

欧米における facilitated PCI の成績

木村 一雄

Kimura K: **Perspective on facilitated percutaneous coronary intervention in western countries.** J Jpn Coron Assoc 2005; 11: 82-85

I. はじめに

ST 上昇型心筋梗塞症の予後は発症早期の治療の成否に大きくかかわっており、この治療の中で中心的役割を担うのは再灌流療法である。この治療法は血栓溶解療法と primary PCI (percutaneous coronary intervention) に大別されるが、いずれの治療においても梗塞責任血管をより早く、確実に再開通し微小循環レベルでの良好な再灌流を得ることが最大の目標である。血栓溶解療法は、静脈内投与で効果が得られるため簡便で早期の再灌流が期待できるが、再灌流率が低いことや再梗塞を含む虚血性合併症や出血性合併症が多いことが欠点とされている。一方、primary PCI では再灌流率は高く、虚血性合併症や出血性合併症は少ないものの、全ての例でより有効であるためには 24 時間体制の施設および経験ある医療スタッフが必須であることが難点とされる。梗塞サイズ縮小に関して、現時点で確実に有効性が示された薬物療法や distal protection device などのインターベンション治療はなく、両治療法とも単独での更なる成績向上はすでに難しい状況にある。このような観点から、血栓溶解療法と primary PCI を組み合わせることで両者の長所を生かした、より有効な再灌流療法を目指して facilitated PCI が検討されている。本稿では欧米における facilitated PCI の成績について概説する。

II. Facilitated PCI の動勢

上述のように血栓溶解療法と primary PCI の長所、短所は相補的なものであり、すでに 1980 年代後半に血栓溶解療法と PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) の併用療法が検討されたが、結果はいずれも無効か有害であり、以後この 2 つの治療法は相容れないものと見なされてきた。しかし、最近のステントを含む器材、技術や管理法の進歩により、不安定狭心症/非 ST 上昇型心筋梗塞で早期侵襲的治療法の有効性が確立したように、同様の粥腫形態を呈する ST 上昇型心筋梗塞症においてもこの

ような治療法は有効であることが予測され、いくつかの報告でこの点が実証されてきた。この併用療法の新たな展開のきっかけとなったのは、1999 年に発表された PACT 試験である。

発症 6 時間以内の ST 上昇型心筋梗塞症患者に通常量の半量の t-PA (tissue-plasminogen activator) または placebo を静注し、その後ただちに冠動脈造影を行い、TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) 2 血流以下では PCI を加え、TIMI 3 血流の場合には保存的に観察するというプロトコルで検討された。初回造影時には、t-PA 投与群で TIMI 2~3 血流の達成率は 61% と placebo 群の 34% と比べ高かったが、PCI 施行後の最終 TIMI 3 血流達成率や、慢性期の左室駆出率 (LVEF) や予後に差はなかった。しかし、初回造影時にすでに TIMI 3 血流が得られた例での慢性期 LVEF は PCI 後に TIMI 3 血流が得られなかった例のみならず、TIMI 3 血流となった例と比べても良好であった。この試験は治療法にかかわらず早期に TIMI 3 血流が得られることの有益性を認識させるとともに、心配された出血性合併症の発生も両群で差がないことを示した点で重要である¹⁾。

従来より血栓溶解薬はより早期に、すなわち病院内と比べプレホスピタルで投与することがより効果的であることは実証されているため²⁾、プレホスピタルでの血栓溶解療法の有効性を primary PCI と比較検討する目的で 2002 年に CAPTIM 試験が行われた。発症 6 時間以内の ST 上昇型心筋梗塞症患者 840 例を、プレホスピタルで血栓溶解薬を投与した例と primary PCI 例に分けて検討された。この試験では血栓溶解療法群で urgent PCI を 33% に行うとともに、全体として入院中に 70% の例で PCI を行っており、完全ではないが、facilitated PCI と primary PCI を比べた試験とも考えられる。全体例での検討では 30 日後の死亡、再梗塞、重篤な脳出血の頻度に差がなかったが、特筆すべきこととして発症 2 時間未満で割付けられた例での検討において、プレホスピタルで血栓溶解薬を投与した群では、primary PCI 群と比べ死亡率が少ない傾向にあり (2.2% vs 5.7%, $p=0.058$)、来院時ショック例も有意に少なかった (0% vs 3.6%, $p=0.007$)。この試験から明らかになったこ

横浜市立大学附属市民総合医療センター心臓血管センター (〒232-0024 横浜市中区浦舟町 4-57)

表1 発症30日時点での1次エンドポイント（文献3を改変引用）

Endpoint	Prehospital fibrinolysis (n=419)	Primary angioplasty (n=421)	p
Composite	34 (8.2%)	26 (6.2%)	0.29
Death	16 (3.8%)	20 (4.8%)	0.61
Reinfarction	15 (3.7%)	7 (1.7%)	0.13
Disabling stroke	4 (1.0%)	0	0.12

