

専門家合意文書

急性心筋梗塞 (AMI) に対する直接的経皮的冠動脈インターベンション (PCI) に関するCVIT (日本心血管インターベンション治療学会) 2018 専門家合意文書

尾崎 行男¹、片桐 勇貴²、小沼 芳信^{1,3}、天野 哲也⁴、村松 崇¹、上妻 謙⁵、大辻 悟⁶、上野 高史⁷、塩出 宣雄⁸、川井 和哉⁹、田中 信大¹⁰、上田 欽造¹¹、赤坂 隆史¹²、華岡 慶一¹³、上村 史朗¹⁴、小田 弘隆¹⁵、片平 美明¹⁶、門田 一繁¹⁷、許 永勝¹⁸、佐藤 勝彦¹⁹、佐藤 匡也²⁰、志手 淳也²¹、中尾 浩一²²、西野 雅巳²³、挽地 裕²⁴、本江 純子²⁵、松原 徹夫²⁶、水野 清雄²⁷、村松 俊哉²⁸、猪原 拓²⁹、香坂 俊²⁹、道下 一朗³⁰、横井 宏佳³¹、Patrick W. Serruys³²、伊莉 裕二³³、中村 正人³⁴、

日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT) の直接的経皮的冠動脈インターベンション (PCI) に関する特別委員会

原稿受付：2018年2月23日／掲載承認：2018年2月27日／オンライン掲載：2018年3月29日

©著者 2018年

要約

primary PCI (一次的経皮的冠動脈インターベンション) は、ST上昇型心筋梗塞患者の死亡率改善に大いに寄与しており、心原性ショックを併発したケースにおいても効果を発揮している。今や primary PCIは、日本のほとんどの医療施設の標準治療となっている。日本にはprimary PCI を提供することができる医療施設が多数あるものの、標準治療の手技的側面に重点を置いた明確なガイドラインは存在しない。近年、欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology) により急性心筋梗塞の診療に関する最新ガイドラインが発表され、以下の大きな変更点が示された。(1) 橈骨動脈アクセスの採用と、ベアメタルステントではなく薬剤溶出ステントを採用することが推奨度クラスIとして推奨、(2) 退院前 (即時または段階的) の完全血行再建は、クラスIIaの推奨事項とされた。primary PCIは最新ガイドラインでも旧版のガイドラインでも一貫して推奨されているが、ヨーロッパと日本の間のデバイスラグや、日本では冠動脈造影の使用頻度が高いこと、利用できる薬物療法や機械的補助装置が異なるなどの理由で、ヨーロッパのガイドラインを直接日本人に適用することはできない。そこで、日本心血管インターベンション治療学会 (Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics : CVIT) のprimary PCIに関する特別委員会は、primary PCIの手技的側面に重点を置いた急性心筋梗塞の診療に関する専門家合意文書を作成した。

キーワード：ST上昇型急性心筋梗塞、急性冠症候群、プラーク破裂、プラークびらん、経皮的左

緒言

ST上昇型心筋梗塞 (STEMI) では、primary PCIが心イベントを減少させ、入院期間を短縮するとともに、心原性ショックにおける血行動態の安定化に寄与することが示され、現在、日本の標準治療となっている [1-19]。日本には、primary PCIを提供することができる医療施設は多数あるものの、標準治療の手技的側面に重点を置いたガイドラインは存在しない。このようなガイドラインがあれば、診療の質をいっそう改善することができると思われる。

近年、欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology: ESC) により、急性心筋梗塞 (AMI) の診療に関する最新ガイドラインが発表された [20]。重要な変更点として、(1) 橈骨動脈アクセスの採用と、ベアメタルステント (BMS) ではなく薬剤溶出ステント (DES) を採用することが推奨度クラス I として推奨されること、(2) 退院前 (即時または段階的) などの完全血行再建はクラス IIa の推奨事項であるとされた。primary PCI は、最新ガイドラインでも旧版のガイドラインでも一貫して推奨されている [21]。

