

急性心筋梗塞症におけるシロリムス溶出性ステントの有用性

Promising Efficacy of the Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Acute Myocardial Infarction

| | |
|---------------------|---|
| 郷地 朋子 | Tomoko GOCHI, MD |
| 梅田 久視 ^{*1} | Hisashi UMEDA, MD ^{*1} |
| 吉田 直樹 | Naoki YOSHIDA, MD |
| 前川 博信 | Hironobu MAEKAWA, MD |
| 渡邊 康介 | Kosuke WATANABE, MD |
| 岡田 太郎 | Taro OKADA, MD |
| 加藤 俊昭 ^{*2} | Toshiaki KATOH, MD ^{*2} |
| 浅井 徹 | Toru ASAI, MD |
| 谷 智満 | Tomomitsu TANI, MD |
| 横家 正樹 | Masaki YOKOYA, MD |
| 村上 善正 | Yoshimasa MURAKAMI, MD |
| 松下 豊顯 | Toyoaki MATSUSHITA, MD |
| 清水 武 | Takeshi SHIMIZU, MD |
| 尾崎 行男 ^{*3} | Yukio OZAKI, MD, FJCC ^{*3} |
| 平光 伸也 ^{*3} | Shinya HIRAMITSU, MD ^{*3} |
| 室原 豊明 ^{*2} | Toyoaki MUROHARA, MD ^{*2} |
| 野村 雅則 ^{*3} | Masanori NOMURA, MD, FJCC ^{*3} |
| 森本紳一郎 ^{*3} | Shinichiro MORIMOTO, MD, FJCC ^{*3} |
| 菱田 仁 ^{*3} | Hitoshi HISHIDA, MD, FJCC ^{*3} |

Abstract

Objectives. This study investigated the safety and efficacy of sirolimus-eluting stents (SESs) on early and late outcomes in patients with acute myocardial infarction.

Methods. A series of 100 consecutive patients (September 2004 to November 2005) with acute myocardial infarction undergoing primary stenting using SES (≤ 24 hr) was compared with 100 consecutive patients (September 2003 to August 2004) treated with bare metal stent (BMS). The frequency of major adverse cardiac events (MACE) and stent thrombosis, and status of ticlopidine administration were assessed at 270 days.

Results. The rates of premature discontinuation of ticlopidine (SES group < 3 months: 11%, BMS group < 1 month: 11%, $p = \text{NS}$) and stent thrombosis (SES group: 1%, BMS group: 0%, $p = \text{NS}$) were similar in the two groups. At follow-up, restenosis rate and target vessel revascularization rate were lower in the SES group (4% vs 19%, $p < 0.001$ and 4% vs 10%, $p = 0.149$, respectively). Furthermore, the occurrence of MACE at 270 days was significantly less frequent in the SES group compared with the BMS

愛知県立循環器呼吸器病センター 循環器科: 〒491-0934 愛知県一宮市大和町苅安賀2135; ^{*1}トヨタ記念病院 循環器科, 愛知; ^{*2}名古屋大学大学院医学系研究科 器官制御内科学, 名古屋; ^{*3}藤田保健衛生大学医学部 循環器内科, 愛知
Division of Cardiology, Aichi Prefectural Cardiovascular and Respiratory Center, Aichi; ^{*1}Division of Cardiology, Toyota Memorial Hospital, Aichi; ^{*2}Department of Cardiology, Nagoya University, Graduate School of Medicine, Nagoya; ^{*3}Department of Cardiology, Fujita Health University School of Medicine, Aichi

Address for correspondence: GOCHI T, MD, Division of Cardiology, Aichi Prefectural Cardiovascular and Respiratory Center, Kariyasuka 2135, Yamato-cho, Ichinomiya, Aichi 491-0934; E-mail: gtomoko0922@yahoo.co.jp

Manuscript received July 10, 2006; revised August 9, 2006; accepted August 11, 2006

group(6% vs 17%, $p = 0.038$). Multivariate analysis showed SES use tended to predict 270-day MACE (hazard ratio 0.37, 95% confidence interval 0.14 - 1.02, $p = 0.055$). Culprit lesion located in the left main trunk was identified as an independent predictor of 270-day MACE(hazard ratio 5.43, 95% confidence interval 1.07 - 27.59, $p = 0.041$).