とは、発症早期の症例での血栓溶解療法は primary PCI と比べ有効であるが、この成績には急性期の比較的高率な PCI 試行も関与しており、facilitated PCI がより理想的な再灌流療法である可能性を示唆するものである（表1, 2）^{3, 4)}。他にも血栓溶解療法と早期 PCI 併用の有用性を証明した報告として、GRACIA-1 試験では血栓溶解療法単独と比べ、これに加えてルーチンにステントを植え込む治療法が⁵⁾、また、SIAM III 試験においても、血栓溶解療法後早期にステントを植え込む群では2週後に待機的にステントを植え込む群と比べ、いずれも虚血発作、および虚血発作による血行再建術施行が低率であることが示された⁶⁾。また、2003年のAHAで発表されたGRACIA-2では、発症12時間以内のST上昇型心筋梗塞症患者212例で、3時間以内に primary PCI を行う例と、血栓溶解療法後12時間以内に PCI を行う facilitated PCI 例では心事故発生に差を認めず、PCI をバックアップ下に血栓溶解療法を先行投与する治療方針と比べた場合、PCI を迅速に行うことの優位性は認められないことが明らかとなり、この試験結果は facilitated PCI が多くの施設においてより現実的な再灌流療法であることを示唆するものとなった（図1, 2）⁷⁾。

一方、2004年には発症12時間以内のST上昇型心筋梗塞で、血栓溶解薬と抗血小板薬である abciximab を併用した例と、abciximab を単独投与し、その後各々直ちに PCI を行う治療法とを検討した BRAVE 試験が報告されたが、血栓溶解療法を投与した例では初回造影時 TIMI 3 血流がより高率に認められたにもかかわらず、梗塞サイズを含め心事故発生等に差はなかった。この理由として、症例数が少ないこと、血小板活性化や心筋や粥腫内の出血など血栓

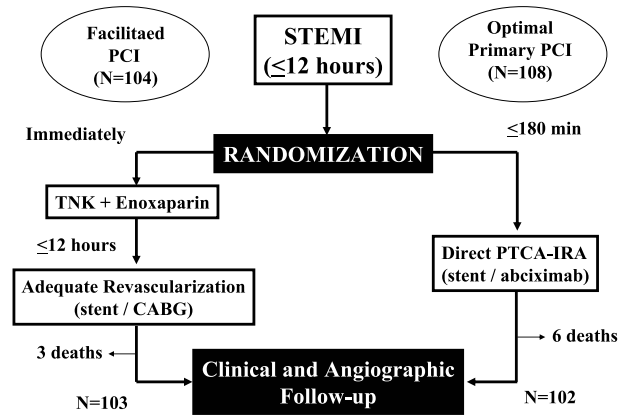


図1 研究デザイン（GRACIA-2）

GRACIA-2では発症12時間以内のST上昇型心筋梗塞症患者212例で、3時間以内に primary PCI を行う例と、血栓溶解療法後12時間以内に PCI を行う facilitated PCI 例での比較検討が行われた。（文献7より改変引用）

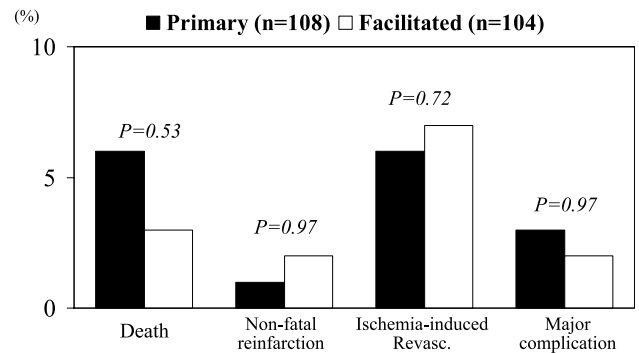


図2 6週間心事故発生の比較（GRACIA-2）

Primary PCI 例と facilitated PCI 例では心事故発生に差を認めなかった。（文献7より改変引用）

溶解薬の副作用が生じた可能性や、心筋救済という観点からは発症2～3時間以降の薬物投与では遅すぎる、などが推測される。また、facilitated PCI の有効性を検討するという点では、薬剤についてコントロール群が設定されていなかったことが問題となる⁸⁾。

欧米では、FINESSE 試験として facilitated PCI が従来の primary PCI と比べて有効であるかについて、より現実的

表2 発症から治療までの時間および治療法別にみた1次および2次エンドポイント（文献4を改変引用）

	<2h			≥2h		
	Prehospital lysis	Primary PCI	p	Prehospital lysis	Primary PCI	p
Randomization to treatment, min	95 (40-175)	150 (82-260)	<0.0001	195 (120-570)	258 (150-1275)	<0.0001
Death	5 (2.2)	13 (5.7)	0.058	11 (5.9)	7 (3.7)	0.470
Reinfarction	9 (4.0)	3 (1.4)	0.141	6 (3.4)	4 (2.2)	0.540
Disabling stroke	3 (1.3)	0 (0.0)	0.249	1 (0.6)	0 (0.0)	0.494
Cardiogenic shock (from randomization to discharge)	3 (1.3)	12 (5.3)	0.032	7 (3.9)	8 (4.4)	1.000
Cardiogenic shock (from randomization to admission)	0 (0.0)	8 (3.6)	0.007	0 (0.0)	1 (0.5)	1.000

Values are number of patients (%) or median (interquartile range; 25th and 75th percentiles).

