

# No reflow 現象の病態と治療戦略

No Reflow Phenomenon in Patients with Acute Coronary Syndrome:  
Pathophysiology and Therapeutic Strategy

伊藤 浩\*

Hiroshi ITO, MD, FACC, FJCC\*

桜橋渡辺病院心臓・血管センター

## 要約

急性心筋梗塞症例に対する急性期治療のゴールは早期再灌流であり、それが予後改善に有効であることは疑いない。しかし、梗塞責任血管の再疎通を得ても、必ずしも良好な心筋血流が得られるとは限らないことが明らかとなってきた。心筋梗塞の中心部は、心筋壊死とともに毛細血管も構造的に破壊されるため、再灌流を得ても心筋血流が得られない領域が出現し、no reflow 現象と呼ばれている。当初、no reflow 現象は動物実験における概念であったが、心筋コントラストエコー法を始めとする画像診断法の進歩により、我々が考えていた以上に多くの急性心筋梗塞症例に生じていることが明らかとなった。No reflow 現象の機序は長時間の心筋虚血により生じた毛細血管傷害であるが、それだけではなく、再灌流後により進行する要素も少なくないことが明らかとなった。従って、現在ではno reflow 現象は再灌流障害の一つと考えられている。No reflow 現象を生じた部分の心筋 viability は期待できないため、広範囲なno reflow 現象を示した急性心筋梗塞症例は心機能改善が不良で、梗塞合併症が多く、院内・遠隔期予後が不良な高リスク群である。再灌流直後にリスク層別化ができるという意味で心筋血流を評価することの意義は大きい。

冠動脈インターベンションが盛んに行われている現在、もう一つの冠微小循環障害が指摘されている。不安定プラークに対してバルーン拡張やステント留置した直後に造影遅延を示す場合がある。プラークに対する機械的刺激により表面の血栓や脂質成分や炎症細胞に富んだプラーク内容物が剥離・破碎され、それらが末梢動脈に塞栓することにより、冠動脈抵抗が増加し、冠動脈血流が低下するためと考えられている。このような細小動脈の塞栓による冠微小循環は一過性であり、心筋ダメージも軽微であることが多く、先に述べた毛細血管障害によるno reflow 現象とは根本的に異なるものである。いずれにしても、我々の関心は表在冠動脈の再疎通から、いかにして良好な心筋血流を得るか、再灌流療法の“質”に向けられるようになってきた。この総説では臨床例で遭遇する冠微小循環障害の機序、病態からその治療戦略に関して多面的に述べる。

<Keywords> Microcirculation  
Reperfusion  
Coronary flow

No reflow phenomenon  
Myocardial infarction

J Cardiol Jpn Ed 2008; 1: 134-147

## はじめに

急性心筋梗塞症例の治療目標は、梗塞責任血管をできるだけ早く再疎通させることである。しかしながら、責任血管が再疎通しても、十分な心筋血流が得られない症例が存在する。心筋虚血により冠微小循環が構造的に破壊されることをno reflow 現象と呼ぶ。当初、no reflow 現象は実験レベルの概念であったが、画像診断法の進歩により、我々が考えていた以上に多くの症例に生じていることが明らかとなった。また、no reflow 現象は血流再開後に進行することが多く、再灌流障害の側面があることが明らかとなった。臨床的には、no reflow 現象を示した症例は心機能改善が

悪く、合併症が多く、予後が不良な高リスク群であることが解明され、我々の関心は梗塞責任血管の再疎通から、いかにして良好な心筋血流を得るか、再灌流療法の“質”に向けられるようになってきた<sup>1)</sup>。本稿ではno reflow 現象の機序、病態からその治療戦略に関して臨床の視点から述べる。

## 冠微小循環の生理

心臓には約45 mlの血液が含まれ、動脈系、毛細血管、静脈系に約1/3ずつ存在する。冠微小循環は直径200  $\mu$ m以下の血管系の総称であり、左室心筋重量の約8%の血液が含まれている。動脈系の微小循環は直径200-100  $\mu$ mの小動脈 (small artery) と100  $\mu$ m以下の細動脈 (arteriole) に分けられる。両者は血管抵抗の75%を担っており、抵抗血管とも呼ばれている。細小動脈の役割は、体血圧が変動

\* 桜橋渡辺病院心臓・血管センター  
530-0001 大阪市北区梅田 2-4-32  
2007年12月15日受付, 2007年12月19日受理

表 冠微小循環障害の特徴.

	毛細血管閉塞	微小塞栓
障害部位	毛細血管	細小動脈
好発病変	急性心筋梗塞 (large size)	不安定プラーク, 大伏在静脈グラフトに対する PCI, 待機的 PCI では 2%-3%
冠動脈血流速波形	動揺性波形 収縮期逆流と拡張期波形の急峻な減速	心周期を通じて緩徐な順行性血流 DSVR の低下
規定因子	心筋梗塞サイズの規定因子と関連: 梗塞リスクエリアサイズ 再灌流時間 梗塞前狭心症 側副血行 急性期構血糖 など	プラーク量, 性状, 壁在血栓量に関連: 脂質コアの存在 大量の壁在血栓 炎症性細胞成分 など
経過	再灌流後数時間にわたり進行	再灌流後一過性

しても自動的に抵抗を調節することにより毛細血管内圧を 25-30 mmHg で一定に保つことである (自動調節能 autoregulation)。これは, 毛細血管における酸素や栄養の交換を安定的に行う, 恒常性の維持, のためにとても重要な機能である。

毛細血管の直径は 7 $\mu$ m であり, 心筋細胞とほぼ 1:1 の割合で密に存在し, 心筋代謝の維持に重要な役割を果たしている。また, 毛細血管には冠微小循環の血液の 90% が存在し, 容量血管としての働きをもつ。拡張期に冠動脈から心筋に流れ込む血液を, 心筋内圧を上昇することなく全て収容することができる。この毛細血管の特性のため, 冠血流は拡張期優位の特異的な波形となる。冠微小循環障害といっても, それが抵抗血管レベルの異常か, 毛細血管の傷害か, を識別して考える必要がある。

## 冠微小循環障害の機序

### 1. 毛細血管の構造的破壊による no reflow 現象

1974 年 Kloner らは, イヌの回旋枝を 90 分結紮し, その後再灌流しても血流が回復しない領域が心筋梗塞内に出現することを報告し, no reflow 現象と呼んだ<sup>2,3)</sup>。組織学的検討から, no reflow 現象は毛細血管の閉塞による血流障害であることが明らかにされている (図 1, 表)。心筋虚血による血管内皮の腫脹, 心筋細胞の浮腫による圧排, 変形能を失った多核白血球の塞栓により, 毛細血管が閉塞する。No