Conclusions. The use of a SES was not associated with increased risk of stent thrombosis compared with a BMS. With lower rates of restenosis and subsequent target vessel revascularization, SES placement could provide superior outcomes in patients with acute myocardial infarction.

J Cardiol 2006 Nov; 48(5): 253 - 261

Key Words

■Angioplasty ■Myocardial infarction, treatment ■Restenosis
■Stent (sirolimus-eluting)

はじめに

現在，急性心筋梗塞の急性期再灌流療法における経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)の有効性は確立されており，bare metal sten(BMS)留置による慢性期再狭窄率および心血管事故減少効果を示す報告は多数存在する^{1,2)}。さらに，2004年8月より我が国においてシロリムス溶出性ステント(sirolimus-eluting stent: SES)が使用可能となり，冠動脈疾患治療において新時代を迎えた。とくにその再狭窄率においては，FIM³⁾，RAVEL⁴⁾で0%，SIRIUS trial⁵⁾で8.9%という画期的な数字が報告された。またこれに続いて，ポリマー型 paclitaxel 溶出性ステントの初期臨床試験でも良好な成績が報告され^{6,7)}，第一世代薬剤溶出性ステントに対する短期的安全性およびその臨床効果は，現在，世界各国で広く認められている。しかしながら，これらの landmark trial は，比較的単純な病変を有する待機的な治療を受けた患者群における検討であり，SES の臨床的な有効性が期待される多枝病変，非保護左主幹部病変，高度屈曲病変，石灰化病変，静脈グラフトなどの複雑病変および急性心筋梗塞などの症例が登録基準から除外されている。とくに急性心筋梗塞症例に対する SES の安全性および有用性に関する報告は予備的な後ろ向き研究が散見されるのみであり，非常に限られている。さらに，海外での SES に対するこれらの臨床成績は，ほとんどすべてチクロピジンと clopidogrel の両者が使用可能な環境で得られたものであり，clopidogrel が未承認である我が国の現状とは大きく異なっている。一般的に，チクロピジンの副作用発現率は9 - 10% 程度^{8,9)}であり，clopidogrel(5% 前後)と比較すると明らかに高率であり，さらにその90% が2ヵ月以内の発症である。とくに十

分な前投与が困難な急性心筋梗塞症例においては，薬剤中止によるステント血栓症のリスク増大¹⁰⁾が懸念される。そこで今回我々は，急性心筋梗塞症例において，抗血小板治療としてチクロピジン投与下での SES 留置の安全性および有用性について詳細に検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は，発症24時間以内に当院へ来院しPCI(ステント留置)を施行され，心電図上で隣接する2誘導以上でのSTの上昇または低下を認めた急性心筋梗塞症例である。

2004年9月 - 2005年11月の期間内にSES(Cypher stent; Johnson & Johnson 製)留置を行った連続100例(SES群)を，当院においてSES使用が可能となる以前の期間にBMS留置された連続100例(BMS群: 2003年9月 - 2004年8月)と比較検討を行った。なお，SES群およびBMS群の全症例に対し術前にステントの特徴，有用性および合併症(チクロピジンの副作用も含む)について詳細に説明し，口頭および書面でのインフォームドコンセントが全例で得られた。

2. 冠動脈造影所見

定量的冠動脈造影の検討は，MEDIS 製 Cardiovascular Measurement System を用いて，病変部位の対照血管径，病変長，最小血管径，狭窄率を初回造影時，手技終了時および follow-up 時に算出した。再灌流の評価は Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI)血流分類¹¹⁾に従って定量的に判定した。

