

<特集「心臓カテーテル治療の最前線」>

動脈硬化性疾患へのカテーテル治療（PCI/EVT）の進歩

若菜 紀之*, 的場 聖明

京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学

Advances in Catheter Treatment for Atherosclerotic Disease

Noriyuki Wakana and Satoaki Matoba

*Department of Cardiovascular of Medicine,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

虚血性心疾患や末梢動脈疾患といった動脈硬化性疾患へのカテーテル治療の進歩は著しいが、今日においても進歩を遂げている。古くは1964年にDotter博士が、末梢動脈に対してバルーンによる血管形成術を成功し、1977年にGruentzig博士が、バルーンによる冠動脈形成術を成功したことから始まる。高齢化社会において、動脈硬化性疾患は増加傾向にあるが、虚血性心疾患と末梢動脈疾患の両者を合併している症例や複雑病変の合併例も少なくはない。また、出血合併症の問題、全身の動脈硬化性疾患の合併例、石灰化病変といったものが、今後のカテーテル治療の課題とされる。本稿では、まずは、虚血性心疾患へのカテーテル治療（PCI）の歴史と進歩・末梢動脈疾患へのカテーテル治療（EVT）の歴史と進歩について述べ、最後に、今後の展望や課題についても触れる。

キーワード：動脈硬化，PCI，EVT.

Abstract

The advances in catheter treatment for atherosclerotic diseases such as ischemic heart disease and peripheral artery disease is remarkable. In 1964, Dr. Dotter introduced the balloon angioplasty to peripheral arteries. In 1977, Dr. Gruentzig succeeded the balloon coronary angioplasty. In the aging society, arteriosclerotic diseases tend to increase, but there are not a few cases in which both ischemic heart disease and peripheral artery disease are complicated and complicated lesions are complicated. In addition, the problems of bleeding complications, poly-vascular disease, and calcified lesions will be issues for catheter treatment in the future. First of all, this paper describes the history and advances in the catheter treatment for ischemic heart disease and the history and progress of catheter treatment for peripheral arterial disease. Finally, it describes future prospects and issues.

Key Words: Arteriosclerosis, PCI, EVT.

令和2年2月26日受付 令和2年2月26日受理

*連絡先 若菜紀之 〒604-0963 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
nw0920@koto.kpu-m.ac.jp
doi:10.32206/jkpum.129.04.237

虚血性心疾患へのカテーテル治療

1. PCI 発展の歴史

虚血性心疾患に対するカテーテルによる治療法 (percutaneous coronary intervention: PCI) は、1977年に Gruentzig 博士が、バルーンによる冠動脈形成術を成功することから始まり、近年まで著しい進歩を遂げてきた。PCIは、当初、バルーンによる病変部の拡張であり、PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) と呼ばれていた。しかしながら、硬い病変は拡張が困難であることや、どういった解離が入るのかは予測が困難であり、病変部の物理的性状に依存することが問題であった。1985年頃から、バルーン拡張での限界を乗り越えるために新しいデバイスが開発されるようになり、1990年代半ば頃から、硬い病変を削り取るローターブレードと、プラークそのものを削り取るDCA (directional coronary atherectomy) の debulking デバイスと、冠動脈の解離を生じてその部位を覆って急性冠閉塞を回避するデバイスとしてステントが実用化された。上述の新しいデバイスの登場により、従来のバルーンのみによる治療はPOBA (plain old balloon angioplasty) と呼称され、経皮的冠動脈形成術の総称としてPCI (percutaneous coronary intervention) が用いられるようになった。しかしながら、ステントの再狭窄は20~30%と不十分であり、再狭窄を抑制する試みが、各種なされることになった。1990年代に入って、薬剤溶出性ステント (drug eluting stent: DES) が登場し、遠隔期の再狭窄は極めて低いものとなった。以降もDESの開発は、第2世代、第3世代と進み、現在では極めて薄いステントストラッドや生体適合性の高いポリマーまたは生体吸収型のポリマーが使用されるようになり、低い再狭窄率を維持しつつ、ステント血栓症の発現も極めて低いものとなっている。また近年では、薬剤溶出性バルーン (drug coated balloon: DCB) も導入され、ステント内再狭窄病変や小血管への治療を中心に適応が拡大されている。