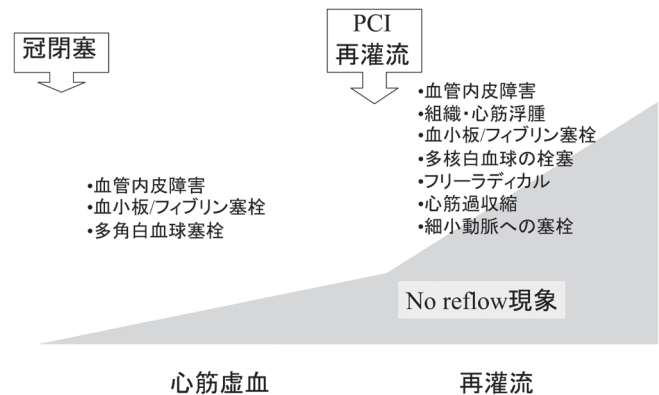
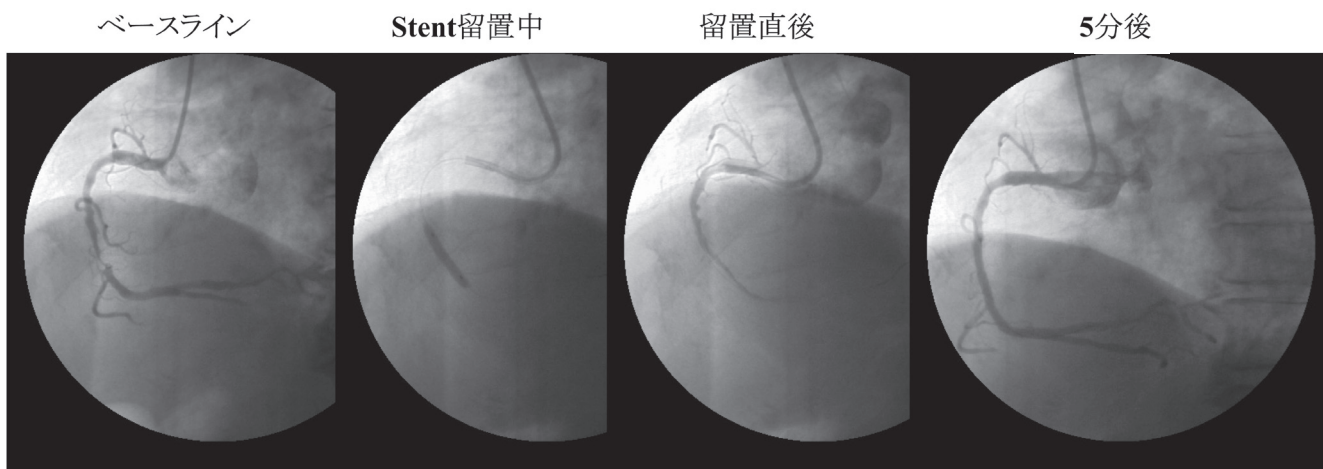


図1 急性心筋梗塞症例における冠微小循環障害, no reflow 現象, の機序 (詳細は本文参照)。

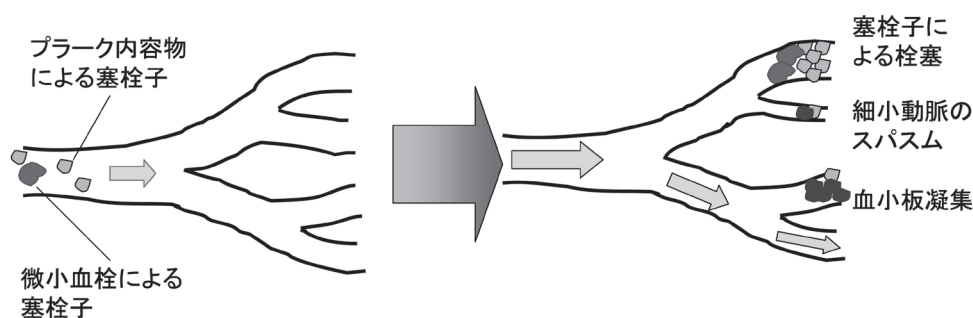
reflow 現象は再灌流後数時間にわたって進行することから, 再灌流障害の要素も指摘されている<sup>4-6)</sup>。再灌流により, 心筋や間質組織の浮腫の増強や  $Ca^{2+}$  過負荷による心筋細胞の過収縮による毛細血管の圧迫, 流入した血小板や多核白血球による塞栓が加速し, no reflow 現象は進行する。No reflow 現象を示した心筋の血流はほぼゼロであり, 心筋 viability は期待できない。

### 2. 微小塞栓による slow flow

急性冠症候群症例に対する冠動脈インターベンション (PCI) において, バルーン拡張やステント留置した直後に造



**図2** 不安定狭心症に対して冠動脈インターベンション施行中にno reflowを生じた症例。  
 本例は新規発症安静時胸痛を主訴とした、不安定狭心症例である。コントロール造影で右冠動脈中間部に99%狭窄を認めた。ステント留置直後に、責任病変の開大が得られたにもかかわらず、下壁誘導でSTが上昇し、右冠動脈造影ではslow flowが認められた。5分後上昇したSTは基線に復し、右冠動脈造影でも造影遅延は消失した。壁運動異常はなく、ピークCKも300 IU/lと軽度上昇に止まった。



**図3** 微小塞栓による冠微小循環障害。  
 破綻した不安定プラークに付着した血栓やプラークの内容物が冠動脈インターベンションにより破砕され、細小動脈に塞栓する。また血管作動性物質が細小動脈のスパズムを誘発し、その結果細小動脈の抵抗が増加し、冠動脈血流が低下し、冠動脈造影上slow flowあるいはno reflowとなる。

影遅延を示す場合がある。不安定プラークに対して機械的刺激を加えると、表面の血栓や脂質成分や炎症細胞に富んだプラーク内容物が剥離・破砕され、それらが末梢動脈に塞栓することにより、slow flowになると考えられている(図2)<sup>7)</sup>。また、炎症性プラークからは各種血管作動物質が放出され、細小動脈のスパズムを誘発することもある(図3)。不安定プラークに対するPCI以外にも、待機的PCIでも2%-3%、大伏在静脈グラフトへのPCIでは7%-10%にslow flowが出現するとされているが、ここで重要なのはこの現象は急性心筋梗塞症例に限ったものではないということである。

観察された塞栓子サイズは47から2,503 μm (平均 519 ± 320 μm) と様々である<sup>8)</sup>。小さな塞栓子では、冠血流の低下や血行動態の悪化も一過性であり、臨床的に問題にならない

い場合が多い。実験的検討でも45 μm以下のサイズの微小塞栓を冠動脈に注入すると、冠動脈血流は減少するものの、1分以内に増加し、ベースラインよりも多い血流になることが報告されている<sup>9)</sup>。塞栓により虚血に陥った心筋などからアデノシンなどの血管拡張物質が周囲に分泌され、周りの細小血管が拡張したため、トータルとしての冠血流が増加したものと考えられている。細小動脈の50%以上が塞栓された場合に、初めて冠動脈血流が減少すると言われている。

臨床例で微小塞栓を観察するのに有用な方法がドブラガイドワイヤによる冠動脈血流速度のモニターである。筆者らは冠動脈インターベンションの最中にドブラガイドワイヤで連続的に冠動脈血流をモニターした(図4)<sup>10)</sup>。微小塞栓子はhigh-intensity transient signals (HITS) として検出され、

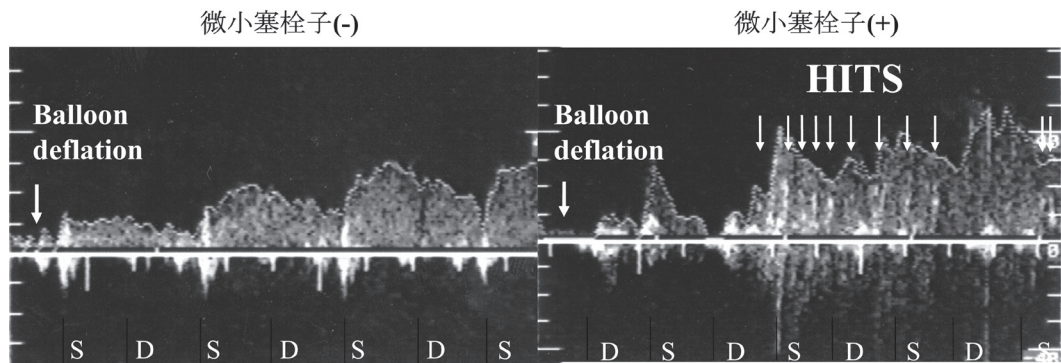


図4 急性心筋梗塞症例に対する冠動脈インターベンション後の微小塞栓子：ドブラガイドワイヤによる検討。急性心筋梗塞症例に対する緊急冠動脈インターベンション施行時に、冠動脈血流をドブラガイドワイヤで連続記録する。左の症例はバルーンをデフレーションした直後に冠動脈血流速度が増加する様子が捉えられるが、塞栓子の存在を示唆する high intensity transient signal (HITS) はない。右の症例ではバルーンデフレーション後に出現した冠動脈血流速度波形の中に、多数のHITSを認める(下段)。HITSは個々の塞栓子を反映したものと考えられる。S = 収縮期, D = 拡張期。

