

Primary PCI の立場からみた心筋梗塞急性期の 再灌流ストラテジー

平山 篤志

Hirayama A: Primary PCI for the reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction as the initial strategy. J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 96-100

I. はじめに

急性心筋梗塞に対する治療として、再灌流療法は急性期だけでなく長期の予後を改善することが明らかにされている¹⁾。その背景には、①再灌流により心筋梗塞サイズの縮小が得られること²⁾、②梗塞サイズ縮小が期待される時間を経過しても左室リモデリングを抑制し、心機能を維持する効果のあること^{3,4)}、③致死的不整脈を予防する効果のあること、などが挙げられる。これらの予後改善効果は、血栓溶解療法によって確立されたものであるが、現在は冠動脈インターベンション (PCI) が第一選択の手技となっている。ここでは、血栓溶解療法から PCI へと治療手段が移行してきた背景と、現在の PCI の問題点を挙げ、今後の facilitated PCI について述べることにする。

II. TIMI 3 の重要性

再灌流療法として血栓溶解薬であるストレプトキナーゼ (SK) の有用性を明らかにしたのは ISIS-2¹⁾ で、同時に抗血小板薬であるアスピリンの有用性も示され、臨床的なスタンダードになった。その後、組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) が合成され、臨床的に使用可能となると、早期に作用して副作用も少ないことから多く用いられるようになった。しかし、t-PA は SK と比較して 10 倍の価格がすることから、その有用性を明らかにする必要がある。SK との比較試験が行われた。初期の試験では有用性が示されなかったが⁵⁾、t-PA の投与方法を変更した GUSTO*¹ 試験において、t-PA の優位性が示された⁶⁾。その背景因子の検討から、投与後の thrombosis in myocardial infarction (TIMI) 3 flow が t-PA で最も高頻度に認められたことから、死亡率の低下には TIMI 3 の血流が重要であることが認識されるようになった⁷⁾。

TIMI 3 血流を高率に得ることのできる手段は、経皮的冠動脈形成術 (PCI) である。Hartzler ら⁸⁾ により始められた治療であるが、スタッフの揃った施設でのみ可能な治療であることから、広くは行われなかった。PCI と血栓溶解療法の比較が行われ、死亡率では差がなかったものの、虚血性イベントを含めた心事故において差を認め、有用性が明らかにされた⁹⁾。図 1 は GUSTO 試験および、いくつかの試験における TIMI 2 と 3 の達成率を示しているが、PCI では 99 ~ 96% の TIMI 3 達成率が得られている。さらに、TIMI 3 達成率と死亡率を対比すると、図 2 に示すように TIMI 3 達成率が高ければ高いほど死亡率が低下することが明らかにされた¹⁰⁾。これまでの比較試験をプールして解析した結果、PTCA に死亡率軽減効果があることが示された (表 1)。このことから、primary PCI は初期治療における再灌流療法のスタンダードとなった¹¹⁾。さらに、心原性ショックの治療としては、PCI の有用性が確立された¹²⁾。

III. Primary PCI の問題点と対策

Primary PCI による治療は、t-PA による再灌流療法と比べてより有用であることが示されたが、同時に問題点もある。それらは、A. PCI 後の急性冠閉塞、B. 再灌流障害、C. 再灌流までの時間、D. スタッフを含めた施設の問題、である。ここでは、それぞれの問題点とその対策としての facilitated PCI について述べることにする。

A. 急性冠閉塞と慢性期再狭窄

PCI の最大の合併症は、施行後に生じる急性冠閉塞であり、次に、退院までに虚血性イベントが 10 ~ 15% の頻度で認められること、さらには 6 ヶ月の冠動脈造影で 10 ~ 15% の閉塞を含む、再狭窄の頻度が 35 ~ 40% と高率であることが問題であった¹³⁾。すなわち、PCI により一旦は再灌流が得られても、それを維持することが困難であった。その原因については明らかではなかったが、われわれの冠動脈バルーン形成術 (POBA) 後の責任病変の内視鏡の検討から、プラークに機械的障害を加えた後の血小板の凝固亢進に伴う血小板血栓が原因と推測される。血栓吸引療法を行って得られたサンプルを分析した報告でも¹⁴⁾、バルーン