✉尾崎 行男

ozakiyuk@fujita-hu.ac.jp

詳しい著者情報は、本稿最終ページに記載。

表1 利用できる薬物と機械的デバイスの主な差

	ヨーロッパ	日本
糖タンパク IIb/IIIa 阻害薬	チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブが利用できる	糖タンパク IIb/IIIa 阻害薬は利用できない
P2Y12 阻害薬	推奨する P2Y12 阻害薬はプラスグレレル (初回負荷量として 60 mg、維持用量として 10 mg を 1 日 1 回経口投与) またはチカグレロール (初回負荷量として 180 mg、維持用量として 90 mg を 1 日 2 回経口投与)	プラスグレレルもチカグレロールも利用できるが、プラスグレレルの用量は異なる (初回負荷量として 20 mg、維持用量として 3.75 mg を 1 日 1 回経口投与)
機械的左室補助デバイス	心室内挿入式軸流型ポンプカテーテル (Impella) と大動脈内バルーンポンプが利用できる	大動脈内バルーンポンプが使用される。心室内挿入式軸流型ポンプカテーテル (Impella) は現在普及していないが、一部の医療施設では使用されつつある

表2 主なCEマーク適合DES (薬剤溶出ステント) と、日本での使用可能性

DES	ステントプラットフォーム	ポリマーコーティング	薬剤	日本での使用
耐久性ポリマーコーティング				
DESyne Nx	コバルト-クロム	PBMA	ノボリムス	不可
Promus element	プラチナ-クロム	PBMAとPVDF-HFP	エベロリムス	可能
Resolute	コバルト-クロム	PBMA、PHMA、PVP、PVA	ゾタロリムス	可能
STENTYS	ニチノール	PSUとPVP	パクリタキセル	不可
Xience	コバルト-クロム	PBMAとPVDF-HFP	エベロリムス	可能
生分解性ポリマーコーティング				
Axxess	ニチノール	PDLLA	バイオリムスA9	不可
Biomatrix	ステンレススチール	PDLLA	バイオリムスA9	不可
BioMime	コバルト-クロム	PLLAとPLGA	シロリムス	不可
Combo	ステンレススチール	PDLLAとPLGA + 抗CD34の追加コーティング	シロリムス	不可

DESyne BD	コバルト-クロム	PLLA	ノボリムス	不可
Infinium	ステンレススチール	PLLA、PLGA、PCL、PVP	パクリタキセル	不可
MiStent	コバルト-クロム	PLGA	結晶性シロリムス	不可
Nobori	ステンレススチール	PDLLA	バイオリムスA9	可能
Orsiro	コバルト-クロム	PLLA	シロリムス	可能
Supralimus Core	コバルト-クロム	PLLA、PLGA、PCL、PVP	シロリムス	不可
Synergy	プラチナ-クロム	PLGA	エベロリムス	可能
Ultimaster	コバルト-クロム	PDLLAとPCL	シロリムス	可能
Yukon Choice PC	ステンレススチール	PDLLA	シロリムス	不可
ポリマーフリー				
Amazonia Pax	コバルト-クロム	-	パクリタキセル	不可
BioFreedom	ステンレススチール	-	バイオリムスA9	可能
Cre8	コバルト-クロム	-	シロリムス	不可
Yukon Choice PF	ステンレススチール	-	シロリムス	不可
Coroflex ISAR	コバルト-クロム	-	シロリムス	不可

PBMA：ポリブチルメタクリレート、PVDF-HFP：ビニリデンフルオライド・ヘキサフルオロプロピレン共重合体、PHMA：ポリヘキシルメタクリレート、PVP：ポリビニルピロリドン、PVA：ポリビニルアルコール、PSU：ポリスルホン、PDLLA：ポリ-DL-乳酸、PLLA：ポリ-L-乳酸、PLGA：乳酸・グリコール酸共重合体、PCL：ポリカプロラクトン

