

14. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, et al. Mir423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res* 2010; **106**: 1035–1039.
15. Li S, Zhu J, Zhang W, Chen Y, Zhang K, Popescu LM, et al. Signature microRNA expression profile of essential hypertension and its novel link to human cytomegalovirus infection. *Circulation* 2011; **124**: 175–184.
16. Tan KS, Armugam A, Septhamianam S, Lim KY, Setyowati KD, Wang CW, et al. Expression profile of microRNAs in young stroke patients. *PLoS One* 2009; **4**: e7689, doi:10.1371/journal.pone.0007689.
17. Moore KJ, Rayner KJ, Suarez Y, Fernandez-Hernando C. MicroRNAs and cholesterol metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2010; **21**: 699–706.
18. Norata GD, Sala F, Catapano AL, Fernandez-Hernando C. MicroRNAs and lipoproteins: A connection beyond atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2013; **227**: 209–215.
19. Zhang B, Kawachi E, Matsunaga A, Imaizumi S, Noda K, Uehara Y, et al. Reactivity of direct assays for low-density lipoprotein (LDL) cholesterol toward charge-modified LDL in hypercholesterolemia. *Circ J* 2012; **76**: 2241–2248.
20. Cheng AY, Leiter LA. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Curr Opin Cardiol* 2006; **21**: 400–404.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 720–732.
22. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1495–1504.
23. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1425–1435.
24. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, et al. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk: Primary results from the Phase 2 YUKAWA study. *Circ J* 2014; **78**: 1073–1082.
25. Zhang B, Kawachi E, Miura S, Uehara Y, Matsunaga A, Kuroki M, et al. Therapeutic approaches to the regulation of metabolism of high-density lipoprotein: Novel HDL-directed pharmacological intervention and exercise. *Circ J* 2013; **77**: 2651–2663.
26. Matsue Y, Matsumura A, Suzuki M, Hashimoto Y, Yoshida M. Differences in action of atorvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol and effect on endothelial function: Randomized controlled trial. *Circ J* 2013; **77**: 1791–1798.
27. Horie T, Ono K, Horiguchi M, Nishi H, Nakamura T, Nagao K, et al. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; **107**: 17321–17326.
28. Horie T, Baba O, Kuwabara Y, Chujo Y, Watanabe S, Kinoshita M, et al. MicroRNA-33 deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in ApoE^{-/-} mice. *J Am Heart Assoc* 2012; **1**: e003376, doi:10.1161/JAHA.112.003376.
29. Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, et al. MicroRNA-33 regulates sterol regulatory element-binding protein 1 expression in mice. *Nat Commun* 2013; **4**: 2883, doi:10.1038/ncomms3883.
30. Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, et al. MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (Srebf1) exhibit reduced HDL-C in vivo. *Sci Rep* 2014; **4**: 5312, doi:10.1038/srep05312.
31. Rayner KJ, Suarez Y, Davalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N, et al. miR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science* 2010; **328**: 1570–1573.
32. Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, Shioda T, Cohen DE, Gerszten RE, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science* 2010; **328**: 1566–1569.
33. Marquart TJ, Allen RM, Ory DS, Baldan A. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; **107**: 12228–12232.
34. Gerin I, Clerbaux LA, Haumont O, Lanthier N, Das AK, Burant CF, et al. Expression of miR-33 from an SREBP2 intron inhibits cholesterol export and fatty acid oxidation. *J Biol Chem* 2010; **285**: 33652–33661.
35. Brown MS, Ye J, Goldstein JL. Medicine: HDL miR-ed down by SREBP introns. *Science* 2010; **328**: 1495–1496.
36. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; **89**: 331–340.
37. Horton JD, Shimomura I. Sterol regulatory element-binding proteins: Activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Lipidol* 1999; **10**: 143–150.
38. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; **109**: 1125–1131.
39. Muneira Y, Ohnishi T, Kawamoto S, Furuya A, Shitara K, Imamura M, et al. Alpha1-syntrophin modulates turnover of ABCA1. *J Biol Chem* 2004; **279**: 15091–15095.
40. Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ, Suchy FJ, Wang DQ, Ananthanarayanan M, et al. miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity. *EMBO Mol Med* 2012; **4**: 882–895.
41. Rayner KJ, Sheedy FJ, Esau CC, Hussain FN, Temel RE, Parathath S, et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis. *J Clin Invest* 2011; **121**: 2921–2931.
42. Tang C, Liu Y, Kessler PS, Vaughan AM, Oram JF. The macrophage cholesterol exporter ABCA1 functions as an anti-inflammatory receptor. *J Biol Chem* 2009; **284**: 32336–32343.
43. Marquart TJ, Wu J, Lusic AJ, Baldan A. Anti-miR-33 therapy does not alter the progression of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; **33**: 455–458.
44. Rotllan N, Ramirez CM, Aryal B, Esau CC, Fernandez-Hernando C. Therapeutic silencing of microRNA-33 inhibits the progression of atherosclerosis in Ldlr^{-/-} mice: Brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; **33**: 1973–1977.
45. Sheng Z, Otani H, Brown MS, Goldstein JL. Independent regulation of sterol regulatory element-binding proteins 1 and 2 in hamster liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**: 935–938.
46. DeBose-Boyd RA, Ou J, Goldstein JL, Brown MS. Expression of sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c) mRNA in rat hepatoma cells requires endogenous LXR ligands. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 1477–1482.
47. Repa JJ, Liang G, Ou J, Bashmakov Y, Lobaccaro JM, Shimomura I, et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *Genes Dev* 2000; **14**: 2819–2830.
48. Yoshikawa T, Shimano H, Amemiya-Kudo M, Yahagi N, Hasty AH, Matsuzaka T, et al. Identification of liver X receptor-retinoid X receptor as an activator of the sterol regulatory element-binding protein 1c gene promoter. *Mol Cell Biol* 2001; **21**: 2991–3000.
49. Rottiers V, Obad S, Petri A, McGarrah R, Lindholm MW, Black JC, et al. Pharmacological inhibition of a microRNA family in nonhuman primates by a seed-targeting 8-mer anti-miR. *Sci Transl Med* 2013; **5**: 212ra162.

