

獨協医大

心臓血管外科ニュース



No. 5

傷害血管の修復機転からみた 薬剤溶出性ステント時代の冠動脈疾患治療の今後

心臓・血管内科 井上 晃男

狭心症や心筋梗塞などの冠動脈疾患(虚血性心疾患)は冠動脈の主として動脈硬化によって起こる疾患です。冠動脈硬化により血管壁が肥厚し血管内腔が狭窄することで狭心症が起こり、そこが閉塞すると心筋梗塞が発症します。こうした冠動脈疾患に対し、冠動脈バイパス術 (CABG) とともにバルーンやステントなどのカテーテルを用いた冠動脈インターベンション治療 (PCI) が行われます。欧米に比べわが国ではPCIの件数が圧倒的に多いのですが、それは日本人が手先が器用で日本のインターベンションистの腕がよいかからだともいわれています。PCI治療にはかつて最大の弱点といわれていた再狭窄という合併症があります。バルーンだけのPCI時代では再狭窄率は40%でしたが、ステントを用いることで20%強に減り、さらに近年薬剤溶出性ステント (DES) の登場によりついに10%を下回ることになりました。しかしながら再狭窄とは別にDES特有の新たな問題が浮上してきました。

PCI後にはバルーンやステントにより血管壁に損傷が加わることで血管内皮が障害され局所に著しい炎症反応が生じます。こうした炎症の場では白血球や血小板などの炎症細胞が活性化され、接着分子を介してこれらの細胞間で細胞間相互作用が起こります。活性化された炎症細胞から放出されるサイトカインや成長因子などの刺激により、血管平滑筋細胞が増殖し、細胞外マトリックスが増成することで新生内膜が肥厚し再狭窄が成

立します (図1)。DESはその表面に免疫抑制剤や抗癌剤など細胞増殖を抑える薬剤がコーティングされており、これらの薬剤がある時期に局所に作用し、平滑筋細胞の増殖を抑制することで再狭窄の発症を防ぎます。これらの薬剤は直接平滑筋細胞に働き、その細胞周期を抑えることで平滑筋細胞の増殖を抑制するとともに強力な抗炎症作用を有し、そのことも再狭窄予防に一役を担っています。

ステントなどで血管内皮が著しく傷害された血管壁では血管内皮細胞が再生される (再内皮化) ことが生理的血管修復に必須の現象です。ところがDESの場合しばしば十分な再内皮化がおこらないことが指摘されるようになりました。最近再生血管内皮細胞の一部が骨髄由来の内皮前駆細胞 (EPC) からの分化によるものであることがわかってきました。また再狭窄の際の増殖血管平滑筋細胞も一部骨髄由来の平滑筋前駆細胞 (SMPC) の分化によるといわれて