3. 検討項目

急性・亜急性および慢性期ステント血栓症発症率，

Table 1 Baseline clinical and anatomic characteristics of patients

| Variables | SES group (n = 100) | BMS group (n = 100) | p value |
|---|------------------------|------------------------|---------|
| Age(yr) | 66.6 ± 10.2 | 68.1 ± 9.5 | 0.310 |
| Male(%) | 78 | 78 | 1.000 |
| Diabetes(%) | 31 | 27 | 0.533 |
| Hypertension(%) | 58 | 64 | 0.384 |
| Hypercholesterolemia(%) | 44 | 48 | 0.526 |
| Obesity(%) | 25 | 18 | 0.162 |
| Renal insufficiency(%) | 11 | 14 | 0.521 |
| Current smoking(%) | 57 | 59 | 0.710 |
| Multivessel coronary disease(%) | 61 | 51 | 0.177 |
| Family history(%) | 20 | 20 | 0.299 |
| Previous angioplasty(%) | 13 | 13 | 1.000 |
| Previous bypass surgery(%) | 4 | 3 | 0.700 |
| Previous infarction(%) | 10 | 13 | 0.506 |
| Killip class 2 to 4(%) | 16 | 21 | 0.363 |
| IABP use(%) | 9 | 14 | 0.268 |
| Thrombolysis(%) | 19 | 22 | 0.479 |
| Infarct-related coronary artery(%) | | | |
| Right coronary | 32 | 52 | 0.004 |
| Left anterior descending | 52 | 36 | 0.023 |
| Circumflex | 14 | 10 | 0.384 |
| Left main | 1 | 2 | 1.000 |
| Left ventricular ejection fraction(%) | 55.0 ± 11.7 | 57.7 ± 12.6 | 0.274 |
| Pain onset-to-PCI time(hr) | 5.7 ± 4.9 | 6.5 ± 6.5 | 0.602 |
| Peak creatine phosphokinase(IU/l) | 2,502 ± 3,440 | 2,717 ± 2,533 | 0.390 |

Continuous values are mean ± SD.

SES = sirolimus-eluting stent; BMS = bare metal stent; IABP = intraaortic balloon pumping; PCI = percutaneous coronary intervention.

入院中および手技後270日以内の重大心事故(死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, target vessel revascularization)発生率, 再狭窄率(follow-up狭窄率 > 50%), およびチクロピジンの服薬状況について両群間で比較検討した。なお, 遠隔期重大心事故の予測因子については多変量解析により検討した。

また, チクロピジン早期中止は, BMS群で1ヵ月以内, SES群で3ヵ月以内での内服中止と定義した。

4. 統計学的解析

統計処理された連続変数は平均 ± 標準偏差で示した。連続変数の比較は対応のないStudentの*t*検定またはMann-Whitney *U*検定を用い, 名義変数の比較は²検定またはFisher直接確率法を用いた。遠隔期重大心

事故の予測因子に関してはオッズ比を95%信頼区間とともに示した。また, 重大心事故に関与すると考えられる患者, 病変背景および手技に関連するデータの単変量解析の結果, *p* < 0.1の項目についてはCoxハザード解析により多変量解析を行った。いずれの場合も*p* < 0.05を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者および病変背景

両群間の患者背景と病変背景をTable 1に示した。年齢, 性別, 冠危険因子およびクレアチンキナーゼの最大値に両群間で有意差は認められなかった。PCI, 心筋梗塞の既往, 発症からPCI施行までの時間, 大動脈内バルーンパンピングの使用, Killip分類に両群間

Table 2 Quantitative coronary angiographic data

| Variables | SES group (n = 100) | BMS group (n = 100) | p value |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| At baseline | | | |
| TIMI flow grade(mean) | 1.22 ± 1.22 | 1.03 ± 1.19 | 0.257 |
| 0 - I(%) | 55 | 62 | 0.315 |
| Ⅱ(%) | 24 | 21 | 0.612 |
| Ⅲ(%) | 21 | 17 | 0.471 |
| Reference diameter(mm) | 2.67 ± 0.49 | 2.82 ± 0.57 | 0.003 |
| Minimal lumen diameter(mm) | 0.44 ± 0.46 | 0.47 ± 0.46 | 0.764 |
| Diameter stenosis(%) | 83.6 ± 17.1 | 81.6 ± 18.6 | 0.637 |
| Lesion length(mm) | 18.6 ± 10.2 | 15.5 ± 8.8 | 0.003 |
| After procedure | | | |
| Reference lumen diameter(mm) | 3.01 ± 0.4 | 3.13 ± 0.5 | 0.022 |
| Minimal lumen diameter(mm) | 2.54 ± 0.4 | 2.61 ± 0.5 | 0.147 |
| Diameter stenosis(%) | 15.8 ± 10.9 | 16.4 ± 9.3 | 0.588 |
| Stent segment length(mm) | 20.9 ± 4.1 | 17.5 ± 4.5 | 0.003 |
| Stent size(mm) | 3.13 ± 0.3 | 3.36 ± 0.5 | 0.002 |
| Numbers of stent | 1.3 ± 0.6 | 1.3 ± 0.54 | 0.968 |
| Maximum inflation pressure(atm) | 14.5 ± 3.4 | 11.7 ± 3.4 | <0.001 |
| IVUS use(%) | 59 | 23 | <0.001 |
| Thrombus aspiration(%) | 60 | 63 | 0.470 |
| Distal protection device use(%) | 48 | 49 | 0.671 |
| TIMI flow grade Ⅲ(%) | 92 | 92 | 1.000 |
| At follow-up* | | | |
| Reference diameter(mm) | 3.11 ± 0.5 | 2.92 ± 0.5 | 0.092 |
| Minimal lumen diameter(mm) | 2.39 ± 0.3 | 1.83 ± 0.6 | <0.001 |
| Diameter stenosis(%) | 20.5 ± 14.9 | 38.9 ± 22.2 | <0.001 |
| Late loss(mm) | 0.187 ± 0.7 | 0.825 ± 0.7 | <0.001 |
| Binary restenosis(%) | 4 | 19 | <0.001 |