しかし、ヨーロッパと日本との間には、デバイスラグに加えて、利用できる薬物療法および機械的補助装置の違いもあり、ヨーロッパのガイドラインをそのまま日本人に適用することはできないと考えられる(表1,2)。このため、日本心血管インターベンション治療学会(CVIT)の直接的経皮的冠動脈インターベンション(PCI)に関する特別委員会は、主に手技的側面に重点を置いた急性心筋梗塞の診療に関する専門家合意文書をまとめた。

日本とヨーロッパとの具体的な相違(表1)

たとえば、日本では、糖タンパク(GP)IIb/IIIa阻害薬を利用することができず、血栓吸引療法が急性心筋梗塞の治療戦略の第一選択となっている。

現在、ヨーロッパで推奨されている急性冠症候群(ACS)に対する経口P2Y12阻害薬は、プラスグレールおよびチカグレロールである。チ

カグレロールは最近、日本でもようやく利用できるようになったが、承認が2016年、上市が2017年2月であり、ヨーロッパでの承認から7年も遅れている。また、日本とヨーロッパではP2Y12阻害薬の用量が異なっており、抗血栓作用上の有益性／出血リスクのプロフィールに差が生じる可能性がある。カングレロール静脈内投与は日本では承認されていないのに対し、ヨーロッパでは、事前に経口P2Y12阻害薬を投与していない症例に対するPCI施行時の使用や、経口薬を吸収できないと考えられる症例に対する使用を考慮することができる。

左室補助デバイスおよびECMOは、ヨーロッパでは心原性ショック患者の管理に次第に普及しつつあるが、臨床試験による評価は十分に行われていないのが現状である。一方で、当初期待されていたIABP(大動脈内バルーンポンプ)の有益性は十分に示されているとは言えない [22, 23]。対照的に、左室補助デバイス (Left Ventricular Assist Devices : LVAD、すなわち心室内挿入式軸流型ポンプカテーテ

ル) は日本の医療施設には広く普及していないが、経皮的左室補助デバイスであるImpellaは最近、日本でも限られた医療施設で使用が認められるようになった。しかし、機械的補助装置として大動脈内バルーンポンプに依存する部分が大きいのが現状である。

血管内イメージングデバイスについては、通常日本ではPCI施行中の血管内超音波法 (IVUS) および光干渉断層法 (OCT) が医療費償還対象となっている。IVUSやOCTの使用は、ヨーロッパやアメリカの事情とは異なり、非保護左主幹部病変やステント不全のような特定の症例に限定されている訳ではない。

日本人母集団由来のデータに関して、日本にはJ-MINUET、PACIFIC および Tokyo CCU ネットワークレジストリなど、急性心筋梗塞患者を対象とするレジストリが複数ある [24, 25] [26] [27]。CVIT は、日本で PCI を受けた患者の最大規模のデータベースである J-PCI レジストリに取り組んでいる [28-31]。

表 3 J-PCI レジストリの STEMI 患者と NSTEMI 患者の特徴

	心筋梗塞全体 (n = 53,240)	STEMI (n= 41,774)	NSTEMI (n= 11,466)	P値 (STEMIと NSTEMIとの比較)
年齢 (歳)、平均値 (SD)	68.78 (12.84)	68.47 (12.93)	69.92 (12.43)	< 0.001
女性	12,856 (24.1)	10,066 (24.1)	2,790 (24.3)	0.609
心原性ショック	6,076 (11.5)	5,128 (12.4)	948 (8.3)	< 0.001
リスク因子				
現在、喫煙者	20,455 (38.4)	16,396 (39.2)	4,059 (35.4)	< 0.001
糖尿病	18,905 (35.5)	14,300 (34.2)	4,605 (40.2)	< 0.001
高血圧	35,656 (67.0)	27,463 (65.7)	8,193 (71.5)	< 0.001
高コレステロール血症	30,113 (56.6)	23,166 (55.5)	6,947 (60.6)	< 0.001