1. 左主幹部・3枝病変の冠血行再建術 PCI vs CABG

京都大学大学院医学研究科心臓血管外科准教授 丸井 晃

同 教授 坂田隆造

key words PCI, CABG, three-vessel disease, multivessel disease, left main disease, SYNTAX, FREEDOM

動 向

「PCIか？ CABGか？」. このテーマは最近の冠動脈疾患治療におけるメインピックである. 従来の治療適応は左主幹部や3枝などの複雑病変は冠動脈バイパス術 (CABG) より軽度の病変には経皮的冠動脈形成術 (PCI) が一般的であった. しかし近年のカテーテルデバイスの進歩や薬剤溶出ステント (DES) の出現により, PCIの治療成績が飛躍的に改善された. そのため従来CABGの牙城とされてきた左主幹部や3枝病変に対してPCIが施行されるようになってきたが, 十分なエビデンスに基づいて適応が決定されているとはいい難かった. そこで複雑病変に対するPCIの妥当性を検証するために, 左主幹部または3枝病変を対象とした大規模ランダム化比較試験 (RCT) のSYNTAXが欧米で実施された¹⁾. 2013年には最終5年追跡結果が報告され, 3枝病変では中等度～高度複雑病変患者におけるCABGの優位性が示される反面, 左主幹部では低～中等度の病変へのPCIの可能性も示された²⁾. 一方, 本邦でも12年ぶりの改訂となる「冠動脈血行再建術の適応に関するガイドライン」が2012年に外科・内科合同委員会により発表され, 国内外のエビデンスに基づいた冠動脈疾患治療の新たな指針として

重要な役割を果たすに至った^{3,4)}. ここではまずSYNTAX試験の5年成績の検証を行い, 次いでその他のRCTと観察研究の双方からPCI vs CABGの検証を行ってみたい.

A. SYNTAX 試験

SYNTAX試験¹⁾は欧米の85施設で実施され, 除外項目がPCI/CABGの既往例・急性心筋梗塞例・合併手術を要する患者, の3項目のみに絞って左主幹部および3枝疾患をスクリーニングした (minimal exclusion criteria). その後心臓外科医とインターベンション施行医がどちらの治療も施行可能と判断すれば, PCIかCABGに無作為に割り付けられ (RCT arm), どちらか一方の治療のみ可能という場合にはレジストリ群に登録される (Registry arm) という画期的な研究である (all-comer design).

従来のPCIとCABGを比較するRCTでは除外基準も多く, 心臓外科サイドからはこれらのRCTはPCIを施行しやすい低リスクの患者を対象とした試験で, 実地臨床における重症例には適応できないという批判があった. SYNTAX試験はall-comer designを取ることでこの種の批判

を避け、試験結果の一般適用性を担保した。

PCIには第1世代paclitaxel溶出ステント(PES)が用いられた。主要エンドポイントは死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加血行再建の複合エンド

ポイント (MACCE) であり, intention-to-treat をベースとしたKaplan-Meier法で解析が行われた。同試験の1年追跡ではMACCE発症についてPCI群はCABG群に対して非劣性を達成でき

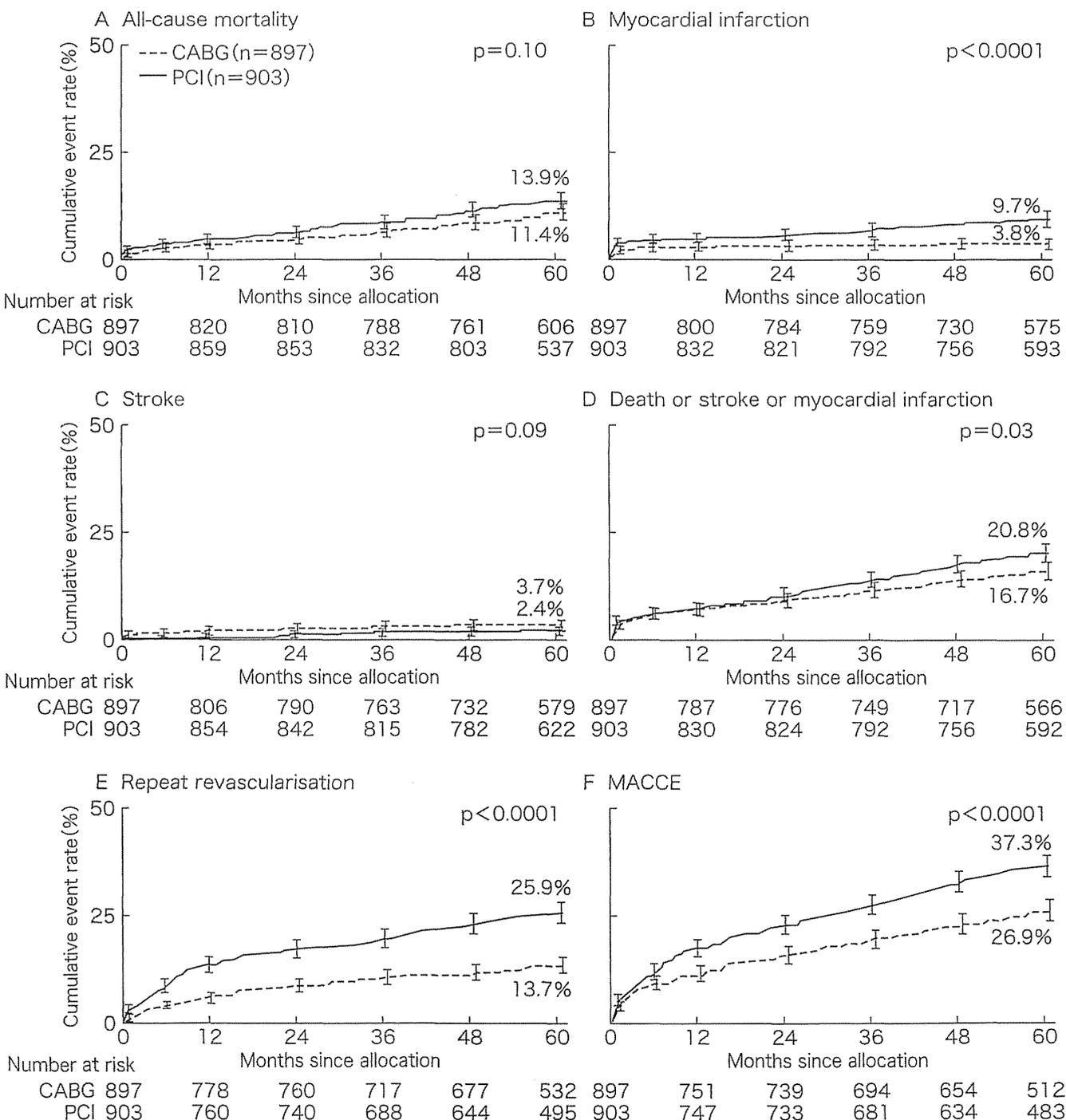


図1 SYNTAX試験5年追跡結果(全体解析)(Mohr FW, et al. Lancet. 2013; 381: 629-38)²⁾
Kaplan-Meier法によるPCIとCABGの比較。A: 総死亡 B: 心筋梗塞 C: 脳卒中 D: 死亡/脳卒中/心筋梗塞 E: 追加血行再建 F: MACCE (死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加血行再建)

