

再経皮的冠動脈形成術後の再狭窄に及ぼす因子の検討

Identification of Predictive Factors Associated With Recurrent Restenosis After Second Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

岸 宏一
日浅 芳一
田中 英治
木下 学
谷本 雅人
和田 達也
相原 令

Koichi KISHI, MD
Yoshikazu HIASA, MD, FJCC
Hideji TANAKA, MD
Manabu KINOSHITA, MD
Masato TANIMOTO, MD
Tatsuya WADA, MD
Tsukasa AIHARA, MD

Abstract

The predictive factors of a second restenosis after repeated percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) were investigated by review of the records of 100 consecutive patients who underwent second angioplasty for restenosis of the same site. PTCA was successful in 97 (97%) of these patients, but 38 patients (39%) developed a second restenosis (recurrent restenosis group) and 59 did not (no recurrent restenosis group). The clinical, angiographic and procedural factors at the second PTCA of the two groups of patients were compared.

The major risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia) and type and morphology of the lesion (eccentricity, calcification, length, bend) at repeat PTCA did not differ significantly between the recurrent restenosis and no recurrent restenosis groups. The mean intervals from the initial to the second PTCA were significantly shorter in the recurrent stenosis group than in the no recurrent restenosis group (2.1 ± 1.1 vs 3.4 ± 1.3 months, $p < 0.001$). Sixteen (76%) of 21 patients had a second restenosis at an interval between the two PTCAs of < 3 months, compared with 22 (29%) of 76 patients with an interval of ≥ 3 months ($p < 0.001$).

Patients who undergo a second angioplasty procedure within 3 months from the previous procedure at the same site have a much higher risk of recurrent restenosis and these patients may benefit from an alternative therapeutic approach.

Key Words

Angioplasty (percutaneous transluminal coronary), Restenosis (recurrent), Follow-up studies, Prognosis

はじめに

経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) 後に生じる再狭窄は 30-40%^{1,2)} の頻度に認められ、いまだ解決されていない重大な課題である。再狭窄を生じた症例には、多くの場

合、再PTCAを施行する。しかし、再狭窄を繰り返し、PTCAを3度以上必要とする症例がある。このような症例には、再狭窄時に再PTCAを施行するよりも、ステントを留置したり、症例によっては冠動脈バイパス術を選択するほうがより有効と思われる場合がある。今回、我々は2度目の再狭窄を予測する因子を明らか

小松島赤十字病院 循環器科：〒773 徳島県小松島市中田町新開 28-1

Department of Cardiology, Komatsushima Red Cross Hospital, Tokushima

Address for reprints: KISHI K, MD, Department of Cardiology, Komatsushima Red Cross Hospital, Shinbiraki 28-1, Chuden-cho, Komatsushima, Tokushima 773

Manuscript received July 22, 1996; revised October 11, 1996; accepted October 15, 1996

Selected abbreviations and acronyms

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty
ACC/AHA=American College of Cardiology/American Heart Association

にするため、初回再狭窄に対する再PTCA後の再々狭窄例と非再々狭窄例について、種々の臨床所見、冠動脈造影所見などを比較検討した。

対象と方法

対象は1993年3月-1994年3月に初回待期的PTCA後に再狭窄が出現し、同一部位に再PTCAを施行した連続100例中、実測50%未満の冠動脈径に拡張しえた97例である。これらを再々狭窄の有無により、再々狭窄群38例(男31例,女7例,平均年齢64±9歳)と非再々狭窄群59例(男48例,女11例,平均年齢64±7歳)の2群に分類した。この2群間において臨床像,再PTCA前の病変形態,再PTCA前後の狭窄度,初回と再PTCA施行時までの間隔などについて比較した。冠動脈造影上の病変形態の分類はAmerican College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)の分類⁹⁾に基づき,それぞれA, B, C型に分類した。

初回PTCA後あるいは再PTCA後の慢性期確認造影検査は原則として3ヵ月後に行った。狭心症状が出現したり,心電図に虚血性変化が出現した場合には,ただちに冠動脈造影を施行した。また,多枝病変例では1ヵ月の間隔を置いて段階的PTCAを行い,その時に前回PTCA部位の確認造影を行った。いずれの場合も初回PTCA施行部位に再狭窄が認められた場合は,その時点で再PTCAを施行した。

