

日本での医療システムとしての **facilitated PCI**

中尾 浩一, 澤村 匡史, 片山 直之, 堀内 賢二, 本田 喬

Nakao K, Sawamura T, Katayama N, Horiuchi K, Honda T: **Facilitated PCI as a medical service system in Japan.** J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 86-90

I. はじめに

急性心筋梗塞の再灌流治療において、“血栓溶解治療”か“経皮的冠動脈インターベンション (PCI)”か?といった二者択一的議論はすでに過去のものである。前者はより早期の再灌流に寄与し、後者はそれをより確実なものとする。われわれは患者の病態、治療環境により、この二者を適切に組み合わせた best practice を提供する環境をすでに手にしている。

にもかかわらず、本邦において発症早期の急性心筋梗塞患者に対する、血栓溶解治療の施行頻度は低い。心筋梗塞治療の要である“Time is muscle”のコンセプトは、PCI デバイスへの関心が高まり続ける中で、なおざりにされている感がある。本稿では、当院の熊本地域における医療連携や mobile CCU (coronary care unit) 搬送の活動を通して得られた知見をもとに、血栓溶解療法先行 PCI (facilitated PCI) の妥当性を考察する。

II. Facilitated PCI の位置づけ

Facilitated PCI (f-PCI) は、急性心筋梗塞の患者に対して簡便で迅速な再灌流ができる薬物治療を行った後、より確実な再灌流を得る目的で PCI を行う治療戦略である¹⁾。薬物治療は血栓溶解治療のほか、海外では血小板膜糖蛋白質 (GP) IIb/IIIa 受容体拮抗薬や低分子ヘパリンと tissue type plasminogen activator (t-PA) との併用が試みられている^{2, 3)} (本号 82 ページ, 木村論文参照)。しかし ACC/AHA ガイドラインでは、f-PCI は「PCI が直ちに施行できない場合の出血性リスクの低い症例に対する戦略」として Class IIb に位置づけられており、その有用性について十分なエビデンスが得られているわけではない⁴⁾。

本邦では、GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬が未認可であり、低分子ヘパリンの冠動脈疾患に対する適用症承認がなされていないため、f-PCI は事実上「血栓溶解療法先行 PCI」ということになる。

III. Mobile-CCU による「drip and ship」

急性心筋梗塞 (AMI) 患者の、発症早期の病院外死亡を減らすための mobile-CCU の歴史は古く、その有用性がはじめて報告されたのは 1966 年のことである⁴⁾。今日、われわれがドクターカーとして運用している mobile-CCU は、心電図モニター、直流除細動器、人工ペースメーカー、人工呼吸器などの医療機器と救急薬品を搭載した救急車に、循環器科医と看護師が同乗し、AMI などの虚血性心疾患患者の搬送を行う。さらに臨床工学技士が同乗し、IABP (intra-aortic balloon pumping) や PCPS (percutaneous cardiopulmonary support) を搭載することも可能である (図 1)。

こうしたシステムをとることは、特に病院前血栓溶解療法が開始された患者に生じ易くなる、搬送中の再灌流性不整脈への対処が可能である点で特に有用である。搬送に要する時間によっては車中で経静脈的血栓溶解療法 (IVT) がなされることもあり、f-PCI の治療戦略をとるのに有利であると言える⁵⁾。

IV. 早期 (発症 2 時間以内) の f-PCI の有用性

AMI 840 例を病院前血栓溶解治療と primary PCI (p-PCI) に無作為に割り付け、その有効性を比較した CAPTIM 試験では、AMI 発症 2 時間以内の IVT の効果が示されている^{6, 7)}。また、TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) 10B and 14 試験⁸⁾ や PACT 試験⁹⁾ では、PCI に先行する IVT の有効性と安全性が報告されている。したがって、AMI 発症早期に IVT を施行する f-PCI の有効性が期待される。

われわれは、2002 年 1 月から 2003 年 6 月までの 18 カ月間に当院に入院した AMI 359 例を検討し、1) ST 上昇型 AMI である、2) 発症 6 時間以内に梗塞責任病変に対する PCI を施行、3) PCI 時に末梢保護器具の使用なし、4) 約 6 カ月後に左室造影を施行、の 4 条件すべてに合致した連続 180 例を抽出した。これらを梗塞責任病変に対する PCI の前に、IVT (pamiteplase 43,200 U/kg を単回静注) を施行した f-PCI 群 (n=66) と、施行しなかった p-PCI 群 (n=114) とに分類した。さらに f-PCI 群を、発症から IVT 施行まで