Continuous values are mean ± SD. *SES group: n = 72, BMS group: n = 62.

TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction; IVUS = intravascular ultrasound. Other abbreviations as in Table 1.

で有意差は認められなかった。

しかし、梗塞責任血管の内訳では、SES群では有意に左前下行枝の症例が多く、BMS群で右冠動脈の症例が多かった。

2. 冠動脈造影所見

両群間の冠動脈造影所見を Table 2 に示した。SES群においてはPCI前の対照血管径は有意に小さく病変長は長かった。またSES群では、PCI後の対照血管径はPCI前と同様に、SES群で有意に小さく、責任血管に使用したステント長も同様に長く、さらに最大拡張期圧は高かった。血管内エコー法の使用頻度はSES群

で有意に高かった。その他の項目では明らかな差は認められなかった。

手技成功率に両群間で有意差は認められなかった (SES群92.0% vs BMS群90.0% , p = NS)。

慢性期 follow-up 率はSES群で72% , BMS群で62% であり、follow-up angiography はステント留置後、それぞれ6.9 ± 3.6 , 6.4 ± 2.8 カ月後に行われた。SES群ではfollow-up時最小血管径は有意に大きく、late loss は有意に小さかった。その結果、6カ月後再狭窄率はSES群ではBMS群と比較して明らかに低かった。

Table 3 Status of ticlopidine administration

| Variables | SES group (n = 98) | BMS group (n = 96) | p value |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| Prior to the onset > 7 days | 3 (3.1) | 3 (3.1) | 1.000 |
| Premature discontinuation* | 11 (11.2) | 11 (11.5) | 0.960 |
| Cause of discontinuation | | | |
| Liver dysfunction | 4 (4.5) | 4 (36.4) | 0.750 |
| TTP | 0 | 3 (27.3) | 0.250 |
| Skin rash | 3 (27.3) | 0 | 0.246 |
| Bleeding | 0 | 3 (27.3) | 0.246 |
| Others | 3 (18.2) | 1 (9.1) | 1.000 |

(): %.

*Premature discontinuation of ticlopidine: SES group < 3 months, BMS group: < 1 month.

TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura. Other abbreviations as in Table 1.

3. チクロピジンの服用状況

チクロピジンの服用状況を Table 3 に示した。発症前の投与率は両群ともに 3% であり、非常に低率であった。手技後、チクロピジンは SES 群で 98%、BMS 群で 96% の症例に投与された ($p = 0.683$)。副作用などによるチクロピジン早期中止率 (SES 群 < 3 ヶ月、BMS 群 < 1 ヶ月) は、それぞれ BMS 群で 11.2%、SES 群で 11.5% であり、明らかな差は認められなかった ($p = 0.960$)。中止の原因として両群とも肝機能障害の頻度が最多であった。

チクロピジン中止例の中で代替薬としてシロスタゾールが投与された症例は、SES 群で 64%、BMS 群で 41%、サルボグレラートの投与例は、それぞれ 7%、0%、両薬剤の併用症例は認められず、出血や手術などの理由で代替薬を使用しなかった症例は、それぞれ 29%、59% であった。チクロピジン早期中止例の平均日数は、SES 群で 29.5 ± 21 日、BMS 群で 12.2 ± 9 日であった ($p = 0.029$)。

