胃では吸収しない。ですから、頻度がバイアスピリンとプラビックスで違うとは考えにくいのですが。

**上野** でも、やはりアスピリンは細胞障害性に働く作用が強いような気がしますね。

**西川** DES を使い出して再狭窄はほとんど考えてないですけど、一番困っているのが先ほどご指摘があったように後期のマルアポジションですね。再狭窄ではないので経過を見るしかないんですけど、逆に再狭窄を起こしたら、そこにはもう全部フルカバーするつもりで BMS を入れる。最近マルアポジション起こしたところにバルーンにて高圧拡張を追加したら、瘤になったケースが報告されてます。だからその隙間はうめられないんだということですが、マルアポジションができた時点で、狭窄がなくても、もう1本ベアでもステントを入れるという治療法はどうでしょうか？



**上野** そうですね、難しいですよ。だから患者さんをずっと診ていくしかないけれど、ステントが浮いてしまった人の場合には血栓症のリスクを守ってやること、なんとか再内皮化を、新生内膜を増やすようなことが必要だろうと思います。いまやれるのはスタチンと抗血小板療法と RAS 系阻害薬と思っていますけど…。DES に ARB が良いのかなあと思っているんです。ひょっとしたら、ACE 阻害薬のほうが良いかもしれませんが、そういうことも研究できればと思っています。

**西川** サイファースtentは非常に硬いtentなので18気圧以上の高圧拡張をすることが増えてますが、それも血管障害を助長している原因と思っています。そ

れでこの間、宮崎の工場で豚にサイファースtent入れて高圧拡張して解剖してみたら、その血管周囲の心筋が出血していました。怖いことが起こり得るのだと思いました。

**上野** それとstentが血管の表面に浮き出て見えているんですね。だから、やっぱりもうすこし僕らはデリケートに血管を扱わないといけないと思っています。

**権藤** 上野先生の内視鏡では血栓が見つかる頻度が相当高いじゃないですか。それと遅発性stent血栓症の頻度と少し乖離を感じますが、その辺はどのようにお考えですか。

**上野** 私も今まで内視鏡やっていた人で遅発性血栓症を起こした人は経験していません。血栓に関しては、血流が十分あればそんなに大きくなることもないだろうと思うんですけど、ただその中でもどちらかは最低やっていますよね。アスピリンかデュアルか。それはやっぱり止める勇気はありませんよね。ここに血栓があるからちょっとやめて様子を見ましょうというのは考えませんね。

**今村** DESとBMSの差が、カルシウム拮抗剤を使っている、使っていないで差があるのですか？ひょっとするとその中にスパズムの関与がある、まあ日本人は多いのですけども、それがDESとBMSではなくて、その中にカルシウム拮抗剤の作用がどれくらい違っている

のかどうか、という可能性はないのですか。



**上野** 少なくとも、これまでそういうことの報告をしたデータはないと思います。スパスティックな病歴がある人にDESを入れたとき、朝型の狭心症が止まらなくなる人がいるんです。内皮機能が落ちているというのは間違いないです。DESのほうがBMSよりおそらく強く障害されます。

**朔** だから血管内皮機能のことを考えれば、ARBが良いかもしれないと考えますし、スタチンの量を増やしてやれば、炎症を抑えて、もっと効果的かも知れないという可能性はありますね。最終的に先生は内科医ですね、そういう風に思いました。今日は上野先生、大変面白い話をありがとうございました。ではこれで終わらせていただきます。

## One-point lesson for medical students

**Q.** チェノピリジン誘導体の抗血小板薬クロピドグレルのアスピリンとの併用による短期および長期の効果と安全性をアスピリン単独治療と比較したデータについて教えてください。

### 【解説】

PCIが施行された心筋梗塞・狭心症患者を対象とした、PCI-CURE試験・CREDO試験の結果より、プラビックス+アスピリン併用療法はアスピリン単独療法に比べ、1年間に渡り血管性イベント抑制効果が高いことが確認されております。また、出血リスクを含めた、その有用性も報告されてます。