再狭窄あるいは再々狭窄は冠動脈造影上,実測50%以上の冠動脈径に復した場合と定義した。再PTCA前後の冠動脈狭窄度の測定にはKontron製Cardio 500を用い,自動辺縁探知法により再PTCA前後の冠動脈の狭窄度を測定した。

統計学的検討は χ^2 検定と t 検定を用い, $p<0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 再々狭窄群と非再々狭窄群の臨床像

再々狭窄群は38例,非再々狭窄群は59例で,平均

Table 1 Clinical characteristics of groups with and without second restenosis

	2nd-reste (+)	2nd-reste (-)	p value
Number of patients	38	59	
Age (yr)	64±9	64±7	NS
Male ratio	31 (82%)	48 (81%)	NS
Angina attack after 1st PTCA	14 (37%)	21 (36%)	NS
Prior myocardial infarction	13 (34%)	17 (29%)	NS
Hyperlipidemia	13 (34%)	17 (29%)	NS
Hypertension	12 (32%)	15 (25%)	NS
Diabetes mellitus	16 (42%)	26 (44%)	NS
Single-vessel disease	15 (39%)	22 (37%)	NS
Multivessel disease	23 (61%)	37 (63%)	NS
Target lesion			
Left anterior descending	23 (61%)	35 (59%)	NS
Right coronary artery	10 (26%)	14 (24%)	NS
Left circumflex artery	5 (13%)	10 (17%)	NS

2nd-reste=second restenosis; NS=not significant.

Table 2 Angiographic findings at second percutaneous transluminal coronary angioplasty

	2nd-reste (+)	2nd-reste (-)	p value
Concentric	19 (50%)	30 (51%)	NS
Eccentric	19 (50%)	29 (49%)	NS
Calcification	17 (45%)	19 (32%)	NS
Lesion length (>10 mm)	5 (13%)	8 (14%)	NS
Bend (>45°)	2 (5%)	4 (7%)	NS
Lesion type (ACC/AHA)			
A	7 (18%)	15 (25%)	NS
B	31 (79%)	44 (75%)	NS
C	1 (3%)	0 (0%)	NS
% stenosis			
Before PTCA	72±9%	73±7%	NS
After PTCA	31±9%	29±9%	NS
Balloon/artery ratio	1.16±0.15	1.12±0.11	NS

Abbreviations as in Table 1.

年齢,男性比率に差はなかった。狭心症発作を認めた症例は,再々狭窄群では14例(37%),非再々狭窄群では21例(36%)であった。心筋梗塞症・高脂血症・高血圧・糖尿病の既往の頻度,一枝病変,多枝病変の割合ともに両群間に差はなかった。また,PTCA施行部位は両群とも左前下行枝が最も多く,次いで右冠動脈,左回旋枝の順であり,その割合に差を認めなかった(Table 1)。

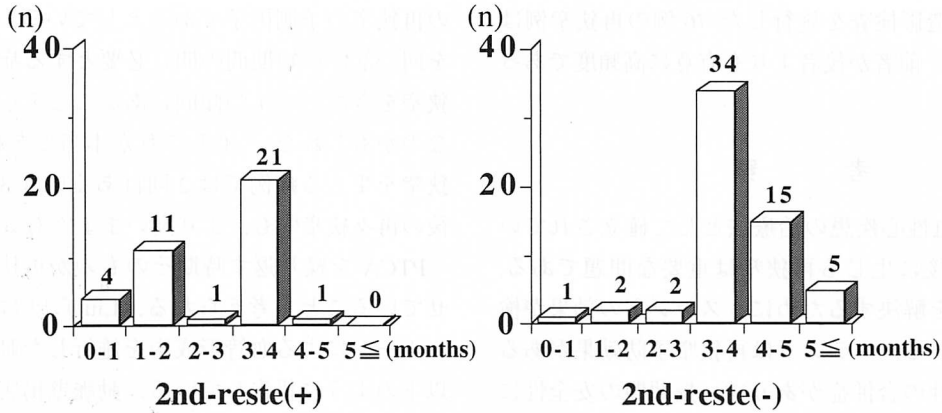


Fig. 1 Interval between first and second percutaneous transluminal coronary angioplasty
The second PTCA was earlier in the second restenosis group.
Abbreviation as in Table 1.