4. 臨床経過および転帰

Table 4 に入院中および慢性期の重大心事故を示した。入院中の重大心事故発生率は両群間に差は認められなかった。死亡例は SES 群で 1 例、BMS 群で 2 例認められた。

SES 群の死亡例は左主幹部梗塞に併発した多臓器不全が原因であった。また、BMS 群の死亡例は、左主幹部病変に伴う難治性の心原性ショック、および前壁

心筋梗塞後の消化管出血による出血性ショックが原因であった。

ステント血栓症は、SES 群で 1 例認められ、BMS 群では認められなかった ($p = 1.0$)。しかしながら、チクロピジン早期中止例でステント血栓症の発症は 1 例も認められなかった。SES 群におけるステント血栓症の発症例は、2.5/18mm の SES を左回旋枝分節 12 に留置したアスピリンアレルギーの既往ある症例であり、PCI 前よりチクロピジン 200mg/day およびサルボグレラート 300mg/day を服用していた。第 18 病日、分節 12 のステント内に血栓閉塞を認め、緊急バイパス手術が施行された。

遠隔期 (270 日) における死亡、脳卒中、心筋梗塞は両群で差はなかった。Target vessel revascularization の頻度は SES 群では低い傾向を認め、総重大心事故発生率は SES 群で有意に低率であった。同様に、event-free survival 率は SES 群で有意に高かった (Fig. 1)。

5. 予後規定因子

急性心筋梗塞症例における遠隔期重大心事故の予測因子を検討するため、年齢、性別、冠危険因子、手技背景など 42 項目にわたり単変量解析を行った。その結果、SES 使用、左主幹部病変、PCI の既往歴および Killip 分類 2 度以上が有意な変数であった。さらに多変量解析 ($p < 0.1$) の結果、SES 使用は重大心事故を減少させる傾向を認めた ($p = 0.055$ 、ハザード比 0.37、95% 信頼区間 0.14 - 1.02)。左主幹部が独立した重大心

Table 4 In-hospital and clinical events at 270 days

| Variables | SES group (n = 100) | BMS group (n = 100) | p value |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| In-hospital | | | |
| Death | 1(1.0) | 2(2.0) | 1.000 |
| Stroke | 2(2.0) | 2(2.0) | 1.000 |
| Non fatal myocardial infarction | 0 | 1(1.0) | 1.000 |
| Target vessel revascularization | 0 | 1(1.0) | 1.000 |
| By angioplasty | 0 | 0 | 1.000 |
| By coronary bypass surgery | 0 | 1(1.0) | 1.000 |
| Total MACE | 3(3.0) | 6(6.0) | 0.492 |
| 270 days* | | | |
| Death | 1(1.3) | 3(3.0) | 0.630 |
| Stroke | 1(1.3) | 4(4.0) | 0.384 |
| Non fatal myocardial infarction | 1(1.3) | 1(1.0) | 1.000 |
| Target vessel revascularization | 3(3.8) | 10(10.0) | 0.149 |
| By angioplasty | 2(2.5) | 8(8.0) | 0.189 |
| By coronary bypass surgery | 1(1.3) | 2(2.0) | 1.000 |
| Total MACE | 5(6.3) | 17(17.0) | 0.038 |

() : % . *SES group : n = 80, BMS group : n = 100.

MACE = major adverse cardiac events. Other abbreviations as in Table 1.

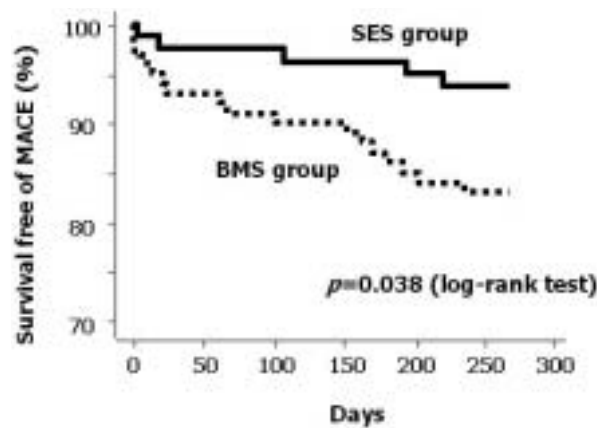


Fig. 1 Kaplan-Meier plot of event-free survival during 270 days for patients treated with bare metal stent and sirolimus-eluting stent

Abbreviations as in Tables 1, 4.