2. 冠動脈ステントの進歩

主として金属材料を用いたステントは、bare metal stent (BMS) と呼ばれる。適度な支持力と柔軟性を兼ね備えたステント材料として、ステンレス鋼、コバルトクロム合金、タンタル、ニッケル-チタン合金プラチナクロム合金などが開発されてきた。ステントはよりストラット厚が薄く、また血管壁に適合して圧着するようなデザインの工夫がなされてきた。しかし、ステントはバルーン拡張で形成された解離を圧排し、内腔を大きく拡大することができる反面、強い血管壁への損傷とそれにより惹起された炎症反応により、平滑筋細胞が遊走、増殖するためにステント内に新生内膜が形成される。過度の新生内膜増殖はステント再狭窄をきたし、再治療が必要となる率は15~30%に上るとされた。上記問題を克服するために、2000年代初頭にDESが臨床応用されるようになった。DESは、ステントプラットフォーム、薬剤、薬剤溶出母体であるポリマーの3つの要素で構成される。第1世代DESである sirolimus-eluting stent (SES) が、ステント再狭窄率を有意に低下させたことは画期的であった。しかしながら、第1世代のDESは、ステント留置後1年以上が経過しても発症する遅発性のステント血栓症が問題として指摘されるようになった。この問題は、BMS時代には指摘がなく、DES使用時には、より長期間の抗血小板薬2剤服用が余儀なくされた。遅発性ステント血栓症の原因としては、ステントプラットフォームの厚みの問題や薬剤搭載量が過剰なことによる過度な新生内膜増殖抑制効果やポリマーの生体適合性が低いことが原因と考えられた。これらの問題を解決するために、第2世代、第3世代とDESの開発は進み、薬剤搭載量の減量やステントストラット厚の薄いステントが開発されるようになった。また、ポリマーに関してもより生体適合性が高いポリマーが選択されるようになった。さらには、薬剤溶出後には、生体で分解されるといった生体吸収性ポリマーが採用されるようになった (図1)。上述のようなDESの進歩に伴い、現在では、抗血小板薬2剤服用期間の短縮