病歴				
MI の既往	7,202 (13.6)	4,874 (11.8)	2,328 (20.4)	< 0.001
末梢血管疾患	1,841 (3.5)	1,230 (2.9)	611 (5.3)	< 0.001
PCI の既往	9,384 (17.7)	6,453 (15.5)	2,931 (25.6)	< 0.001
CABG の既往	772 (1.5)	418 (1.0)	354 (3.1)	< 0.001
心不全	3,644 (7.0)	2,280 (5.5)	1,364 (12.0)	< 0.001
腎機能不全	7,401 (13.9)	5,359 (12.8)	2,042 (17.8)	< 0.001
慢性肺疾患 (COPD)	1,151 (2.2)	859 (2.1)	292 (2.5)	0.002
Door to balloon time				
分、中央値 (IQR 25%点 - 75%点)	71 (54 - 91)	71 (54 - 91)	-	-
PCI 施行前または施行中に処方された抗血小板療法				
抗血小板薬 2 剤併用療法				
アスピリン+ク ロピドグレル	8,085 (19.5)	5,749 (18.0)	2,336 (24.9)	< 0.001
アスピリン+チ カグレロール	29 (0.1)	25 (0.1)	4 (0.0)	0.356
アスピリン+プ ラスグレル	27,351 (66.0)	21,688 (67.7)	5,663 (60.3)	< 0.001
抗血小板薬単剤	5,404 (13.0)	4,167 (13.0)	1,237 (13.2)	0.719
なし	12,038 (22.6)	9,935 (23.8)	2,103 (18.3)	< 0.001
院内死亡	1,314 (2.5)	1,090 (2.6)	224 (2.0)	< 0.001

データは、他に記載のない限り、症例数 (%) で示す。

CABG : 冠動脈バイパス術、IQR : 四分位範囲、MI : 心筋梗塞、NSTEMI : 非 ST 上昇型心筋梗塞、
PCI : 経皮的冠動脈インターベンション、STEMI : ST 上昇型心筋梗塞

表4 J-PCIレジストリのSTEMIとNSTEMIにおける病変と手技に関する特徴

	全体 (n = 53,240)	STEMI (n = 41,774)	NSTEMI (n = 11,466)	P 値 (STEMI と NSTEMI の比較)
病変の特徴				
病変部位				
LAD/左主幹部	27,993 (52.6)	22,427 (53.7)	5,566 (48.5)	< 0.001
LCX	10,730 (20.2)	6,642 (15.9)	4,088 (35.7)	< 0.001
RCA	20,390 (38.3)	16,910 (40.5)	3,480 (30.4)	< 0.001
バイパスグラフト	170 (0.3)	76 (0.2)	94 (0.8)	< 0.001
再狭窄病変	2,253 (4.2)	1,573 (3.8)	680 (5.9)	< 0.001
手技の詳細				
アプローチ				< 0.001
経大腿動脈	21,241 (39.9)	17,613 (42.2)	3,628 (31.6)	
経橈骨動脈	30,380 (57.1)	22,972 (55.0)	7,408 (64.6)	
その他 (例：上腕)	1,619 (3.0)	1,189 (2.8)	430 (3.8)	
血栓吸引	25,579 (48.0)	22,626 (54.2)	2,953 (25.8)	< 0.001
末梢保護	3,874 (7.3)	3,386 (8.1)	488 (4.3)	< 0.001
ステントの特徴				
ステントの種類				
DES	45,622 (85.7)	35,962 (86.1)	9,660 (84.2)	< 0.001
BMS	1,856 (3.5)	1,548 (3.7)	308 (2.7)	< 0.001
その他のステント (スキャフォールド)	62 (0.1)	47 (0.1)	15 (0.1)	0.723
ステント不使用	5,876 (11.0)	4,352 (10.4)	1,524 (13.3)	< 0.001
PCI 後の TIMI flow				
Flow 3	52,122 (97.9)	40,969 (98.1)	11,153 (97.3)	< 0.001

