

<特集「循環器疾患：最近の話題」>

虚血性心筋症に対して左室形成術は有効か？

—STICH trial をめぐる諸問題—

夜 久 均

京都府立医科大学大学院医学研究科心臓血管外科学*

Is Surgical Ventricular Restoration Effective for Patients with Ischemic Cardiomyopathy ?

—Issues on the Stich Trial—

Hitoshi Yaku

Department of Cardiovascular Surgery

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

虚血性心筋症に対して、心移植に替わる手術として左室縮小形成術（SVR）が提唱され、その優れた効果が多く臨床研究で示されてきた。しかしながら今までの臨床研究はすべて後ろ向き試験であり、登録患者の観察研究であった。最近、SVRが生命予後を改善するかという命題に対して、STICH trialという前向き無作為試験がなされ、世界中の心臓外科医、循環器内科医の注目を集めてきた。その結果は2009年の*New England Journal of Medicine*に報告されたが、多くの者の予想を裏切り、その効果は否定された。この結果に対して世界中でさまざまな論議が起り、その試験の見直しが叫ばれている。ここではその論文を紹介し、その問題点を解説する。

キーワード：左室縮小形成術, 心筋梗塞, 心不全, 虚血性心疾患。

Abstract

Surgical ventricular restoration (SVR) has been performed for patients with ischemic cardiomyopathy as an alternative to cardiac transplantation. Excellent surgical results have been reported in many clinical studies, which, however, were retrospective observational studies. A prospective and randomized study, called STICH trial, was conducted to elucidate the effects of SVR combined with CABG on survival of patients with ischemic cardiomyopathy, and has attracted attention of many cardiac surgeons and cardiologists. The results unexpectedly showed that there was no 5-year survival benefit of SVR combined with CABG over CABG only. The results made big arguments on the reliability of the STICH trial in terms of the patient's selection, the method of left ventricular volume measurements, the preoperative assessment of myocardial viability, the qualification of surgeons participated in, and so on. I would like to interpret the results of the STICH trial, and make comments on the issues argued.

Key Words: Surgical ventricular restoration, Myocardial infarction, Ischemic cardiomyopathy, Ischemic heart disease.

低心機能に陥った心臓は症状としては息切れ、呼吸困難、全身倦怠といった左心不全症状をきたす。その原因の主なものは拡張型心筋症と虚血性心筋症である。これらに対する最終的あるいは標準的外科治療として心移植がある。しかしながら心移植は Donor からの心臓提供を前提にしており、日本ではもちろんのこと、世界中でも Donor の不足の問題は深刻化している¹⁾。また高齢者、心臓以外の他臓器の疾患を持つ患者はもともと心移植の待機患者にすらない現実がある。従ってどうしても非移植手術としての外科治療のオプションの確立が望まれるところである。その最有力候補が左室縮小形成術 (Surgical Ventricular Restoration; SVR) である。

拡張型心筋症は心筋自体に問題があり、収縮力が低下し、心拡大を起こし、心室壁も菲薄化する疾患である。拡大した心臓の一部を部分切除した上で縫い合わせ、左室径を減少することによって Lapace の法則に基づいて壁張力を低下させ、心筋酸素需要を減らせるというコンセプトで、一時期 SVR の一術式として左室部分切除術が盛んに行れた時期がある。この手術がいわゆる Batista 手術である²⁾。確かに一時的には心機能も回復し、症状も良くなるが、しばらくすると左室は再拡大し、心不全症状も再発する。おそらくこれは、Batista 手術が機能が低下した心筋ながら viable な心筋を切除する手術であり、結果的には心筋細胞数を減らしてしまうことになることに問題があると思われる。そういう経験から Batista 手術は最近では一部の施設を除きあまりされなくなった。

一方、広範な心筋梗塞を起こし心機能が著しく低下したいわゆる虚血性心筋症に対しては、心筋梗塞に陥ったために収縮力が無くなり、冠動脈バイパス術 (CABG) による冠血行再建をしても機能が回復しない部分、いわゆる viability の無い心筋を確実に切除、あるいは除外 (exclusion) できれば、その手術を行うことによって失うものは何も無い。そういった意味からも虚血性心筋症に対する SVR はその効果が期待できる。