その個数を数えることができる(図2)。急性心筋梗塞に対する冠動脈インターベンションの最中でも塞栓子は20-30個程度であり、一般に思われているほど多くはない。しかし、まれに大量のHITSが認められる症例があり、そのような症例は冠動脈造影で一過性のslow flowを呈した。塞栓子サイズが200 $\mu\text{m}$ 以上になると、穿通枝などより上流の動脈に栓塞するため、血流低下は遷延し、微小梗塞による心筋梗塞逸脱酵素の上昇や一過性の心機能低下を伴う場合がある。

### No reflow 現象の規定因子

冠微小循環障害の機序が異なれば、その規定因子も異なる(表)。毛細血管障害によるno reflow現象の規定因子は心筋梗塞サイズのそれと同様である。梗塞部位、側副血行路、梗塞リスクエリアのサイズ、責任血管の自然再疎通の有無、再灌流時間などである。長時間虚血に先行する短時間虚血はプレコンディショニングと呼ばれ、梗塞サイズの縮小に有効であることが実験的検討から指摘されている。臨床的にも梗塞前狭心症が存在する症例は梗塞サイズが小さくなることが報告されている<sup>11,12</sup>。最近、心筋梗塞急性期の高血糖が院内予後とともにno reflow現象に冠動脈札する因子になることが解明され注目されている<sup>13</sup>。高血糖それ自体が血管内皮依存性の血管拡張反応を障害し、さらに接着因子が増加することにより白血球の血管内皮への接着を促進すること、プレコンディショニング効果を減弱することなどがその機序として考えられている。これは、インスリン(-カリウム)療法による心筋保護療法の有効性を裏付ける現象とも考え

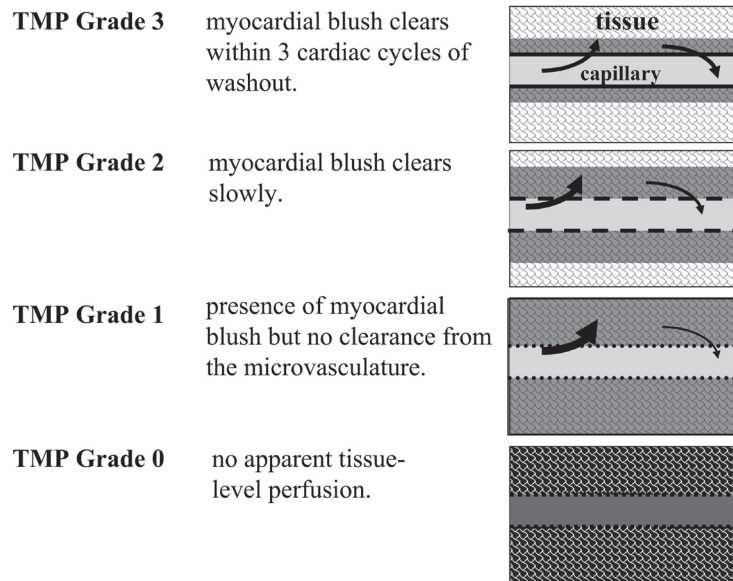
られる<sup>14</sup>。

冠動脈造影で確認される側副血行路それ自体ではなく、それによりもたらされる心筋血流が心筋viabilityと冠微小循環の維持に重要な役割を果たしている。側副血行は心筋内では100 $\mu\text{m}$ 程度の微小循環で構築されており、その評価には心筋コントラストエコー法が適している。心筋梗塞急性期に心筋コントラストエコー法を施行し、心筋血流を評価すると、再灌流前に心筋染色が認められない領域が再灌流後にもno reflow現象を示す。

それに対し微小塞栓の規定因子は、血管病変形態やプラーク内容物に関連する因子となる。血管内エコーの観察から、太い冠動脈で脂質成分に富むプラークの場合にPCI後slow flowになりやすいといわれている<sup>15</sup>。また、冠閉塞部より吸引された塞栓子の組織学的検討から、血小板・フィブリン混合物、コレステリン結晶、マクロファージなどプラーク内容物が多い場合にslow flowが生じやすいことが報告されている<sup>16</sup>。脂質成分や炎症性細胞に富むプラーク内容物がPCIによる機械的刺激により大量に放出される症例で末梢塞栓が生じやすいと考えられている。

### No reflow 現象の臨床的意義

No reflow現象は単に虚血による微小循環障害のために、心筋血流が低下するだけに止まらず、個々の症例の予後に関しても重要な情報を提供する<sup>17,18</sup>。No reflow現象が認められる心筋領域は、すでに壊死に陥っていると考えられ、再灌流後の収縮能の改善は期待できない。画像診断でNo



**図5** TIMI perfusion (TMP) grade の理論的背景 (仮説).  
 毛細血管内を流れる造影剤と心筋染影 (濃染像) の関係を示す。TMP grade 3 では造影剤は毛細血管から心筋組織にわずかに染み出すのみであり、3 心拍以内に心筋組織から washout される。Grade 2 になると毛細血管の permeability が亢進しており、多くの造影剤が心筋組織に染み出すため、washout は遅延する。Grade 1 になると毛細血管内皮の機能障害がより顕著となり、大量の造影剤が心筋組織に漏出するため、心筋染影はなかなか消失しない。Grade 0 は毛細血管それぞれが潰れており、心筋染影が得られることはない。

reflow 現象が広範囲に認められる症例は、慢性期の左室ポンプ機能が不良と考えるべき。さらに、心室性不整脈、遷延性心不全、心膜液貯留、心タンポナーデなどの梗塞後合併症のほとんどは no reflow 現象を示した症例に出現する。そして、院内および遠隔期の死亡率も高い。また、no reflow 現象は左室リモデリングの規定因子でもある。No reflow 現象を生じた心筋領域は貫壁性壊死により、心筋間質のコラーゲン構築が破壊され、心筋細胞がお互いにスリップして infarct expansion を生じる。それに伴い健常部心筋の張力が増大し、左室リモデリングの引き金となる。また、no reflow 現象領域には組織修復に必要な細胞や投与した薬剤が到達しにくいことも、組織修復が遅延し、左室リモデリングが生じる原因となると考えられる。すなわち、no reflow 現象を示す症例は再灌流療法を施行した心筋梗塞症例の中でも高リスク群とみなすことができる。

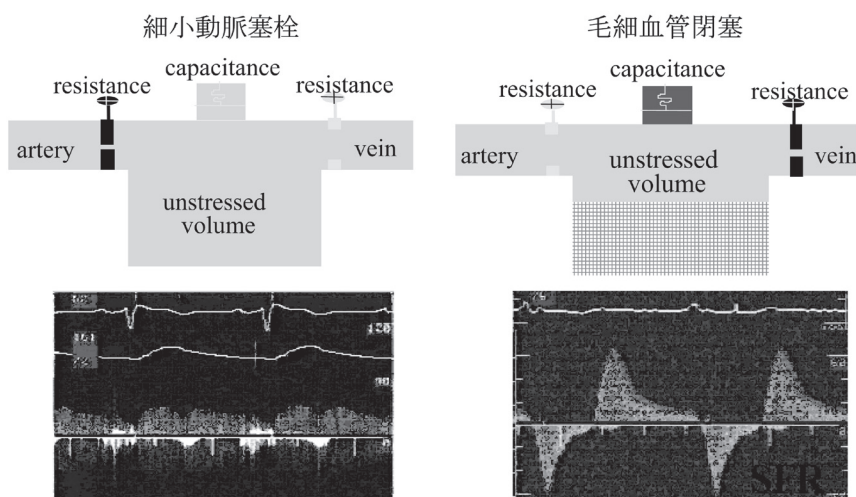
それに対し、待機的 PCI あるいは不安定狭心症に対する PCI 中に出現する冠動脈造影上の slow flow あるいは no reflow はほとんどが一過性である。重篤な臨床症状が出現することはまれではある。その場合、造影遅延の出現とともに、胸痛、血圧低下、徐脈、壁運動の低下、場合によってはショックになり、血行動態の維持のために大動脈バルーンパンピングを要することがある。多くは冠拡張薬の冠動脈投与で数分から10数分で解消する。微小梗塞を反映する心筋逸脱酵素の上昇も軽度であり、慢性期まで壁運動異常が残る症例は少ない。

