

経皮的冠動脈形成術後にみられる中等度再狭窄の予後

Clinical Prognosis of Moderate Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

福澤 茂
小沢 俊
片桐 誠
渡辺 弘之

Shigeru FUKUZAWA
Shun OZAWA
Makoto KATAGIRI
Hiroyuki WATANABE

Abstract

Follow-up angiography after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) often demonstrates "moderate" angiographic restenosis, but the need for subsequent revascularization is difficult to determine. We examined the clinical outcome of patients with moderate angiographic restenosis after PTCA. Follow-up angiography performed in 96 patients within 4 months showed light restenosis (LR: stenosis < 40%) in 52 patients, moderate restenosis (MR: 40-70%) in 21, and severe restenosis (SR: > 70%) in 23. One of 21 patients with MR underwent repeat PTCA after a positive exercise test. The remaining 20 patients with MR were compared with 52 with LR (follow-up; 12-18 months). Five patients with MR underwent repeat PTCA for recurrence of angina in the follow-up period. Log rank analysis of the Kaplan-Meier estimates for event-free survival (death, myocardial infarction CABG, re-PTCA) showed the outcome was significantly worse for MR patients. However, 14 MR patients who had no cardiac event demonstrated regression of stenosis at 1-year follow-up angiography (58.2% to 45.4%).

Moderate restenosis at angiographic follow-up was observed in 30% of all PTCA patients. Moderate restenosis patients have a worse prognosis than light restenosis patients. Adequate follow-up management is mandatory for moderate restenosis patients.

Key Words

restenosis, angioplasty (transluminal), prognosis

はじめに

経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) 後の再狭窄は、現状では 30-50% の症例に起こり、薬物療法や拡張方法の工夫などによっても、これを有効に減ずることはできていない¹⁻⁴⁾。また多くの再狭窄は 3-4 ヶ月に生じる中膜由来の平滑筋の増殖によるとされている⁵⁻⁶⁾。再狭窄による心筋虚血の再発は、不安定狭心症として発現する。一方、術後 3-4 ヶ月の再造影において、実測狭窄度が 40-70% 程度の中等度の再狭窄である場合には、心筋虚血の生ずることが少ないと思われる。したがって、このような中等度の再狭窄では虚血所見の発現が認められ

なければ、臨床上経過観察することが多い。しかし同症例群の中には経過中にさらに狭窄が進行するものが散見され、後期に心筋虚血を再発することがある。

今回われわれは、中等度再狭窄症例群の臨床像と心事故予後の調査を行い、中等度再狭窄の意義を明らかにすることを目的とし、本研究を行った。

対象と方法

1991 年 10 月-1993 年 6 月に、1 枝病変で初回 PTCA に成功した 96 例を対象とした。成功の基準は、PTCA 直後の狭窄度が実測 40% 未満とした。上記 96 例に対し 3-4 ヶ月後に再造影を行い PTCA 部位の狭窄度を測定し、1) 軽度再狭窄群 (light restenosis: LR): 狭窄度

40% 未満, 2) 中等度再狭窄群 (moderate restenosis: MR): 狭窄度 40% 以上 70% 未満, 3) 高度再狭窄群 (severe restenosis: SR): 狭窄度 70% 以上の 3 段階に分類した。死亡, 心筋梗塞, 不安定狭心症, 再血行再建術 (冠動脈バイパス術, 再 PTCA) を心事故発生として, 1 年以上の予後を追跡し, 3 群間で心事故未発生率を比較した。術後 1 年または心事故発生時に再造影を施行し, PTCA 部位の狭窄度を測定した。

また同時期に冠動脈造影を施行し, 1 枝のみに 40–70% の冠動脈狭窄が認められて内科的保存療法を施行した 20 例を対照群として, MR 群と臨床的諸因子について比較検討した。

冠動脈径の測定には, Goodman 製の CAMAC-300 を用い, automated edge detecting 法で算出した。測定には冠動脈造影 35 mm フィルムで PTCA 前後の標的病変の狭窄度が最も強く, かつ分離が最もよい同一方向画像を用いた。

PTCA は経大腿動脈により行い, 原則として, 術前より硝酸薬, Ca 拮抗薬, 抗血小板薬 (aspirin 243 mg) を経口投与し, 術直前に heparin 1×10^4 単位の投与を行った。

群間の各指標の統計学的処理は, Student's *t*-検定, χ^2 検定, Kaplan-Meier 検定により行い, $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 各群の臨床諸因子の比較