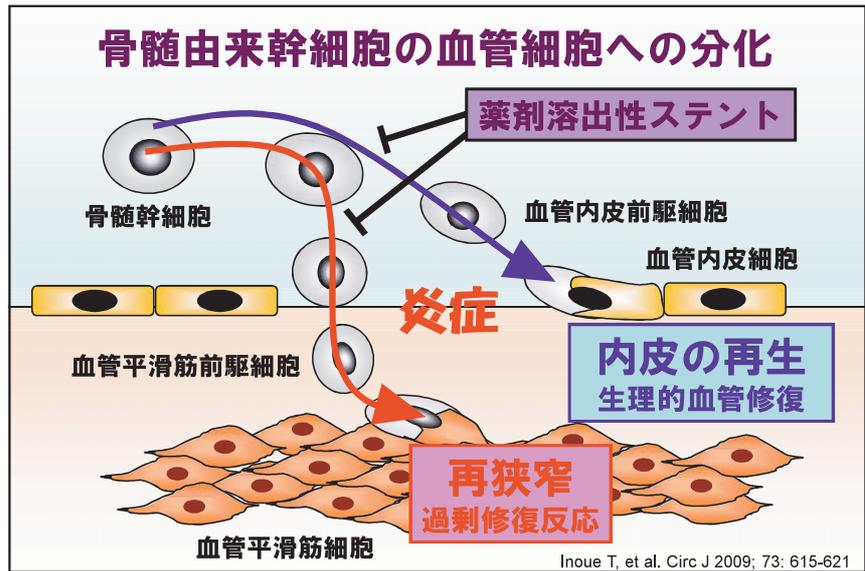
図1

います。ステント術後には局所血管壁の炎症機転が契機となり骨髄より傷害血管壁局所に幹細胞が動員され、それが内皮細胞、平滑筋細胞いずれへも分化します。我々の最近の研究ではDESの一つであるシロリムス溶出性ステント (SES) を移植すると通常のベアメタルステント (BMS) に比べ骨髄幹細胞の動員が抑制されるとともに平滑筋細胞、内皮細胞いずれへの分化も障害されることがわかりました (図2)。他のDESステントでは検討していませんが、多かれ少なかれ同様の障害があるものと思われます。

そこで今後DES時代のPCIには再狭窄を防ぐだけでなく再内皮化を誘導し、生理的血管修復を図るような戦略が必要です。現在のところスタチン、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)、チアゾリジン誘導体にEPCから血管内皮細胞への分化を誘導する作用があることがわかっています。したがって今後DES時代の冠動脈疾患の長期予後を改善するにはPCI後に限らずCABG後の患者さんにおいてもこれらの薬剤を有効に用いて危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常

症などの生活習慣病を厳格に管理していくことが大切です。ところが現状ではガイドラインどおりの管理目標が達成できているのは高血圧では40%、脂質異常症は冠動脈疾患患者さんに限ってみると30%に過ぎないといわれています。

生活習慣病の治療はその7割以上を実地医家の先生方に担っていただいております。今後冠動脈疾患の長期予後を改善するために是非とも先生方のお力をお借りしたいと思っております。



Inoue T, et al. Circ J 2009; 73: 615-621

図2

心臓弁膜症治療の新しい潮流 (心臓血管外科 福田宏嗣)

心臓手術成績の向上とともに、80-90歳代の高齢者などのハイリスク症例や無症状例など手術適応の拡大が図られています。その中で日本胸部外科学会の2005年年間報告では虚血性心疾患はDES導入などPCIの進歩などで7.1%減少、少子化で先天性心疾患2.7%の減少する一方、心臓弁膜症は前年比12.9%の増加、大動脈瘤も9.2%の増加となっています。心臓弁膜症の増加は、高齢化による大動脈弁狭窄症の増加やAHAガイドラインなどで示された無症状例の僧帽弁閉鎖不全症に対する早期の手術適応などが影響していると考えられます。今回は無症候性の大動脈弁狭窄症に対する手術適応について簡単に述べたいと思います。重症大動脈弁狭窄症の自然予後は狭心症発症後5年、失神3年、心不全2年とされ、これらの症状発現後は可及的早期に手術を行うことが推奨されていました。しかし無症候例は長らく経過観察することとされてきましたが、近年これらの症例で弁口面積1cm²以下の無症状の重症大動脈弁狭窄症でも経過観察中に突然死や早期の手術に至ることが報告されるようになりました。また無症状の経過観察例と大

動脈弁置換術例を比較すると有意に生存率の改善が得られることも明らかになってきました (図1)。

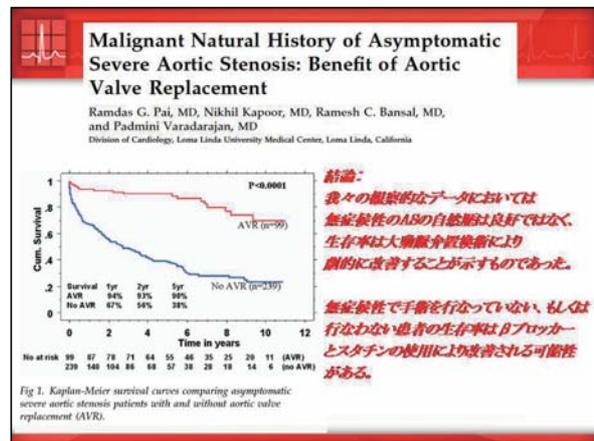


図1

こういった背景から2006年AHA/ACCガイドラインでは、無症候性重症大動脈弁患者への手術適応として①運動負荷試験に対し異常な反応がある患者、②急速に進行する可能性が高い患者、③手術リスクが低い患者、の3点をあげ相対的な手術適応としています (図2)。