大阪警察病院心臓センター (〒 543-0035 大阪市天王寺区北山町 10-31)

*¹Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries

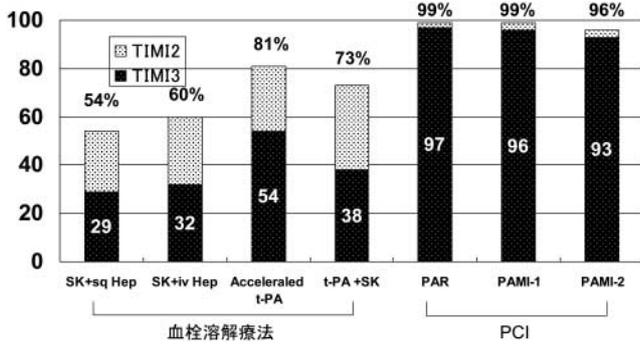


図1 血栓溶解療法あるいはPCI後の責任血管の開通率
PCIは血栓溶解療法より高頻度にTIMI 3血流を得ることが可能である。SK：ストレプトキナーゼ，sq：皮下，iv：静脈内，t-PA：組織プラスミノゲンアクチベーター，RAR²⁷⁾：primary angioplasty registry，PAMI⁹⁾：primary angioplasty in myocardial infarction。

による障害後にプラーク内容物や血栓成分が多量に認められることから、バルーン障害による血栓性の充進が再閉塞の原因と考えられる。

1) ステンント

このような急性冠閉塞に対しては何らかの対処が必要で、緊急避難目的にステントが用いられた。当初、急性冠症候群のような血栓が主体となる病変では、血栓形成を助長するとの危惧からステントは禁忌とされていたが、実践的に使用されるようになり、急性冠閉塞に対して有用であることが示された。以後、積極的にステントを使用する primary stenting を評価しようとする比較試験が行われ、有用性が明らかとなり、ステントを用いたPCIが再灌流療法の主体となった¹⁵⁾。

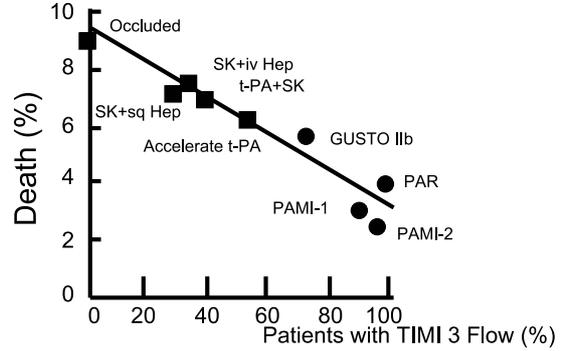


図2 早期の死亡率および血栓溶解療法後(■)とPCI後(●)のTIMI 3血流達成率との比較

2) 抗血小板薬

しかし、ステントが用いられたのは理論的背景があったわけではなく、むしろ偶然の賜物であった。急性再閉塞の原因を考慮すれば、抗血栓療法が主体となるべきで、アスピリンとチクロピジンより強力な薬剤の出現が必要であった。血小板凝集の機序の最終ステップであるGP IIb/IIIa受容体を遮断する薬剤が開発され、臨床的に多くの試験で有用性が示された¹⁶⁾。ただ、これまでの試験では、PCIを加える試験では明らかな有用性が示されているが、GUSTO IV¹⁷⁾やV¹⁸⁾のようにPCIを用いない場合には有用性が明らかにされていない。