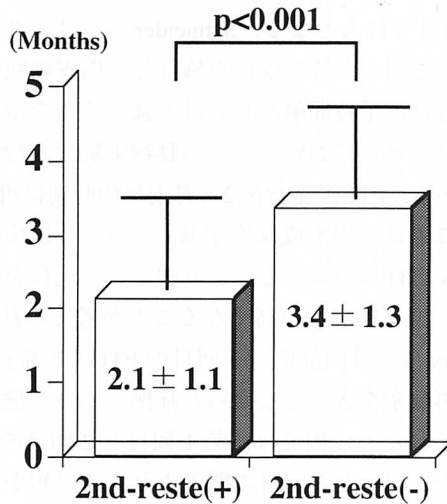


Fig. 2 Interval between the first and second percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with and without second restenosis
The mean PTCA interval was significantly shorter in the group with second restenosis than without second restenosis.
Abbreviation as in Table 1.

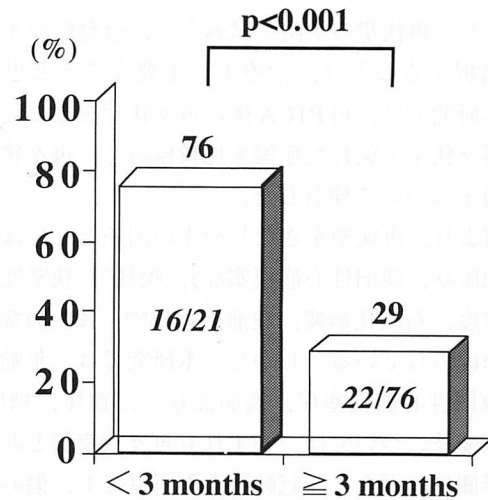


Fig. 3 Interval since the first percutaneous transluminal coronary angioplasty
When the interval was < 3 months, the second restenosis rate was significantly higher.

2. 再 PTCA 時の冠動脈造影所見

病変形態では、偏心性病変、石灰化病変、長い病変、屈曲病変の頻度に両群間に差はなかった。また、ACC/AHA による分類でも両群とも B 型病変が最も多く、次いで A 型、C 型病変の順であり、その割合にも差を認めなかった。

再 PTCA 前後の狭窄度は、再々狭窄群では PTCA 前 72 ± 9%、後 31 ± 9%、非再々狭窄群では PTCA 前 73 ± 7%、後 29 ± 9% であり、PTCA 前後の冠動脈狭窄度に差は認められなかった (Table 2)。

3. 初回から再 PTCA 施行までの間隔

初回から再 PTCA までの間隔は、再々狭窄群の約 4 割が 2 ヶ月以内に施行されていたが、非再々狭窄群では約 9 割が 3 ヶ月以後に施行されていた (Fig. 1)。平均間隔は、再々狭窄群が 2.1 ± 1.1 ヶ月で、非再々狭窄群の 3.4 ± 1.3 ヶ月に比較し、有意に短かった (Fig. 2)。また全症例中、初回から再 PTCA 施行までの間隔が 3 ヶ月未満の例は 21 例存在した。

確認造影検査を行った理由は、狭心症発作の発現が 5 例、心電図上の虚血型変化の出現が 2 例、段階的 PTCA の際に確認した例が 14 例であった。この 21 例における再狭窄は 16 例 (76%) に認められ、3 ヶ月以上

の間隔で確認造影検査を施行した76例の再狭窄例は22例(29%)で、前者が後者よりも有意に高頻度であった(Fig. 3).

考 察

PTCAは虚血性心疾患の治療法として確立されているが、PTCA後に生じる再狭窄は重要な問題である。再狭窄の問題を解決するために、ステントの効果が検討されてきている。ステントは再狭窄予防効果があるものの、出血性の合併症があり⁴⁾、長期間の安全性についても確認されておらず、全症例に対してステントを留置することは好ましくない。再狭窄を繰り返す症例が予測できれば、このような症例に対してステントを留置し、再狭窄の予防を試みたり、冠動脈バイパス術を選択することは、治療上、重要なことと思われる。本研究では、再PTCA後に再々狭窄をきたした症例と再々狭窄を免れた症例を比較検討し、再々狭窄の予測因子について検討した。