ず¹⁾, 3年追跡ではMACCEほか心筋梗塞および追加血行再建の割合がPCI群で有意に高くなっており⁵⁾, とともにCABGが優位であるという成績が報告されていた。2013年に最終5年追跡結果が報告された。

1. 全体解析

PCI群に903例, CABG群に897例が割り付けられ, SYNTAXスコアはPCI群とCABG群で差がなく (28.4 ± 11.5 vs 29.1 ± 11.4 , $p = 0.19$), 治療箇所数も差がなかった (4.3 ± 1.8 vs 4.4 ± 1.8 , $p = 0.44$). 5年後のMACCE発症率はPCI群で有意に高く (37.3% vs 26.9% , $p < 0.0001$), 心筋梗塞, 血行再建もPCI群で高かった (図1F).

総死亡, 脳卒中については差がなかったものの, 心筋梗塞・追加血行再建はPCIで高かった (図1A, B, C, E). また治療を要する糖尿病患者におけるMACCE発症率もPCI群で有意に高かった (45.6% vs 29.0% , $p = 0.0002$). さらにSYNTAXスコアによる階層化を行ったところ (表1, 図2A), 低スコア群 (23未満) ではMACCE・総死亡・心臓死亡・脳卒中・心筋梗塞・追加血行再建のいずれでも差がなかった。しかし中スコア群 (23以上33未満) ではMACCE・心筋梗塞・追加血行再建の発症率がPCI群で有意に高く, さらに高スコア群 (33以上) ではMACCE/総死亡/心臓死亡/心筋梗塞/追加血行再建のすべてにおいてPCI群で高かった。すなわちPCIでは病変が複雑

表1 SYNTAX試験5年追跡結果 (SYNTAXスコアによる階層化)

	CABG	PCI	Hazard ratio (95% CI)	p value
SYNTAX score 0-22, n	275	299		
MACCE	74 (28.6%)	94 (32.1%)	1.13 (0.83-1.53)	0.43
Death or stroke or MI	39 (14.9%)	47 (16.1%)	1.05 (0.69-1.61)	0.81
Death, all-cause	26 (10.1%)	26 (8.9%)	0.88 (0.51-1.51)	0.64
Cardiac death	10 (3.8%)	14 (4.8%)	1.24 (0.55-2.80)	0.60
Stroke	10 (4.0%)	5 (1.8%)	0.43 (0.15-1.26)	0.11
MI	11 (4.2%)	22 (7.8%)	1.79 (0.87-3.70)	0.11
Repeat revascularization	41 (16.9%)	66 (23.0%)	1.46 (0.99-2.16)	0.056
SYNTAX score 23-32, n	300	310		
MACCE	72 (25.8%)	110 (36.0%)	1.50 (1.11-2.01)	0.008
Death or stroke or MI	50 (18.0%)	63 (20.7%)	1.17 (0.80-1.69)	0.42
Death, all-cause	35 (12.7%)	42 (13.8%)	1.10 (0.70-1.72)	0.68
Cardiac death	19 (7.1%)	26 (8.8%)	1.25 (0.69-2.26)	0.45
Stroke	10 (3.6%)	6 (2.0%)	0.55 (0.20-1.53)	0.25
MI	10 (3.6%)	33 (11.2%)	3.11 (1.53-6.31)	0.0009
Repeat revascularization	34 (12.7%)	70 (24.1%)	2.03 (1.35-3.06)	0.0005
SYNTAX score ≥ 33 , n	315	290		
MACCE	80 (26.8%)	126 (44.0%)	1.89 (1.43-2.50)	< 0.0001
Death or stroke or MI	51 (17.1%)	75 (26.1%)	1.63 (1.14-2.32)	0.007
Death, all-cause	33 (11.4%)	55 (19.2%)	1.84 (1.19-2.83)	0.005
Cardiac death	14 (4.9%)	38 (13.6%)	2.99 (1.62-5.52)	0.0002
Stroke	11 (3.7%)	9 (3.5%)	0.89 (0.37-2.16)	0.80
MI	12 (3.9%)	28 (10.1%)	2.57 (1.31-5.06)	0.004
Repeat revascularization	35 (12.1%)	83 (30.9%)	2.86 (1.93-4.25)	< 0.0001

(Mohr FW, et al. Lancet. 2013; 381: 629-38²⁾ を改変)