済生会熊本病院心臓血管センター循環器科 (〒 861-4193 熊本市近見 5-3-1)

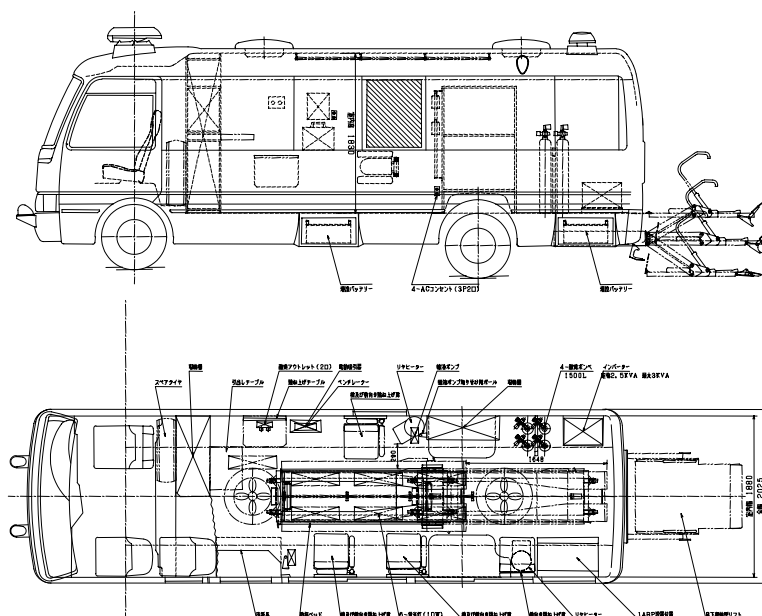


図1 Mobile-CCUの外観と設計

ベッドは車体の中心に位置し、医師と看護師で囲む態勢となる。前方には心電図モニター、人工呼吸器、除細動器を設置し、後方にはIABPとPCPSを装着するスペースを確保している。

表1 患者背景

	f-PCI (T≤2 hr) n=33	f-PCI (T>2 hr) n=33	p-PCI n=114	p value
年齢 (歳)	61.7±10.8	61.5±13.1	70.6±11.4	<0.01
性別 (男性/女性)	28/5	24/9	76/38	0.12
糖尿病 (%)	6 (18.1)	14 (42.4)	39 (34.2)	0.10
高血圧 (%)	19 (57.6)	19 (57.6)	70 (61.4)	0.88
高脂血症 (%)	12 (36.3)	9 (27.3)	24 (21.0)	0.19
家族歴あり (%)	3 (9.0)	6 (18.2)	22 (19.2)	0.39
喫煙 (%)	12 (36.3)	11 (33.3)	32 (28.1)	0.61
血清Cr値 (mg/dl)	0.8±0.2	0.8±0.2	0.9±0.3	0.09
陳旧性心筋梗塞 (%)	4 (12.1)	2 (6.1)	11 (9.6)	0.7
PCI施行歴あり (%)	6 (18.1)	4 (12.1)	12 (10.5)	0.50
CABG施行歴あり (%)	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (1.8)	0.41

CABG: 冠動脈バイパス術

の時間 (T) が2時間以内である群 (T≤2 hr) 33例と、2時間以降である群 (T>2 hr) 33例とに分類し、3群間で臨床背景、冠動脈造影所見、治療経過、PCI後約6カ月 (185±9日) 後の左室駆出率 (LVEF) を比較した。

1) 患者背景

年齢はp-PCI群で他の2群に比し有意に高齢であった (表1)。性別、冠危険因子、腎機能、既往歴、梗塞責任病変部位、造影上の血栓、石灰化の頻度、冠動脈ステント使用率、ステント径、ステント長、血栓吸引の適用率、PCI前の血栓溶解剤以外の薬剤の投与率のいずれに関しても、3群間で有意な差は認めなかった (表1, 2)。発症からPCI施行までの時間は3群間に有意差がなかったが、発症～IVT時間はf-PCI (T≤2 hr) 群で1.7±0.3時間、f-PCI (T>2 hr) 群で3.4±0.6時間であった。IVT～PCI時間はf-PCI

(T≤2 hr) 群で有意に長かった (2.5±0.8 vs 1.5±2.3時間, p<0.05) (表3)。

2) PCI前後における梗塞責任冠動脈の造影所見

PCI前の梗塞責任血管のTIMI flow grade (TFG) を図2に示す。f-PCI (T≤2 hr) 群ではp-PCI群に比しTFG3が有意に高率に得られており、TFGの分布に有意差を認めたが (p<0.0001)、f-PCI (T>2 hr) 群とp-PCI群との間には有意差はなかった (p=0.071)。

