

AMIに対する単純なstent挿入を超えた治療法

大井田史継

要 旨: 急性心筋梗塞(AMI)に対する早期再灌流療法の効果が有益であることは、疑う余地がない。再疎通の戦略(PCI)は最初の単純な風船療法(POBA)から、stent、さらには血栓吸引除去と末梢部の保護のような新しい装置にまで発展し、危険にさらされている領域の心筋サルベージ率は改善してきている。AMIの予後の最も重要な要因は、危険にさらされている心筋に対し、早期の組織レベルでの良好な再灌流である。近い将来に、プレホスピタルt-PA+末梢保護を併用したPCIが再灌流療法の定石になるであろう。(J Jpn Coll Angiol, 2004, 44: 343-348)

Key words: AMI, catheter intervention, distal protection device, stent

はじめに

急性心筋梗塞(acute myocardial infarction: AMI)に対する早期再灌流療法の効果が、有益であることは疑う余地がない。再疎通の戦略(percutaneous coronary intervention: PCI)は、最初の単純な風船療法(plain old balloon angioplasty: POBA)からstent、さらには血栓吸引除去と末梢部の保護のような新しい装置にまで発展し、危険にさらされている領域の心筋サルベージ率は改善してきている。

thrombolysis vs. PCIに関して

AMIに対する再灌流療法において単独血栓溶解療法とPCIではPAMI試験やGUSTO IIb試験などの数々のtrialにおいて、30日死亡、再梗塞、脳出血の面でPCIに軍配が上がっている^{1,2)}。さらに早期に施行されたPCIは血栓溶解療法や内科的保存療法に比べ、責任冠動脈の開存がよく、左室機能の障害もより軽度で、慢性期の予後を改善することが多数例を対象とした無作為試験においてすでに証明されている^{3,4)}。

thrombolysis+PCIに関して

また従来、血栓溶解療法とPCIの併用は、出血性合併症や血管壁に対する損傷等が起き、有用でないとされ

ていた。しかし、PACT試験でt-PA+PCI(stent)により併用療法の弊害がないことが検証され、さらにより結果が得られるようになった⁵⁾。

POBA vs. stentに関して

AMIに対するPOBA vs. stentによる再灌流療法の無作為試験は、Table 1 に示すごとく行われ、PCI後6カ月間の死亡、心筋梗塞、血行再建術を合わせたイベントは、全例stent留置群で有意に少ないことが示された⁶⁻⁸⁾。とりわけStent-PAMI StudyとCADILLAC Studyにて、lysis先行の有無にかかわらずnew generation stentを使用すればルーチンの再灌流療法としてstentを考慮してもよいとの結果が得られた。

しかしCADILLAC Studyは、lysis先行の有無にかかわらずstentとPOBAではよい再灌流の獲得率には差がなかったが(lysisあり: 96.9% vs. 96.1%, lysisなし: 94.5% vs. 94.7%)、Stent-PAMI Studyではstent留置群の良好な再灌流はPOBA群より少ない傾向にあり(89.4% vs. 92.7%)、stent留置に伴う粥腫内容物の末梢塞栓の可能性が指摘された。

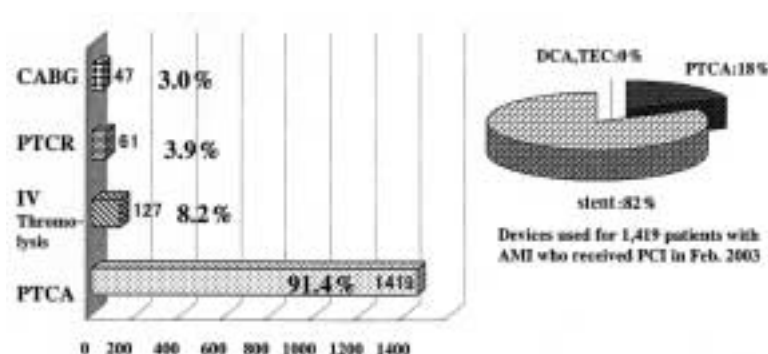
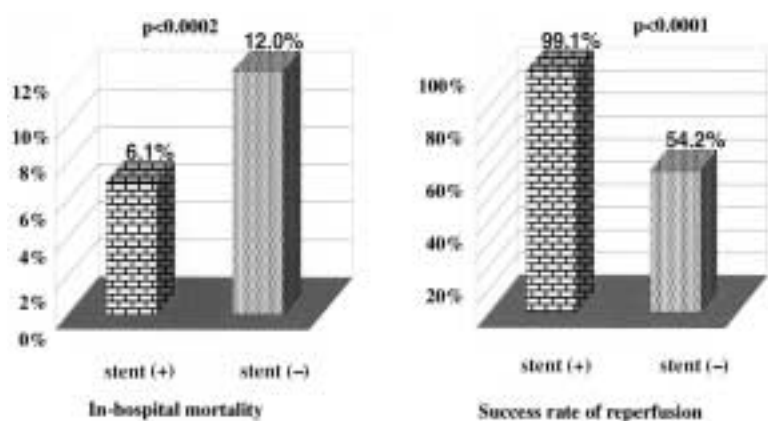
全体的にみれば、AMIに対するstent留置の優位性は確立しており、高度石灰化病変やstent留置が困難な血管走行例を除いた症例において、積極的なstent留置が容認される時代となった。