虚血性心筋症に対する SVR の理論的バック

グラウンドになった研究は White らが 1987 年に発表した論文であり³⁾、心筋梗塞後の生命予後を決定する因子として、心機能を表す左室駆出率 (LVEF) よりも収縮期末容積 (end-systolic volume; ESV) のほうが重要であることを臨床研究から見出し、また ESV が 100 ml を超えるものは心臓死の相対危険度が急速に増加することを示した (図 1)。その臨床研究の結果に基づいて、心筋梗塞により心機能が低下し、左室が拡大した心臓、いわゆる虚血性心筋症に陥った心臓に対して SVR が提唱されるようになった。

Dor らは⁴⁾、虚血性心筋症に対する SVR として、梗塞に陥った部分を切除するのではなく除外 (exclusion) するという新しい概念の手術法を開発した (図 2)。この概念によって心室中隔も exclusion できるようになり、また出来上がりの左室の形態も本来の回転楕円体の形状を復元できるようになった。また左室壁を二層に縫合することになるので、切開縫合線からの出血も回避できるようになった。この exclusion の概念に基づいた手術法が現在までにいくつか提唱され⁵⁻⁷⁾、その優れた効果が臨床成績として報告されてきた⁸⁻¹²⁾。RESTORE group による多施設研究¹⁰⁾によると 5 年生存率は 69% と良好である (図 3)。ちなみに図 4 に心移植の世界登録¹⁾の

相対危険度

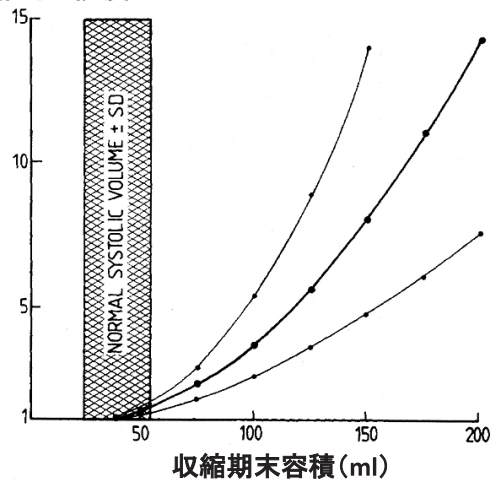


図1 心筋梗塞後心臓死の相対危険度と収縮期末左室容積との関係 (文献3より改編)。

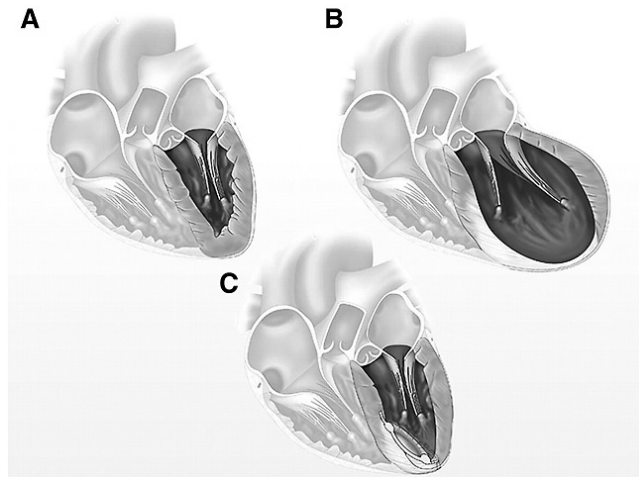


図2 左室縮小形成術（文献4より改編）。A：正常心。B：心筋梗塞に陥った左室。C：梗塞部位を除外（exclusion）するようにパッチをあてて左室縮小形成術。

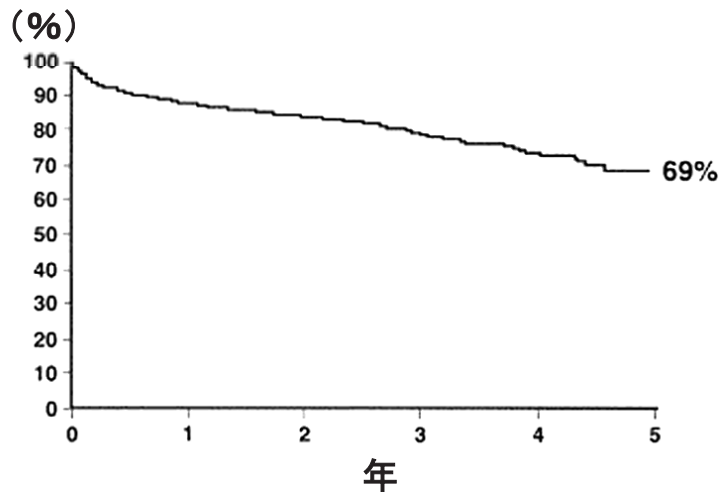


図3 左室縮小形成術の遠隔成績（文献10より改編）。5年生存率は69%と心移植の成績を凌駕している。

遠隔成績を示すが、患者背景は異なるもののSVRは心移植の成績を凌駕している。

しかしながら今までの臨床研究はすべて後ろ向き試験であり、登録患者の観察研究であった。最近、SVRが生命予後を改善するかという命題に対してSTICH trialという前向き無作為試験がなされ、世界中の心臓外科医と循環器内