対象 96 例は LR 群 52 例, MR 群 21 例, SR 群 23 例に分類され, 中等度再狭窄は全体の 21.9% に認められた。Table 1 に示すごとく, 各群における性差, 年齢, および危険因子 (高脂血症, 高血圧, 糖尿病, 喫煙) の割合に有意差は認められなかった。

Table 2 に各群における PTCA 標的病変の特徴を示す。術前の狭窄度は, LR 群 $82.3 \pm 9.2\%$, MR 群 $88.9 \pm 8.8\%$, SR 群 $89.2 \pm 10.3\%$ で, 各群に有意差は認められなかった。狭窄形態については, 病変長, び漫性, 偏心性などには各群における割合に有意差はなかった。

PTCA 術後の狭窄度 (LR 群 $18.6 \pm 15.1\%$, MR 群 $20.5 \pm 12.1\%$, SR 群 $22.0 \pm 11.8\%$), バルーンの拡張時間, 拡張圧, さらに拡張後の血管解離などの形態には各群差はなかった (Table 3)。

Table 1 Patient characteristics

	LR group	MR group	SR group
No. of patients ($n=96$)	52 (54.2%)	21 (21.9%)	23 (23.9%)
Age (yrs)	59.2 ± 10.2	61.8 ± 8.8	62.9 ± 11.2
Male gender	44 (84.6%)	18 (85.7%)	19 (82.6%)
Hyperlipidemia	26 (50.0%)	9 (42.8%)	12 (52.1%)
Hypertension	25 (48.1%)	12 (57.2%)	13 (56.5%)
Diabetes	19 (36.6%)	6 (28.6%)	7 (30.4%)
Current smoking	39 (75.0%)	17 (81.0%)	15 (65.2%)

Variable values are expressed as mean \pm standard deviation (SD).
LR=light restenosis; MR=moderate restenosis; SR=severe restenosis

Table 2 Lesion characteristics

	LR group	MR group	SR group
No. of patients ($n=96$)	52	21	23
% stenosis preangioplasty	82.3 ± 9.2	88.9 ± 8.8	89.2 ± 10.3
Vessel dilated			
RCA	14	8	5
LAD	28	10	16
LCX	10	3	2
Lesion length (mm)	8.2 ± 4.2	9.8 ± 8.1	9.9 ± 6.9
Tandem lesion	7	3	4
Diffuse disease	6	4	4
Eccentric lesion	26	9	9

Variable values are expressed as mean \pm SD.
RCA=right coronary artery; LAD=left anterior descending artery;
LCX=left circumflex artery. Other abbreviations as in Table 1.

Table 3 Outcome after angioplasty

	LR group	MR group	SR group
% stenosis postangioplasty	18.6 ± 15.1	20.5 ± 12.1	22.0 ± 11.8
Inflation time (sec)	70.5 ± 48.0	80.6 ± 36.0	90.0 ± 60.5
Inflation pressure (psi)	110.0 ± 25.0	105.1 ± 22.0	120.5 ± 32.0
Complications			
Acute occlusion	1	1	0
Myocardial infarction	1	1	0

Variable values are expressed as mean \pm SD.
Abbreviations as in Table 1.

2. 予後調査

PTCA 後 3–4 ヶ月の再造影時の平均冠狭窄度は, LR 群 $24.8 \pm 12.4\%$, MR 群 $54.6 \pm 9.8\%$, SR 群 $90.5 \pm 7.9\%$ であった。各群の症例のその後の治療の選択と予後調査を行った。初回 PTCA の時点と予後追跡開始時点とし, 観察終了時点は死亡, 急性心筋梗塞, 冠動脈バイパス術および再 PTCA とした。SR 群においては, 全

Table 4 Follow-up data

	LR group	MR group	SR group
No. of patients (n=96)	52	21	23
Death	0	0	1
Myocardial infarction	0	0	1
Bypass surgery	0	0	3
Repeat angioplasty	0	7	20
% diameter stenosis 3-4 months after angioplasty	24.8±12.4	54.6±9.8	90.5±7.9

Variable values are expressed as mean±SD.
Abbreviations as in Table 1.