獨協医科大学心血管肺内科

2004年3月18日受理

Table 1 The comparison of primary stent and PTCA in AMI (randomized trial)

Trial	Number of cases (stent/PTCA)	Time (hr)	Stent	Vessel diameter (mm)	Shock	In-hospital mortality		6M (MACE)		p
						stent (%)	PTCA (%)	stent (%)	PTCA (%)	
PASTA	136 (67/69)	≤12	Palmaz-Schatz	≥2.5	+	4	7	23.4	46.7	0.003
Zwolle	227 (112/115)	≤6	Palmaz-Schatz	≥3.0	−	2	3	5	20	0.001
FRESCO	150 (75/75)	≤6	Gianturco-Roubin	≥2.5	+	4	3	9	28	0.003
GRAMI	104 (52/52)	≤24	Gianturco-Roubin	≥3.0	+	3.8	7.6	17	35	0.002
Stent-PAMI	900 (452/448)	≤12	Heparin coated PS	≥2.5	−	3.1	1.8	12.2	17.2	0.05
CADILLAC	placebo+1,030 (512/518)	≤12	Multilink	≥2.5	+	2.2	2.5	11.5	20	0.001
	Abciximab+1,052 (524/528)	≤12	Multilink	≥2.5	+	2.7	1.1	10.2	16.9	0.004

**Figure 1** Distribution of the reperfusion strategies (among 1,557 patients who received reperfusion therapies in February 2003, JSIC).**Figure 2** The effects of stent implantation in PCI for AMI (among the patients in February 2003, JSIC).

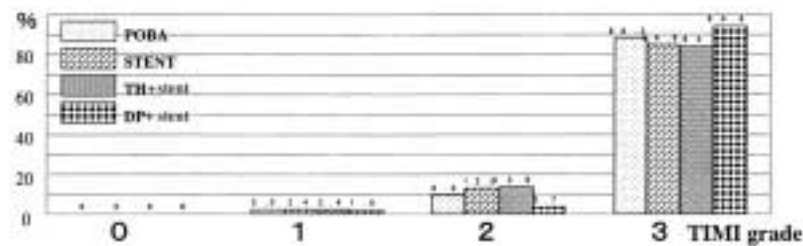
interventionの問題点

これらを反映して、本邦ではFigs. 1, 2のように約91.4%がAMIにおいてPCIを施行し、そのうち約80%を超える症例にstentを使用され、さらにstent使用群では未使用に比し、有意差を持ち手技成功率や院内死亡率でよい結果が得られている⁹⁾。

AMIに対する血管形成術はstent時代に入り、POBA時代に問題とされた急性冠閉塞の頻度は減少し、初期成績は極めて向上してきている。しかし残された問題として、以下の2点が考えられる。① 多量の血栓が存在する病変では、高頻度に末梢塞栓症を来しやすい。②

Table 2 Outcome of final TIMI

	Direct-PTCA (n=128)	Stent (n=125)	TH+stent (n=81)	DP+stent (n=54)	p
Final-Grade 0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
TIMI Grade 1	3 (2.3%)	3 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.9%)	
Grade 2	12 (9.4%)	16 (12.8%)	11 (13.6%)	2 (3.7%)	
Grade 3	113 (88.4%)	106 (84.8%)	68 (84.0%)	51 (94.4%)	< 0.05



TH+stent: Thrombectomy+stent
DP+stent: Distal protection+stent

stentを高圧の留置した場合の粥腫容物やデブリス等によりslow/non flowが生じやすい。

吸引+stent vs. distal protection+stent

上記の問題を解決するため本邦で利用できる新しいデバイスとしては、血栓吸引カテとdistal protection deviceがあり、これらをstent挿入時に使用し、当施設にて再灌流状態を比較してみた。