に、胸痛、血圧低下、徐脈、壁運動の低下、場合によってはショックになり、血行動態の維持のために大動脈バルーンパンピングを要することがある。多くは冠拡張薬の冠動脈投与で数分から10数分で解消する。微小梗塞を反映する心筋逸脱酵素の上昇も軽度であり、慢性期まで壁運動異常が残る症例は少ない。

## No reflow 現象の診断法

### 1. 冠動脈造影

Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 分類による冠動脈血流評価が臨床では最もよく用いられている。TIMI 分類は、当初、血栓溶解療法の効果判定に用いられ、TIMI 0/1 flow が再灌流不成功、TIMI 2/3 flow は成功とされていた。しかし、以後の臨床試験から急性心筋梗塞症例の中で TIMI-2 flows 症例の予後は TIMI 0/1 flow と同様に不良であることが明らかとなり、現在では TIMI-2 は再灌流不成功のサインと考えられている<sup>19)</sup>。心筋コントラストエコー法の検討でも TIMI-2 は no reflow 現象を反映した現象であることが報告されている<sup>20)</sup>。また、slow flow は残存



**図6** 微小塞栓と毛細血管閉塞による冠微小循環障害機序と冠動脈血流速度波形との関係。冠微小循環に拡張期に血流が流入しても心筋内圧の上昇を伴うことなく、全て受け入れることができる。この capacity は毛細血管に存在し、unstressed volume と呼ばれている。細小動脈へ塞栓では動脈抵抗が上昇し、とくに拡張期血流速度が低下し、収縮期・拡張期を通じて緩徐な血流速度となる。それに対し、容量血管である毛細血管の閉塞に伴う no reflow 現象では、心筋で拡張期に受け入れることができる血液量が減少するため、distal pressure が上昇し、拡張期血流は急速に減速する。さらに、毛細血管に収容された血液は収縮期に静脈側にスムーズに駆出されることなく、動脈側に逆流を生じる。Systolic reverse flow と呼ばれている。

狭窄の影響でもない、ステントを留置した症例でも出現するからである<sup>21)</sup>。したがって、急性心筋梗塞症例に対するPCI後に認められる slow flow は残存狭窄よりも微小血管障害を反映した現象である。より定量的な指標として責任冠動脈の末梢に設定されたランドマークまで造影されるのに要するフレーム数で血流速度を表す corrected TIMI frame count がある<sup>22)</sup>。

最近では、冠動脈造影後の心筋造影の程度とその wash-out に基づく TIMI perfusion grade (または blush grade) を用いることが多い(図5)<sup>23)</sup>。心筋梗塞サイズは TIMI perfusion grades-0/1の方が grades-2/3 に比べて大きく、予後も不良である。興味深いことに、この分類と TIMI 分類とは必ずしも一致しない。TIMI-3と判定された症例の中でも TIMI perfusion grade はばらつくことがあり、後者の方がより梗塞サイズや予後を反映し、リスク層別化に有用であるとされている。

## 2. 冠動脈血流速度波形の計測による評価

ドブラガイドワイヤ法による冠動脈血流速度の計測は冠微小循環障害の診断のみならず、その機序の解明に有用である。毛細血管がダメージを受けた no reflow 現象は特徴的

な冠動脈血流速度波形を呈する。No reflow 現象による TIMI-2 flow (あるいは slow flow) の血流速度波形をドブラガイドワイヤで観察すると、1) 収縮期逆流波の出現、2) 収縮期順行性血流の低下、3) 拡張期血流の急峻な減速が特徴的な動揺性波形を示す(図6)<sup>24-26)</sup>。結果として、有効な順行性血流成分が減少するために、冠動脈血流量が減少する。これは毛細血管レベルの障害による毛細血管抵抗の増加と心筋血液容量の低下のために生じる現象である。

それに対し、細小動脈に対する微小塞栓による slow flow の冠動脈血流速度波形は異なる(図6)<sup>27)</sup>。冠動脈抵抗が増加することにより、とくに拡張期の血流速度が緩徐となり、収縮期に対する拡張期の冠動脈血流速度の比 (DSVR) が低下する。この血流速度波形は冠動脈狭窄症例のそれと同様である。このように冠動脈血流速度を計測することにより微小循環障害の機序を解明することができることから、臨床例でも毛細血管か細小動脈かどちらの傷害による slow flow か苦慮する場合には、ドブラガイドワイヤを用いて冠動脈血流速度波形を計測するとよい。最近では、高周波ドブラ法を用いることにより、経胸壁的に冠動脈血流速度を計測することが可能になった。ベッドサイドで no reflow 現象を非侵襲的に診断することが可能である。

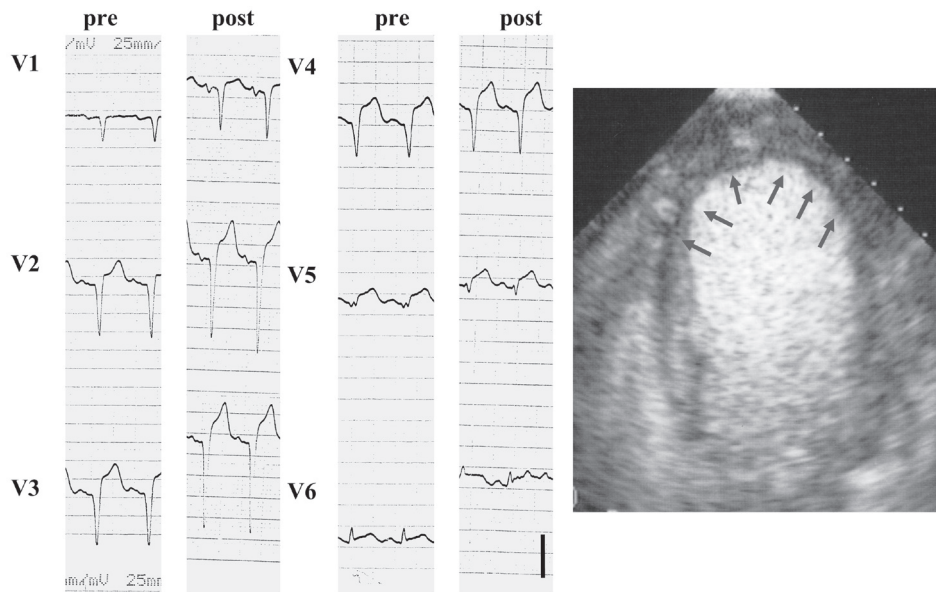


図7 初回前壁梗塞症例に対する冠動脈インターベンション前後の心電図と再灌流翌日の心筋コントラストエコー画像。

再灌流前に前胸部誘導でQ波形成とST上昇が認められた。再灌流後1時間経過しても (post), ST上昇は上昇したままであり, poor ST resolutionと診断された。静注法心筋コントラストエコー法を施行すると心尖四腔断面で心室中隔遠位部から心尖部にかけて心筋染影欠損が認められ, no reflow現象と診断された。

### 3. 心電図

ST上昇型の心筋梗塞では, 再灌流療法後上昇したSTが速やかに基線に復する (ST resolution)。再灌流療法施行後90分でST上昇が50%以上軽減すれば良好な心筋血流が得られたサインと考えるとよい<sup>28)</sup>。同様に再灌流後早期のT波陰性化も良好な再灌流が得られたサインと考えられている。再灌流後数時間経過してもST上昇が持続し, 陰性T波が形成されない症例はno reflow現象が疑われる (図7)。