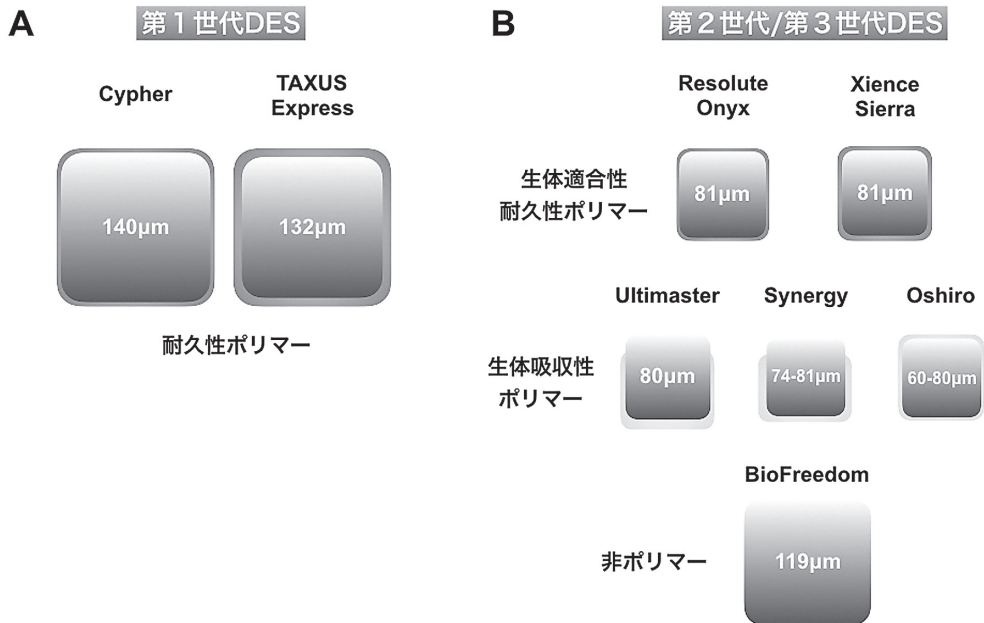


図1 薬剤溶出性ステント (DES) の進歩

(A) 第1世代DES・(B) 第2世代・第3世代DESを示す。ステントの厚みは薄くなり、生体適合性の高いポリマーや生体吸収性のポリマーが採用されるようになってきている。

に関する試験が進行中である。本邦からの臨床研究の結果でも、抗血小板薬2剤服用期間を1ヶ月とし、それ以降は抗血小板薬1剤へ減量してもステント血栓症のリスクを増悪することなく、出血のリスクを減らすという報告がなされつつある¹⁾。

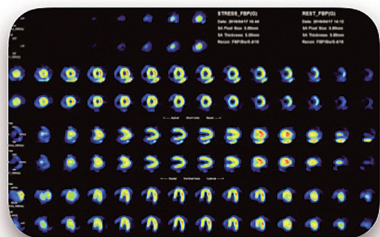
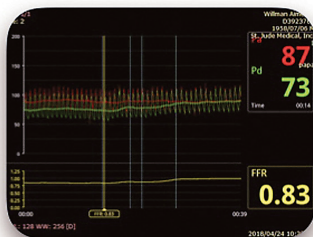
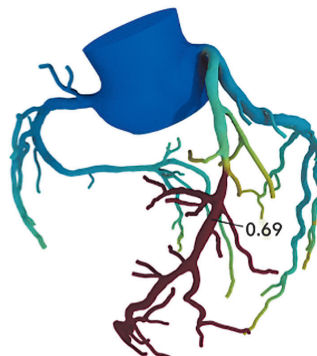
3. 虚血評価の進歩

虚血評価の進歩として、従来からの負荷心電図や心筋血流シンチでの評価に加えて、カテーテル検査時に圧センサー付きのワイヤー (pressure wire) を用いて行う機能的虚血評価が導入された。部分血流予備血流比 (fractional flow reserve: FFR) が検出されるが、FFRの結果に基づいた治療方針の決定が、従来の冠動脈造影での狭窄度に基づく治療方針の決定よりも明らかに予後が改善することが示している²⁾。最近では、最大冠拡張を必要としない機能的虚血評価の指標として瞬時血流予備量比 (instantaneous wave free ratio: iFR) が導入され、注目されている。さらに、最近の進歩としてハートフロー社が開発したFFRCTが2018年12月

から日本においても導入された。従来の冠動脈CTのデータを専用ネットワークで同社の解析センターに送付し、解析を行う。3Dモデルから、人工知能による解析により、病変に対するFFRの値として提示される。FFRCTの導入によって、除外診断目的としての冠動脈造影や、結果としては不要であったと判断される侵襲的な冠動脈造影検査を削減する可能性が示唆されている³⁾。(図2)

4. 冠動脈イメージングの進歩

冠動脈病変の評価は、アンギオ画像による狭窄度の評価から始まり、現在では、血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS)、光干渉断層法 (Optical Coherence Tomography: OCT)、血管内視鏡といった血管内イメージング装置によって観察が可能である。IVUSは冠動脈の末梢病変にも挿入可能な超音波で、冠動脈の血管径や病変の狭窄度やプラーク量の評価が可能である。かつては研究的要素で使用されることが多かったが、現在ではPCIの過半数で使用されるようになってきている。OCTは、IVUSの約