以前より、再狭窄をきたしやすい因子としては、男性、糖尿病、陳旧性心筋梗塞症⁶⁾、喫煙⁷⁾、狭窄度、残存狭窄度、石灰化病変、左前下行枝⁸⁾、長い病変¹⁰⁾などが挙げられている。しかし、本研究では、年齢、性別、陳旧性心筋梗塞症、高脂血症、高血圧、糖尿病、標的病変枝については、いずれも再々狭窄群と非再々狭窄群間に差がなく、冠動脈造影所見でも、偏心性病変、石灰化病変、長い病変、屈曲病変、PTCA前後の狭窄度に差は認められなかった。

Andersonら¹¹⁾も初回PTCA後の再狭窄関連因子は、再PTCA後の再々狭窄にはあまり関係がないと報告している。彼らは、1回目と2回目のPTCAの手技間隔が5ヵ月未満の症例は再々狭窄をきたしやすく、特に3ヵ月未満の症例での再々狭窄率は72%と高率であったと述べている。本研究でも、1回目と2回目のPTCA手技間隔が3ヵ月未満の症例では、再々狭窄率が有意に高値であり、Andersonらの報告と一致している。

PTCAの手技間隔が短期間の症例で再々狭窄をきたしやすい理由については、いまだ明らかでない。Glazierら¹²⁾は、PTCA後早期に再狭窄を生じる症例は、晚期に生じる症例よりも再々狭窄をよりきたしやすい傾向があると報告している。Teristeinら¹³⁾もPTCAを繰り返し施行する場合、1回目と2回目あるいは2回目と3回目のPTCAの手技間隔が短いことは、3回目

の再狭窄の予測因子であるとしている。つまりPTCAを同一部位に短期間の間に必要とする症例は、単に再狭窄をきたしやすい傾向にあることを示しているだけなのかもしれない。もしこれが本当であれば、早期に再狭窄を生じる症例では2回目あるいは3回目のPTCA後の再々狭窄率も、より高いままである可能性がある。

PTCAを繰り返す時期そのものが再狭窄率を増加させていることも考えられる。Liuら¹⁴⁾は、正常血管にバルーンによる血管形成術を施行した動物実験結果を以下のように報告している。動脈壁傷害は平滑筋細胞の表現型の変化と関連があり、その変化は平滑筋細胞を内皮に移動させ、細胞外基質を増加させることによって、平滑筋細胞の増殖を導く。これらの反応は傷害後2ヵ月で最大となる。Schneiderら¹⁵⁾はブタの正常冠動脈に2回の血管形成術を施行し、内皮細胞の過形成の程度は、手技間隔が短いほど強いことを示している。最近、ヒトにおいてもこの動物実験を支持する報告¹⁶⁾がある。PTCA施行後2ヵ月前後の時期に再PTCAを行うことは、過形成反応が減じる3ヵ月以後の時期にPTCAを行うのに比し、より強くこの過程を刺激するため、再々狭窄率が高くなることが考えられる。

Bautersら¹⁷⁾は同部位に3回目のPTCAを施行し、3回目の再狭窄をきたさなかった症例について検討している。それらの症例では、第1回目と2回目のPTCAの間隔が2回目と3回目の間隔より有意に短かったと述べている。これらのことは、2度目以上のPTCAを行う際は、症状などが安定し、冠狭窄度も強くなければ、時期を遅らせてPTCAを施行するほうが再狭窄回避の面からは望ましいことを示唆している。

また、2度目の再狭窄に対する再PTCA後の3度目の再狭窄率は約50%^{13,18)}と高率である。つまり、2度以上再狭窄を生じる症例の中には、PTCAによる治療が不適切な症例が存在することが想像される。したがって、再々狭窄が予測される症例には、ステントの留置や冠動脈バイパス術を選択し、その有効性を検討する必要があると思われる。

結 語

初回待期的PTCA後の再狭窄に対する再PTCA後の再々狭窄は、初回PTCA後より3ヵ月未満に再PTCAを施行した症例に多く認められた。このことから、初回PTCA後、より早期に再狭窄を認める場合は、再

PTCA よりもステントの留置や冠動脈バイパス術を選択し、その有効性を検討する必要があると思われた。

要 約

再狭窄に対する再 PTCA 後の再々狭窄に及ぼす要因について検討した。対象は初回待期的 PTCA 後に再狭窄が出現し、同一部位に再 PTCA を施行した連続 100 例である。このうち、拡張に成功した 97 例を再々狭窄群 38 例と非再々狭窄群 59 例の 2 群に分類し、再 PTCA 時の臨床像、冠動脈造影所見、術前後の狭窄度、初回と再 PTCA 施行までの間隔などについて検討した。