### 4. 心筋コントラストエコー法

心筋コントラストエコー法は微小気泡をトレーサーとして用い心筋染影輝度の上昇として心筋血流を可視化する方法である。冠微小循環における血流動態を直接観察できることから, no reflow現象の診断と重症度評価におけるgold standardと考えられている。筆者らは急性心筋梗塞症例において, PCI後に微小気泡を含む超音波コントラスト剤を責任冠動脈の上流から注入すると, 広範囲の心筋染影欠損としてno reflow現象と診断される症例が前壁梗塞の25%-30%で認められることを報告した (図6)<sup>29)</sup>。現在は, 市販の超音波コントラスト剤を静注することにより, 心筋血流をベッドサイ

ドで評価することが可能である (図8)<sup>30,31)</sup>。

再灌流直後の心筋血流は反応性充血の影響を受けており, その時点の心筋染影欠損は心筋梗塞サイズを過小評価していることが多い。ジピリダモールなどの冠拡張薬を投与すると, 症例により差はあるものの心筋染影欠損は拡大し, それが心筋梗塞サイズと一致する。また, 心筋染影欠損のサイズは時間経過とともに変化する。再灌流後数時間にわたり拡大する場合が多く, 心筋梗塞サイズの判定には心筋梗塞発症後48-72時間に行うのがよい<sup>32)</sup>。その後, 冠微小循環機能は改善し, 急性期に心筋染影欠損を示していた領域も1ヵ月後には心筋染影が回復することが多い。

心筋コントラストエコー法により冠微小循環障害を定量的に評価することも可能である。No reflow現象による毛細血管の傷害は心筋血流分画の低下として定量的に評価することができる。ここで, 染影強度と微小気泡数の間には良好な直線関係があることから, 心筋染影強度を近傍の左室腔 (100%血液) のそれで補正すると, 心筋に含まれる血液分画を産出できる。心筋梗塞領域は心筋血流が低下した領域, すなわち残存毛細血管が減少した領域, としてその範囲と程度を視覚的に描出することが可能である (図9)<sup>33)</sup>。

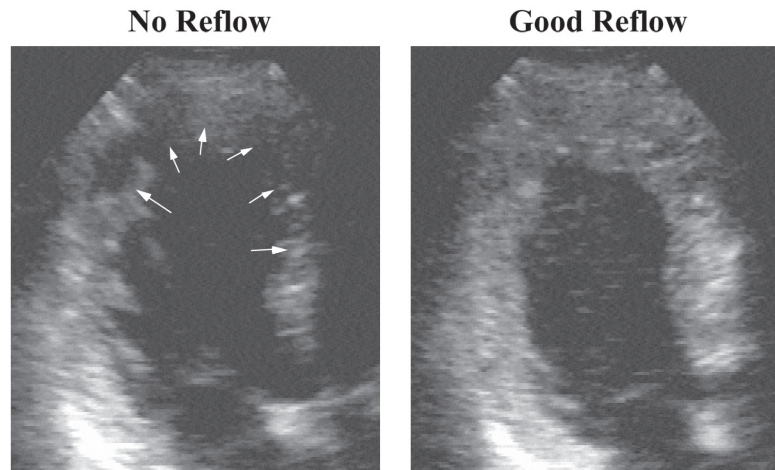


図8 初回前壁梗塞症例における再灌流後の冠注心筋コントラストエコー画像：no reflow 症例と good reflow 症例。  
左前下行枝の再灌流後，左冠動脈に超音波コントラスト剤を注入すると右に示すように心室中隔から心尖部にかけて心筋染影を認め，心筋血流が回復したことを示唆する。左は左冠動脈に超音波コントラスト剤を注入しても中隔中部から心尖部にかけて心筋染影欠損を示しており，no reflow 現象と診断される。

## 5. 他の画像診断

タリウムやテクネシウム-99mを用いたSingle-photon emission CT (SPECT) による核医学検査，PETも急性心筋梗塞後の微小循環障害を診断するのに有用な方法である。急性心筋梗塞症例において再灌流直後にtechnetium-99mでラベルしたmacro-aggregated albumineを直接冠動脈に注入し，心筋血流を評価した報告では，ほとんどの症例で集積の低下が認められた<sup>34)</sup>。32%の症例では完全欠損が認められno reflowと判定された。高度集積低下を認めた症例では，軽度低下の症例に対して，梗塞領域の壁運動改善は不良であったとしている。

心臓MRも有望な画像診断法である。コントラスト剤としてガドリニウムを用いる。First passにおいて心筋染影されない領域として冠微小循環障害microvascular obstructionのある領域が診断できる<sup>35)</sup>。20分経過した遅延像では間質系組織の比率が増加した心筋梗塞領域にコントラスト剤が入るため，今度は高染影を示す領域として心筋梗塞を診断することができる。心臓MRは組織性状診断が可能である上に空間分解能が高いため，心内膜下梗塞やその広がり，そして心筋壊死とno reflow現象の関係を詳細に検討することができる。

## 治療

現在，再灌流療法の目標は責任冠動脈の開存よりも，冠微小循環の機能をどう保ち，良好な心筋血流を確保するかに移っている。心筋血流を改善することができれば，梗塞領域に残存する心筋の機能的改善を促すことが期待できる上に，心筋細胞のアポトーシス抑制も期待できる。さらに，血球成分がより多く梗塞領域に到達することにより，組織修復が抑制され，左室リモデリングを軽減できる可能性がある。脊髄由来の血管内皮前駆細胞が梗塞領域における血管新生や既存の微小血管の増殖・修復に重要な役割を果たすことが知られており注目されている。まだ，no reflow現象に対する治療で確立したものはないが，いくつかの治療法派は実験レベルあるいは臨床試験で効果が確認されている。ここでも，細小動脈への微小塞栓と毛細血管レベルの閉塞であるno reflow現象に分けてその対策を論じることとする。

### 1. 微小塞栓の予防

#### 1) 抗血小板療法

一般的に行われているのが，アスピリン，チクロピジン，クロピドクレルを用いて強力に抗血小板療法を行うことである。それに対し，血栓溶解療法の有効性は疑問視されている。本邦では認可されていないが，グリコプロテインIIb/IIIa受容体拮抗薬は強力な血小板凝集抑制作用を有し，微小血管