PCI後の梗塞責任血管のTFGは、全症例でgrade2または3が得られており、3群の分布に有意差は認めなかった (p=0.12) (図3)。同様に、PCI後の梗塞責任血管のcorrected TIMI frame countは3群間に有意差はなかった (p=0.61)。しかしながら、PCI後の梗塞責任血管の心筋blush gradeはf-PCI (T≤2 hr) 群ではgrade 0/1が9%

表2 PCIと薬剤治療

	f-PCI (T≤2 hr) n=33	f-PCI (T>2 hr) n=33	p-PCI n=114	p value
PCI				
責任病変 (R/Cx/L)	14/3/16	9/3/21	62/9/43	0.08
多枝病変 (%)	13 (39.4)	12 (36.4)	56 (49.1)	0.33
血栓あり (%)	26 (78.8)	23 (70.0)	89 (78.1)	0.58
血栓吸引施行 (%)	13 (39.4)	10 (30.3)	34 (29.8)	0.57
ステント留置 (%)	31 (93.9)	32 (97.0)	107 (93.9)	0.78
ステント径 (mm)	3.1±0.5	3.1±0.3	3.0±0.4	0.64
ステント長 (mm)	18.3±4.2	17.8±4.1	18.7±4.5	0.63
Medications before PCI				
アスピリン (%)	31 (93.9)	32 (97.0)	108 (94.7)	0.83
ヘパリン (%)	33 (100)	33 (100)	114 (100)	
硝酸剤 (%)	33 (100)	33 (100)	114 (100)	
ニコランジル (%)	7 (21.2)	13 (39.4)	30 (26.3)	0.22

表3 初期治療および慢性期左室造影のタイミング

	f-PCI (T≤2 hr) n=33	f-PCI (T>2 hr) n=33	p-PCI n=114	p value
発症～IVT時間 (hr)	1.7±0.3	3.4±0.6		<0.0001
発症～PCI時間 (hr)	4.4±0.7	4.5±0.7	4.5±0.9	0.63
IVT～PCI時間 (hr)	2.5±0.8	1.5±2.3		<0.05
慢性期左室造影 (日)	186±8	186±6	184±9	0.47

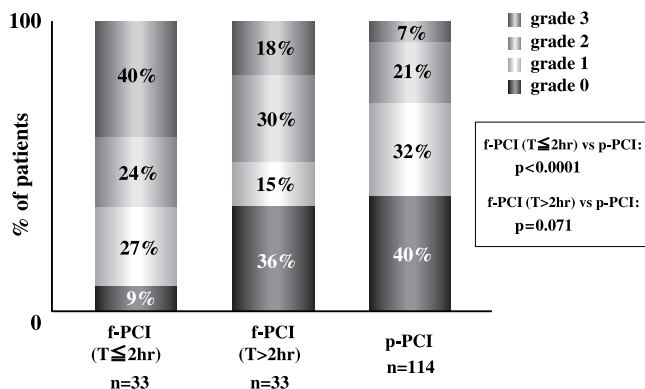


図2 初回造影時の責任冠血管のTIMI flow grade

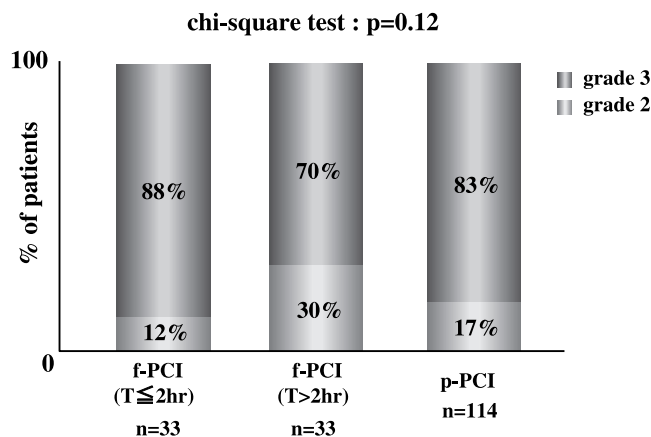


図3 PCI施行後の責任冠血管のTIMI flow grade

grade 2が24%, grade 3が67%で, f-PCI (T>2 hr) 群では順に12%, 52%, 36%, p-PCI群では29%, 47%, 24%であり, f-PCI (T≤2 hr) 群とp-PCI群の分布に有意差を認めた (p<0.0001) (図4).