事故の予測因子であった($p = 0.041$, ハザード比5.43, 95% 信頼区間1.07 - 27.59; Fig. 2).

考 案

1. 急性心筋梗塞におけるSESの有用性

SESは臨床使用開始後より, 冠動脈疾患治療において有益な臨床効果を示し, 今日までに数多くの臨床成績が報告されている. しかし, 急性冠症候群への適応

の是非など, いまだ解決すべきいくつかの問題点および疑問点も存在する. 急性心筋梗塞症例に対するSES使用の有用性に関しては, 今日までに海外の予備的な単施設・後ろ向き研究による報告が少数存在するのみである¹²⁻¹⁶⁾. Lemosら¹⁴⁾は, 急性心筋梗塞症例, 計369例の検討でSES留置によりステント血栓症の増加は認められず(SES群0%, BMS群1.6%, $p = 0.1$), その一方で300日間の重大心事故発生率は有意な減少を示し(SES群9.4%, BMS群17.0%, ハザード比0.52, $p = 0.02$), それは主に再PCI施行率の著明な減少(SES群1.1%, BMS群8.2%, ハザード比0.21, $p = 0.01$)が原因であると述べている. 同様にCheneauら¹⁵⁾も, 急性心筋梗塞におけるSES使用は, ステント血栓症のリスクを増大させることなく(SES群0%, BMS群0.6%, $p = 1.0$), 6ヵ月重大心事故を改善させることを示している(SES群9.0%, BMS群24.0%, $p < 0.001$). さらにNewellら¹⁶⁾は, SES使用は6ヵ月重大心事故の最も重要な決定因子であると述べている. しかしながら, これらの海外における報告はチクロピジン, clopidogrel両者が使用可能な環境で得られたものであり, ステント留置後の抗血小板療法でclopidogrel使用が不可能な我が国のような状況において, 急性心

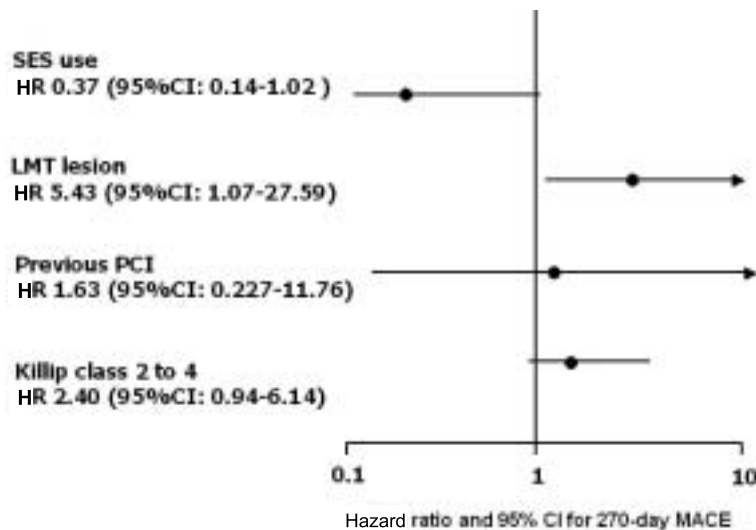


Fig. 2 Multiple independent predictors of 270-day major adverse cardiac events rate

The hazard ratios are shown on the logarithmic scale together with the 95% confidence interval.

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; LMT = left main trunk. Other abbreviations as in Tables 1, 4.