例有意な心筋虚血所見があり、**Table 4** に示すごとく、20 例に再 PTCA，3 例に冠動脈バイパス術が施行された。再 PTCA のさいに 1 例に非貫壁性梗塞が併発した。また再 PTCA 後 64 日に突然死した症例を経験した。MR 群では、1 例のみ運動負荷で心筋虚血を呈したため、その時点で再 PTCA が施行されたが、他 20 例は虚血所見を呈さず経過観察された。しかし 7 例が観察期間中 5-11 ヶ月の間に狭心症状の再燃および狭窄の進展を認め、再 PTCA が施行された。LR 群には心事故は生じなかった。

Kaplan-Meier 法による event-free 生存曲線では、**Fig. 1** に示すごとく、LR 群で有意に高値であり、SR 群で低値であった。

3. MR 群と対照群の比較

中等度冠狭窄の 1 枝病変である対照群と中等度再狭窄による 1 枝病変の MR 群において、心事故未発生率を比較してみると、**Fig. 2** に示すように、対照群 95.0%、MR 群 68.4% と有意に MR 群で低値であった。

さらに MR 群を心事故を有した群 (MR-event) と有さない群 (MR-free) に分けて対照群と臨床背景を比較すると、危険因子において MR-free 群は他群に比し、糖尿病罹患率が少なく、また MR-event 群は高脂血症の割合が多い傾向にあった (**Table 5**)。

再造影時点の冠狭窄度 (対照群は初回造影時) と観察終了時での冠狭窄度をそれぞれに比較検討すると、対照群では 55.1 から 60.0% へとわずかに進展を呈しているが、MR-free 群では 58.2 から 45.4% へと改善を認めた。一方、MR-event 群では 50.0 から 84.4% へと明らかな進展を示した (**Fig. 3**)。

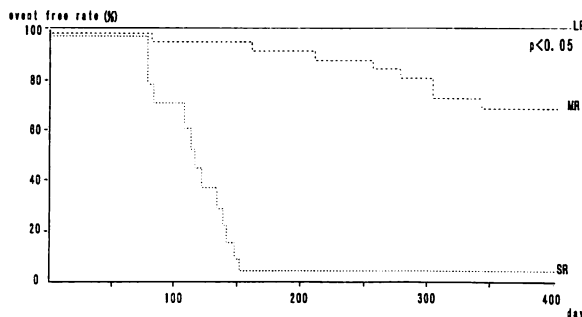


Fig. 1 Event-free survival curves : Light restenosis vs moderate and severe restenosis patients

Kaplan-Meier estimates of event-free survival (death, acute myocardial infarction, revascularization) showed significant differences between light restenosis and moderate or severe restenosis.
Abbreviations as in Table 1.

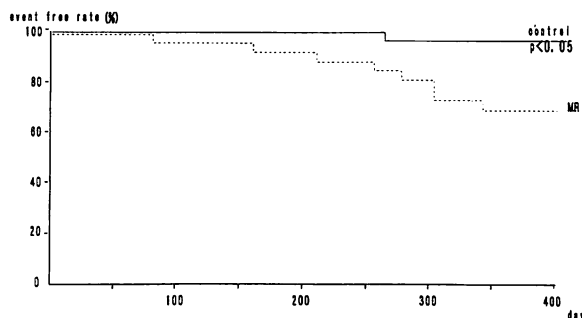


Fig. 2 Event-free survival curves : Controls vs moderate restenosis

Kaplan-Meier estimates of event-free survival showed a significant difference between normal controls and moderate restenosis.
Abbreviation as in Table 1.

Table 5 Comparison of moderate restenosis patients with controls

	Control	MR-free	MR-event
No. of patients (n=41)	20	14	7
Age (yrs)	60.9±7.8	60.2±8.9	66.8±7.8
Male gender	16 (80.0%)	12 (85.6%)	6 (85.7%)
Hyperlipidemia	5 (25.0%)	3 (21.4%)	6 (85.6%)
Hypertension	12 (60.0%)	8 (57.1%)	4 (57.1%)
Diabetes	12 (60.0%)	1 (7.1%)	6 (85.6%)
Current smoking	11 (55.0%)	11 (78.6%)	6 (85.6%)

Variable values are expressed as mean±SD.

MR-free = moderate restenosis without cardiac events; MR-event = moderate restenosis with cardiac events

考 察

経皮的冠動脈形成術 (PTCA) の手技は近年 coronary intervention としてほぼ確立されており、成功率も高く、合併症も減少している。今や虚血性心疾患に対する有

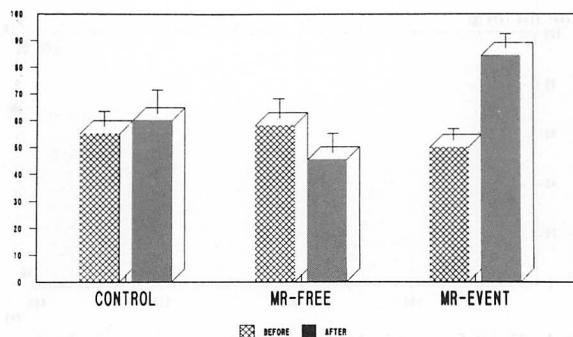


Fig. 3 Changes in % stenosis diameter before and after 1 year

Moderate restenosis (MR) patients without cardiac event demonstrated regression of % stenosis at 1-year follow-up angiography. Moderate restenosis patients with a cardiac event showed significant progression of % stenosis on angiography after the event.