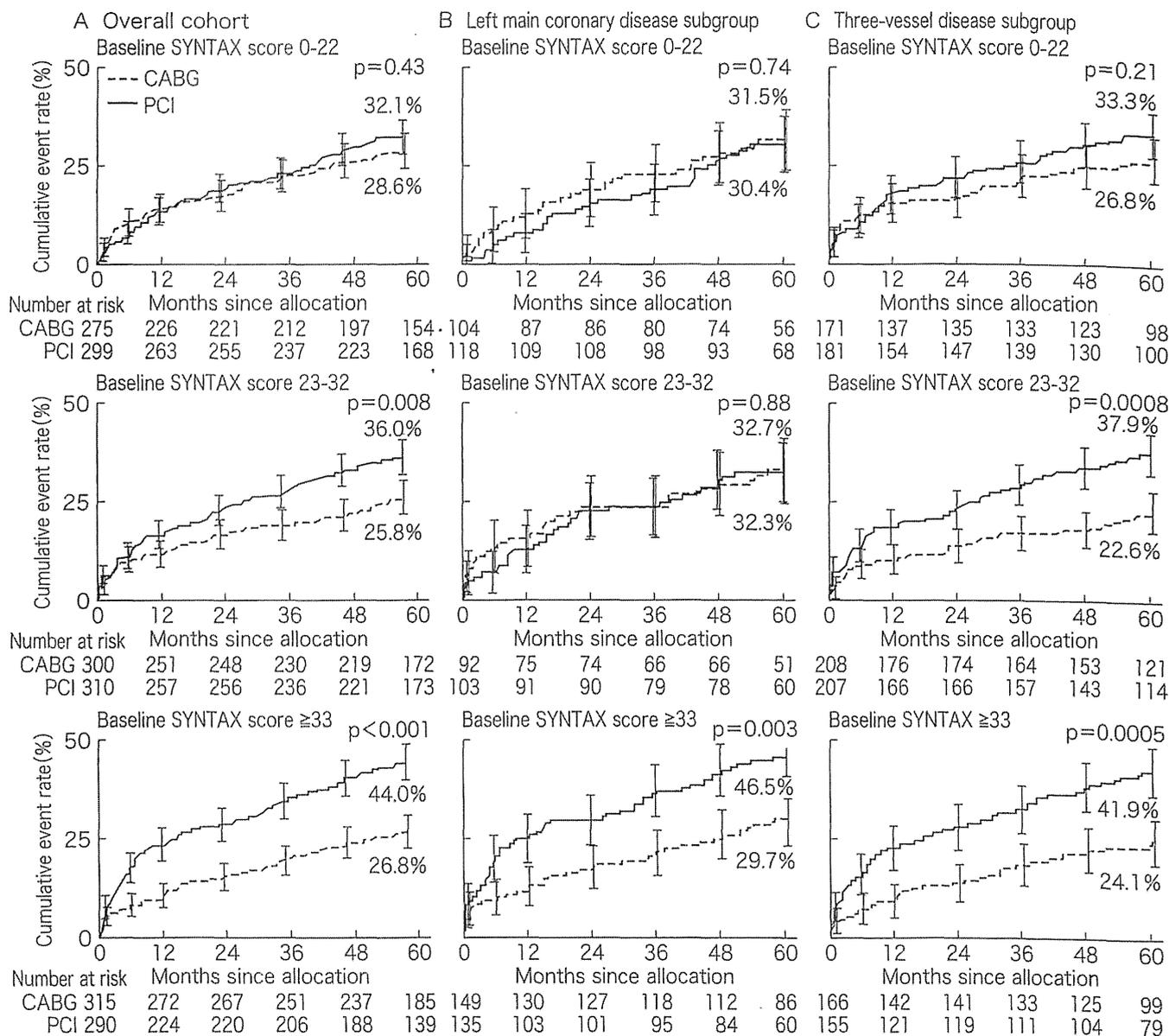


図2 SYNTAX試験5年追跡結果 (SYNTAXスコアによる階層化)

(Mohr FW, et al. Lancet. 2013; 381: 629-38)²⁾

Kaplan-Meier法によるPCIとCABGの比較

A: 全患者 (n=1789) B: 左主幹部病変 (n=701) C: 3枝病変 (n=1088)

化するに従いイベントが増加し長期予後に影響を及ぼすが、CABGは病変の複雑化が長期予後に影響しないことは特筆すべきであろう。

2. 左主幹部・3枝病変でのサブ解析

左主幹部病変患者全体 (n=701) については、5年追跡のMACCE発症率はPCIとCABGで差がなかった (36.9% vs 31.0%, p=0.12). SYNTAX

スコア階層化においても、高スコア群でMACCE発症率がPCI群で有意に高かったものの、低および中スコア群では差がみられなかった (図2B). 一方3枝病変患者 (n=1,088) では左主幹部病変の結果に反して、5年追跡のMACCE発症はPCI群で50%以上高いという結果になった (37.5% vs 24.2%, p<0.0001). また低SYNTAXスコア群では差がなかったものの、中および高スコア

ア群では有意にPCI群で高かった (図2C)。

SYNTAXの5年追跡結果をみると、高SYNTAXスコアの患者における死亡率や心筋梗塞発症率はPCI群でかなり高く、その傾向は3枝病変で特に著明である。そのためこのカテゴリーの患者ではCABGがゴールドスタンダードといえるであろう。PCIにさらなる大きな進歩がない限り、このカテゴリーの患者でPCIとCABGの比較試験を行うことは困難であると思われる。一方低スコアの患者では、PCIはCABGに比較しうる成績を残しており、選択肢として考慮されるべきであろう。中スコア患者では、特に左主幹部では病変形態によってはPCI適応の妥当性が示唆されるが、SYNTAX試験とはいえず、やはりサブグループで主要エンドポイントの評価するには検出力が不足しており、そのため左主幹部病変におけるPCI vs CABGの方向性を決定するには、十分な検出力を有するEXCEL試験⁶⁾ (後述)の結果を待つべきであると思われる。

B. PCI vs CABG: 左主幹部病変

SYNTAX試験以外の左主幹部病変についての研究をRCTおよび観察研究に分けて検証する。

1. RCT

a. PRECOMBAT

PRECOMBAT試験⁷⁾は左主幹部病変を有する患者のみを対象とし、sirolimus溶出ステント (SES) を用いたPCIとCABG (各n=300) を比較した非劣性試験であり、韓国の13施設で行われた。両群のSYNTAXスコアは差がなく (24.4 ± 9.4 vs 25.8 ± 10.5 , $p=0.09$)、分岐部病変を有する患者割合も差がなかった (66.9% vs 62.2% , $p=0.24$)。MACCE (死亡/心筋梗塞/脳卒中/追加血行再建) の2年追跡の発症率は 12.2% vs 8.1% と、事前に設定された非劣性マージン (7%) を下回り、非劣性を証明した ($1.50 [0.90-$

$2.52]$, $p=0.12$)。左主幹部以外の病変数によるサブ解析では、左主幹部+3枝病変の患者においてMACCE発症がPCI群で有意に高かった (12.2% vs 5.8% , $p=0.01$)。

本試験は当初大規模RCTのCOMBAT試験として計画されていたが、同時期にDESのステント血栓症の問題がクローズアップされ、左主幹部への適応拡大への取り組みが困難となり、COMBAT試験は中止され、規模を縮小してPRECOMBATとして行われた経緯がある。そのため検出力の低い研究となってしまったことは残念であり、また大きい非劣性マージン設定のため、PCIアウトカムの解釈には注意する必要がある。

b. EXCEL

EXCEL試験⁶⁾は、左主幹部病変に特化した現在進行中の大規模RCTであり、DESも第二世代のeverolimus溶出ステントが使用されており、結果が注目されている。対象患者は左主幹部病変の狭窄が70%以上、または一定の形態的・生理的条件を満たした50%以上かつ70%未満狭窄の患者が対象となる。世界165施設の2,600名が登録され、1300名ずつがPCIとCABGに割り付けられている。主要エンドポイントは3年追跡の死亡/脳卒中/心筋梗塞に設定されているが、それ以外に、QOLスコアやフォローアップを含めた医療費の比較を行うことが特徴的である。