プラークの破綻が生じた直後の血栓は、血小板血栓の関与もあるが、プラーク内の組織因子により活性化される凝固系の関与も大きいと考えられる。しかし、バルーン障害後にはGP IIb/IIIa受容体阻害薬が効果的に作用して、

表1 死亡率についてのPCIと血栓溶解療法との比較

Study	No(%)		Odds Ratio(95%CI)	P
	PTCA	Lytic Therapy		
Streptokinase				
Zijstra et al	3/152(2.0)	11/149(7.4)		
Ribeiro et al	3/50(6.0)	1/50(2.0)		
Grinfeld et al	5/54(9.3)	6/58(10.3)		
Zijlstra et al	1/45(2.2)	0/50		
Subtotal	12/301(4.0)	18/307(5.9)		.38
t-PA				
DeWood	3/46(6.5)	2/44(4.5)		
Grines et al	5/195(2.6)	13/200(6.5)		
Gibbons et al	2/47(4.3)	2/56(3.6)		
Subtotal	10/288(3.5)	17/300(5.7)		.28
Accelerated t-PA				
Ribichini et al	0/41	1/42(2.4)		
Garcia et al	3/95(3.2)	10/94(10.6)		
GUSTO IIb	32/565(5.7)	40/573(7.0)		
Subtotal	35/701(5.0)	51/709(7.2)		.10
Total	57/1290(4.4)	86/1316(6.5)		.02

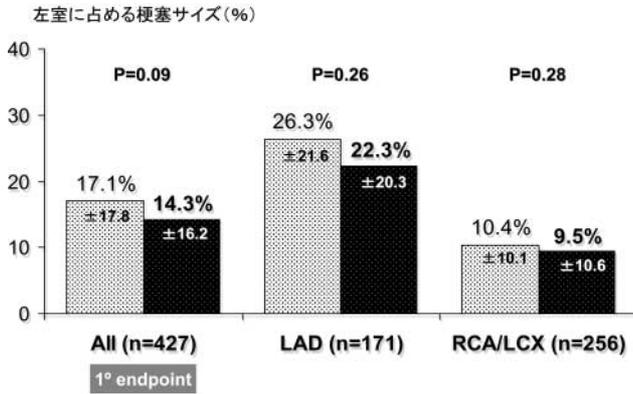


図3 EMERALD試験²⁰⁾における心筋梗塞サイズの比較。Protection deviceの有無に関係なく梗塞縮小効果がない。

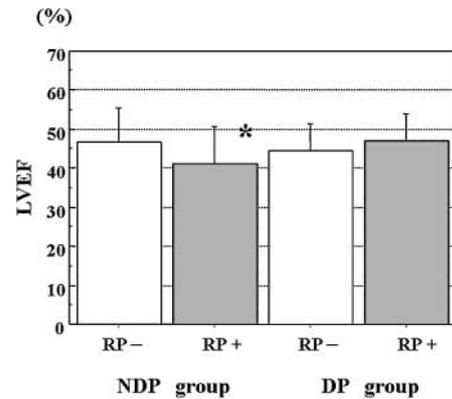


図4 内視鏡でRP (ruptured plaque)を認めた症例に distal protection device (DP)を施行すると左心機能の保持が認められた。

血小板活性を抑制することで予後改善につながると推測される。ただ、わが国ではGP IIb/IIIa受容体阻害薬は認可されていない。さらに、欧米ではステント後の抗血小板療法として、副作用がなく早期に効果のあるクロピドグレルが広く使用されているが、わが国では認可されていない。最近のCADILLAC*2試験¹⁹⁾では、ステントを使用した上にGP IIb/IIIa阻害薬を使用する優位性を見出しえなかったと結論づけているが、薬剤の使用状況の相違があることを認識した上で欧米のデータを検討する必要がある。