年齢、性、狭心症状の有無、心筋梗塞症の既往、冠危険因子、標的病変枝には再々狭窄群と非再々狭窄群間に差は認められなかった。また、冠動脈造影上、偏心性病変、石灰化病変、長い病変、屈曲病変の割合および病変型にも差は認められなかった。再々狭窄群では初回と 2 回目の PTCA の間隔が非狭窄群より有意に短期間であった (2.1 ± 1.1 vs 3.4 ± 1.3 ヲ月, $p < 0.001$)。また、PTCA の間隔が 3 ヲ月未満の 21 例中 16 例 (76%) に再々狭窄が出現し、これは 3 ヲ月以上の 76 例中 22 例 (29%) に比較し、有意に高率であった ($p < 0.001$)。

以上から、初回 PTCA 後、より早い時期に再狭窄が出現した場合は、PTCA を施行しても高頻度に再々狭窄の発生することが予測される。

J Cardiol 1997; 29: 7-12

文 献

- 1) Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JHC, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG: Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: A time-related phenomenon: A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988; 77: 361-371
- 2) Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, 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
- 3) Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB III, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, William DO, Winters WL Jr, Fisch C, DeSanctis RW, Dodge HT, Weinberg SL: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 529-545
- 4) Serruys PW, Jaeger P, Kiemenji F, Magaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Marterne P, Beraldi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA, for the Benestent Study Group: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495
- 5) Fishman DL, Leon M, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfield J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S, for the Stent Restenosis Study Investigators: A random-balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501
- 6) Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, VanRaden MJ, Mock MB: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984; 53: 77C-81C
- 7) Galan KM, Deligonul U, Kern MJ, Chaitman BR, Michel MD, Vandormael G: Smoking increases the risk of restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Circulation* 1986; 74 (Suppl II): II-281 (abstr)
- 8) Mata LA, Bosch X, David PR, Rapold HJ, Corcos T, Bourassa MG: Clinical and angiographic assessment 6 months after double vessel percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1239-1244
- 9) Hollman J, Gruentzig A, Meier B, Bradford J, Galan K: Factors affecting recurrence after successful coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1 (Suppl A): 644A (abstr)
- 10) Clark DC, Giorgi LV, Osborn JS, Ligon RW, Hartzler GO, McCallister BD: Multivariate analysis of angiographic factors influencing restenosis after single and multilesion PTCA. *Circulation* 1986; 74 (Suppl II): II-282 (abstr)
- 11) Anderson VH, Black AJ, Powelson SW, Ellis SG, Roubin GS, Douglas JS Jr, King SB III: Early restenosis and repeat coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9 (Suppl A): 63A (abstr)
- 12) Glazier JJ, Varricchio TR, Ryan TJ, Ruocco NA, Jacobs AK, Faxon DP: Factors predicting recurrent restenosis after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty. *Am J Cardiol*

- 1989; **63** : 902-905
- 13) Teirstein PS, Hoover CA, Ligon RW, Giorgi LV, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Hartzler GO : Repeat coronary angioplasty : Efficacy of a third angioplasty for a second restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13** : 291-296
 - 14) Liu MW, Roubin GS, King SB III : Restenosis after coronary angioplasty : Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989; **79** : 1374-1387
 - 15) Schneider JE, Santoian EC, Gravanis MB, Cipolla GD, Tarazona N, Scott NA, King SB III : Timing of repeat balloon injury influences intimal hyperplasia in a swine model of coronary restenosis. *in Proceedings of Restenosis Summit IV* (ed by Topol EJ). WB Saunders Co., Cleveland, 1992; pp 21-28
 - 16) 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
 - 17) Bauters C, Lablanche JM, Leroy F, McFadden EP, Bertrand ME : Procedural variables associated with eventual long term angiographic success in patients with recurrent restenosis. *J Invasive Cardiol* 1991; **3** : 210-213
 - 18) Dimas AP, Grigera F, Arora RR, Simpfendorfer CC, Hollman JL, Frierson JH, Franco I, Whitlow PL : Repeat coronary angioplasty as treatment for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19** : 1310-1314