A 心筋血流シンチ**B** Pressure wire**C** FFR_{CT}

HeartFlow®社提供

図2 虚血評価の進歩

虚血評価の進歩として、従来からの心筋血流シンチでの評価 (A) に加えて、カテーテル検査時に圧センサー付きのワイヤー (pressure wire) を用いて行う機能的虚血評価が導入された (B)。さらに、最近の進歩としてハートフロー社が開発した FFR_{CT} が 2018 年 12 月から日本においても導入された。従来の冠動脈 CT のデータから 3D モデルを構築し人工知能による解析により、病変に対する FFR の値として提示される (C)。

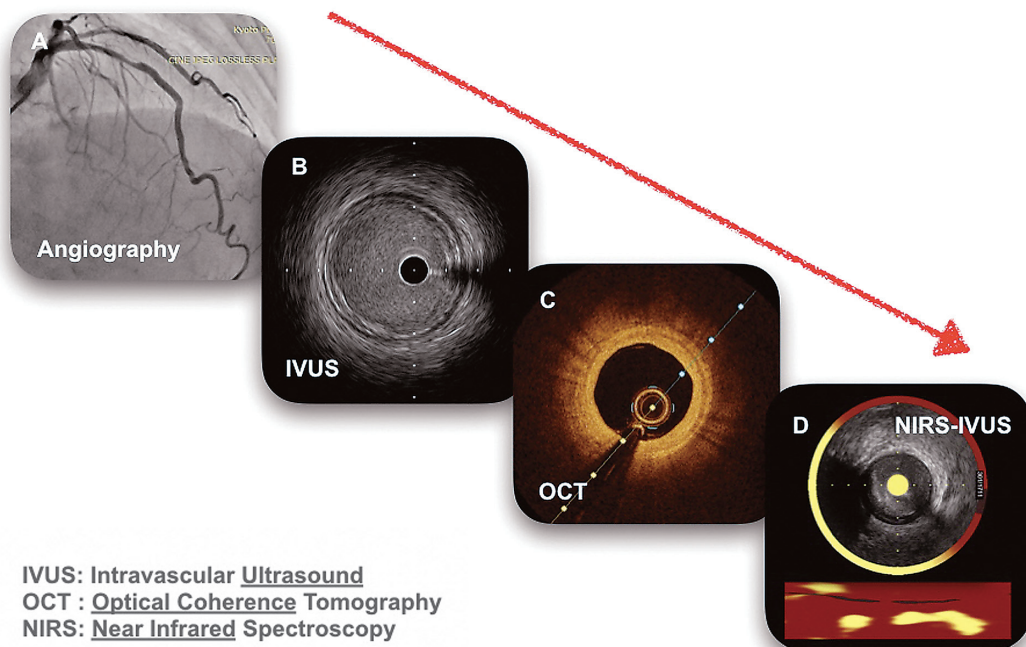


図3 冠動脈イメージングの評価

(A) 冠動脈造影像：従来はアンギオ画像による狭窄度評価のみであった。(B) IVUS 画像：血管内超音波による評価。冠動脈の血管径や病変の狭窄度やプラーク量の評価が可能 (C) OCT 画像 (D) NIRS-IVUS 画像を示す。プラークの形態だけでなく、今後はプラーク性状も評価していく時代になる。

IVUS: Intravascular Ultrasound OCT: Optical Coherence Tomography NIRS: Near Infrared Spectroscopy

10倍の10~20 μm という高い画像分解能を有し、生体表層の微細構造を顕微鏡に近い精度で描出が可能である。不安定プラークにおける薄い被膜の検出や石灰化の厚みを測定することも可能である。また、近年では、従来のIVUSと近赤外線分光法によるプラークの成分評価を可能にしたハイブリッドイメージングシステムであるNIRS-IVUS (near infrared spectroscopy intravascular ultrasound)も実用化された。NIRS-IVUSでは上述のIVUSでの画像評価に加えて近赤外線分光法を用いたプラーク内の脂質成分の検出が可能である。プラークの形態だけでなく性状評価も可能となっており、責任冠動脈病変だけでなく、非責任冠動脈病変のプラーク性状の評価も重要な評価項目となっており。また、現在、IVUSとOCTの両者が組み合わさったイメージングデバイスも開発中であり、

