



THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY

8th Floor, CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN
 Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675
 E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: http://www.j-circ.or.jp/

平成 22 年 2 月 12 日

厚生労働省医薬食品局安全対策課
 課長 森 和 彦 殿

社団法人日本循環器学会
 理事長 小 川
 同 健保対策
 委員長 和 泉

拝復 平素は学会活動にご協力を賜り厚く御礼申し上げます。
 さて、平成 21 年 6 月 26 日付文書にてご依頼いただいておりました、冠動脈ス
 テントの正しい使用法（適用範囲）の検討ご依頼につきまして、下記の通りご
 回答申し上げます。ご査収賜りますようお願い申し上げます。

敬具

記

要約

1. 大部分の冠動脈ステントは、急性心筋梗塞に対して【禁忌・禁止】と規定されているが、これまでの臨床試験報告、これに基づく米国・欧州の診療ガイドライン、本邦の医療現場での現状を、事実をもとに検証し考察した結果、【禁忌・禁止】としておくことは不適切であると考えます。
 急性心筋梗塞については、「安全性と有効性が未だ確立していない」ものとして、使用上の注意を促す特殊な患者母集団の一つとして規定することが望ましい。
 薬剤溶出性ステント（DES）の使用も【禁忌・禁止】ではなく、患者の医学的、社会的背景を考慮して適応を決め、リスク・ベネフィットの十分な説明と同意の上で使用されることが必要である。
2. 大部分の冠動脈ステントは、保護されていない左主幹部は【禁忌・禁止】



THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY

8th Floor, CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN

Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675

E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: <http://www.j-circ.or.jp/>

と規定されているが、これまでの臨床試験報告、これに基づく米国・欧州の診療ガイドライン、本邦の医療現場での現状を、事実をもとに検証し考察した結果、【禁忌・禁止】としておくことは不適切であると考ええる。

左主幹部については【原則禁忌】として、バイパス手術が原則であるが患者背景因子や病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクでありバイパス手術が高リスクであると判断される場合に、代替手段として取りうる事が可能になるように規定することが望ましい。

3. 冠動脈ステントの【禁忌・禁止】の規定は、現状での技術・機器・薬剤の進歩により①抗血小板あるいは抗凝固療法に対する禁忌がある場合、②血管形成術バルーンを拡張することができない病変があると判断される場合、③ステンレススチールに対してアレルギー体質である場合に絞るのが適当であると考ええる。
4. 今回の回答は現時点での検証と考察に基づいたものであるが、この領域でも技術・機器・薬剤の進歩は常に起こっており、定期的にこれらをチェックして規定を更新していくことが望ましい。
5. 同じベアメタルステント（BMS）間で【禁忌・禁止】事項のような重大な項目において添付文書記載に大きな差異がみられている。今後は定期的な検討と情報公開により、このような矛盾が起こらないようにしていくことが重要である。



THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY

8th Floor, CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN
Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675
E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: <http://www.j-circ.or.jp/>

背景と考察

1. 急性心筋梗塞について

ST上昇型急性心筋梗塞に対する急性期治療において、BMSはバルーン拡張術に比べて、死亡・再梗塞は同じであったが再血行再建 TVR (target vessel revascularization) が減少した。20%超の再狭窄の問題が指摘されたが、最近のメタアナリシスでは、TVR減少とともにハイリスク群での死亡率低下が認められた(1,2,3)。

さらに最近の無作為化比較試験 (HORIZONS-AMI) で、DESはBMSに比べて死亡、心筋梗塞、ステント血栓症は減少させないがTVRが少ないことが示された(4)。

このような結果から、欧米のガイドラインでは一定の条件を満たせば、ST上昇型急性心筋梗塞に対するステントを用いた治療 (primary PCI) は class I の recommendation になっている(5)。DESについては2009年、class IIb から IIa に引き上げられた(6)。あるいは新たに class IIa に加えられた。

BMSとDESの比較では、総じてTVRが少ないメリットがDESにあるが、HORIZON-AMI研究での観察期間は1年間でありそれ以上の長期成績については不明である。さらに、DESには抗血小板薬の投与期間の問題が残っている。現状では、長期投与による金銭的問題、コンプライアンスの不良などの社会的問題、易出血性などの医学的問題等を十分考慮してDESの適応を決めるべきである。