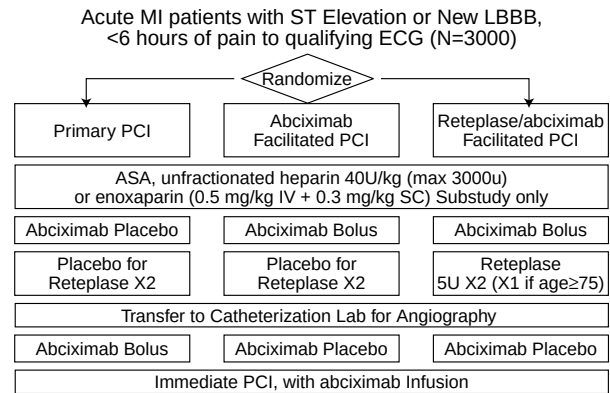
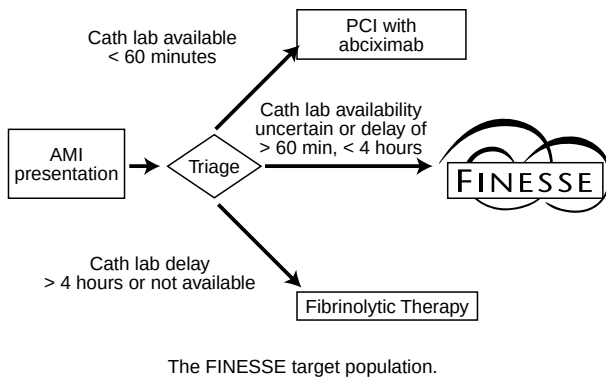


図3 研究デザイン (FINESSSE 試験)

発症6時間以内に来院した door to balloon time が1~4時間と予想される3000例の患者を対象に、primary PCI例、abciximabの先行投与、およびabciximabに血栓溶解薬であるreteplaseを先行投与するfacilitated PCI、の3群に分けたFINESSSE試験が現在検討中である。(文献9より改変引用)

な観点から比較的高リスクで door to balloon time が1~4時間と予想される3000例の患者を対象に、primary PCI例、abciximabの先行投与、およびabciximabに血栓溶解薬であるreteplaseを先行投与するfacilitated PCI、の3群に分けて現在検討中であり、その結果が待たれる(図3)⁹⁾。

以上の状況を踏まえ、従来のACC/AHAガイドラインで血栓溶解療法後直ちにルーチンで行うimmediate PCIはClass IIIとされていたが、2004年版では、薬物療法(血栓溶解薬やGp IIb/IIIa受容体阻害薬)を先行し、その後速やかにPCIを行う治療法であるfacilitated PCIという項目が新たに設けられ、Class IIbとなっている¹⁰⁾。現時点でのfacilitated PCIで確立されていることは、血栓溶解薬とPCIの併用で出血性合併症などの増加は見られないことと、血栓溶解療法単独またはdelayed PCIと比べimmediate PCIでは虚血発作の減少を中心とした心事故が軽減されることであり、primary PCIと比べfacilitated PCIによりST上昇型心筋梗塞症患者的予後が改善するという仮説は実証されていない。

III. おわりに

急性心筋梗塞症における再灌流療法に関して、死亡率減少という観点からすると最近の数年間には新たな進歩はない。この閉塞状況を突破しうる可能性があることとしては、1) 基本的なことではあるがより早い再灌流を目指す目的でプレホスピタルとの連携をより密接にすることや、院内での救急システムを見直すこと、2) 微小循環障害防止に向けた新たな器具や薬物の開発、3) facilitated PCIの導入、などが考えられる。今回のテーマであるfacilitated PCIが発症より早期に行われることで、梗塞サイズ縮小や死亡率低下の点から有用な治療法であると実証されることが期待される。

文 献

- 1) 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
- 2) Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ: Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. JAMA 2000; **283**: 2686-2692
- 3) Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattani 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
- 4) Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. 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
- 5) Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B; GRACIA (Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group: Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. Lancet 2004; **364**: 1045-1053
- 6) Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Böhm M; SIAM III Study Group:

- Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 634–641
- 7) Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Goicolea J, Blanco J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Vazquez N, Coruna La, GRACIA-2 investigators: Primary optimal PCI versus facilitated intervention (tenecteplase plus stenting) in patients with ST-elevation acute myocardial infarction: GRACIA-2 randomized trial. *Circulation* 2003; suppl IV-468
 - 8) Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C, Nekolla SG, Seyfarth M, Martinoff S, Markwardt C, Clermont G, Gerbig HW, Leiss J, Schwaiger M, Schomig A; Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) Study Investigators: Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **291**: 947–954
 - 9) Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B, Herrmann H, Montalescot G, Neumann FJ, Smith JJ, Topol E; Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events Investigators: 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**: E16
 - 10) 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; Canadian Cardiovascular Society: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force Practice Guidelines. *Circulation* 2004; **110**: e82–e292