対象は当施設におき12時間以内に再灌流し得た、責任血管径2.8mm以上の初回AMI症例である。その再灌流状態を、Direct-PTCA時代：A群(n：128例)、stent時代：B群(n：125例)、血栓吸引+stent時代：C群(n：81例)、distal protection+stent時代：D群(n：54例)に分けて検討した(B、C、D群はすべてstent留置)。PCI後にTIMI：3の再灌流が得られる確率はそれぞれ、88.4%、84.8%、84.0%、94.4%(Table 2)であり、POBA単独よりstent挿入した方がTIMI：3の達成率は低かった。stent留置に伴う微小塞栓やslow flow現象は、POBAのみによる手技の場合よりも高率になるとの報告もあり¹⁰⁾、当施設においても同様なことが起こっていた。Table 3, Fig. 3 に示すように、stentを挿入するにあたり何らかの処置を施行したC、D群につき詳しく検討すると、C群に比してD群は、stent径、長、拡張圧ともに大きい、Max-CPKへの到達時間が短く、TIMI：3 達成率やblush-3 達成率はC群84.0%、D群92.5%とC群31%、D群

55%であった。組織レベルでの良好な再灌流が得られたことを示している。さらにtime to peak CKがdistal protection+stentで有意に短かったことも、組織レベルでの良好な再灌流がCKの洗い流しを促進したものと考えられる。これは、単に血栓吸引するだけでは良好な再灌流が得られないことを意味している。

TIMI：3は、はたして良好な再灌流であろうか？

TIMI：3が予後改善の必要条件であることは明らかであるが、はたして組織レベルにおいて良好な再灌流と評価してよいのだろうか。Horiらは、安静時冠血流は末梢微小血管の約70%が閉塞するまで低下しないと発表している¹¹⁾。つまりTIMI：3は組織レベルでの良好な再灌流が得られているとは限らないわけであり、冠動脈末梢循環、心筋保護をふまえたPCIを考えるにあたっては、従来のTIMI gradeによる再灌流の評価では十分でない。このため最近、myocardial blush, TIMI frame countといった造影上の所見や心電図上のST-resolutionを指標にするようになってきている。これらの指標は左室駆出率や生存率改善をよりよく反映するとされている¹²⁻¹⁵⁾。実際、distal protection deviceを使用しなくてもAMIに対するPCIは約90%の症例でTIMI：3が得られるが、Fig. 4 で示すようにblush-3 の獲得率はCADILLAC試験でも17.4%しか得られなかった。同様にStoneらの施設でも28%、van't Hofらの施設でも19%

Table 3 Outcome

Category	Stent (n=125)	TH+stent (n=81)	DP+stent (n=54)	p
Direct-stent	15.6%	69.1%	86.1%	0.03
Stent size (mm)	3.22±0.36	3.49±0.36	3.69±0.27	0.002
Stent length (mm)	17.8±4.13	18.21±4.74	20.69±3.98	0.007
Inflate pressure (atm)	9.8±3.2	12.6±2.8	13.6±1.5	0.034
	TH+stent (n=81)	DP+stent (n=54)	p	
Max-CPK (U/l)	3,825±2,478	3,338±2,385	0.30	NS
Peak time (hr)	13.8±7.0	7.3±3.4	<0.0001	

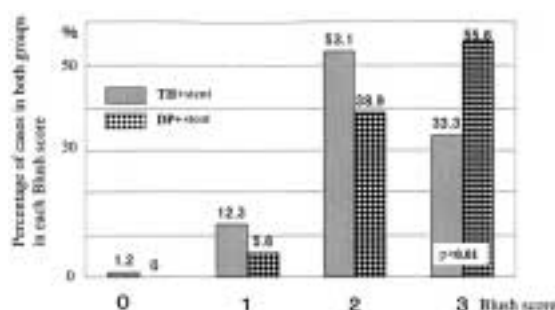


Figure 3 Blush score.

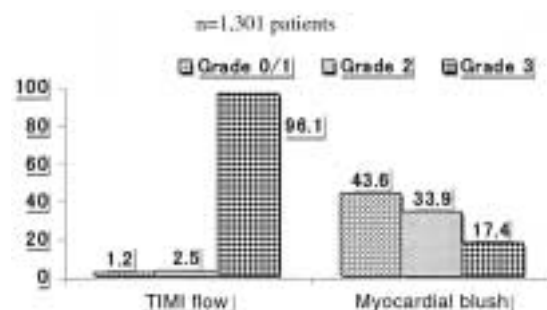


Figure 4 Myocardial blush: CADILLAC. Final TIMI flow and myocardial blush.