2. 観察研究

a. MAIN-COMPARE

MAIN-COMPAREは2240名の左主幹部病変患者を対象とした韓国の12施設によるレジストリである。2008年に3年⁸⁾、2010年に5年追跡結果⁹⁾が報告されていたが、これらはbare-metal stent (BMS) を含めた成績であり、PCI群は左主幹部単独病変が多いというバイアスも指摘されていた。そのため2011年には患者群をDES (SES/PES) に絞り、かつSYNTAX階層化による5年成

績が報告された¹⁰⁾。PCI群は645名、CABG群は501名で、結果として死亡およびMACCE（死亡/脳卒中/心筋梗塞）ともに低スコア群ではPCIで低い傾向がみられた（6.1% vs 16.2%；0.52 [0.21-1.28], $p=0.15$ および 6.4% vs 16.2%；0.54 [0.22-1.34], $p=0.18$ ）。一方高スコア群では、総死亡・MACCEともにPCIで高い傾向があった（26.9% vs 17.8%；1.46 [0.92-2.30], $p=0.11$ および 27.6% vs 19.5%；1.36 [0.87-2.12], $p=0.18$ ）。

b. CREDO-Kyoto

CREDO-Kyotoは本邦最大の初回冠血行再建の多施設レジストリであり、BMS時代のCohort-1（2000-2002登録）¹¹⁾と、DES時代のCohort-2（2005-2007登録）¹²⁾がある。Cohort-2は国内26施設から急性冠症候群および安定狭心症患者15,939名が登録されており、そのうち安定狭心症で左主幹部病変を有する患者1,005名の3年追跡結果が報告されている¹³⁾。主要エンドポイントは総死亡/脳卒中/心筋梗塞であり、3年追跡ではPCIとCABGで有意差がなかった（1.30 [0.79-2.15], $p=0.30$ ）。SYNTAX階層化では、低または中スコア群では主要エンドポイント発症率に差がなかったものの（1.70 [0.77-3.76], $p=0.19$ および 0.86 [0.37-1.99], $p=0.72$ ）、高スコア群では有意にPCIで高かった（2.61 [1.32-5.16], $p=0.006$ ）。CREDO-Kyotoは本邦唯一のハイエビデンスレベルのスタディであり、2012年に報告された本邦のガイドラインにも反映されている。

以上のようにRCT、観察研究にかかわらず、5年追跡までであれば、低～中等度の複雑病変については死亡・心筋梗塞・脳卒中などのハードエンドポイントにおいてもPCIはCABGと比較しうる成績を取めている。しかしRCTではCABGの絶対適応となるような高度複雑病変患者は除外されていること、観察研究ではCABG群は左主幹部+3枝病変や慢性閉塞病変などの高度複雑病変

が多く、また左主幹部病変形態などのバイアスについて統計学的手法を行っても十分補正できていない可能性があるため結果の解釈には十分に注意が必要である。

C. PCI vs CABG: 3枝・多枝病変

1. RCT

3枝病変におけるRCTの代表的なものは前述のSYNTAXがあるが、それ以外はARTS¹⁴⁾やMASS II¹⁵⁾など多枝（2枝以上）病変を対象としている研究が多くを占める。しかしこれらはBMS時代の報告であり、規模・スタディデザインなどからもSYNTAXを凌ぐものではない。

糖尿病患者はPCIにおける最狭窄率が高いことが知られており、これまでBARI 2D試験¹⁶⁾で、糖尿病+多枝病変におけるCABGの優位性が報告されていたが、PCIとCABGの優劣を直接比較したものではなかった。その後糖尿病患者に特化したRCTが報告されるようになりPCIとCABGとの直接比較が行われている。

a. CARDia

CARDia試験¹⁷⁾は糖尿病患者に特化したPCI vs CABGの初めてのRCTである。対象は多枝病変または複雑1枝病変をもつ24施設510名で、SESが使用されている。1年後の主要エンドポイント（死亡/心筋梗塞/脳卒中）の発症率については非劣性（95%信頼区間上限が1.3以下）は証明されなかった（13.0% vs 10.5% , 1.25 [0.75-2.09], $p=0.39$ ）。しかし主要エンドポイントについては明らかに統計学的検出力不足であり、また観察期間が1年と短いためSESのlate catch upやvery late stent thrombosisのフォローアップの問題も指摘されていた。

b. FREEDOM

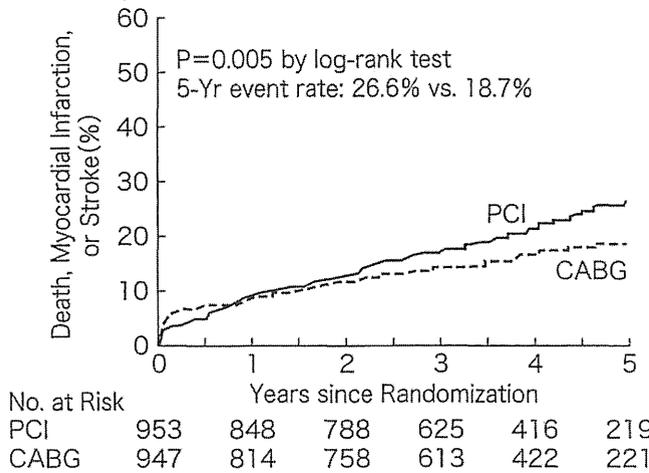
その後、多枝病変を有する糖尿病患者を対象とした大規模RCTのFREEDOM試験が報告され

表2 FREEDOM試験の2年および5年追跡結果 (Kaplan-Meier法)