筋梗塞に対するSES使用の有用性を比較検討した研究はない。したがって、今回我々はclopidogrel非使用下における急性心筋梗塞症例に対するSES使用の有用性・安全性について詳細な解析を行った。本研究においても、SES使用によりステント留置後のlate lumen lossは著明に抑制された結果、慢性期再狭窄率は明らかな減少を認めた。その一方で、11%のチクロピジン早期中止例を認めたにもかかわらず、急性・亜急性および遅発性ステント血栓症発生率の増加は認められなかった。さらに、本研究ではSES群は、BMS群と比較しbaselineの対照血管径は有意に小さく、留置した総ステント長も長く、左前下行枝病変をより多く有していた。これらSES群にとっては、不利な条件下での検討であったにもかかわらず、遠隔期重大心事故の減少をきたしたことは、やはりSESの有用性を示唆する結果であるといえる。以上より、SESの再狭窄予防効果は、過去の多くの研究で証明されている待機的症例と同様に急性心筋梗塞症例においても強力であり、それが慢性期心事故発生率の減少に大きく寄与したと推察される。

2. チクロピジンの服用状況

我が国における急性心筋梗塞症例に対するSES使用の問題点として、10%前後の頻度で発生するチクロピジンの副作用と、その早期服用中止に伴う血栓症リスク増大の可能性が挙げられる。現在、SES留置後、チクロピジンやclopidogrelなどの抗血小板薬の投与期間は3ヵ月以上が必須とされており、それ以前の早期中

止によりステント血栓症発症のリスクが増加する可能性がある¹⁷⁾。とくに、急性心筋梗塞では、その疾患の特性からあらかじめチクロピジンの前投与を行い、内服可能か否かの判断を行うことは不可能であり、SES留置後にチクロピジンの副作用により止むなく投与を中止せざるをえない症例は、一定の確率で存在することが予測される。本研究では、チクロピジンが前投与されていた症例は両群ともに3%であり、予想通り非常に少数であった。また、副作用などによるチクロピジン早期中止率はBMS群、SES群でともに11%認められたが、それらの中止例においてステント血栓症の発生は認められなかった。本研究におけるチクロピジン早期中止例の多くは、シロスタゾールまたはサルボグレラートが投与されており、これらの代替薬により血栓症の発生を回避しえた可能性がその理由として考えられる。

2006年5月中には我が国においてもclopidogrelが市販される予定であるが、冠動脈疾患に対しては保険適応外であり、今後の適応拡大が期待される。

3. 重大心事故の予測因子

急性心筋梗塞症例における予後規定因子として、Kernisら¹⁸⁾は、入院時のKillip分類2度以上および左室駆出率の低下は、重大心事故のうちとくに再梗塞の強い規定因子であると述べている。またWuら¹⁹⁾の報告においても、55歳以上、左室駆出率30%未満、心筋梗塞の既往歴、腎不全(クレアチニン2.5以上もしくは透析を要している)、慢性心不全、左主幹部病変など

を予後規定因子として挙げている。さらに、Lemosら¹⁴⁾の検討では、心原性ショック、左主幹部病変、左前下行枝病変、PCI前TIMI flow gradeに加え、SESの使用も300日重大心事故の予測因子であると述べている。本研究においても、同様な結果が得られた。SESの使用および入院時Killip分類2度以上は、重大心事故発生の予測因子としての強い傾向を認め、左主幹部病変が重大心事故をきたす最も強力な規定因子であった。左主幹部(非保護)を責任病変とする急性心筋梗塞は、血行動態が不安定でしばしばショックを伴い、緊急バイパス術や完全人工心肺の稼動までに血行動態が保たれない場合は、再灌流時間までの時間を短縮し、生命予後を確保するためにPCIが施行される。本研究の連続症例において、左主幹部病変を梗塞責任血管とする3症例すべてが入院時Killip分類4度であり、うち2症例は入院中死亡に至った。この高い死亡率が、今回の最も強い予後規定因子となった理由であると考えられる。急性心筋梗塞における非保護左主幹部病変に対するSES使用の安全性および有用性に関する報告はまだ少なく、今後長期予後を含めた大規模臨床試験による検討が重ねられ、そのガイドラインが示されることが期待される。

4. 本研究の限界

本研究は限られた症例数による単一施設・後ろ向き研究であり、患者の治療法の割り振りは無作為化されていないため、さまざまなバイアスの影響があると考えられる。さらに、angiographical follow-up率が比較的低率(BMS群62%、SES群72%)である点、および血管内エコー法の使用頻度がSES群で有意に高かった点(SES群でよりoptimalなステント留置が可能となり、良好な治療成績に寄与した可能性あり)なども本研究における限界の一つと考えられる。今後、多施設による大規模・前向き・無作為化試験の実施が必要であると思われる。

