

論文の内容の要旨

論文題目 ST 上昇型急性心筋梗塞に対するシロリムス溶出性ステントと金属ステントの長期
予後への影響：無作為化比較対照試験のメタ解析による検討
氏名 桜井 亮太

背景

経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)は、虚血性心疾患に対する主要な血行再建術として確立されているが、金属製の冠動脈ステント(bare metal stent: BMS)を留置しても再狭窄が2~3割程度発生するため、その克服が臨床的に重要な課題となっていた。薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent: DES)は、BMSと比較して、PCI後の再狭窄などの主要心血管イベントを、様々な冠動脈病変・疾患を対象に、様々な観察期間において改善することが、多くの無作為化比較対照試験(randomized controlled trial: RCT)によって証明されたが、承認後、ステント内血栓症(stent thrombosis: ST)が、新たに重要な問題として、様々な臨床現場から報告された。特に、DES留置後1年以降に起こる超遅発性のSTは、BMS留置と比較すると経年的に増加することが報告され、また、適応外や未認可症例に対するDES留置において、より高い割合でSTが発生することも報告されたため、承認後続いていたDES使用割合の増加、および適応範囲拡大の傾向に影響を及ぼした。しかしその後、適応外使用における長期の安全性に、さほど問題がないという報告が相次いだため、再びDESの適応は増すに至っている。

ST上昇型急性心筋梗塞(ST-segment elevation myocardial infarction: STEMI)は、冠動脈疾患の中でも最も予後の悪い病態の一つであり、DESの比較的開発初期の段階でのRCTにおいては除外対象とされ、DES留置の適応外と考えられてきた。しかしながら、STEMIに対する血行再建術として、PCIは多くの場合に第一選択であるため、DESを使用したprimary PCI(急性心筋梗塞に対して緊急

に行われる最初のPCI)の適応の是非が検討され、STEMIに対するprimary PCI後中期までのフォローアップでは、いくつかのRCTにおいて、BMSと比較してより有効で、かつ同程度に安全であることが、DES、多くはシロリムス溶出性ステント(sirolimus-eluting stent: SES)で証明された。しかし、長期予後に関しては、統一した見解が得られておらず、未だにSTEMI患者に対するDES留置の割合は高いとは言えない。

方法

以上のような背景から、実際の臨床現場において、STEMIに対してDESを使用することの臨床的意義を検討するため、primary PCI後長期(2年以上)にわたり、DESとBMSの有効性と安全性を比較したRCTを選別し、メタ解析によってその結果を統合的に評価した。なお、現在数種類のDESが承認されているが、本研究の対象としては、SESを選択した。その主な理由は、

- 1) 個々のDESそれぞれに長所、および短所があり、それらに応じて、各DESの臨床応用を検討する必要があること。
- 2) 現在は、第一世代のDESよりも様々な点で改良された、第二世代のDES(シロリムス誘導体であるゾタロリムス、あるいはエベロリムス、バイオリムス溶出性ステント)も存在してはいるものの、承認され、臨床応用されてからの期間がまだ浅く、特に、特殊病態であるSTEMIに対する長期間の臨床データがほとんど存在しないこと。
- 3) 第一世代のDESの中では、SESの方が、パクリタキセル溶出性ステントと比較して、STEMI患者に対するprimary PCI後中期までのフォローアップにおいて、いくつかのRCTによって良好な成績が証明されていること。

などから、まずSESにおいて、実際のSTEMI患者に対する臨床応用の影響を検討する必要がある、と考えたためである。

まず、“myocardial”、および“infarction”、“sirolimus”、“eluting”、“bare”、“metal”、“stent”、“randomized”を検索語として、MEDLINE、およびEMBASE、Cochrane Library、Web of Scienceの各データベースを用いて、電子的文献検索を行った。さらに、学会発表などでの最新の報告の有無を調査するため、同じ検索語、および上記電子的文献検索の過程において関連があると思われるRCTを、clinicaltrials.govを含むU.S. National Institute of Health、およびTCTMD.com、escardio.org、pcronline.comのホームページを用いて検索した。有効性の評価指標としては標的病変の再血行再建術(target lesion revascularization: TLR)を、安全性の評価指標としては、全死亡、および心筋梗塞(myocardial infarction: MI)の再発、Academic Research Consortiumの定義によるdefinite STを用いた。同一RCTで複数の報告がある場合には、最新の報告による評価指標の結果を採用した。さらに、中期フォローアップから長期フォローアップの間に、各評価指標がどのように推移したかを調査するため、各RCTの1年フォローアップのデータも抽出した。

各評価指標の結果の統合には、固定効果モデルの一法で、稀な事象を統計的に評価するのに適しているPETO法のオッズ比(odds ratio: OR)を用い、 I^2 統計量とCochranのQ統計量によって各

RCT間における異質性が認められた場合には、変量効果モデルにて結果を統合することとした。また、結果に統計的有意差が認められた場合、固定効果モデルの別法であるMantel-Haenszel法により統合リスク差と、number needed to treat(NNT)も求めた(NNT=1/リスク差)。さらに、新しい長期フォローアップの研究結果が公表されるごとに、どのように効果サイズが変化していくかを検討するため、累積メタ解析も施行した。出版バイアスの存在の可能性は、ファンネルプロット、およびBeggの順位相関検定、Eggerの線形回帰検定を用いて検討し、疑われた場合、DuvalとTweedieのtrim and fill法によって、出版バイアスを補正した統合効果の推定を試みた。統計的有意性の判定基準は、両側p値が0.05未満とし、異質性と出版バイアスの評価のための統計的検定においてのみ、0.10未満とした。また、 I^2 統計量においては、 I^2 が50%より大きい場合を異質と判定した。解析はSTATA 11.2(Stata Corp., College Station, Texas)を用い、フリーの統計ソフトウェアであるR(<http://www.r-project.org>)を用いて、結果の確認を行った。また、RCTに関するシステマティックレビュー、およびメタ解析の報告の質を向上させるための声明である、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysesに可能な限り従った。

