

N-of-1 Trial of Angina Verification Before Percutaneous Coronary Intervention

Rajkumar CA, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2024. doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.001.

冠動脈バルーン拡張時に自覚する症状が“いつもの”胸痛と似ている患者では PCI の症状改善効果が大きい

【背景】 安定した冠動脈疾患において、血行再建が成功した後にも胸部症状が残存する患者が 30～60%ほど存在するといわれている。「狭心症」とおもわれる症状は、実はその全てが心筋虚血によるものとは限らないのかもしれない。本研究（ORBITA-STAR 試験）では、プラセボ対照において心筋虚血発作を誘発することで、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の胸部症状改善効果を識別することが可能かを検証した。

【方法】 ORBITA-STAR 試験は多施設で行われた“n-of-1”研究であり、安定した胸部症状を有する、冠動脈 1 枝病変に PCI が行われる患者を対象とした。試験参加者は、1 回あたり 60 秒間、合計 4 セットの冠動脈バルーン拡張もしくは（実際にはバルーン拡張を行わない）プラセボ手技をランダムに受けた。各エピソードにおいて患者は、どの程度「いつもの胸痛」に似た症状を自覚したかを問われた。これは“similarity score”と呼ばれ、-10 から +10 までの間でスコアリングされた（これは実際のバルーン拡張時とプラセボ手技時の similarity の差であり、+10 はバルーン拡張時にいつもの胸痛を自覚する一方でプラセボ手技時には全く症状を感じないことを意味する）。主要評価項目は、similarity score と PCI による症状改善効果の関係であった。

【結果】 51 人の患者（平均年齢 62.9 歳）が ORBITA-STAR 試験に参加した。冠血流予備量比（FFR）の中央値は 0.68 であり、similarity score の中央値は 3 であった。Similarity score は PCI による症状改善効果の強力な予測因子であり、特に similarity score 5.25（上位四分位）以上の患者においては、フォローアップ期間中の胸部症状が少なかった（PCI によって改善した）。

【結論】 Similarity score は、PCI による胸部症状改善効果を強力に予測するものであった。ORBITA-STAR 試験の結果は、どの患者がより PCI による胸痛改善効果を得られであろうかという予測をたてるうえで、基盤となるものである。

【コメント】 本試験は Imperial College London の Rasha Al-Lamee 氏を主任研究者とする “ORBITA series” (安定した冠動脈疾患に対する PCI 等の症状改善効果を検証する研究プログラム) のひとつである。本研究の示したところは「冠動脈バルーン拡張中に “いつもの” 胸痛を自覚する患者では、PCI によって症状改善が得られやすい」というもので、冠動脈インターベンションに従事する医師であれば、誰もがその結果に納得するものであろう。今回の ORBITA-STAR 試験は “n-of-1” の研究デザインを採用しているが、これは個々の被験者内で、ランダム化二重盲検多重クロスオーバーによって治療効果を評価するデザインである。治療介入による症状改善効果を見るような臨床試験においては、最上位のエビデンスに位置づけられるものである。多くの治療行為による症状改善にプラセボ効果が介在することは明らかで、とくに侵襲性が高い手術などではそれが顕著であると知られている (JAMA Intern Med. 2013;173:1941-51)。ORBITA series の端緒となった ORBITA 試験 (Lancet. 2018;391:31-40) では、十分に狭心症の薬物治療が行われている患者において、PCI による胸部症状改善の少なくとも一部はプラセボ効果によるという可能性が示唆され、大きな話題となった。一方で ORBITA-2 試験 (N Engl J Med. 2023;389:2319-30) では、狭心症に対する薬物治療がほとんど行われていない患者を対象として、PCI による胸部症状改善効果がプラセボ手技に勝ることが示された。他に既に論文報告されている ORBITA-COSMIC 試験 (Lancet. 2024;403:1543-53) を含めて、現在進行中であることが公表されている ORBITA-CTO 試験 (NCT05142215)、ORBITA-FIRE 試験 (NCT05459051)、ORBITA-MOON 試験 (NCT06400290) など、ORBITA series はその全てが、侵襲的な治療行為においてプラセボ手技を対照群として設定していることが革新的である。このような研究デザインの実行は一般に非常に困難と考えられるが、イギリスという国、Imperial College London という研究施設において実現可能であることは興味深い。他にも ORBITA-STAR 試験では、胸部症状の評価にスマートフォンアプリケーションが用いられており、冠動脈バルーン拡張中に末梢血流が阻害されていることを確認するためドップラーワイヤーが使用されているなど、その研究計画は極めて現代的かつ精緻に練りこまれている。その論文上の結論を超越して、本試験や ORBITA series は卓越した研究プログラムであると考えられる。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

齋藤 佑一