科医の注目を集めてきた。その結果は2009年の*New England Journal of Medicine*¹³⁾に報告されたが、多くの者の予想を裏切り、その効果は否定された。この結果に対して世界中でさまざまな論議を呼び起こし、その試験の見直しが叫ばれている。ここではその論文を紹介し、その問題点を解説する。

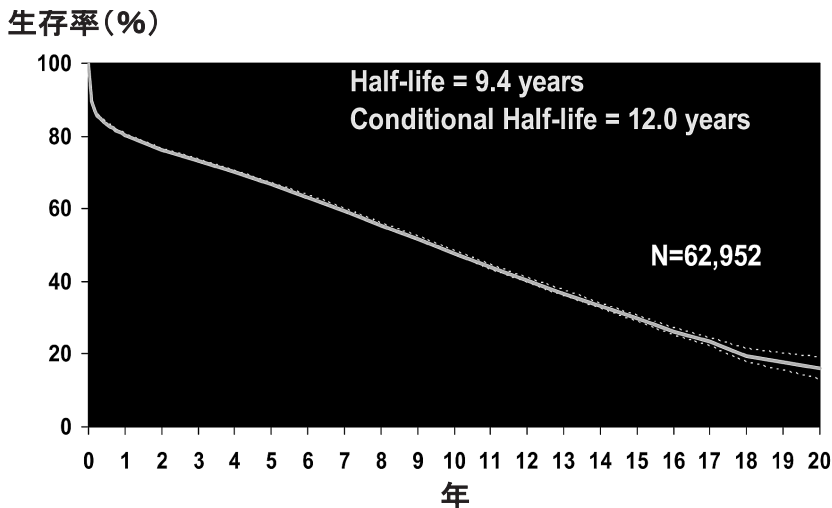


図4 心臓移植の遠隔成績 (文献1より改編).

STICH trialの概略

目的：虚血性心筋症の患者に対して冠動脈バイパス術(CABG)にSVRを付加することは、CABGのみの治療に比較して、死亡率あるいは心事故による入院を減らすことができるかを調べる。

方法：2002年から2006年の間に、LVEF 35%以下、CABG可能な冠動脈疾患を有し、かつSVRが可能な前壁中隔の機能低下を有する1000例の患者をCABGのみの治療(499例)とCABGとSVRにて治療(501例)に無作為に割り付けた。プライマリー・アウトカムは全死亡と心事故による入院の複合エンドポイントとした。フォローアップ期間の中央値は48ヶ月であった。

結果：SVRによって収縮期末容積は19%減少した。それに対してCABG群では6%の減少にとどまった。心症状と運動耐用能はどちらの群でも改善を認めた。しかしながらプライマリー・アウトカムはCABG群で289例(58%)、CABG+SVR群で292例(59%)とその頻度は両群で差が無かった(HR: 0.99, 95% confidence interval 0.84-1.17; p=0.90) (図5)。

結論：CABGにSVRを加えることはCABG

のみと比較して有意に心室容積を減少させた。しかしながら、その解剖学的変化は症状や運動耐用能の改善にはつながらなかったし、また死亡率や心事故のための入院の減少にもつながらなかった。