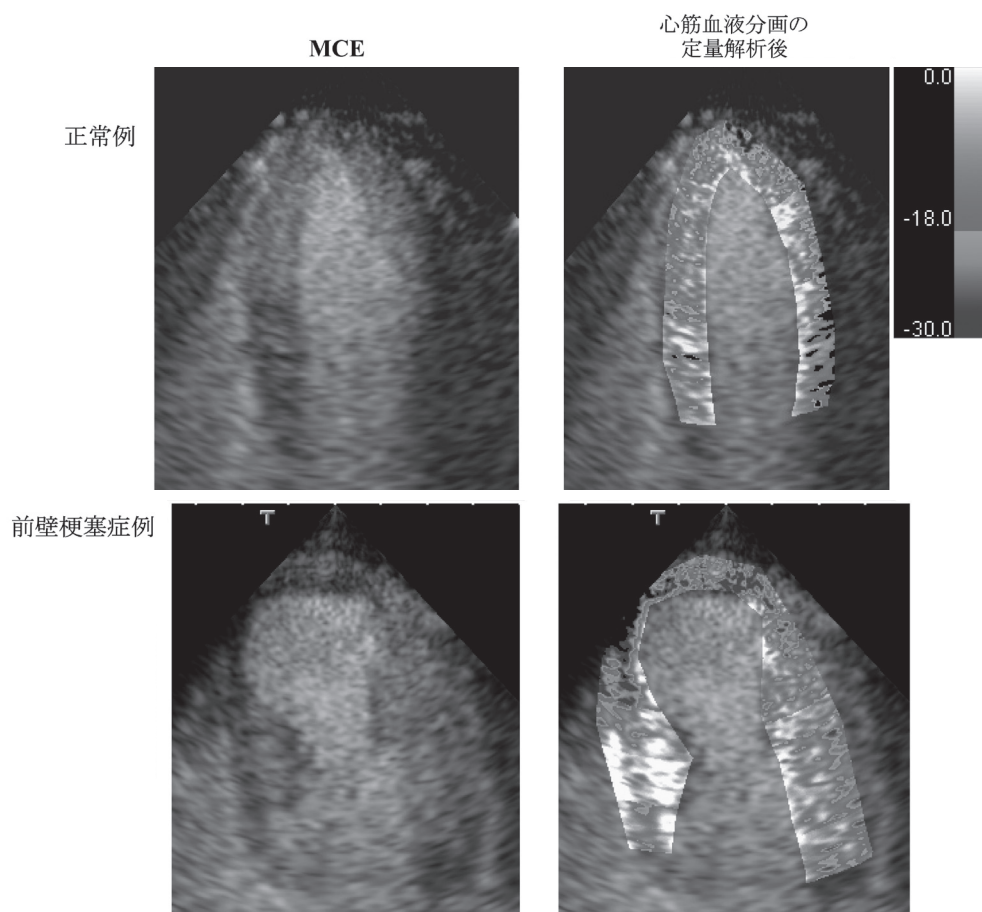


図9 静注法による心筋コントラストエコー画像 (MCE) とその定量的解析画像：正常例と前壁梗塞症例。上段は正常例，下段は前壁梗塞症例である。静注法の MCE 画像 (心尖四腔断面) では左室心筋全体に染影が認められるが，前壁梗塞症例では心室中隔遠位部から心尖部にかけて染影欠損が認められた。右図は心筋血液分画を定量化した画像である。心筋染影強度と近傍の左室腔のそれで補正した指標が relative myocardial contrast intensity (RMCI, dB) である。心筋における RMCI の値を心筋上に輝度で表示したものである。心筋梗塞は RMCI が -18 dB 未満の領域として濃い色で表示されている。

に伴う微小循環障害の改善作用が期待されている。実験的検討では，グリコプロテイン IIb/IIIa 受容体拮抗薬の投与は梗塞サイズの縮小に有効であるとする報告もあるが，逆に左室機能改善が得られなかったとする報告もあり，実験条件や評価事項によりその結果は異なっている<sup>36-38)</sup>。虚血-再灌流モデルで心筋血流を心筋コントラストエコー法で評価した報告では，グリコプロテイン IIb/IIIa 受容体拮抗薬であるティロフィバンを再灌流前から持続投与すると心筋血流が改善し，梗塞サイズが有意に減少したとしている<sup>39)</sup>。ステントを留置した急性心筋梗塞 300 症例を対象とした検討では，グリコプロテイン IIb/IIIa 受容体拮抗薬を投与した症例で TIMI-3 の頻度が高く，心機能回復が良好であったとしている<sup>40)</sup>。グリコプロテイン IIb/IIIa 受容体拮抗薬にインテグリ

ンに対する抗体を併用すると，イヌの血栓性冠閉塞モデルで梗塞サイズを 59% 縮小できたという報告もある<sup>41)</sup>。血小板血栓に対する治療戦略は有効であると考えられるが，冠動脈血流の改善が，微小循環における血小板凝集を抑制したためか，責任冠動脈の早期の開通によりもたらされたものかは明らかではない。

## 2) カテーテル治療

Rescue<sup>TM</sup> PT, アンギオジェット, Thrombuster, X-sizer などのデバイスを用いて，冠動脈の閉塞部から血栓やプラーク内容を直接吸引する方法がある<sup>42)</sup>。操作は簡便であり，単に血栓の吸引のみで良好な再疎通が得られる症例も多い。問題点として，塞栓子を完全には除去し切れないこと，デバイス操作により逆に不安定プラークに損傷を加え，末梢塞栓

を生じる危険があることが挙げられる。冠動脈閉塞部に血栓が多く、血栓吸引だけで血行再建可能なケースも少なくない。今まで、急性心筋梗塞全例に血栓吸引療法を併用すべきか否かに関してはまだ結論が出ていないが、最近、有用性を示唆する報告が出始めている。急性心筋梗塞症例の中でも、TIMI risk scoreが高い高リスク症例、70歳以上の症例、糖尿病を合併する症例、そしてステント留置例では血栓吸引療法を併用することにより院内予後が改善したとする報告がある<sup>43)</sup>。最近行われたST上昇型心筋梗塞を対象とした検討では、血栓吸引療法を併用した方が、PCI単独に比べてTIMI perfusion gradeおよびST resolutionが良好で心筋血流の改善がよく、臨床経過も改善したことを報告している<sup>44)</sup>。

より積極的に血栓やプラーク内容物などの塞栓子を除去する方法としてdistal protectionがある。一つは不安定プラークの遠位でバルーンを拡張して、病変部位に対するインターベンション中にできる塞栓子を末梢動脈に流出しないようにプロテクトし、その後吸引除去するタイプのものであり、もう一つは先端にフィルターを広げて塞栓子を捕捉し、回収するタイプのものである。後者のタイプでは可溶性の炎症物質や血管作動物質をブロックすることができない。急性心筋梗塞症47例に対して、FilterWire-Exを用いたPCIの検討では、この方法を用いた症例ではTIMI frame countが低値となり、myocardial blush grade-3の比率が高く、良好なST resolutionも増加し、慢性期の左室機能改善も良好であったとしている<sup>45)</sup>。

### 3) カテーテル操作によるPost-conditioning

長時間の心筋虚血後、短い間隔(30秒)で閉塞と再疎通を繰り返すことにより、単純に血流を再開した場合に比べ梗塞サイズが縮小する。この効果はプレコンディショニングに加えて施行しても認められることから、別の機序によるものと考えられ、post-conditioningと呼ばれている。機序としてNO産生、心筋細胞外のキナーゼの活性化、ミトコンドリア表面のKチャンネルの開口の関与が考えられている。最近注目されている機序は、ミトコンドリア表面にあるpermeability transition poreの開口を抑制する作用である。再灌流障害の機序として、再灌流直後にミトコンドリア表面のpermeability transition poreが開口し、ミトコンドリアに水分が流入・膨化することにより、機能が消失し、細胞のエネルギー代謝が一挙に低下することが指摘されている。Post-

conditioningはpermeability transition poreの開放を抑制することにより、ミトコンドリアでのエネルギー代謝を保護し、アポトーシスを抑制するとされている<sup>46,47)</sup>。急性心筋梗塞症例に対し、カテーテル操作でpost-conditioningを試みた検討では、PCIによる再疎通後1分でバルーンを再拡張し、すぐに血流を遮断する。1分経った後、バルーンを閉じて血流を1分再開する<sup>48)</sup>。それを4回繰り返している。そのような操作をした症例では、冠動脈血流が改善し、心機能改善も良好となったとしている。これは、冠動脈インターベンションのみならずオフポンプバイパス術、末梢動脈の急性閉塞に対するインターベンションへの応用も考えられる新しい治療コンセプトと考えられる。

## 2. 毛細血管障害によるNo reflow現象の治療

薬剤投与により再灌流障害を抑制し心筋血流を改善させることができれば、梗塞サイズも縮小することができる。基本的に、no reflow現象の抑制と心筋保護は同じ治療概念であり、そのコンセプトを基にいくつかの薬剤が試されてきた。

### 1) アデノシン

アデノシンは単に冠抵抗血管を拡張するのみならず、心筋や微小循環の保護効果がある。アデノシンは梗塞領域における多角白血球を減少させ、血管内皮細胞の破綻を防ぎ、そしてプレコンディショニング効果を増強させる作用がある。アデノシン三リン酸(ATP)は体内で速やかに代謝されアデノシンになるため、同等の効果がある。急性心筋梗塞症例において、24-48 $\mu$ gのアデノシンをカテーテルを介して責任冠動脈の遠位部に注入した検討では、PCI後の冠動脈血流、心筋能が改善し、予後も改善したとしている<sup>49)</sup>。アデノシンの持続静脈投与を試みた多施設共同試験がAMISTAD IIである<sup>50)</sup>。21,118例の血栓溶解療法を施行したSTEMI症例に対しアデノシンを持続静注したが、予後の改善は認められなかったとしている。高容量(70 $\mu$ g kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>)を用いた時のみSPECTで評価した梗塞サイズの縮小効果が認められたとしている。