であった^{15, 16)}。さらにFig. 5 に示すようにCADILLAC StudyにおけるTIMI : 3 を得られた症例をblush scoreで0/1, 2, 3 に分けその予後を検討すると、TIMI : 3のなかでも明らかにblush-3 がよいことが報告されている。

結 論

AMIにおける初期治療にて単にstentを挿入するのではなく、distal protection deviceを使用した方が、心筋保護の面では優れた治療と考えられる。

展 望

distal protectionに関し、現在本邦ではASPARAGUS trial³⁾、米国ではEMERALD trialが進行している。近い将来、その短期および長期の有用性および問題点が発表されると思われる。

さらに最近、薬剤溶出ステントをAMIに使用し、その6カ月再狭窄がないとの報告も出てきている¹⁷⁾。

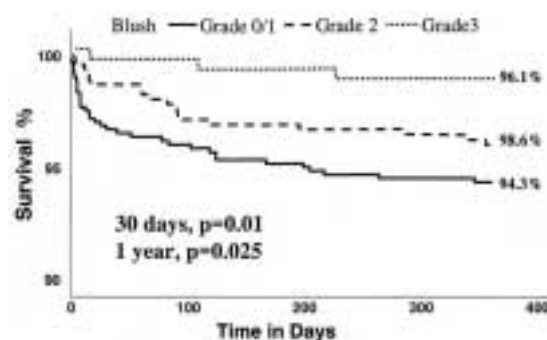


Figure 5 Mortality: Final TIMI 3 flow. CADILLAC Study.

よって今後のAMIに対するPCIは、急性期にはblush-3を出来るだけ目指し、慢性期には再狭窄のないものが求められる。言い換えれば、出来るだけ速やかに(2時間以内がbest) pre hospital t-PAの静注を施行し、PCI可能な施設へ搬送し、薬剤溶出ステントをdistal protection deviceを併用し挿入する時代がくると考えられる。

文 献

- 1) Grine CL, Browne KF, Marco J et al: 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.
- 2) A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med*, 1997, **336**: 1621–1628.
- 3) Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH et al: 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patient with acute myocardial infarction: Executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, 1999, **100**: 1016–1030.
- 4) Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA et al: Management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2002, **23**: 1809–1840.
- 5) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al: 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.
- 6) Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L et al: A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**: 1234–1239.
- 7) Grines CL, Cox DA, Stone GW et al: Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*, 1999, **341**: 1949–1956.
- 8) Stone GW, Grines CL, Cox DA et al: Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002, **346**: 957–966.
- 9) 日本心血管インターベンション学会学術委員会：第12回日本心血管インターベンション学会学術委員会アンケート結果, *Jan J Interv Cardiol*, 2004, **19**: 15–21.
- 10) Arakawa N, Nakamura M, Aoki H et al: Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1996, **27**: 1656–1661.
- 11) Hori M, Inoue M, Kitakaze M et al: Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *Am J Physiol*, 1986, **250**: H509–518.
- 12) van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H et al: Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patient treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwoole Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*, 1998, **97**: 2302–2306.
- 13) Gibson CM, Cannon CP, Daly WL et al: TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*, 1996, **93**: 879–888.
- 14) Barbash GI, Roth A, Hod H et al: Rapid resolution of ST elevation and prediction of clinical outcome in patients undergoing thrombolysis with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator): Results of the Israeli Study of Early Intervention in Myocardial Infarction. *Br Heart J*, 1990, **64**: 241–247.
- 15) van't Hof AW, Liem A, de Boer MJ et al: Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwoole Myocardial infarction Study Group. *Lancet*, 1997, **350**: 615–619.
- 16) Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ et al: Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**: 591–597.
- 17) Saia F, Lemos PA, Lee CH, et al: Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: A clinical and angiographic study. *Circulation*, 2003, **108**: 1927–1929.

Beyond Simple Stenting for AMI: Consensus and Controversy

Akitsugu Oida

Department of Cardiology and Pneumology, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan

Key words: AMI, catheter intervention, distal protection device, stent

There is no question about beneficial effects of early recanalization in the therapy for acute myocardial infarction (AMI). Strategies for recanalization have been developed from a primitive a simple balloon coronary artery plasty to new devices such as stent, aspiration thrombectomy and the distal protection method, and the rate of achieving myocardial salvage in area at risk has made an increasing progress. The most important element in ameliorating prognosis of AMI is accomplishment of early and sufficient microcirculation blood flow in the jeopardized myocardium. In the near future, pre-hospital t-PA administration followed by implantation of a drug-eluting stent with the distal protection device will be established as a standard strategy for recanalization therapy. (J Jpn Coll Angiol, 2004, **44**: 343–348)