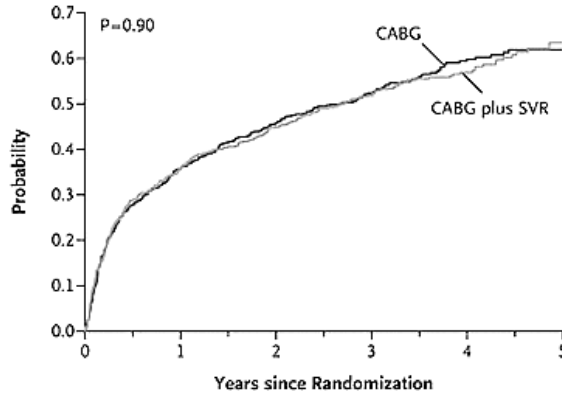
以上が論文の概略であるが、問題になっている点を私見を交えながら列挙していく。

左室容積の測定

SVRに関する研究であるので左室容積の測定は必須である。またLVEFの算出は左室容積から行う。現在、左室容積測定のmodalityとしては左室造影、心エコー、心プールシンチグラム、シネMRI等があるが、一番正確とされているのはシネMRIである。従って計算されるLVEFの値もシネMRIから算出するのが望ましい。当研究のinclusion criteriaとしてLVEF<35%ということであるが、STICH trialのプロトコル上は心エコーでの算出でも認めるということであり、それは問題ないところである。

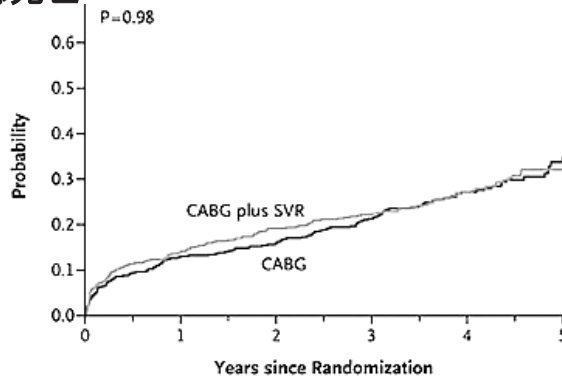
大きな問題は、術前と術後4ヶ月の左室容積の値が計測されていたのは、CABG群で212例/490例、CABG+SVR群で161例/490例にとどまったということである。次項で述べているSVRによる容積減少率もこれらの一部の症例のみの

A 総死亡または心事故での入院



No. at Risk		0	1	2	3	4	5
CABG	499	319	270	220	99	23	
CABG plus SVR	501	319	275	216	111	23	

B 総死亡



No. at Risk		0	1	2	3	4	5
CABG	499	434	417	363	201	59	
CABG plus SVR	501	429	404	352	193	53	

図5 STICH trialの結果(文献13より改編)。A:総死亡または心事故による入院。CABG群とCABG+SVR群で5年間で差がなかった。B:総死亡。CABG群とCABG+SVR群で5年間で差がなかった。

数値であり、前向き試験としてはかなり問題のあるデータとなっている。

Volume Reductionの程度

表1はSVRの主要なシリーズの成績である。STICH trial以外はいずれもその有効性を結論付けている。この中で特筆すべきことは、SVRによる心室容積の減少率である。有効と結論し

ている論文での容積減少率の平均は40%で、30~58%の範囲に及んでおり、少なくとも30%はvolume reductionしている。一方STICH trialでの容積減少率は19%にとどまっており、これではSVRの効果は当然期待できない。

術前の左室収縮期末容積

STICH trialのinclusion criteriaのなかに左室

収縮期末容積 (LVESVI) が 60 ml/m^2 以上というのがあり, CABG 群での術前 LVESVI が $65 \sim 102 \text{ ml/m}^2$, median が 82 ml/m^2 である. また CABG + SVR 群では $66 \sim 105 \text{ ml/m}^2$, median が 83 ml/m^2 である. これらの数値は criteria を満たしているのであるが, 諸家の報告, またわれわれも SVR の適応を $\text{LVESVI} > 80 \text{ ml/m}^2$ としており, 平均値をとると 100 ml/m^2 を超えるのが通常である (表 1). この研究で SVR の対象になった症例の LVESVI はかなり小さいといえる. 従って SVR による exclusion の範囲もかなり制限されることになり, よって前項で述べた如く左室容積減少率が少なくなったのであろう. これでは SVR の効果が得られないのは当然である.

心筋バイアビリティーの評価

SVR を行う上での条件として, 本文中には

“Patients who were found to have dominant anterior akinesia or dyskinesia of the left ventricle were considered to have disease that was amenable to surgical ventricular reconstruction.” としているが非常にあいまいな表現となっている. というのは左室の壁運動が “akinesia” であっても viability が無いいわゆる scar になっている場合と, viability があっても冬眠しているいわゆる hibernation の場合があるからである. hibernation の場合はその部分に CABG を行い冠血行再建をすると機能は蘇る. 従って SVR を行う際には viability の無い部分を確実に同定し, その部分のみを十分に exclusion する手技でないとその効果は期待できない. また逆に viable である hibernation の部分を exclusion してしまうと機能を損ねることにもなる. そういう意味で SVR を行う上では, 左室壁運動評価だけでは不十分で, 術前の

表 1 左室縮小形成術の主要な研究報告 (文献 14 より改編). 報告されている左室容積減少率は 30~58% で, STICH trial の 19% はこれらよりかなり低い. また STICH trial の術前左室収縮期末容積は中央値 83 ml/m^2 と他の報告に比し低い値である.