今後は、多くのモダリティを統合したイメージングデバイスでの評価が主流となると考えられる。(図3)

5. 今後の展望と課題

上述のように、責任狭窄病変へのDESを用いたPCIは手技や成績共に確立されたものとなっており、我が国では、多くの施設で治療が可能となっている。金属ステントを使用したDESは、成熟したものとなっているが、異物が体内に残る特性から、抗血小板薬単剤の長期服用の問題が残る。そのため、ステントそのものが生体内で分解される生体吸収型ステントについても、現在も開発が進んでいる。後期高齢化社会において、出血リスクの高い (high bleeding risk: HBR) 患者への抗血小板薬の問題や、末梢動脈疾患や脳血管障害を合併した Polyvascular Disease 患者への治療介入が、今

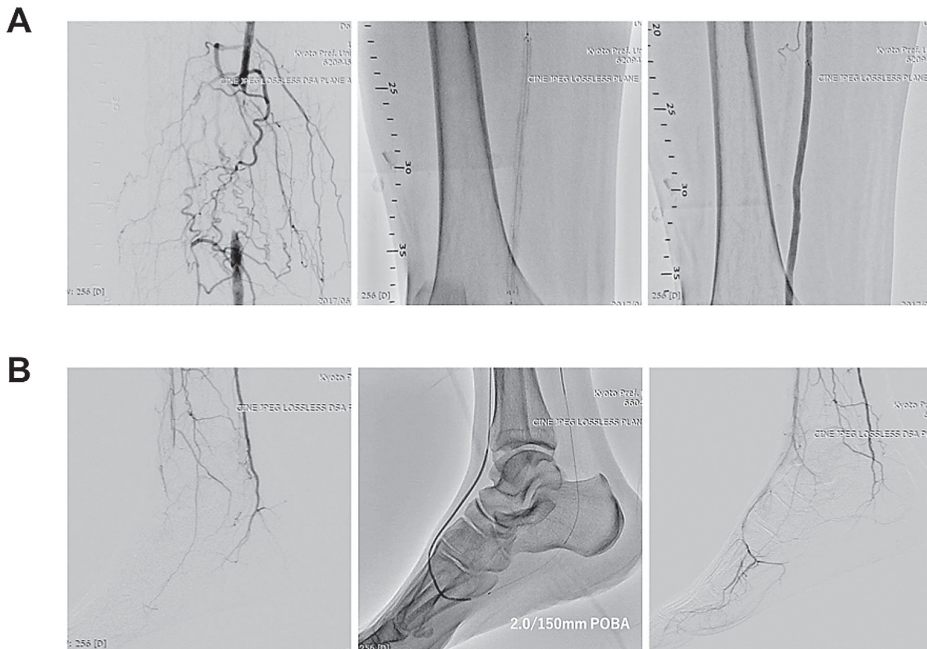


図4 Endovascular therapy (EVT) の実際

(A) 大腿膝窩動脈へのEVT: 右大腿動脈遠位部から膝窩動脈への完全閉塞病変に対する治療。ステントグラフトを留置して治療を行い良好な血流を得ている。(B) 膝窩動脈へのEVT: 重症虚血肢の膝窩動脈への治療。足背動脈へのバルーンでの拡張により、血流の改善を認めている。大腿膝窩動脈病変や下腿動脈病変に対するEVTは、図に示すように手技成功率は著しく向上してきているが、病変長が長い病変に対する治療や高度石灰化病変への治療における長期開存効果が今後の課題である。

後の課題とされる。PCIはあくまでも責任病変への局所治療であり、成熟したとしても限界がある。今後は、責任病変への局所治療を通じて、全身の動脈硬化リスクを評価し、非責任病変への介入や患者の全身状態の管理が、さらに重要な時代となってくると考えられる。