Outcome	2 Years after Randomization		5 Years after Randomization		Patients with Event		P Value
	PCI	CABG	PCI	CABG	PCI	CABG	
	number (percent)				number		
Primary composite	121 (13.0)	108 (11.9)	200 (26.6)	146 (18.7)	205	147	0.005
Death from any cause	62 (6.7)	57 (6.3)	114 (16.3)	83 (10.9)	118	86	0.049
Myocardial infarction	62 (6.7)	42 (4.7)	98 (13.9)	48 (6.0)	99	48	< 0.001
Stroke	14 (1.5)	24 (2.7)	20 (2.4)	37 (5.2)	22	37	0.03
Cardiovascular death	9 (0.9)	12 (1.3)	73 (10.9)	52 (6.8)	75	55	0.12

(Farkouh ME, et al; FREEDOM Trial Investigators. N Engl J Med. 2012; 367: 2375-84¹⁸⁾ を改変)

A Primary Outcome



B Death

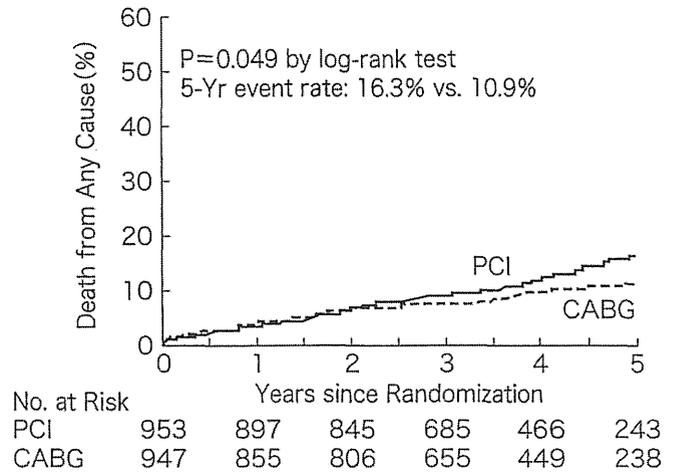


図3 FREEDOM試験5年追跡結果

(Farkouh ME, et al; FREEDOM Trial Investigators. N Engl J Med. 2012; 367: 2375-84)¹⁸⁾

Kaplan-Meier法によるPCIとCABGの比較

A: 主要エンドポイント (死亡/脳卒中/心筋梗塞) B: 死亡

た¹⁸⁾。FREEDOM試験は2005～2010年の期間に世界140施設で登録された多枝病変患者1,900名を対象としており、SYNTAXスコアはPCI群で26.2±8.4, CABG群で26.1±8.8であり、SYNTAX試験の3枝病変コホートと同程度の冠動脈病変の複雑性を有していた。主要エンドポイントは死亡/心筋梗塞/脳卒中であり中央観察期間は3.8年であった。平均のステント留置数は3.5, 平均のバイパスグラフト本数は2.7であった。主要エンドポイントの5年発生率はPCI群で有意に高く (26.6% vs 18.7%, p=0.005, 表2, 図3A), 総死亡率 (図3B) および心筋梗塞発症率もPCI群で高かった。一方, 5年脳卒中発症率

はCABG群で高率であったが, 全期間脳卒中発症の43% (16名) はCABG実施30日以内に発症していた。またSYNTAXスコア階層化・性別・人種・2枝/3枝病変・左室駆出率40%未満などによりサブ解析が行われたが, SYNTAXスコア階層化ではいずれのサブグループでもCABGの優位性が示されており, それは群間でも差がなかった (相互作用p=0.58)。他のサブ解析でも同様にいずれのリスク群でもCABGの優位性が示された。この結果は, 基本的にはSYNTAX試験の5年追跡結果と一致するメッセージであり, 糖尿病を有する重症多枝病変患者においても死亡/心筋梗塞/脳卒中という患者にとって非常に重要

なエンドポイント評価でCABGはPCIに比べより良好なアウトカムをもたらすことが示されている。

同試験では、米国の医療システムの中で、費用対効果についても解析を実施しており、初期治療ではCABG群がPCI群よりも高額となったものの、追跡5年間でPCI群はCABG群に比べ追加血行再建や心血管イベントによる入院が有意に多く、5年後の質調整生存年 (QALYs) はCABG群がPCI群を上回っており、多枝病変を有する糖尿病患者に対し、CABGは長期的な臨床成績だけでなく、費用対効果でも優れていることが報告されている。

2. 観察研究

a. ASCERT

ASCERT試験¹⁹⁾は、2004年～2007年に米国の644施設で、急性心筋梗塞を除外した多枝病変を有する65歳以上の患者で、PCIを受けてACCF National Cardiovascular Data Registryに登録された103,549名と、CABGを受けてSTS Adult Cardiac Surgery Databaseに登録された86,244名のデータをリンクさせ、プロペンシティスコア解析により両治療後の長期予後を比較した報告である。PCI群は78%の患者にDESが使用されている。中央観察期間は2.67年で、1年追跡の補正死亡率はPCI群とCABG群とで差はなかったものの(6.55% vs 6.24%, 0.95 [0.90-1.00])、4年追跡の死亡率はCABG群で有意に低く(20.8% vs 16.4%, 0.79 [0.76-0.82])、性別・年齢・糖尿病の有無・慢性閉塞性肺疾患の有無・左室駆出率・推算糸球体濾過量によるサブ解析においても一貫してCABG群で低かった。さらにプロペンシティスコアによる5分位別の解析でも全分位においてCABG群で生命予後が良好であったことは注目すべきと思われる。

b. Hlatkyらの報告

Hlatkyらによる大規模観察研究²⁰⁾では、1992年～2008年までにPCIまたはCABGを受けた66歳以上の多枝病変を有するメディケア受給者251,553名を対象とし、その中からプロペンシティスコアがマッチする105,156名を抽出し、5年追跡結果を報告した。5年生存率はPCI群で低く(71.9% vs 74.1%, 0.92 [0.90-0.95], $p < 0.001$)、また糖尿病患者では有意にCABG群で死亡率が低く(0.88 [0.84-0.91])、かつ非糖尿病患者群と比して有意に治療効果の差がみられた(交互作用 $p = 0.002$)。同様に喫煙歴(0.82 [0.77-0.88], 交互作用 $p < 0.001$)、心不全(0.84 [0.79-0.88], $p < 0.001$)、末梢動脈疾患(0.85 [0.80-0.89], $p < 0.001$)などのサブ解析でCABGの優位性が示された。

c. CREDO-Kyoto

CREDO-Kyoto Cohort-2の3枝病変患者2,981名において、主要エンドポイント(死亡/脳卒中/心筋梗塞)発症率はPCIで有意に高く(1.47 [1.13-1.92], $p = 0.004$)、また総死亡についてもPCIで高かった(1.62 [1.16-2.27], $p = 0.005$)²¹⁾。SYNTAXスコア階層化では、低スコア群ではPCI群で主要エンドポイント発症が高率であったものの(1.66 [1.04-2.65], $p = 0.03$)、中スコア群では差がなく(1.24 [0.83-1.85], $p = 0.29$)、高スコア群でもPCIが高率である傾向に留まった(1.59 [0.998-2.54], $p = 0.051$)。サブ解析の結果がSYNTAX試験と異なる原因として統計学的検出力不足である可能性が指摘されているが、当研究は本邦のオリジナルエビデンスとして最重要の研究であることは疑いないであろう。