B. 再灌流障害

再灌流後にSTが再上昇する症例では左心機能の回復が認められないことや、以前から動物実験により様々な薬剤でさらなる梗塞サイズ縮小効果が認められてきたことから、再灌流後に梗塞サイズ縮小を妨げる要因のあることが明らかにされてきた。しかし、プラークに加えられた障害に伴い血小板亢進が生じるだけでなく、プラーク内容物が涌出し、それに伴う障害のある可能性が示されるようになった。そこで、再灌流に伴い生じるこのような物質を、機械的に防御するための様々なdeviceが考案されている。最近、PCI部位より遠位側にバルーンを留置して末梢への飛散を防止しつつ、PCIに伴って生じた残渣を吸引して除去するというdeviceであるPercsurge[®]について、急性心筋梗塞を対象として行われたEMERALD*3試験の結果が報告された²⁰⁾。図3に示すように、一次エンドポイントにおいて梗塞サイズ縮小効果は認められなかった。この背景には、器具や手技の問題などもあるが、われわれはすべての症例で使用することのデメリットを原因として考えている。血管内視鏡で責任血管にプラークの破綻を明らかに認める症例では、protection deviceの使用により有意な梗塞サイズ縮小が認められるが、破綻のない症例では効果がないことを明らかにした²¹⁾ (図4)。すべてを総合すると有効

性が消失することから、今後は内視鏡による評価に基づいた治療戦略が望まれる。

C. 再灌流までの時間

Primary PCIの有用性が明らかであったとしても、患者が病院へ到達して、PCIを施行する準備を含めて必要な時間のために、再灌流までの時間が長くなってしまおうという大きな欠点もある。これまで多くの報告で、再灌流時間が短縮されることによる死亡率軽減効果のあることが示されており、さらなる再灌流時間の短縮が望まれる。その試みとして、血栓溶解療法を先行させるPACT試験が報告された²²⁾。t-PAを投与した群において、TIMI3を確認できた時点はより早期であったが、左心機能保持効果については差を認めなかった。ただ、カテーテル室入室時点でTIMI3を認めた症例では有意な左心機能保持効果があったことから、予後改善への可能性は期待できる。PACT試験は病院到着時点から開始されているが、病院到着前から施行する有用性を検討する試験が行われている。その結果では、病院到着前の血栓溶解薬による改善効果はみられていない²³⁾。

D. スタッフを含めた施設の設備

ACC/AHAガイドラインによれば²⁴⁾、primary PCIを施行するに際しての必要な要件として、術者の技術的裏づけとして年間75例以上の症例経験があること、さらに施設として年間200例以上のPCI施行数のあることが挙げられている。平成10から12年度に行われたわが国のインターベンションの実態調査^{25, 26)}において、約80%の施設が年間150例以下であり、その施設でもインターベンションの30%が急性心筋梗塞であることを考えると、わが国においてACC/AHAのガイドラインを満足する施設はほとんどないことになる。治療成績については明らかにされていないので、果たしてACC/AHAのガイドラインがわが国に妥当か否かは不明であるが、これまでのprimary PCIと血栓溶解療法を比較した試験の中で、多施設で行った試験であるGUSTOIIaやMITI試験では、PCIの優位性が明らかにされないことを考えると、ステントが導入され合併症が少

*2 Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications

*3 Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris

なくなったとはいえ、すべての施設でPCIを行うことには疑問が残る。さらに、熟練した術者を常に待機させることも困難であることから、診断、搬送、治療が可能な社会的システムの確立が必要である。

IV. 結 語

急性心筋梗塞に対するPCIは、死亡率を低下させ、急性期だけでなく長期の予後を改善することが明らかにされており、それはTIMI 3血流を確実に得ることが可能であることに基づいている。今後、より効果的な再灌流法としてのfacilitated PCIを目指して、抗血小板薬の選択、protection deviceの選択、早期再灌流のための血栓溶解薬との併用、さらには発症から診断、搬送、治療と一貫した社会的治療システムの構築が必要である。