Authors (year)	No. of Pat	ESVI (ml/m^2) Preop	ESVI (ml/m^2) Postop	Reduction (%)
Di Donato et al (2009)				
Type 1	56	83	35	48 (58)
Type 2	55	87	39	48 (55)
Type 3	67	96	57	39 (41)
Suma et al (2009)	76	123	74	49 (40)
Dor et al (2008)	104	93	51	42 (45)
Menicanti et al (2007)	301	173*	100*	73* (42)
O'Neill et al (2006)	135	120	77	43 (36)
Adams et al (2006)	8	92	59	33 (36)
Schreuder et al (2005)	9	92	45	47 (51)
Tulner et al (2006)	21	186*	101*	85* (46)
Yamaguchi et al (2005)	20	137	65	72 (53)
Mickleborough et al (2004)	41	97	65	32 (33)
Athanasuleas et al (2004) (RESTORE group)	671	80.4	56.6	34 (30)
Jones et al (2009) (STICH group)	161	83	67	16 (19)

* End-systolic volume (ml), not indexed

viability 評価は必須である。

STICH trial のプロトコル上は心筋 viability 評価としては、核医学的な画像診断あるいはドプタミン負荷心エコーのいずれか、あるいは両方を強く推奨するとなっているが必須とはなっていない。そして結果的に、この研究に enroll された患者のうちの何人が術前に viability 評価を受けて SVR を行ったかは明確にされていない。そのため術前 viability 評価が行われて SVR がされているのか、実際にはどのような評価に基づいて、どの範囲を SVR されたのか疑問が残る。

Surgeon の qualification

この研究は手術手技が絡んだ臨床研究であるので、当然手術の質が問題になり、そのためには surgeon のある程度の qualification が必要である。特に SVR は特殊な手術であるのでその効果を期待するには、surgeon の SVR についての経験が重要であることは議論の余地がない。この点に関して本文中には“Certification of individual surgeons for performing surgical ventricular reconstruction required evidence of a consistent postoperative decrease in left ventricular volume in five consecutive patients who survived the operation.”とある。非常にあいまいな qualification である。従って手術が SVR の経験を豊富な surgeon によってなされたかどうかはなほは疑わしい。さらに実際にはこの研究では 490 例の SVR がなされたわけであるが、それらは世界中 26 カ国、96 の施設で行われた。平均しても 1 施設 5 例にしかならず、それより多い症例を行った施設もあるはずであるから、ほとんど症例がなかった施設もあるはずで

ある。その施設にとってこの研究での症例がすべてであったとしたら、技術的に正しく SVR がされたかどうかはなほは疑わしい。

以上のような論点から、この論文での SVR が現在世界中で行われている SVR とは根本的に違うものである可能性があるし、また対象となった患者も世界中で行われてきた SVR の対象者とは違うようである。また大きな問題はフォローアップのデータが揃っていないにもかかわらず、現実には採取し得たデータだけを用いて重要な結論を導いていることかと思う。*Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* の Expert Commentary では、この STICH trial を“the wrong operation, using the wrong volume measurement monitors, was done on the wrong patients and resulted in the wrong conclusions”と酷評していた¹⁴⁾。そもそも心不全を来たしている最重症患者群を randomize することに実際上、あるいは倫理的に無理があるのかもしれない。

New England Journal of Medicine は当然 peer review もしっかりしているはずであるし、もちろん統計学者もその review には関与しているはずであるが、この論文に関しては心臓外科医、特に SVR のエキスパートが査読をしたのかどうか疑われる。*New England Journal of Medicine* は臨床の journal としては最も読者に影響力が高い雑誌の一つであるだけに、その結果が治療あるいは手術の適応を誤った方向に導くことも考えられ、この論文の与える影響を危惧するしだいである。

文 献

- 1) Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie J, Dobbels F, Kirk R, Kucheryavaya AY, Rahmel AO, Hertz MI. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report—2009. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1007-1022.
- 2) Batista RJ, Santos JL, Takeshita N, Bocchino L, Lima PN, Cunha MA. Partial left ventriculotomy to improve left ventricular function in end-stage heart failure. *J Card Surg* 1996; 11: 96-97.
- 3) White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RL, Wild CJ. Left ventricular end-systolic

- volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
- 4) Dor V, Saav M, Coste P, et al. Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37: 11-19.
 - 5) Isomura T, Horii T, Suma H, et al. Septal anterior ventricular operation (pacoexy) for ischemic cardiomyopathy: treat form not disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29S: S245-S250.
 - 6) Matsui Y, Fukuda Y, Naito Y, et al. Integrated overlapping ventriculoplasty combined with papillary muscle plication for severely dilated heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1221-1223.
 - 7) Yaku H, Doi K, Okawa K, et al. Endocardial linear infarct exclusion technique for lateral wall: a new technique for ventricular restoration (Abst). *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2008; 7 (suppl 3): S254.
 - 8) Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, Montiglio F. The post-myocardial infarction scarred ventricle and congestive heart failure: the preeminence of magnetic resonance imaging for preoperative, intraoperative, and postoperative assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1405-1412.
 - 9) Suma H, Tanabe H, Uejima T, Isomura T, Horii T. Surgical Ventricular restoration combined with mitral valve procedure for end stage ischemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009
 - 10) Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di Donato M, et al., for the RESTORE group. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1439-1445.
 - 11) Menicanti L, Castelvechio S, Ranucci M, Frigiola A, Santambrogio C, de Vincentiis C, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 433-441.
 - 12) Ogawa M, Doi K, Yamada Y, Fukumoto A, Okawa K, Kan'bara T, Koushi K, Yaku H. Surgical ventricular restoration based on evaluation of myocardial viability with delayed-enhanced magnetic resonance imaging. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 149-157.
 - 13) Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau J-L, Lee KL, for the STICH Hypothesis 2 Investigators. *N Engl J Med* 2009; 360: 1705-1717.
 - 14) Buckberg GD, Athanasuleas CL. The STICH trial: misguided conclusions (Expert Commentary). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1060-1064.

著者プロフィール



夜久 均 Hitoshi Yaku

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 心臓血管外科学 教授

- 略 歴：1982年3月 京都府立医科大学医学部 卒業
 1982年5月 京都府立医科大学附属病院研修医（第二外科）
 1984年5月 国立循環器病センターレジデント（心臓血管外科）
 1988年4月 国立循環器病センター研究所循環動態機能部
 （本学大学院生として国内留学）
 1990年6月 米国ヴァーモント大学循環器病学
 （Postgraduate Research Fellow）
 1993年1月 豪州セント・ヴィンセント病院心臓胸部外科
 1994年1月 豪州セント・ジョージ病院心臓胸部外科
 1996年1月 豪州ロイヤル・アレキサンドラ子供病院心臓外科
 （豪州では Clinical Fellow）
 1997年1月 京都府立医科大学助手（第二外科）
 1999年4月 同 講師（心臓血管外科）
 2002年4月 同 助教授（心臓血管・呼吸器外科）
 2004年4月 同 教授（心臓血管・呼吸器外科）

専門分野：心臓血管外科学

最近興味あること：若手心臓血管外科医のトレーニングプログラムとして“Challengers' Live Demonstration”を主催している。これは全国から33歳以下の心臓血管外科医を対象に、ブタの心臓を使ってCABGを行ってもらい、コンテスト形式で優勝者を決めるもので、大阪・東京での予選会、そして優勝者を決める本選も熱気ムンムンで、若手心臓外科血管医から逆に元気をもらう会でもある。

- 主な業績：1. 夜久 均, 土井 潔. 冠血行再建術. II 冠動脈外科. 川副浩平編. 手術を究める. 東京：メジカルビュー社, 2009; 108-125.
 2. 夜久 均, 土井 潔. 私の「左室形成術」. 虚血性心筋症の手術. II 冠動脈外科. 川副浩平編. 手術を究める. 東京：メジカルビュー社, 2009; 167-171.
 3. 夜久 均, 土井 潔. 私の「手術手技」. 虚血性僧帽弁閉鎖不全の手術. II 冠動脈外科. 川副浩平編. 手術を究める. 東京：メジカルビュー社, 2009; 184-189.
 4. 小川 貢, 土井 潔, 夜久 均. 心筋バイアビリティー評価. 狭心症に対する冠動脈バイパス術. 四津良平, 松居喜郎編. 心臓血管外科テクニク. 大阪：メディカ出版, 2009; 47-59.