末梢動脈疾患へのカテーテル治療

1. EVT 発展の歴史と現状

末梢動脈へのカテーテル治療 (endovascular therapy: EVT) は PCI の歴史よりも古く、1964年に Dotter 博士が末梢動脈に対してバルーンによる形成術を成功したことが始まりとされる。PCIの進歩に追従する形でEVTも進歩し、手技成功率の向上や長期開存効果の改善に伴

い、欧米や本邦でのガイドラインでもカテーテル治療による適応は拡大してきている。症状の重症度や責任病変に対する治療成績や患者背景などから血行再建の必要性を検討する。腸骨動脈病変に対するステント治療は、初期成績、長期成績ともに良好であり、確立された治療である。しかし、大腿膝窩動脈病変や下腿動脈病変に対するカテーテル治療は、手技成功率は向上しているものの長期開存効果が十分ではない。大腿膝窩動脈に対しては、ステントや薬剤溶出性バルーンが使用できるようになり、長期開存率も向上してきている。しかしながら、膝下動脈病変に対してはバルーン形成術のみが適応となっており、特に膝下動脈病変に対するカテーテル治療は今後の残された課題とされる。(図4)

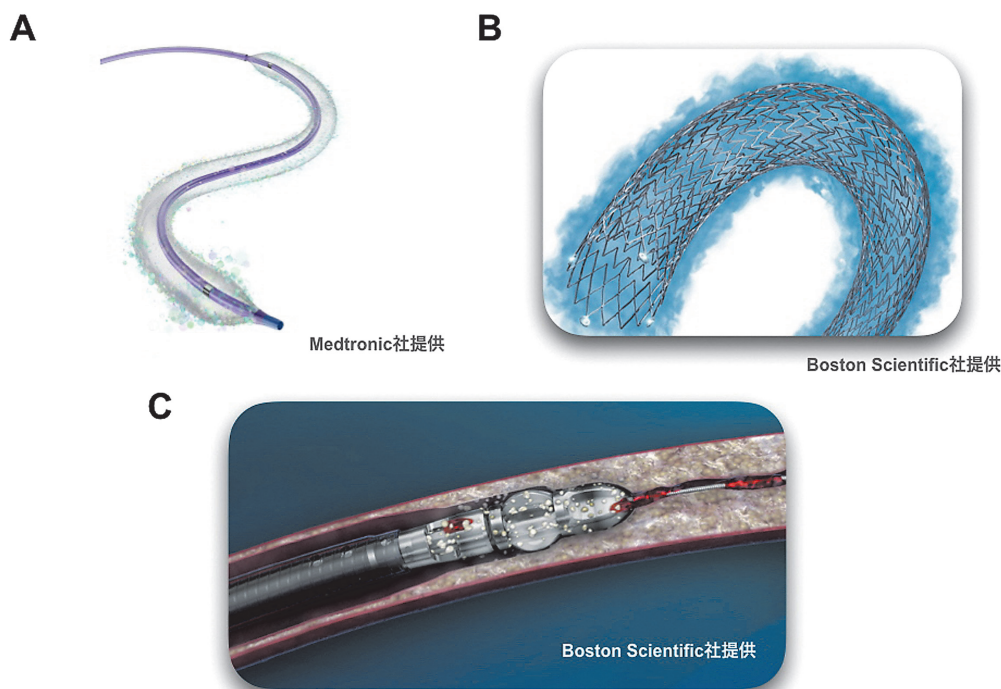


図5 Endovascular therapy (EVT) デバイスの進歩

(A) 薬剤溶出性バルーン：PCI領域と同様にEVT領域でも薬剤溶出性バルーンの使用が可能となった。バクリタキセルがコーティングされており、再狭窄抑制効果が期待されている。(B) 薬剤溶出性ステント：バクリタキセルが使用されており、従来の金属ステントに比し、再狭窄率の有意な改善を認めるようになってきている。(C) JETSTREAM: debulking デバイスの一種。病変部を掘削しながら、プラークボリュームを減少させる。石灰化や線維性プラークの硬い病変への治療効果が期待されている。現在、日本では未承認であるが、今後の導入が期待される。