データは症例数 (%) で示す。

BMS : ベアメタルステント、**DES** : 薬剤溶出ステント、**LAD** : 左前下行枝、**LCx** : 左回旋動脈、**MI** : 心筋梗塞、**NSTEMI** : 非ST上昇型心筋梗塞、**RCA** : 右冠動脈、**STEMI** : ST上昇型心筋梗塞、**TIMI** : Thrombolysis In Myocardial Infarction

日本の急性心筋梗塞患者の特徴、病変および手技の特徴は、J-PCI レジストリで確認することができる (表 3, 4) [2016 年 1 月から 12 月までに 986 施設で治療した 243,436 例を含むデータベース由来]。

STEMIに対する**Primary PCI**、**NSTEMI**に対する**早期侵襲的戦略**と**保存的戦略**の比較

ST上昇型心筋梗塞の場合、**primary PCI**が血行再建の成功率を高め、心イベントを減少させ、入院期間の短縮に貢献するほか、心原性

ショックを合併する患者に対しても有効であることが明らかにされており、ヨーロッパ、アメリカ、日本のガイドラインで一貫して推奨されている [1-19] [20] [32]。

ルーチンの侵襲的戦略と待機的侵襲的戦略とを比較した3件の試験由来の患者レベルのデータに基づくメタアナリシスによると、非ST上昇型急性冠症候群 (NSTE-ACS) については、ルーチンの侵襲的戦略の方が5年間追跡後の死亡率と心筋梗塞発生率が低い [HR (ハザード比) : 0.81、95% CI : 0.71~0.93、 $P=0.002$] ことが明らかになり、群間差は高リスク患者において最も大きかった [33]。年齢、糖尿病、心筋梗塞の既往歴、ST低下、高血圧、BMI (< 25 kg/m² または > 35 kg/m²) および治療戦略が、追跡期間中の死亡および心筋梗塞発生の独立した予測因子であることもわかった。この結果は、ルーチンの侵襲的戦略を支持するものであり、現在のガイドラインにあるとおり意思決定プロセス管理におけるリスク層別化の重要性を強調するものであった。

一方、NSTE-ACS と心筋トロポニン T 上昇を認める患者 1,200 例を、無作為化により早期侵襲的戦略と待機的侵襲的戦略に割り付けた ICTUS 試験では、10 年後の死亡または特発性心筋梗塞の発生率について 2 群間に統計的有意差は認められなかった (33.8% と 29.0%、HR: 1.12、95% CI : 0.97~1.46、 $P=0.11$)。また、FRISC-II 試験の 15 年間の追跡から、早期侵襲的戦略群の方が、死亡または次の心筋梗塞再発までの期間が有意に 18 ヶ月間長く、虚血性心疾患による再入院までの期間は 37 ヶ月長くなったが、死亡については 2 群間に差が認められないことがわかった [34]。早期侵襲的戦略の長期的有益性は不明であるが、血管造影と血行再建術の施行時期は、短期アウトカムにみられ

る早期戦略と待機的戦略との有意差をふまえて、患者のリスクプロファイルに基づいて判断すべきである。

近年、GRACE リスクスコアが東京都 CCU (心血管患治療室) ネットワークデータベースの ACS 患者を対象に検討された。東京都の 67 施設の CCU に入院した ACS 患者の計 9,460 例を後向きに検討したところ、STEMI 患者または NSTEMI 患者について、GRACE リスクスコアと院内死亡との間に強い相関関係が認められた ($r=0.99$ 、 $P<0.001$) もの、この相関関係は不安定狭心症患者の場合は統計的に有意ではなかった ($r=0.35$ 、 $P=0.126$)。このことから急性心筋梗塞の高リスク患者の特定には GRACE スコアを用いることが推奨されている [35]。