文 献

- 1) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group [see comments]. *Lancet* 1988; **2** (8607): 349-360
- 2) Ross J Jr: Left ventricular function after coronary artery reperfusion. *Am J Cardiol* 1993; **72**: 91G-97G
- 3) Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction [see comments]. *Lancet* 1993; **342**: 759-766
- 4) Hirayama A, Adachi T, Asada S, Mishima M, Nanto S, Kusuoka H, Yamamoto K, Matsumura Y, Hori M, Inoue M, Kodama K: Late reperfusion for acute myocardial infarction limits the dilatation of left ventricle without the reduction of infarct size [see comments]. *Circulation* 1993; **88**: 2565-2574
- 5) ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group [see comments]. *Lancet* 1992; **339**: 753-770
- 6) An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators [see comments]. *N Engl J Med* 1993; **329**: 673-682
- 7) The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators [see comments]. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1615-1622. [published erratum appears in *N Engl J Med* 1994 Feb 17; **330**: 516]
- 8) Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, McCallister BD, Gura GM Jr, Conn RC, Crockett JE: Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; **106**: 965-973
- 9) Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra RE, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; **328**: 673-679
- 10) Grines CL: Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty—the strategy of choice. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1313-1317
- 11) Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F: Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review [see comments]. *JAMA* 1997; **278**: 2093-2098. [published erratum appears in *JAMA* 1998; **279**: 1876]
- 12) Holmes DR Jr, Califf RM, Van de Werf F, Berger PB, Bates ER, Simoons ML, White HD, Thompson TD, Topol EJ: Difference in countries' use of resources and clinical outcome for patients with cardiogenic shock after myocardial infarction: results from the GUSTO trial. *Lancet* 1997; **349**: 75-78
- 13) O'Keefe JH Jr, Bailey WL, Rutherford BD, Hartzler GO: Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1,000 consecutive patients. Results in an unselected population and high-risk subgroups. *Am J Cardiol* 1993; **72**: 107G-115G
- 14) Kotani J, Nanto S, Mintz GS, Kitakaze M, Ohara T, Morozumi T, Nagata S, Hori M: Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; **106**: 1672-1677
- 15) Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Costantini C, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL: Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 23-30
- 16) Topol EJ, Byzova TV, Plow EF: Platelet GPIIb/IIIa blockers [see comments]. *Lancet* 1999; **353**: 227-231
- 17) Simoons ML: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; **357**: 1915-24
- 18) Topol EJ: Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; **357**: 1905-1914
- 19) Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ: Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; **346**: 957-966
- 20) Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, Schultheiss HP, Dulas D, Rutherford BD, Antoniucci D, Krucoff MW, Gibbons RJ, Jones D, Lansky AJ, Mehran R: Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; **293**: 1063-1072
- 21) Mizote I, Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Takeda Y, Oka T,

- Tsujimoto M, Hirayama A, Hori M, Kodama K: Distal protection improved reperfusion and reduced left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction who had angioscopically-defined ruptured plaque. *Circulation* 2005; in press
- 22) 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. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1954–1962
- 23) 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
- 24) Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel B, Russell RO, Smith EE 3rd, Weaver WD, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gregoratos G, Ryan TJ, Smith SC Jr: 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 890–911
- 25) Shihara M, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Shigematsu H, Yamamoto S, Koike G, Kono S, Takeshita A; Japanese Coronary Intervention Study (JCIS) Group: Coronary revascularization in Japan. Part 1: survey of facilities during 1997. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 1005–1010
- 26) Tsuchihashi M, Tsutsui H, Shihara M, Shigematsu H, Yamamoto S, Koike G, Kono S, Takeshita A; Japanese Coronary Intervention Study (JCIS) Group: Coronary revascularization in Japan. Part 2: comparison of facilities between 1997 and 1999. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 1011–1016
- 27) Brodie BR, Grines CL, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe J, Weintraub RA, Berdan LG, Tchong JE, Woodlief LH, Califf RM, O'Neill WW: Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction. Final results from the Primary Angioplasty Registry. *Circulation* 1994; **90**: 156–162