2. EVT デバイスの進歩

腸骨動脈病変では、バルーン拡張型ステントと自己拡張型ステントが使用可能であるが、ともに再狭窄率 10%程度と良好な長期成績が報告されている。大腿膝窩動脈病変では nitinol ステントの自己拡張型ステントの登場により成績は向上したが、狭窄率は 30~40%であった。近年になって、末梢動脈領域においても薬剤溶出性ステントと薬剤溶出性バルーンも使用可能となり、長期成績は改善されつつある。またステントグラフトによる治療も導入されるようになった。しかしながら、病変長が長い症例においては、長期開存としては十分ではないのが現状である。原因としては、下肢の進展に伴う機械的刺激によるステントの破損や冠動脈病変以上に高度石灰化病変が多いことが考えられる。高度石灰化病変や病変長の長い症例の場合には、病変が非常に硬いことやプラーク量が非常に多いこともあり、ステント留置前のバルーン拡張のみでは、十分な拡張が得られずステント留置をしても十分な拡張が得られないこともあ

る。こういった問題を解決するために欧米では、**debulking** デバイスが導入されるようになってきており、日本でも治験が開始となっている。(図 5)

3. 今後の展望と課題

現在、上述の様な **debulking** デバイスの導入や膝下動脈への薬剤溶出性バルーンや薬剤溶出性ステントの開発がなされつつある。今後の残された課題としては、重症虚血肢への治療介入である。重症虚血肢は、全身の動脈硬化が非常に強く、下肢動脈全体と、特に膝下動脈にも病変を有することが多い為、血管内治療の効果は十分ではない。そのため、血管内治療のみではなく、外科治療や再生医療といった各種治療を組み合わせる必要がある。また、血流改善のみが目的ではなく、創傷治癒が目的である。そのため、形成外科医や看護師との連携といった創傷治癒に対する集学的なマネジメントが重要となってきている。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文

- 1) Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, Ohya M, Suwa S, Takagi K, Nanasato M, Hata Y, Yagi M, Suematsu N, Yokomatsu T, Takamisawa I, Doi M, Noda T, Okayama H, Seino Y, Tada T, Sakamoto H, Hibi K, Abe M, Kawai K, Nakao K, Ando K, Tanabe K, Ikari Y, Hanaoka KI, Morino Y, Kozuma K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321: 2414-2427, 2019.
- 2) Johnson NP, Gould KL, Di Carli MF, Taqueti VR. In-

献

- vasive FFR and Noninvasive CFR in the Evaluation of Ischemia: What Is the Future? *J Am Coll Cardiol*, 67: 2772-2788, 2016.
- 3) Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutberlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, De Bruyne B; PLATFORM Investigators. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR (CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*, 36: 3359-3367, 2015.