推奨事項

- STEMI の場合、梗塞責任動脈 (IRA) の Primary PCI の適応がある。

NSTEMI の場合

- 虚血リスクがきわめて高い患者 (難治性狭心症、心不全合併、心原性ショック、致死性心室性不整脈や血行動態不安定) には、緊急冠動脈造影 (< 2 時間) が推奨される。
- 高リスク判定基準 (表 5) の 1 項目以上が該当する患者には、早期侵襲的戦略 (24 時間未満) が推奨される。
- 高リスク判定基準 (表 5) の 1 項目以上が該当するか、再発症状が認められる患者には、侵襲的戦略 (初回来院後 72 時間未満) の適応がある。
- 再発症状が認められない低リスク患者では、侵襲的評価の前に、虚血の非侵襲的な証明が推

奨される。

表5 侵襲性管理が適応される高リスク患者の判断基準 [20]

主要基準

1. トロポニン値の上昇または低下
2. ST-T波の動的な変化 (症候性または無症候性)

3. GRACEスコア > 140

副次的基準

4. 糖尿病
5. 腎機能不全 (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)
6. 左室機能低下 (駆出分画 < 40%)
7. 梗塞後早期の狭心症
8. 最近のPCI施行
9. CABGの既往歴
10. GRACEリスクスコア (<http://www.grace-score.org>) が中等値ないし高値

CABG : 冠動脈バイパス術、eGFR : 推定糸球体濾過量、GRACE : Global Registry of Acute Coronary Events、LV : 左心室、PCI : 経皮的冠動脈インターベンション

直接的経皮的冠動脈インターベンションに関する実用的な推奨事項

DAPT (抗血小板薬2剤併用療法) の初回負荷量

ACS患者の場合、プラスグレルおよびチカグレロールは、クロピドグレルよりも虚血性イベントと死亡率を低下させることから、現行ガイドラインで推奨されている [20, 36]。

TRITON-TIMI 38試験では、経皮的冠動脈イン

ターベンション施行予定の急性冠症候群患者 13,608例を、無作為化により、プラスグレル投与群とクロピドグレル投与群とに割り付けた。プラスグレル投与群では、ステント血栓症をはじめとする虚血性イベント発生率は有意に低かったが、致死性出血を含む大出血のリスクが高くなった。総死亡率については投与群間に有意差が認められなかった [36]。日本人母集団を対象に、初回負荷量20 mg、維持用量3.75 mgでのプラスグレルの有効性と安全性を確認するため、PRASFIT-ACS試験が実施された [37]。経皮的冠動脈インターベンション施行予定の日本人の急性冠症候群患者 ($n = 1,363$) を無作為化により、プラスグレル (初回負荷量20 mg、維持用量3.75 mg) 投与群とクロピドグレル (初回負荷量300 mg、維持用量75 mg) 投与群とに割り付けた。24週後のMACE (主要な心血管系有害事象) 発生率は、プラスグレル投与群が9.4%、クロピドグレル投与群が11.8%であった (リスク低下率 : 23%、ハザード比 : 0.77、95%CI : 0.56~1.07)。冠動脈バイパスグラフト術に関連しない大出血の発生率は両群ともほぼ同じであった (1.9%と2.2%)。以上の結果より、出血リスクの低い日本人ACS患者でも、TRITON-TIMI 38試験と同様、プラスグレルの有効性が確認された。

チカグレロールについては、チカグレロール投与 ($N = 11,954$) またはクロピドグレル投与 ($N = 33,119$) を処方されて退院した ACS 患者 45,073 例を対象とするスウェーデンの前向きコホート試験で、実際の ACS 発症後の大規模集団における臨床転帰が検討された [38]。24ヵ月後のチカグレロール投与群とクロピドグレル投与群の主要アウトカム (総死亡、MI、脳卒中による再入院の複合エンドポイント) のリスクは、11.7%と 22.3% [調整 HR (ハザード