以上よりSYNTAXのアウトカムと同様に3枝病変におけるCABGの優位性はより明確に示されている。SYNTAXやFREEDOM、あるいはASCERT試験の結果から、特に糖尿病や心機能低下などの基礎疾患を有する3枝疾患患者の標準

表3 左主幹部病変・3枝/多枝病変に対するPCI vs CABG

報告者	試験名	報告年	対象患者	PCI(n)	CABG(n)	Stent	観察期間
〈左主幹部病変〉							
RCT							
Park ⁷⁾	PRECOMBAT	2011	左主幹部	300	300	SES	2年
Mohr ²⁾	SYNTAX	2013	左主幹部	356	345	PES	5年
観察研究							
Park ¹⁰⁾	MAIN-COMPARE	2011	左主幹部	645	501	SES/PES	5年
Shiomi ¹³⁾	CREDO-Kyoto	2011	左主幹部	365	640	SES/PES	3年
〈3枝/多枝病変〉							
RCT							
Kapur ¹⁷⁾	CARDia	2010	複雑1枝/ 多枝糖尿病	256	254	SES	1年
Farkouh ¹⁸⁾	FREEDOM	2012	多枝・ 糖尿病	953	947	SES/PES	5年
Mohr ²⁾	SYNTAX	2013	3枝	543	545	PES	5年
観察研究							
Weintraub ¹⁹⁾	ASCERT	2012	多枝	103,549	86,244	DES/BMS	4年
Hlatky ²⁰⁾		2013	多枝	57,330	194,223	n/a	5年
Tazaki ²¹⁾	CREDO-Kyoto	2013	3枝	1825	1156	SES/PES	3年

的な冠動脈血行再建療法はCABGであるといっ
てよいであろう。以上の報告を表3にまとめたの
で参照されたい。

D. 新たなリスクモデルに向けて

最近の大規模研究より左主幹部・3枝病変にお
けるPCIまたはCABGの長期予後が明らかにな
ってきた。SYNTAX試験からは、冠動脈病変
の複雑化がCABG後の予後に影響しないことが
明確に示されていることから、今後は左主幹部・
3枝病変患者の中でもPCIを行うことで過剰なり
スクをとることになる患者群を正確に見極めるこ
とが必要となってくるであろう。そのためには
SYNTAXスコアのような冠動脈造影所見のみの
リスクモデルではなく、EuroSCORE²²⁾などの臨

床背景のリスク評価も含めた総合的なモデルが必
要となってくるであろう。SYNTAXスコアIIで
は従来の冠動脈解剖所見に加え、年齢・クレアチ
ニンクリアランス・左室駆出率・非保護左主管部
病変・末梢血管疾患・女性・慢性閉塞性肺疾患の
有無を加味することによって、新たな長期予後リ
スクモデルの構築を試みている²³⁾。本邦の
CREDO-Kyoto Registryからも独自のリスクモデ
ル(Kyoto model)^{24,25)}を報告しており、今後は
さらに精度の高いリスクモデルを構築し、長期予
後をよりの確に予測することによって、治療選択
の際の重要なエビデンスとして役立てていくこと
が必要となってくるであろう。

むすび

この数年活発に議論されていた3枝や左主幹部

主要エンドポイント	主要結果
死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加血行再建	PCIの非劣性は証明されず 全体解析でPCI群で有意に高率、低～中
死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加血行再建	SYNTAXスコア群では差がないが、高スコア群でPCI群で有意に高率
①死亡 ②死亡/脳卒中/心筋梗塞	ともに低～高SYNTAXスコア群で有意差なし
死亡/脳卒中/心筋梗塞	低～中SYNTAXスコア群では差がないが、高スコア群でPCI群が有意に高率
死亡/脳卒中/心筋梗塞	PCIの非劣性は証明されず
死亡/脳卒中/心筋梗塞	主要エンドポイントおよび死亡/心筋梗塞発症がPCI群で有意に高率
死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加血行再建	中～高SYNTAXスコア群でPCI群が有意に高率
死亡	PCI群で有意に死亡率が高く、糖尿病や低左心機能患者でもPCI群で高死亡率
死亡	PCI群で有意に死亡率が高く、糖尿病や低左心機能患者でもPCI群で高死亡率
死亡/脳卒中/心筋梗塞	PCI群で有意に高率

病変の患者に対する冠血行再建の治療選択であるが、SYNTAXやFREEDOMなどのRCTや、大規模観察研究ASERTなどからの最新のエビデンスにより、一定の方向性が得られたと思われる。SYNTAX試験以降のPCIとCABGの比較において求められるのは、左主幹部や3枝病変という単純な括りでPCIかCABGかを論じるのではなく、左主幹部・3枝疾患の中でもどのような患者にPCIまたはCABGの有用性が高いのかということを検証できるスタディデザインを確立し、より精度の高いリスクモデルを構築することであろう。高度複雑病変におけるCABGの優位性はゆるぎないものであるが、CABGを施行することが躊躇されるようなハイリスク患者にとってPCIはやはり魅力的な低侵襲治療法であり、ハートチームによるエビデンスに基づいた患者利益再優先の方針

決定が今後ますます重要になってくると考えられる。

文献

- 1) Serruys P, Morice M, Kappetein A, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009; 360: 961-72.
- 2) Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical syntax trial. Lancet. 2013; 381: 629-38.
- 3) 虚血性心疾患に対するバイパスグラフトと手術術式の選択ガイドライン (2011年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_ochi_h.pdf
- 4) 安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン (2011年改訂版) <http://www.j-circ.or.jp/guideline/>

