

心筋梗塞急性期の再灌流ストラテジー： わが国における facilitated PCI の是非

神原 啓文 静岡県立総合病院

本宮 武司 大森赤十字病院

急性心筋梗塞の治療として、炎症、プラークの破綻に伴う血栓形成、心筋灌流領域における微小血栓や心筋スタンニングなどの病態について理解を深め、そのプロセスに対応した薬物療法を行うことは論理的であり、心筋梗塞の根本的な治療と考えられる。しかし、心筋梗塞発症時の治療としては、できるだけ早期に再灌流を得ることが重要で、TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) 3 (造影遅延を伴わない) レベルの再灌流達成により十分な梗塞サイズの縮小効果が得られる。その目的で1980年以降、血栓溶解療法が導入・開発されたが、1980年にGruentzigがPTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) の実技と講習会を開始し、1980年代後半には全世界にPTCAが普及することとなった。さらに、1980年代末にはステントが登場、1990年に入り各種のニューデバイスが開発され、ステントの改良と相俟って急性心筋梗塞の治療が飛躍的に進歩し、再開通率は90%を超え、合併症を低率に抑えることが可能となった。その後に行われた多施設の研究によりPCI (percutaneous coronary intervention) の有用性はほぼ確立したと言える。また、ステントにおける再狭窄の問題解決は当然困難かみえたが、2002年にヨーロッパで、2003年に米国でDES (drug eluting stent) が登場し、再狭窄率は数%にまで低下するに至った。

近年、わが国では、欧米に比べ急性期の治療に血栓溶解療法が選択されることは極めて少なくなっており、その症例数は5%以下のものである。一方、急性期のPCIは約1,000施設において施行されている。Direct PCIと血栓溶解療法の比較において、PCIの優位性はKeelleyら¹⁾のメタアナリシスによって示され (direct PCIで4~6週間後における死亡率が27%減少、非致死の再梗塞が65%減少、心イベントが47%減少)、しかもdirect PCIを行えない場合には施行可能な施設に搬送した方が、血栓溶解療法を行うよりも予後が良好なことが示された²⁾。しかし、どの病院でも満足いくPCIが施行されるという保証はなく、どのような症例で、どのような状況下にPCIが行われるべきかについて検討の余地がある。地域によってはPCI可能施設への速やかな搬送が困難であったり、移送にかなりの時間を要する場合もある。このような場合に、予め血栓溶解を先行すれば、より早期に再灌流が得られ、予後の改善に繋がる可能性が考えられる。

このような考えから、血栓溶解療法を先行するfacilitated PCIが注目されるようになってきた。すなわち、PCIに先立って血栓溶解療法を施行し、引き続き冠動脈造影検査を実施、必要に応じてPCIを行うというもので、いわゆるrescue PCIとは異なる。Facilitated PCIの有用性はPAMI試験³⁾で示唆されている。PCI施行前にTIMI 3の再灌流が得られた例では残存心筋が多く、心不全が減少し、早期および慢性期の死亡率が低い (6カ月後の死亡率はTIMI 3の再灌流例で0.5%、TIMI 2で2.8%、TIMI 0~1で4.4%)。また、1791例で同様にTIMI 3血流が得られた症例における多変量解析を用いた検討によると、PCI前のTIMI 3血流が1年後の死亡率減少に寄与する独立した因子であった⁴⁾。

PCI前における血栓溶解療法の有用性を直接的に比較したPACT試験⁵⁾によると、血栓溶解薬alteplase投与によりTIMI 3の再灌流がplaceboに比し高率 (33%対15%) であった。Alteplase群、およびplacebo群でも、PCIにより1時間以内に再灌流が得られた例では左室

駆出率 (LVEF) が良好であった。また、副作用・合併症には差がみられなかったとの報告がある。

先行して使用される薬剤として欧米では GP IIb/IIIa も用いられ、TIGER-PA と On-TIME 試験を含めた 6 試験のメタアナリシスの報告⁶⁾ では、TIMI 3 の再灌流率が 12% から 20% に上昇、TIMI 2 および 3 を合わせた再灌流率は 30% から 42% に増加、死亡率は 4.7% から 3.4% へ低下する傾向がみられた。

2004 年の ACC/AHA のガイドライン⁷⁾ では、facilitated PCI は class IIb とされているが、GP IIb/IIIa は PCI に先立ってできるだけ早期に投与するように薦めている (class IIa)。しかし、まだ十分な成績の集積はされておらず、現在進行している ASSENT4 (2003 年開始) などの試験結果を待つ必要がある。

なお、血栓溶解療法施行の時期については、研究によって onset-to-door あるいは onset-to-balloon, door-to-balloon などと time window が異なっている。十分な時間短縮を得るためには prehospital に治療を開始するのが効果的である。しかし、わが国では prehospital 投与の試みは殆んど行われておらず、将来の課題である。

Prehospital 投与の行われない要因の一つは、血栓溶解薬による合併症の出現、すなわち不整脈と出血の問題である。不整脈については、EMS (emergency medical service) や mobile CCU による心電図モニターあるいは AED (automated electrical defibrillator) の院外使用が可能状況になってきている。一方、出血の合併症の増加は有意なものではないようで、これらの点より facilitated PCI についても改めてその適応と実施について検討していく価値がある。今回のフォーラムで、これらの問題を含めわが国における facilitated PCI の諸問題を討議する。

文 献

- 1) Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; **361**: 13-20
- 2) Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G: Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; **108**: 1809-1814
- 3) Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, Mattos L, Lansky Aj, O'Neill WW, Grines CL: Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001; **104**: 636-641
- 4) De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, Van't Hof AW, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosslink AT, de Boer MJ, Suryapranata H: Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1363-1367
- 5) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Moreyra E, Traboulsi M, Racine N, Riba AL, Thompson MA, Rohrbeck S, Lundergan CF: A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1954-1962
- 6) Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collect JP, Thomas D: Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004; **292**: 362-366
- 7) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, American College Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2004; **110**: 588-636