

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Adjunctive Catheter-Directed Thrombolysis during Primary PCI for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction with High Thrombus Burden

冠動脈内大量血栓を伴う ST 上昇型心筋梗塞に対する緊急経皮的冠動脈インターベンション（PCI）時の経カテーテル的血栓溶解薬追加投与の検討

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野
研究生 野間 さつき

Journal of Clinical Medicine 11 巻 1 号(2022)掲載

DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11010262>

ST 上昇型心筋梗塞（ST-segment elevation myocardial infarction: STEMI）患者には再灌流療法として緊急経皮的冠動脈インターベンション（primary percutaneous coronary intervention: primary PCI）が優先される。Primary PCI の最大目標は良好な冠動脈再灌流を短時間で得ることである。冠動脈内血栓の多い症例では良好な再灌流を得ることが困難なことが多く、大量血栓は末梢塞栓、slow/no-reflow 現象、急性冠動脈閉塞、ステント内血栓症と関連し予後不良に関係する。冠動脈内大量血栓を伴う STEMI への治療戦略には冠動脈内血栓溶解療法、血栓吸引療法、末梢塞栓予防デバイス、エキシマレーザー冠動脈形成術などが提唱されているものの、最適な治療法はいまだ確立していない。本研究の目的は、冠動脈内大量血栓を伴う STEMI 患者に対する primary PCI において、従来の標準的治療に加えて、組織プラスミノゲンアクチベーター（tissue plasminogen activator: t-PA）を冠動脈内投与することの安全性と可能性を評価し、血栓溶解薬追加投与が適した症例を検討する事とした。

対象は 2005 年 1 月から 2017 年 12 月までに日本医科大学付属病院に搬送された STEMI 患者連続 1849 例である。血管造影にて長さ 20mm 以上と定義した冠動脈内大量血栓を認められた症例に対し、primary PCI 中に追加的に t-PA（一般名=モンテプラゼ）を経カテーテル的投与（catheter-directed thrombolysis: CDT）を行った CDT 群と投与しなかった non-CDT 群に分け、患者背景、冠危険因子、冠動脈所見、PCI 治療戦略、出血性合併症、院内死亡率、長期死亡率、主要心血管有害事象（MACEs）を比較検討した。CDT の必要性や t-PA の投与量は術者の裁量で決定した。全ての患者に診療ガイドラインに基づき PCI 前に抗血小板薬を経口投与し、未分画ヘパリン（100 U/kg）を経静脈的に投与した。MACEs は全死亡、再梗塞、標的血管への再血行再建と定義した。再灌流の指標は血管造影による TIMI flow grade（0~3 の 4 段階で冠血流良好は 3）を用いた。corrected TIMI frame count（cTFC:数値が高いほど造影遅延があり最高値 100）による定量的な冠血流も評価した。本研究は日本医科大

学倫理委員会での承認を受け実施した単施設後ろ向きの臨床研究である (B-2021-418)。

解析対象は263例、CDT群は41例でnon-CDT群は222例であった。CDT群はnon-CDT群に比べ年齢が低く (平均年齢; 59.4±12.8歳 vs. 66.9±13.0歳, $p<0.01$)、男性が多かった (92.7% vs. 73.0%, $p<0.01$)。血栓吸引療法の施行率は、CDT群75.6% (31例)、non-CDT群87.4% (194例)、t-PA (モンテプラゼ) の平均投与量は740,000±58,466 U単位であった。CDT群では最適な再灌流を得るまでに多くの治療時間を要した。両群で、出血性合併症の頻度、院内死亡率 (7.3% vs. 2.3%, $p=0.11$)、累積死亡率 (12.6% vs. 17.5%, $p=0.84$) およびMACEs (19.9% vs. 20.5%, $p=0.55$) に有意差はなかった。Propensity score matchingでの比較においても、累積死亡率およびMACEsに差はなかった (13.7% vs. 27.5%, $p=0.58$ 、21.7% vs. 30.9%, $p=0.90$)。血栓吸引療法を先行した症例では、血栓吸引後にTIMI flow grade 2-3と良好な再灌流を得られた割合はnon-CDT群の60.8%に比してCDT群で32.2%と低率 ($p<0.01$) であったが、冠動脈内血栓溶解薬の追加投与により、最終造影のTIMI flow grade 2-3達成率はnon-CDT群96.9%、CDT群90.3%と同等 ($p=0.14$) までに改善した。ただし、血栓吸引術後と最終造影のcTFC値に関して、CDT群はnon-CDT群に比して有意に高値を示した ($p<0.01$)。

大量血栓を伴うSTEMI患者へのPCIにおいて、血栓溶解薬を冠動脈内に追加投与することは院内および長期死亡率、出血性合併症などのアウトカムは非追加例と同等であった。cTFCで評価した最終の定量的冠血流所見は非追加例より不良であった。一方、血栓吸引療法を先行した症例に限ると、血栓溶解薬の追加投与例は非追加例に比べ血栓吸引後の冠血流が不良であったが、血栓溶解薬の追加により最終的なTIMI grade 2-3が得られた割合は非追加例と同等に改善していた。本研究では血栓吸引療法の不成功例において、血栓溶解薬の追加投与が治療選択肢となり得ることを示した。冠動脈内血栓溶解薬療法により出血リスクを上昇させる報告もあるが、PCI中の補助的な血栓溶解薬の冠動脈投与の安全性は過去の研究で報告されている。Primary PCI時に血栓吸引療法が不成功であった症例にt-PAを投与することで冠血流が良好に改善したとする報告も散見され、本研究の結果と一致した。結論では、冠動脈内大量血栓を有するSTEMI患者に対する、primary PCI中の冠動脈内t-PA追加投与は許容され実用性のある治療であり、特に血栓吸引療法の不成功例で選択肢になり得る事が示唆された。本研究の限界として、単施設後ろ向きの観察研究であること、治療戦略に術者バイアスがあること、血栓吸引やt-PA投与以外の様々な標準的手技の交絡因子を排除しきれていないことなどが挙げられた。

第二次審査では、STEMI患者での大量血栓が右冠動脈に多い力学的考察に関する質問や両群間で院内および長期死亡率とMACEに有意差はつかないもののCDT群に短期的イベントがあった内訳の詳細などの質問があったが、いずれも本研究で得られた知見や過去の文献的考察から適切な回答を得られた。冠動脈内へのt-PAによる血栓溶解療法は未だ確立した治療ではないが、本研究はST上昇型心筋梗塞の難治性冠動脈内大量血栓に対する治療選択肢となり得ることを示した報告であり、学位論文として価値あるものと認定した。