結果

電子的文献検索、および追加のウェブ検索の結果、4RCTの最新の報告(3から4年フォローアップ)が、本研究の対象として算入された(解析対象患者数1,304人、SES群656人、BMS群648人)。TLRの割合は、BMS群と比較してSES群で有意に低かった(OR: 0.43、95%信頼区間(confidence interval: CI): 0.30 - 0.60、p値 < 0.001)。さらに、安全性の評価指標のうち、全死亡の割合も、BMS群と比較してSES群で有意に低かった(OR: 0.62、95%CI: 0.39 - 1.00、p値 = 0.049)。一方、他の安全性の評価指標である、再発性MI(OR: 0.81、95%CI: 0.51 - 1.28、p値 = 0.372)、およびdefinite ST(OR: 1.13、95%CI: 0.56 - 2.27、p値 = 0.740)の割合は、両群で有意差を認めなかった。各評価指標において、それぞれのRCT間に異質性は認められなかったため、変量効果モデルによる結果の統合は行わなかった。統合したリスク差は、TLRでは-0.08(95%CI: -0.12 - -0.05)、全死亡では-0.03(95%CI: -0.05 - -0.00)であり、NNTは、TLRでは13(95%CI: 8 - 20)、全死亡では33(95%CI: 20 - ∞)であった。1年フォローアップでも、TLRの割合はSES群で有意に低かった(OR: 0.31、95%CI: 0.21 - 0.45、p値 < 0.001)。一方、全死亡(OR: 0.63、95%CI: 0.34 - 1.18、p値 = 0.151)、および再発性MI(OR: 0.69、95%CI: 0.39 - 1.24、p値 = 0.213)、definite ST(OR: 0.67、95%CI: 0.30 - 1.47、p値 = 0.314)の割合は、両群で有意差を認めなかった。

累積メタ解析では、新しい長期フォローアップの研究結果が公表されるごとに、TLRの統合ORは高くなっていったが、95%CIは狭くなっていった。全死亡の統合ORはほとんど変わらなかったものの、95%CIは狭くなっていった。一方、再発性MI、およびdefinite STの統合ORは、一定の傾向を示さなかったものの、1に近づいていった。出版バイアスの存在は、TLRにおいてのみ疑われたため、DuvalとTweedieのtrim and fill法を施行したが、SESにより有利な結果となった(OR: 0.39、95%CI: 0.28 - 0.55、p値 < 0.001)。

考察

STEMI 患者に対する primary PCI 後 4 年までのフォローアップにおいて、個々の RCT では有意性が様々であったものの、本研究においては BMS 群と比較した SES 群の有意に低い TLR、および死亡の発生割合が認められた。これは、様々なデータを網羅的に探索し、その蓄積によって新しい知見を得るといったメタ解析の産物であり、臨床的に意義深いものである。また、統合 OR の 1 年フォローアップ時点からのわずかな変化、および累積メタ解析での新しい長期フォローアップの研究結果が公表されるごとのわずかな変化は、これらの評価指標の安定した効果を示すものと考えられる。一方、再発性 MI と definite ST に関しては、個々の RCT 同様、両群での発生割合に有意差は認められなかった。従って、STEMI 患者に対する primary PCI 後 4 年までは、BMS 留置に対する SES 留置の有効性と安全性が示唆され、2 桁の NNT をも考慮すると、治療法として SES 留置を積極的に検討すべきかも知れない。しかしながら、出版バイアスの可能性は低いものの、本研究に算入された RCT の数が、メタ解析にしてはやや少ないこと、患者の脱落による選択バイアスや、二重盲検化されていないことによる反応バイアスの存在が否定できないこと、RCT に限定して行われたため、一般化可能性に乏しいこと、などを考慮すると、今後、現在進行中の RCT や大規模レジストリの長期フォローアップの結果報告を待ち、それらと比較検討することは重要であろう。

より現実的な問題として、本研究をデザインし、開始した時点では明らかではなかったが、Cordis Corporation によって、SES の主要製品であった Cypher、および Cypher SELECT+ の製造、および次世代型 SES 「NEVO」の開発が、現在では中止され、実臨床の場において、STEMI 患者に SES を留置することが、事実上困難となったことが挙げられる。しかしながら、現在入手可能な限りの情報を収集して SES の利点を科学的に評価することは、間接的にはあるものの、SES よりも様々な点でより改良されている第二世代の DES、特に直接比較において SES に対する definite ST 発生割合で優位性が証明されつつあるエベロリムス溶出性ステントの、STEMI に対する臨床応用を考慮する根拠となり得ると確信する。今後、実際の臨床現場に応用させるためには、さらなる将来において、次世代型 DES での長期フォローアップでの結果を検討することなどによって、本研究の結果を確証することが必須であると考えられる。

結語

STEMI 患者に対する primary PCI の際に SES、あるいは BMS を留置し、4 年後までの長期予後と比較検討した RCT のメタ解析によって、SES は BMS に対し、再発性 MI、および definite ST の発生割合を増加させることなく、TLR、および全死亡の発生割合を低下させることが示され、有効性と安全性が示唆された。