効な治療法として、なくてはならないものと認められている。しかし、その後起きる再狭窄は依然大きな問題として残っている。

今回、本研究において再狭窄の中でも虚血症状に至らない40-70%の再狭窄に注目し、その経過予後を観察した。臨床で、中等度再狭窄は比較的狭心症状がなく、そのまま経過観察することが多い。しかし経過中に狭窄が進展する症例が、本研究では中等度再狭窄21例中7例(30.0%)に認められた。これらの5-11ヵ月後の後期再狭窄例と、中等度再狭窄のうち狭窄が進展しない症例群の間には、その再狭窄の形成過程に相違があるものと考えられる。

PTCAの再狭窄は、Nobuyoshiら³⁾によるとPTCA施行後3ヵ月以内に高頻度に見られ、その後1年以内に新たな再狭窄の出現はまれであるとされている。再狭窄の要因については、PTCAにより不可逆的に生ずる血管損傷に対する平滑筋細胞の増殖であるという報告が行われている⁵⁻⁶⁾。

平滑筋細胞を中心とした内膜増殖の進展過程は、Nobuyoshiら⁷⁾の組織学的検索によると、PTCA後早期(3-6ヵ月後まで)の病変と、それ以降の病変では質的な差異を認める。すなわち、早期の病変では増殖する細胞は主としてsynthetic typeの平滑筋細胞の形態をとり、プロテオグリカンを中心とする間質成分が豊富である。これに対して、後期の病変はcontractile typeの平滑筋細胞が主体であり、間質成分もコラーゲンを主体として量的にも減少傾向を示す。さらにUedaら⁸⁾は、抗アクチン抗体による免疫細胞化学的検索から、

PTCA後早期の線維細胞組織の平滑筋細胞は、HHF 35陽性、CGA 7陰性であるが⁸⁾、PTCA後5ヵ月以上例の同平滑筋細胞はHHF 35陽性、CGA 7陽性であることから、PTCA後の平滑筋細胞を中心とした内膜増殖過程では、平滑筋細胞のimmunophenotypeに変化がもたらされることを指摘している。このような組織学的報告から考えると、本研究における中等度再狭窄の後期進展例では、増殖過程が終了せず半年以上にわたり続いたものと考察できる。

本研究において、再狭窄の決定の時期はPTCA 3-4ヵ月後の再造影時である。この時点では、完全に再狭窄の進展の過程が終了しているとはいえない。したがって、中等度再狭窄に分類された症例の中には、高度再狭窄に分類されるべきものも含まれた可能性がある。しかし観察期間をみてみると、再PTCAを施行した7例のうち6ヵ月以内に狭心症を発症したのは2例のみで、他の6例はすべて初回PTCA後8ヵ月以上の無症状の時期があり、これらは後期進行例と考えても遜色ないと考えられる。一方、臨床的に高度再狭窄を早期に発見し、さらに高度の狭窄になる前に処置するためには、PTCA後3-4ヵ月に再造影することが必要とも考えられる。

中等度再狭窄で心事故のなかった症例群の1年後の冠動脈造影所見をみると、狭窄度が58.2から45.4%へ有意な改善を示している。軽度再狭窄症例での1年後の造影でも、狭窄度の改善を認めている。Nobuyoshiら⁷⁾は、2年以上経過した病変では組織学的に内膜増殖がPTCA後の特徴的な所見として同定し難いとしている。これは細胞成分が消失するに伴ってコラーゲンなどの線維成分が中心となり、通常の動脈硬化と識別不能になると考えられている。この変化は3ヵ月以降の病変の退縮を示唆するものと思われる。本研究において動脈硬化病変のみである対照群に病変の退縮が認められなかった事実も、この考察を支持すると考えられる。最近、directional coronary atherectomy (DCA)が臨床応用できるようになり、DCAにより冠動脈病変部の組織切除ができるようになった⁹⁾。今後、DCAにより再狭窄部位の切除標本を検討することによって、中等度再狭窄のような症例の組織学的検討も可能となり、その平滑筋細胞の増殖過程の違いも明らかにされていく可能性がある。また平滑筋細胞の培養や分子生物学的な検討も行われるようになり、さらに再狭窄過