### 2) Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交換系阻害薬

Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交換系阻害は細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷を抑制することにより、虚血-再灌流障害を軽減する可能性がある。実験的には冠微小循環機能を改善し、心筋血流を改善する効果があることも報告されている<sup>51)</sup>。しかし、不安定狭心症や非

Q波心筋梗塞11,590例を対象とした多施設共同研究のGUARDIANでは、 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  交換系阻害(カリポライド)投与群と対照群で死亡、心筋梗塞の頻度に差が認められなかった<sup>52)</sup>。ただ、最大量を投与した群では、死亡が減少したとしている。430症例の心筋梗塞を対象としてエニポライドを投与したES-CAMI研究でも、梗塞サイズ、合併症、ST resolutionにおいて対照群と有意差はなかったものの、PCI施行例に限ると高容量投与において梗塞サイズが縮小したとしている<sup>53)</sup>。

### 3) ニコランジル

ニコランジルは $\text{K}_{\text{ATP}}$ チャネル開口薬と硝酸薬NOのハイブリッドである。抵抗血管の血管内皮細胞にある $\text{K}_{\text{ATP}}$ チャネルは開口することにより拡張作用を有し、前負荷、後負荷の軽減、冠抵抗血管の拡張による心筋血流の増加が期待されている。さらに、ニコランジルの有する多角白血球活性の遊走抑制、血小板凝集の抑制効果も心筋血流の改善に寄与するものと考えられている。ニコランジルは細胞表面の $\text{K}_{\text{ATP}}$ チャネルよりもミトコンドリア表面のそれに対してより強く作用することが知られている。ミトコンドリア表面の $\text{K}_{\text{ATP}}$ チャネルはプレコンディショニングの細胞内シグナル経路においてend effectorとして重要な役割を果たしている<sup>54,55)</sup>。そのため、ニコランジルはプレコンディショニングによる虚血心筋保護効果を増強する作用が期待されている。筆者らは、急性心筋梗塞症例を対象にニコランジルを持続静注することにより、no reflow現象の頻度が対照の33%から15%に低下し、心筋血流が改善するとともに、心機能も良好になり、梗塞後合併症が減少することを認めている<sup>56)</sup>。このようなニコランジルによる心筋保護効果破綻1回の静注でも確認されている<sup>57)</sup>。しかし、最近行われた多施設共同研究(J-WIND)では、ニコランジル投与群と対照群との間にCK値などで有意差が認められなかったとしている<sup>58)</sup>。ニコランジルの投与量、経口ニコランジルの追加投与、評価指標の選択などまだ検討すべき点も多い。

### 4) 血管拡張薬

直接冠微小循環を得るために、硝酸薬、ベラパミル、パパペリン、ニカルジピン、ニトロプルシッドなどの冠動脈投与が試みられてきた<sup>59-61)</sup>。急性心筋梗塞症例において、ニトロプルシッドやベラパミルを再灌流直後に冠動脈に注入すると、TIMI flow gradeが改善し、冠動脈血流の増加を示唆する症例が多い。筆者らはベラパミルの冠注はno reflow現

象の改善と壁運動改善を促進することを報告している<sup>6)</sup>。しかし、現段階ではPCI後に施行した冠動脈造影でTIMI grade 2を示した症例に対して、試みられる選択肢の一つではあるものの、一般的な治療戦略となるに至っていない。

### 5) その他の薬剤

虚血-再灌流単離ラット心の検討で、虚血前からロサルタンで前処置すると虚血後のCKの放出も少なく、血管透過性の亢進も抑制されていた<sup>62)</sup>。心筋壊死や微小循環障害も軽減し、心機能の維持されることが報告された。ロサルタン投与群ではeNOS/G3PDHが低値であったことから、その機序としてロサルタンがeNOSの過剰発現や微小循環の透過性亢進を抑制している可能性が考えられている。セレクチンは血小板の血管内膜への接着に介在する因子である。ブタの虚血-再灌流モデルでセレクチン阻害薬フコイダンを冠閉塞前から持続投与すると、再灌流後の血小板の集積と多角白血球の浸潤を抑制、冠予備能を改善し、梗塞サイズを73%から53%に減少させたとしている<sup>63)</sup>。心筋コントラストエコー法で出心筋血流を評価した実験的検討では、セレクチンの投与により虚血-再灌流後の心筋血流が改善し、心筋梗塞サイズの減少も得られたとしている<sup>64)</sup>。低分子量GTP結合蛋白質の一つであるRhoの標的蛋白質の一つであるRho-キナーゼは血管攣縮、動脈硬化など様々な疾患への関与が指摘されている。Rho-キナーゼ阻害薬であるハイドロキシファスディルhydroxyfasudilはeNOSの発現を維持することにより、虚血-再灌流後の抵抗血管のアセチルコリンに対する反応性を改善し、梗塞サイズの縮小にも有用であったとする報告もある<sup>65)</sup>。他にも多角白血球に対するモノクロナル抗体、補体受容体の阻害薬、エンドセリンA拮抗薬、エリスロポエチンなどが新たな候補として上がっている。

## 最後に

急性心筋梗塞症例に対する再灌流療法のゴールは迅速かつ十分な心筋血流の改善である。我々の関心も冠動脈レベルの再疎通からいかにして良好な心筋血流を得るか、に移ってきている。さらに、心筋血流の良し悪しを積極的に評価することは、個々の症例におけるリスク層別化に有用な情報を提供する。薬剤あるいはデバイスによる治療介入でno reflow現象を軽快し、心筋血流を改善させることができれば、心筋梗塞サイズを縮小し、予後を改善することが可能であることも明らかとなってきた。現時点で薬剤治療に関し

てはまだ確立されたものはないが、実験的検討から再灌流障害による微小循環傷害の進行を抑制できる手段があるのも事実である。これら治療法の臨床エビデンスを確立するため、有望な薬剤を用いた多施設共同研究が待たれるところである。

## 文 献

- 1) Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: Part I. Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004; 109: 310-315.
- 2) Kloner RA, Jennings RB. The 'no reflow' phenomenon after temporary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1491-1508.
- 3) Kloner RA, Rude RE, Carlson N. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980; 62: 945-952.
- 4) Villanueva FS, Glasheen WP, Sklenar J, Kaul S. Characterization of spatial patterns of flow within the reperfused myocardium by myocardial contrast echocardiography. Implication in determining extent of myocardial salvage. *Circulation* 2003; 88: 2596-2606.
- 5) Komamura K, Kitakaze M, Nishida K, Naka M, Tamai J, Uematsu M, Koretsune Y, Nanto S, Hori M, Inoue M, Kamada T, Kodama K. Progressive decreases in coronary vein flow during reperfusion in acute myocardial infarction: clinical documentation of the no reflow phenomenon after successful thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 370-377.
- 6) Manciet LH, Poole DC, McDonagh PF, Copeland JG, Mathieu-Costello O. Microvascular compression during myocardial ischemia: mechanistic basis for no-reflow phenomenon. *Am J Physiol* 1994; 266: H1541-H1550.
- 7) Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-580.
- 8) Angelini A, Rubartelli P, Mistrorigo F, Della Barbera M, Abbadessa F, Vischi M, Thiene G, Chierchia S. Distal protection with a filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina. *Circulation* 2004; 110: 515-521.
- 9) Hori M, Inoue M, Kitakaze M. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1986; 250: H509-H518.
- 10) Okamura A, Ito H, Iwakura K, Kawano S, Inoue K, Maekawa Y, Ogihara T, Fujii K. Detection of embolic particles with the Doppler guide wire during coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Efficacy of distal protection device. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 212-215.
- 11) Nakagawa Y, Ito H, Kitakaze M, Kusuoka H, Hori M, Kuzuya T, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: Retrospective clinical evidence of "Preconditioning". *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1076-1083.
- 12) Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, Ikushima M, Tanaka K, Kitakaze M, Hori M, Higashino Y, Fujii K. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 472-477.
- 13) Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, Kuroda T, Tanaka K, Masuyama T, Hori M, Fujii K. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1-7.
- 14) Sack MN, Yellon DM. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: a proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1404-1407.
- 15) Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, Sano T, Nishida Y, Fukuda D, Shimada K, Yoshikawa J. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 2148-2152.
- 16) 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.
- 17) Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699-1705.
- 18) Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction". *Circulation* 1996; 93: 223-228.
- 19) Cannon CP. Importance of TIMI 3 flow. *Circulation* 2001; 104: 624-626.
- 20) Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Negoro S, Nakatsuchi Y, Taniyama Y, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1993-1999.
- 21) 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. 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.
- 22) Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ,