- pdf/JCS2011_fujiwara_h.pdf
- 5) Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the syntax trial. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2125-34.
 - 6) Capodanno D, Tamburino C. Unraveling the EXCEL: promises and challenges of the next trial of left main percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2012; 156: 1-3.
 - 7) Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1718-27.
 - 8) Seung KB, Park DW, Kim YH, et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1781-92.
 - 9) Park DW, Seung KB, Kim YH, et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 117-24.
 - 10) Park DW, Kim YH, Yun SC, et al. Complexity of atherosclerotic coronary artery disease and long-term outcomes in patients with unprotected left main disease treated with drug-eluting stents or coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 2152-9.
 - 11) Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. *Circulation*. 2008; 118: S199-209.
 - 12) Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, et al. Long-term safety and efficacy of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in real world clinical practice in Japan. *Cardiovasc Interv Ther*. 2011; 26: 234-45.
 - 13) Shiomi H, Morimoto T, Hayano M, et al; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of long-term outcome after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with unprotected left main coronary artery disease (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol*. 2012; 110: 924-32.
 - 14) Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease - the final analysis of the arterial revascularization therapies study (arts) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 575-81.
 - 15) Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (mass ii): A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007; 115: 1082-9.
 - 16) BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2503-15.
 - 17) Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the cardia (coronary artery revascularization in diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 432-40.
 - 18) Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2375-84.
 - 19) Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1467-76.
 - 20) Hlatky MA, Boothroyd DB, Baker L, et al. Comparative effectiveness of multivessel coronary bypass surgery and multivessel percutaneous coronary intervention a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 727-34.
 - 21) Tazaki J, Shiomi H, Morimoto T, et al. Three-year outcome after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in patients with triple-vessel coronary artery disease: observations from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry cohort-2. *EuroIntervention*. 2013; 9: 437-45.

- 22) Roques F, Michel P, Goldstone AR, et al. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003; 24: 881-2.
- 23) Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet.* 2013; 381: 639-50.
- 24) Tanaka S, Sakata R, Marui A, et al; CRED-Kyoto Investigators. Predicting long-term mortality after first coronary revascularization: —the Kyoto model—. *Circ J.* 2012; 76: 328-34.
- 25) Kyoto model <https://sites.google.com/site/shiro-statistics/prediction/kyoto-model>

心臓血管外科学

Cardiovascular Surgery

坂田隆造 (さかたりゅうぞう)

京都大学大学院医学研究科心臓血管外科学教授

複雑冠動脈病変ではCABGが標準治療に

2013年4月22日に厚生労働省医政局医事課長名で「専門医の在り方に関する検討会」の報告書が公にされた。およそ1年半をかけて審議された、新しい専門医制の骨格となる報告書である。内容は、①日本の専門医制を統括する中立的第三者機関として「日本専門医機構(仮称)」を発足させ、②提出される研修プログラムをこの機構が審査・認定し、専門医認定を一元的に行い、③研修プログラムを遂行する現場として「研修施設群」を形成する、というものである。この報告書に続いて、既存の日本専門医制評価・認定機構より「専門医制度整備指針」(2013年5月)、「専門医制度研修プログラム整備指針」(同7月)が相次いで提示され、新専門医制への移行に向けた各学界の動きが活発化してきた。

心臓血管外科専門医は基本領域の外科専門医制を基盤とし、その上に乗る2階部分のサ

ブスペシャルティ専門医の1つとして位置づけられており、外科専門医制との整合性を図る必要がある。新専門医制度は2017年度(平成29年3月初期研修修了者)から開始される予定であるが、解決すべき課題もまだ多い。その中で喫緊の課題は「研修施設群」の構成様式と、大学院との関連性ないし共存性をいかにするかである。2014年はすべての学会が新専門医制へどのように移行するかについて、熟慮と決断を迫られる年となる。

2012年3月「安定冠動脈疾患に対する冠血行再建術(PCI/CABG):ステートメント&適応」が発表された。日本循環器学会の下に設置された冠動脈血行再建術協議会で2年半にわたる激論の末にまとめられたもので、『安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン(2011年改訂版)』冒頭に収載されている。これは虚血性心疾患の治療法としての

急性B型大動脈解離に対するステントグラフト適応 拡大の是非

大動脈ステントグラフトや経カテーテル大動脈弁置換術 (TAVR) などの低侵襲心臓血管内治療の昨今の隆盛は眼を見張るものがあるが、有用性の確認が十分に行われないうまま、低侵襲性がゆえに安易に適応拡大がなされることは絶対に避けなければならない。低侵襲治療時代においては、従来以上にエビデンスの検証を慎重に行い、患者の利益を最優先に考えた治療を確立していくことがより重要になる。

この1年間の 主なTOPICS

- 1 SYNTAX試験最終報告：複雑冠動脈病変にはCABGが標準治療に
- 2 急性B型大動脈解離に対するステントグラフト適応拡大の是非
- 3 TAVR：大動脈弁治療新時代の幕開け
- 4 重症心不全に対する植込み型補助人工心臓の普及
- 5 先天性心疾患に対する新生児期治療成績がさらに改善

有効性について薬物治療、経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI)、冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass graft; CABG) のエビデンスを精査し、適応を論じたものである。要約すれば、治療に当たり内科・外科の合同チーム (ハートチーム) の重要性と有効性を明示し、3枝病変では長期的に見てCABGのほうが生命予後、心筋梗塞予防効果に優れること、左主幹部病変では従来通りCABGが適応であるが、一部の単純病変ではPCIも適応となりうること、などが明示された。

その後2013年2月にLancet誌に発表された「SYNTAX試験5年後の遠隔成績」(後述) や我が国唯一の大規模コホート研究「CREDO-Kyotoコホート研究」でも、複雑冠動脈

病変ではCABGが標準治療との結論が得られた。このガイドラインが実臨床にどのようなインパクトを与えたか、2012年1月1日～12月31日の日本胸部外科学会学術調査で見ると、我が国のCABG総数は約1万5500例/年となっており2011年より8.7%増加した。この傾向は2013年度も見られ、今後もハートチームによる、より適切な治療選択の展開が期待される。

カテーテルによる大動脈弁置換術 (trans-catheter aortic valve replacement; TAVR) の保険償還が実現し、2014年にいよいよ実臨床に登場する。当面は施設限定 (施設基準) であるが、高齢者に多い重症大動脈弁狭窄症の治療でTAVRがどのような役割を發揮できるのか、本年の展開が注目される。