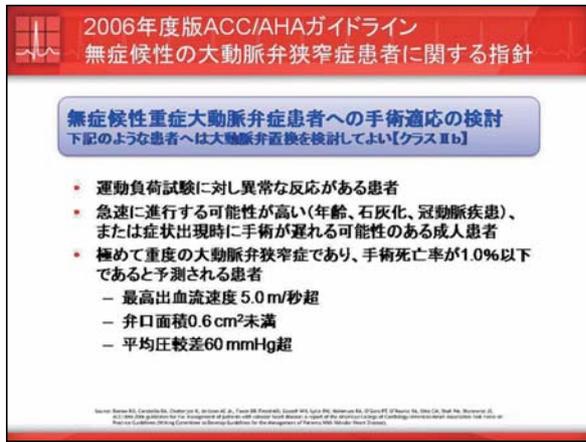


図2

重症大動脈弁狭窄症におけるもう一つ重要なデータがあります。それは手術可能な推計患者数は日本で約10万人ですが、実際に大動脈弁置換術を受けている患者数は年間1万人であり残り約9万人は予後改善に有効な手術を受けていない計算になります(図3)。



図3

欧米からの報告でも重症大動脈弁狭窄症患者のうち、外科治療を受けていない割合は30-60%もあると報

告されています(図4)。その理由はハイリスクで手

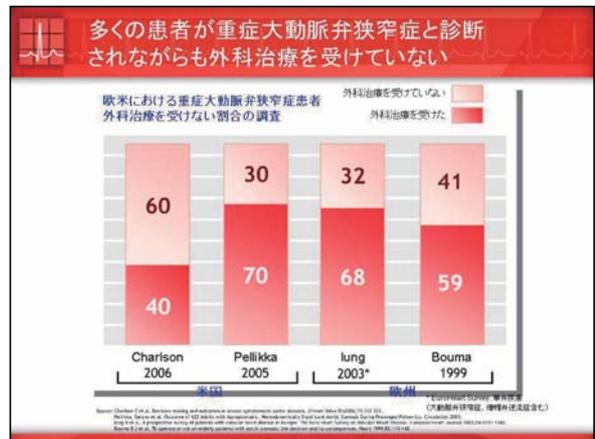


図4

術を断念する人もいますが、無症状のためそのまま経過観察されている患者も多くいるようです。カテーテルによる大動脈弁置換術などの技術革新(図5)もあり、手術成績の向上および手術適応の拡大が図られています。聴診器一つで診断可能な疾患であり、無症状であっても一度循環器専門医にご相談いただければと思います。

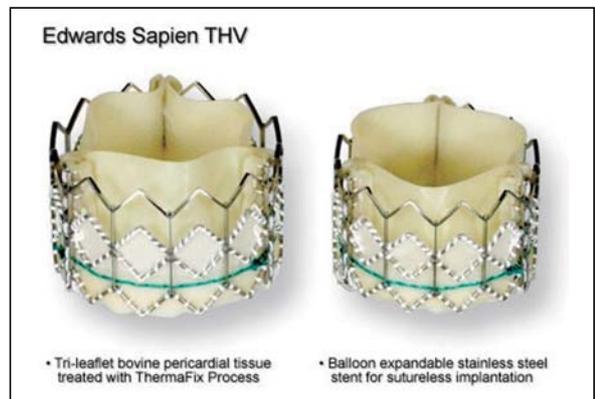


図5

獨協医科大学病院 胸部外科(心臓血管外科)からのお知らせ

1. 各種問い合わせおよび相談

連携医の先生方からの循環器疾患に関するお問い合わせ、患者さんの診察依頼、入院依頼などは下記にご連絡下さい。夜間、休日は胸部外科 当直医または宅直医が担当させていただきます。

Tel: 0282-86-1111 (内線 2640)

Fax: 0282-86-6390

E-mail: cvs@dokkyomed.ac.jp

2. 心臓血管外科 外来担当表

	月	火	水	木	金	土
午前	井上	手術	福田 吉龍 栞田	手術	手術	柴崎
午後	井上	手術	福田 吉龍 栞田	手術	手術	

緊急の場合は上記以外でも診察させていただきます。

胸部外科外来へ直接電話してお問い合わせ下さい。胸部外科外来: 0282-87-2206

今後とも先生方との連絡を密にしながら診療に取り組む所存ですのでよろしくお願いいたします。