著者プロフィール



若菜 紀之 Noriyuki Wakana

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学・助教

略歴：2017年4月 近江八幡市立総合医療センター 臨床研修医

2019年4月 同上 循環器内科 専攻医

2012年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学 博士課程 専攻

2016年4月 同上 学位取得

2016年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学 病院助教

2019年7月～現職

専門分野：虚血性心疾患・動脈硬化

専門医：日本内科学会専門医、日本循環器学会専門医、日本心血管インターベンション治療学会専門医

- 主な業績：1. [Wakana N](#), Zen K, Kambayashi D, Kadoya Y, Kuwabara K, Kato T, Tsubakimoto Y, Nakagami T, Ozaki M, Yamaguchi S, Yakabe K, Yanishi K, Nakanishi N, Nakamura T, Matoba S. A newly designed 0.018-in.-compatible inner dilator as a novel option for endovascular therapy with the crossover approach. *Cardiovasc Interv Ther*, Sep 11, 2019.
2. Kadoya Y, Zen K, Kato T, Wada N, [Wakana N](#), Yanishi K, Nakanishi N, Nakamura T, Matoba S. Feasibility and Safety of Reverse Catheterization Technique of the Superficial Femoral Artery in Single-Stage Endovascular Treatment of Bilateral Infringuinal Diseases. *Vasc Endovascular Surg*, 53: 206-211, 2019.
3. Terada K, Yamada H, Kikai M, [Wakana N](#), Yamamoto K, Wada N, Motoyama S, Saburi M, Sugimoto T, Irie D, Kato T, Kawahito H, Kami D, Ogata T, Matoba S. Transplantation of periaortic adipose tissue inhibits atherosclerosis in apoE(-/-) mice by evoking TGF- β 1-mediated anti-inflammatory response in transplanted graft. *Biochem Biophys Res Commun*, 501: 145-151, 2018.
4. Yamamoto K, Yamada H, [Wakana N](#), Kikai M, Terada K, Wada N, Motoyama S, Saburi M, Sugimoto T, Kami D, Ogata T, Ibi M, Yabe-Nishimura C, Matoba S. Augmented neutrophil extracellular traps formation promotes atherosclerosis development in socially defeated apoE(-/-) mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 500: 490-496.
5. Kikai M, Yamada H, [Wakana N](#), Terada K, Yamamoto K, Wada N, Motoyama S, Saburi M, Sugimoto T, Irie D, Kato T, Kawahito H, Ogata T, Matoba S. Adrenergic receptor-mediated activation of FGF-21-adiponectin axis exerts atheroprotective effects in brown adipose tissue-transplanted apoE(-/-) mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 18; 497: 1097-1103, 2018.
6. Fukui K, Kawahito H, [Wakana N](#), Kikai M, Terada K, Yamamoto K, Irie D, Kato T, Miyagawa S, Yamada H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves pancreatic β -cell function in hypertensive diabetic patients treated with angiotensin receptor blockers. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 16: 1001-1009, 2015.
7. [Wakana N](#), Irie D, Kikai M, Terada K, Yamamoto K, Kawahito H, Kato T, Ogata T, Ueyama T, Matoba S, Yamada H. Maternal high-fat diet exaggerates atherosclerosis in adult offspring by augmenting periaortic adipose tissue-specific proinflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35: 558-569, 2015.
8. Kato T, Kawahito H, Kishida S, Irie D, [Wakana N](#), Kikai M, Takata H, Ogata T, Ueyama T, Matoba S, Yamada H. Bone marrow angiotensin AT2 receptor deficiency aggravates atherosclerosis development by eliminating macrophage liver X receptor-mediated anti-atherogenic actions. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 16: 936-946, 2015.
9. Irie D, Kawahito H, [Wakana N](#), Kato T, Kishida S, Kikai M, Ogata T, Ikeda K, Ueyama T, Matoba S, Yamada H. Transplantation of periaortic adipose tissue from angiotensin receptor blocker-treated mice markedly ameliorates atherosclerosis development in apoE(-/-) mice. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 16: 67-78, 2015.
10. Kawahito H, Yamada H, Irie D, Kato T, Akakabe Y, Kishida S, Takata H, [Wakana N](#), Ogata T, Ikeda K, Ueyama T, Matoba S, Mori Y, Matsubara H. Periaortic adipose tissue-specific activation of the renin-angiotensin system contributes to atherosclerosis development in uninephrectomized apoE(-/-) mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 305: H667-675, 2015.
11. Takata H, Yamada H, Kawahito H, Kishida S, Irie D, Kato T, [Wakana N](#), Miyagawa S, Fukui K, Matsubara H. Vascular angiotensin II type 2 receptor attenuates atherosclerosis via a kinin/NO-dependent mechanism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 16: 311-320, 2015.