3) Creatine kinase-MB (CK-MB) 最大値と慢性期左室駆出率

CK-MB最大値はf-PCI (T≤2 hr) 群ではp-PCI群よりも有意に低く抑えられたが, f-PCI (T>2 hr) 群とp-PCI群との間には有意差はなかった (図5). 慢性期の左室駆出率は, f-PCI (T≤2 hr) 群においてp-PCI群よりも有意に高値を示したが, f-PCI (T>2 hr) 群とp-PCI群との間には有意差はなかった (図6).

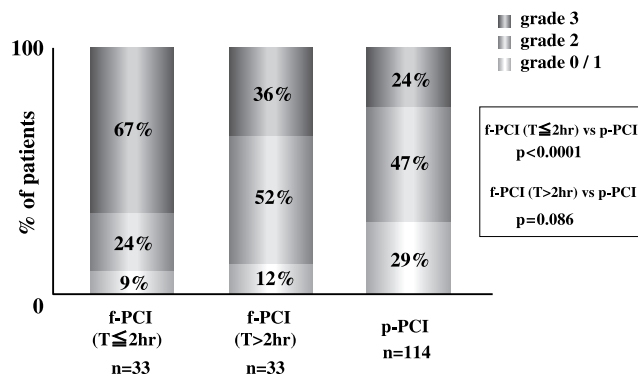


図4 PCI施行後の心筋 blush grade

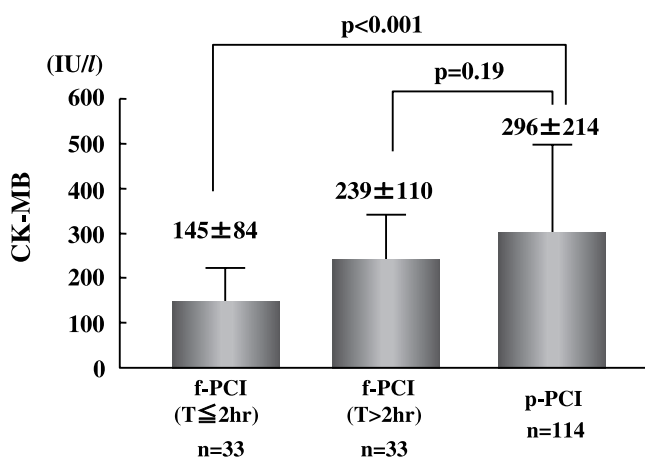


図5 PCI施行後のCK-MB最大値

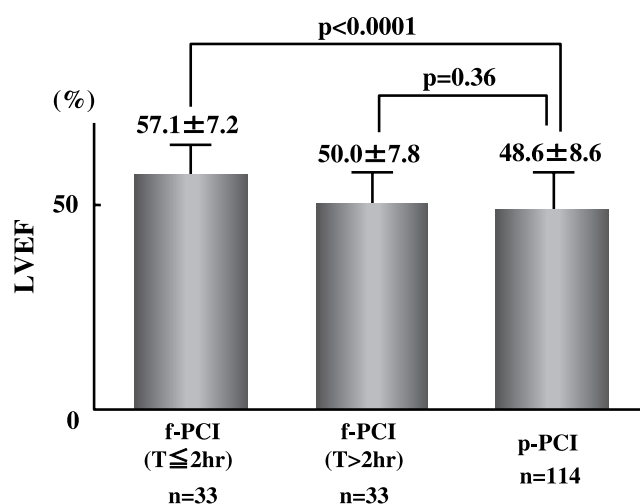


図6 PCI施行6ヵ月後のLVEF

4) 出血性合併症

f-PCI (T ≤ 2hr) 群では消化管出血1例 (3.1%), f-PCI (T > 2hr) 群では頭蓋内出血1例 (3.1%), p-PCI 群では消化管出血1例, 輸血を要する穿刺部出血・血腫1例の計1.6%で3群の発生率に有意差は認めなかった (p=0.86)。

以上の知見から, AMIに対する発症早期 (2時間以内) にIVTを先行させたf-PCIは, 梗塞責任血管の心外膜血流を迅速に回復させたことのみならず心筋組織の灌流障害を抑制し, もって梗塞規模の縮小と心機能の維持に寄与した可能性が示唆された¹⁰⁾。分析された3群ともPCIは6時間以内に完了 (約4.5時間) しているが, 逆に言えばこの条件下では, 発症2時間以降にIVTを先行させることの効果は限定的といえる。搬送も含めたf-PCIの時間要因については, 欧米に比して本邦では解析に足るデータの集積がなされていないのが実情である^{11, 12)}。