結 論

発症から24時間以内の急性心筋梗塞症例に対するSES使用は、ステント血栓症および入院中の重大心事故発生率の増加との関連は認められなかった。その一方で、BMSと比較してSES使用により、6ヵ月再狭窄率および遠隔期重大心事故発生率は有意に減少した。以上より、clopidogrelが使用不可能である我が国の現状においても、急性心筋梗塞症例に対するSES投与は安全であり、有効な治療法である可能性が示唆された。

要 約

目的: シロリムス溶出性ステント(SES)の急性心筋梗塞症例に対する有用性は、エビデンスの蓄積が不十分であり、いまだ確立していない。本研究の目的は急性心筋梗塞治療におけるSES留置の有用性・安全性を明らかにすることである。

方法: 急性心筋梗塞症例(24時間以内に処置)に対しSES留置を施行した連続100例(SES群; 2004年9月-2005年11月)の初期・遠隔期治療成績を、bare metal sten(BMS)留置を行った連続100例(BMS群; 2003年9月-2004年8月)と比較検討した。主要観察項目は、手技後270日以内の重大心事故発生率、ステント血栓症発症率およびチクロピジン早期中止率(SES群<3ヵ月, BMS群<1ヵ月)であった。

結果: 両群間でチクロピジン早期中止率(SES群11%, BMS群11%, $p = NS$)、およびステント血栓症発症率(SES群1%, BMS群0%, $p = NS$)に差は認められなかった。6ヵ月後再狭窄率はSES群で有意に低率であり(4% vs 19%, $p < 0.001$)、同様に標的血管再血行再建術の頻度もSES群で少ない傾向がみられた(4% vs 10%, $p = 0.149$)。さらに、270日以内の重大心事故発生率は有意にSES群で低かった(6% vs 17%, $p = 0.038$)。多変量解析の結果、SES使用は270日以内の重大心事故発症の予測因子としての傾向を認め(ハザード比0.37, 95%信頼区間0.14-1.02, $p = 0.055$)、左主幹部病変が独立した予測因子であった(ハザード比5.43, 95%信頼区間1.07-27.59, $p = 0.041$)。

結論: 急性心筋梗塞症例に対するSES投与は安全であり、有効な治療法である可能性が示唆された。

文献

- 1) Suryapranata H, van t Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F: Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; **97**: 2502 - 2505
- 2) Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC, for the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group: Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1949 - 1956
- 3) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; **103**: 192 - 195
- 4) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1773 - 1780
- 5) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1315 - 1323
- 6) Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME: TAXUS I: Six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; **107**: 38 - 42
- 7) Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME; TAXUS II Study Group: Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; **108**: 788 - 794
- 8) Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, Maida R, Collins M, Kreps E, Moses JW: Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; **99**: 2364 - 2366
- 9) Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; **102**: 624 - 629
- 10) Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, Ho KK, Cohen DJ, Garcia LA, Cutlip DE, Carrozza JP Jr: Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; **109**: 1930 - 1932
- 11) TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; **312**: 932 - 936
- 12) Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, Hoye A, van Duuren M, Sianos G, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW: Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: Insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 2093 - 2099
- 13) Saia F, Lemos PA, Lee CH, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, Sianos G, Smits PC, McFadden E, Hofma SH, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW: Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: A clinical and angiographic study. *Circulation* 2003; **108**: 1927 - 1929
- 14) Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, Hoye A, McFadden E, Sianos G, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW: Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 704 - 708
- 15) Cheneau E, Rha SW, Kuchulakanti PK, Stabile E, Kinnaird T, Torguson R, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Waksman R: Impact of sirolimus-eluting stents on outcomes of patients treated for acute myocardial infarction by primary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; **65**: 469 - 472
- 16) Newell MC, Henry CR, Sigakis CJ, Unger BT, Larson DM, Chavez IJ, Burke MN, Traverse JH, Henry TD: Comparison of safety and efficacy of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 1299 - 1302
- 17) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A: Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; **293**: 2126 - 2130
- 18) Kerns SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, Yerkey MW, O'Neill W, Grines CL: The incidence, predictors, and outcomes of early reinfarction after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1173 - 1177
- 19) Wu C, Hannan EL, Walford G, Ambrose JA, Holmes DR Jr, King SB, Clark LT, Katz S, Sharma S, Jones RH: A risk score to predict in-hospital mortality for percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 654 - 660