程の詳細な機序が解明される期待がもたれる^{10,11)}。

1 枝病変における初回 PTCA に中等度再狭窄が 21.9% に認められた。性、年齢、危険因子などの臨床背景や PTCA 手技、病変の形態などでは、中等度再狭窄症例と他の症例とは差がなかった。予後は良好で 1 年後の狭窄度も有意な改善を示したが、3 割の症例では観察期間中に狭窄の進展を認め、再 PTCA を余儀なくさ

れた。現状における臨床の場合では、これらの症例を経過観察するにあたって、心事故を予期することはむずかしく、その機序も明らかではない。しかし通常の動脈硬化の進展と様相は異なり別の機序が推察され、十分な症状観察や危険因子の除去をすることが心事故を防ぐうえで必要と思われた。

要 約

PTCA 後の再造影において、実測 40-70% の再狭窄は、虚血が認められなければ経過観察することが多い。しかし、このような症例において、経過中に狭窄が進展するものが認められる。今回われわれは、この中等度再狭窄の予後を検討した。

初回 PTCA 連続 96 例に対し、3-4 ヶ月後に再造影を施行して狭窄度を計測し、1) 軽度再狭窄群 (LR 群): 狭窄度 40% 以下 52 例, 2) 中等度再狭窄群 (MR 群): 狭窄度 40-70% 21 例, 3) 高度再狭窄群 (SR 群): 狭窄度 70% 以上 23 例に分類し、死亡、心筋梗塞、バイパス手術、再 PTCA を心事故とし、1 年間の心事故未発生率を求めた。また LR 群, MR 群は、1 年後または心事故時に再造影を行い狭窄度を求めた。その結果、以下の成績を得た。

1. MR は 21 例 (21.9%) に認められた。各群間の臨床背景、狭窄形態などに差を認めなかった。
 2. 各群の心事故未発生率は LR 群で有意に高く、MR 群で 6 例に狭心症状の再発を認め、再 PTCA を施行した。その時期は 5-11 ヶ月と分散していた。
 3. MR 群で心事故のないものは、1 年後に狭窄度は 58.2 から 45.4% へ軽度改善を示した。
- 以上より、中等度再狭窄を呈する症例の中に狭窄進展が認められるが、予測は困難で MR 群に対し綿密な症状観察、運動負荷を要すると考えられた。心事故を免れたものは予後良好で狭窄の退縮を確認した。

J Cardiol 1995; 25: 63-68

文 献

- 1) Detre K, Holibkov R, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, Myler R, Faxon D, Holmes D, Bourassa M, Block P, Gosselin A, Bentivoglio L, Leatherman L, Dorros G, King S, Galachia J, Al-Bassam M, Leon M, Robertson T, Pussamani E, Co-investigators of National Heart, Lung, and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry: Percutaneous coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. *N Engl J Med* 1988; **318**: 265-270
- 2) Gruentzig AR, King S, Schlumpf M, Siegenthaler W: Long-term follow up after percutaneous coronary angioplasty: The early Zurich experience. *N Engl J Med* 1987; **316**: 1127-1132
- 3) Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno H, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H: Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Serial angiographic follow up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 616-623
- 4) McBride W, Lange RA, Hillis LD: Restenosis after successful coronary angioplasty: Pathophysiology and prevention. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1734-1737
- 5) Austin GE, Ratliff NB, Hollman J, Tabei FS, Phillips DF: Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6**: 369-375
- 6) Liu MW, Roubin GS, King SB: Restenosis after coronary angioplasty: Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989; **79**: 1374-1387
- 7) Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, Yokoi H, Kim K: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 433-439
- 8) Ueda M, Becker AE, Tsukada T, Numano F, Fujimoto T: Fibrocellular tissue response after percutaneous transluminal coronary angioplasty: An immunocytochemical analysis of the cellular composition. *Circulation* 1991; **83**: 1327-1332
- 9) Hinohara T, Selmon MR, Robertson GC, Braden L, Simpson JS: Directional atherectomy: New approaches for treatment of

- obstructive coronary and peripheral vascular disease. *Circulation* 1990; **81** (Suppl IV) : IV-79–IV-91
- 10) Bauriedel G, Windstetter U, DeMaio SJ Jr, Kandolf R, Höfling B : Migratory activity of human smooth muscle cells cultivated from coronary and peripheral primary and restenotic lesions removed by percutaneous atherectomy. *Circulation* 1992; **85** : 554–564
- 11) Leclerc G, Isner JM, Kearney M, Simons M, Safian RD, Baim DS, Weir L : Evidence implicating nonmuscle myosin in restenosis : Use of in situ hybridization to analyze human vascular lesions obtained by directional atherectomy. *Circulation* 1992; **85** : 543–553