V. PLANET試験

現在, 東京女子医科大学を中心とする全国の14施設から600例が登録され, 「急性心筋梗塞の再灌流における第2世代血栓溶解薬の経静脈的先行投与の有効性に関する多施設共同研究 (PLANET試験)」がすすめられている。75歳以下, 発症12時間以内のST上昇型急性心筋梗塞を対象とした, 前向き無作為オープン・結果遮蔽試験 (PROBE試験) であり, 先行t-PA投与の無作為化については月別・施設別クラスター割付が採用されている。f-PCIに関するわが国最大の臨床試験であり, 6ヵ月後左心室駆出率を主要エンドポイントとするほか, 心血管事故, 出血性合併症などについても解析される予定である (2006年春に公表予定)。

VI. f-PCIの適切性と医療連携

端的に言えば, AMIに対するf-PCIは「状況により適切」な治療戦略である。池上らこうした医療の適切性の要因として, 1) 患者の特性, 2) 医療者の特性, 3) 保険からの

支払い方式, に分類している¹³⁾。眼前のAMI患者がt-PA使用の適応であって, その禁忌がないことはもちろんであるが, PCI治療の技術レベルが十分である医療機関 (医師個人) に到着するまでに経過する時間と搬送の安全性を, それぞれの状況に応じて判断しなければならない。すべての病院が同一であるはずもなく, 都市圏と地方では相当に状況が異なる。加えて, t-PA製剤がきわめて高価であることは, 本来処方すべき最前線の実地医家が単独でこれを保持することを困難にしている。f-PCIを取り巻くこうした問題の解決にとって, 最近推進されつつある地域完結型医療 (地域医療連携) の強化が, 重要な基盤となることが期待される。

VII. おわりに

入院前血栓溶解治療のアキレス腱は, 出血性合併症と再灌流性不整脈のコントロールであるとされてきた¹⁴⁾。しかし, 血栓溶解に伴う出血性合併症をより低減化するために, 使用薬剤の用量や組み合わせの改善がなされ, 一定の成果を収めている。穿刺部位の止血処置も容易になった。パラディカル (救急救命士) の職能強化や自動体外式除細動器AED (automated external defibrillator) の普及によって, 不整脈発生に対応するpre-hospitalの環境も変わりつつある。

カテラボ内でなされる処置は心筋梗塞初期治療の一部に過ぎない。各々の病院を取り巻く環境はさまざまに異なっており, 心筋梗塞の早期再灌流治療の「仕組み」は, その実情に応じて, 医療圏としてデザインされるべきものである。開業実地医家, 地域基幹病院, 循環器専門施設の連携の中で, 冠疾患治療に携わるわれわれにはvisionary leadershipが求められている。

文 献

- 1) 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 of 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
- 2) Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, Forycki F, Miklin JS, Bachinsky WB, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ: Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 1489–1496
 - 3) Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B, Herrmann H, Montalescot G, Neumann FJ, Smith JJ, Topol E: Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004; **147**: 684
 - 4) Pantridge JF, Geddes JS: A mobile intensive-care unit in the management of myocardial infarction. *Lancet* 1967; **2** (7510): 271–273
 - 5) 庄野弘幸, 本田 喬: ドクターカーの役割. *Heart View* 2002; **6**: 1598–1603
 - 6) Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group: Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; **360**: 825–829
 - 7) Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P: Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; **108**: 2851–2856
 - 8) Schweiger MJ, Cannon CP, Murphy SA, Gibson CM, Cook JR, Giugliano RP, Changezi HU, Antman EM, Braunwald E: Early coronary intervention following pharmacologic therapy for acute myocardial infarction (the combined TIMI 10B-TIMI 14 experience). *Am J Cardiol* 2001; **88**: 831–836
 - 9) 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. *Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1954–1962
 - 10) Katayama N, Nakao K, Horiuchi K, Kasanuki H, Honda T: The effect of early antecedent intravenous thrombolysis before percutaneous coronary intervention in patient with acute myocardial infarction. *Jpn J Interv Cardiol* 2005; **20**: 137–143 (in Japanese)
 - 11) 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
 - 12) Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM: Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4 analysis. *Circulation* 2005; **111**: 761–767
 - 13) 池上直己: 医療問題. 日本経済新聞社, 東京, 1998, 17–44
 - 14) 本田 喬, 庄野弘幸: 入院前の血栓溶解療法はなぜ普及しないか. *救急医学* 1999; **23**: 1108–1110