- McCabe CH, Cannon CP, van de Werf F, Braunwald E. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Circulation* 1999; 99: 1945-1950.
- 23) Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, van de Werf F, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125-130.
- 24) Kajiyama F, Tsujioka K, Goto M. Functional characteristics of intramyocardial capacitance vessels during diastole in the dogs. *Circ Res* 1986; 58: 476-485.
- 25) Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, Higashino Y, Okamura A, Masuyama T, Hori M, Fujii K, Minamino T. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1269-1275.
- 26) Kawamoto T, Yosida K, Akasaka T, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Ueda Y. Can coronary blood flow velocity pattern after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty predicts recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? *Circulation* 1999; 100: 339-345.
- 27) Yamamoto K, Ito H, Iwakura K, Kawano S, Ikushima M, Masuyama T, Ogihara T, Fujii K. Two different coronary blood flow velocity patterns in thrombolysis in myocardial infarction grade 2 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1755-1760.
- 28) de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1238-1294.
- 29) Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K., Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699-1705.
- 30) Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimple LW. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction. New insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1994; 89: 2562-2569.
- 31) Lepper W, Hoffmann R, Kamp O, Franke A, De Cock CC, Kühl HP, Sieswerda GT, Vom Dahl J, Janssens U, Voci P, Visser CA, Hanrath P. Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2368-2374.
- 32) Ito H, Iwakura K, Oh H, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Temporal changes in myocardial perfusion patterns in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. Their relation to myocardial viability. *Circulation* 1995; 91: 656-662.
- 33) Yano A, Ito H, Iwakura K, Kimura R, Tanaka K, Okamura A, Kawano S, Masuyama T, Fujii K. Myocardial contrast echocardiography with a new calibration method can estimate myocardial viability in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1799-1806.
- 34) Kondo M, Nakano A, Shimono Y. Assessment of "microvascular no-reflow" using Technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 898-903.
- 35) Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JAC. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765-772.
- 36) Kingma JG, Plante S, Bogaty P. Platelet GPIIb/IIIa receptor blockade reduces infarct size in a canine model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2317-2324.
- 37) Barrabes JA, Garcia-Dorado D, Mirabet M, Lidón RM, Soriano B, Ruiz-Meana M, Pizcueta P, Blanco J, Puigfel Y, Soler-Soler J. Lack of effect of glycoprotein IIb/IIIa blockade on myocardial platelet or polymorphonuclear leukocyte accumulation and on infarct size after transient coronary occlusion in pigs. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 157-165.
- 38) Kloner RA, Dai W. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and no-reflow. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 284-286.
- 39) Kunichika H, Ben-Yehuda O, Lafitte S, Kunichika N, Peters B, DeMaria AN. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion. A quantitative myocardial contrast echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 276-283.
- 40) Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P. for the ARMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1895-1903.
- 41) Sakuma T, Sari I, Goodman CN, Lindner JR, Klibanov AL, Kaul S. Simultaneous integrin  $\alpha v \beta 3$  and glycoprotein IIb/IIIa inhibition causes reduction in infarct size in a model of acute coronary thrombosis and primary angioplasty. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 552-561.
- 42) Beran G LI, Schreiber W, Denk S, Stefanelli T, Syeda B, Maurer G, Glogar D, Siostrzonek P. Intracoronary thrombectomy with X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome. A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2002; 105: 2355-2360.
- 43) Nakatani D, Sato H, Sakata Y, Mizuno H, Shimizu M, Suna S, Nanto S, Hirayama A, Ito H, Fujii K, Hori M. Effect of intracoronary thrombectomy on 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1212-1217.
- 44) Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GFH, Bart J.G.L. de Smet, van den Heuvel Ad FM, Anthonio RL, Jesurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJH, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358: 557-567

- 45) Limbruno U, Micheli A, De Carlo M. G, Rossini R, Palagi C, Di Bello V, Sonia Petronio A, Fontanini G, Mariani M. Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty: safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion. *Circulation* 2003; 108: 171-176.
- 46) Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM. Post-conditioning: a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res* 2004; 95: 230-232.
- 47) Hausenloy D, Wynne A, Duchon M, Yellon D. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning-induced protection. *Circulation* 2004; 109: 1714-1717.
- 48) Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, Aupetit JF, Bonnefoy E, Finet G, André-Fouët X, Ovize M. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112: 2143-2148.
- 49) Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2154-2159.
- 50) Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1775-1780.
- 51) Theroux P. Myocardial cell protection: a challenging time for action and a challenging time for clinical research. *Circulation* 2000; 101: 2874-2876.
- 52) Theroux P, Chaitman BR, Danchin N, Erhardt L, Meinertz T, Schroeder JS, Tognoni G, White HD, Willerson JT, Jessel A. Inhibition of the sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high-risk ischemic situations. Main results of the GUARDIAN trial. Guard during ischemia against necrosis (GUARDIAN) Investigators. *Circulation* 2000; 102: 3032-3038.
- 53) Zeymer U, Suryapranata H, Monassier JP, Opolski G, Davies J, Rasmanis G, Linssen G, Tebbe U, Schröder R, Tiemann R, Machnig T, Neuhaus KL. The Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibitor eniporide as an adjunct to early reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Results of the evaluation of the safety and cardioprotective effects of eniporide in acute myocardial infarction (ESCAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1644-1650.
- 54) Miura T, Liu Y, Goto M, Tsuchida A, Miki T, Nakano A, Nishino Y, Ohnuma Y, Shimamoto K. Mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels play a role in cardioprotection by Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange inhibition against ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 957-963.
- 55) Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marban E. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 514-518.
- 56) Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 654-666.
- 57) Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, Matsubara T. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 1284-1288.
- 58) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, Myoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, Watanabe K, Fukuzawa S, Hirayama A, Nakamura N, Kimura K, Fujii K, Ishihara M, Saito Y, Tomoike H, Kitamura S. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet*. 2007; 370: 1483-1493.
- 59) Stahl LD, Aversano TR, Becker LC. Selective enhancement of function of stunned myocardium by increased flow. *Circulation* 1986; 74: 843-851.
- 60) Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Sakai K. Attenuation of the no-reflow phenomenon after coronary angioplasty for acute myocardial infarction with intracoronary papaverine. *Am Heart J* 1996; 132: 959-963.
- 61) Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Nishikawa N, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1193-1199.
- 62) Barsotti A, Di Napoli P, Taccardi AA, Spina R, Stuppia L, Palka G, Barbacane RC, De Caterina R, Conti P. MK-954 (losartan potassium) exerts endothelial protective effects against reperfusion injury: evidence of an e-NOS mRNA overexpression after global ischemia. *Atherosclerosis* 2001; 155: 53-59.
- 63) Barrabes JA, Garcia-Dorado D, Mirabet M, Inserte J, Agulló L, Soriano B, Massaguer A, Padilla F, Lidón RM, Soler-Soler J. Antagonism of selectin function attenuates microvascular platelet deposition and platelet-mediated myocardial injury after transient ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 293-299.
- 64) Hansen A, Kumar A, Wolf D, Frankenbergerova K, Filusch A, Gross ML, Mueller S, Katus H, Kuecherer H. Evaluation of cardioprotective effects of recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-immunoglobulin in myocardial ischemia-reperfusion injury by real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 887-891.
- 65) Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Tanaka E, Shinozaki Y, Mori H, Kiyooka T, Katsura M, Ohkuma S, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Beneficial effect of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia/reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 599-607.