2. 保護されていない左主幹部に対するステント使用

大部分が再狭窄率の減少したDESを用いた臨床試験であるが、本邦での大規模観察研究としてj-Cypherが報告され、入口部/幹部での長期予後は比較的良好であったが、分岐部への留置症例でのイベントが相対的に多いという結果であった(7)。

昨年、欧州・米国で外科医・循環器内科医が合同で症例を集積して適応を判定し、CABG・ステント留置のどちらも可能と判断された多数例についてRCTを行った重要な臨床研究SYNTAXの結果が発表された(8)。この報告ではいずれもCABGの冠動脈イベントが少ない結果であった。しかしながら死亡・再梗塞の頻度に差はなく、おもにTVRによる予後の差になっていたこと、これだけの重症例を対象としているにもかかわらずPCI群の



THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY

8th Floor, CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN

Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675

E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: <http://www.j-circ.or.jp/>

イベント発生が1年で18%弱に抑えられていたことが注目された。2年後の予後が2009年9月 European Society of Cardiology の年次学術集会で発表された。ここでも MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular event) は CABG 群の方が少なかった。内訳をみるとこの差の大部分はステント群での TVR 施行率からなっていたが、再梗塞はステント群で、脳卒中はバイパス群で有意に多い結果であった。Composit Safety Endpoint (death, MI, stroke)は両群で同等であった。また、CREDO-Kyoto のサブ解析では PCI は CABG と比較して有意に死亡率・心筋梗塞発症率が高かった(京都大学: 未発表データ)。

PCI は CABG に比べて低侵襲であるため、冠動脈病変形態からみた重症度で低リスクの群では CABG の代替治療になりうる可能性が示唆された。この結果に基づき、2009年11月に ACC/AHA は診療ガイドライン(9)の更新を行い、保護されていない左主幹部 (ULMA) に対する PCI は recommendation class III から IIb に引き上げられた(6)。しかしながら、ACC/AHA の他に SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions), STS (Society of Thoracic Surgeons), AATS (American Association for Thoracic Surgery, ASNC (American Society of Nuclear Cardiology)を加えてのタスクフォースで2009年春に報告された ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization (10) では、ULMCA に対する CABG は適切と判断されたのに対して PCI は不適切となっている。

このような結果から、ULMCA に対する治療については原則 CABG として、【禁止】を省いて【原則禁忌】のみにすべきである。

しかしながら病変形態や患者背景因子を総合的に判断して PCI が低リスクで CABG が高リスクの場合には選択しうる代替治療法として位置付けることは可能であると考えられる。

また、SYNTAX もまだ2年の観察期間の結果をみているにすぎないので、最終目標である5年目のデータにより結果が変わってくる可能性もあることに留意しておく必要がある。

以上



THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY

8th Floor, CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN
Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675
E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: <http://www.j-circ.or.jp/>

【ガイドライン、参考文献など】

1. Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;153:749-54.
2. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syväne M, Suttorp MI, Violini R, Schömig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007 ;28:2706-13.
3. De Luca G, Stone GW, Suryapranata H, Laarman GJ, Menichelli M, Kaiser C, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Dirksen MT, Spaulding C, Pittl U, Violini R, Percoco G, Marino P. Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2009;133:213-22.
4. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Möckel M, Ochala A, Kellock A, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009 ;360:1946-59.
5. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008;117:296-329.
6. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *Circulation*. 2009;120:2271-306.
7. Mamoru Toyofuku, MD; Takeshi Kimura, MD; Takeshi Morimoto, MD; Yasuhiko Hayashi, MD; Hiroaki Ueda, MD; Kazuya Kawai, MD; Yoichi Nozaki, MD; Shinichi Hiramatsu, MD; Akira Miura, MD; Yoshiaki Yokoi, MD; Shinichiro Toyoshima, MD; Hitoshi Nakashima, MD; Kazuo Haze, MD; Masaru Tanaka, MD; Shunsuke Take, MD; Shigeru Saito, MD; Takaaki Isshiki, MD; Kazuaki Mitsudo, MD; on Behalf of the j-Cypher Registry Investigators. Three-Year Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent



THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY

8th Floor. CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN
Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675
E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: <http://www.j-circ.or.jp/>

- Implantation for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease: Insights From the j-Cypher Registry *Circulation*. 2009;120:1866-1874
8. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
 9. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:e1-e121.
 10. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation*. 2009;119:1330-1352.