比) : 0.85、95% CI : 0.78~0.93)、死亡リスクは 5.8%と 12.9% (調整 HR : 0.83、95% CI : 0.75~0.921)、MI リスクは 6.1%と 10.8% [調整 HR : 0.89、95% CI : 0.78~1.011] であった。出血による再入院率は、チカグレロール投与群もクロピドグレル投与群もほぼ同じであった。このことから ACS 後、チカグレロール投与群は、クロピドグレル投与群より死亡、MI または脳卒中の複合リスク、および死亡単独のリスクの低下と関連していた。出血リスクはチカグレロールの方が高かった [38]。以上の実臨床でのアウトカムは、PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes : 血小板阻害薬と患者のアウトカム) 試験の結果と一致していた [39]。

日本では、プラスグレルもチカグレロールも臨床使用することができる。チカグレロールの推奨用量はヨーロッパやアメリカと同じであるのに対して、日本人に対して実際に使用するプラスグレルの用量はPLASFIT-ACS試験に従って減量されている (EU : 初回負荷量60 mg、維持用量10 mgを1日1回、日本 : 初回負荷量20 mg、維持用量3.75 mgを1日1回) (表1) [37]。

推奨事項

- ・ 極端な出血リスクなどの禁忌がない限り、PCI施行前 (または少なくとも施行中) に、強力なP2Y₁₂阻害薬 (プラスグレルまたはチカグレロール)、あるいはこの2剤が使用できない場合や禁忌である場合はクロピドグレルを使用し、12ヵ月間にわたって維持投与することが推奨される。
- ・ プラスグレルの推奨用量 : 初回負荷量20 mg、維持用量3.75 mgを1日1回経口投与
- ・ チカグレロールの推奨用量 : 初回負荷量180 mg、維持用量90 mgを1日2回経口投与

PCI施行中の抗凝固療法

2017年改訂版 ESCのSTEMIに関するガイドラインによると、未分画ヘパリン (UFH) のルーチン使用が推奨度クラスIとして推奨され、primary PCI施行中のエノキサパリンまたはビバリルジンのルーチンな使用がクラスIIaとして推奨されている [20]。

primary PCI施行時のUFH使用を評価するプラセボ対照試験は行われていないが、UFHは広く使用されている。用量は、PCIに関する標準的用量に従うものとする (すなわち、初回70~100 U/kgボラス投与)。活性凝固時間をUFHの用量設定やモニタリングに使用することを推奨する堅固なエビデンスは存在せず、活性凝固時間を用いる場合、IRAの血管再灌流を遅らせてはならない。

STEMI 患者 910 例を対象とする ATOLL 無作為化試験で、エノキサパリン 0.5 mg/kg の単回ボラス静注投与と UFH との比較が行われた [40]。30 日後の総死亡、心筋梗塞、PCI 不成功、大出血による主要複合エンドポイントは、エノキサパリン投与による有意な減少は認められなかった (相対リスク 17%低下、 $P=0.063$) が、総死亡、心筋梗塞または ACS の再発、緊急血行再建術による副次的複合エンドポイントでは減少が認められた。特筆すべきは、エノキサパリン投与後の出血が UFH 投与より増大することを示すエビデンスがない点である。PCI に関する 23 件の試験のメタアナリシス (30,966 例、primary PCI は 33%に施行) で、エノキサパリンは UFH より死亡を有意に減少させた。この効果は特に primary PCI で顕著であり、大出血が減少した [41]。しかし、日本では、エノキサパリンは皮下投与のみが承認されており、事実上、PCI 施行中の使用は困難である。

GP IIb/ IIIa阻害薬の計画的使用の有無にかかわらず、STEMI患者に対する抗トロンビン薬であるビバリルジンと未分画ヘパリン (UFH) とを比較するメタアナリシスから、ビバリルジン投与による死亡率減少は認められず、大出血リスクは減少したものの、急性ステント血栓症発生リスクの増大という犠牲を払った [42]。最近実施された、ACS患者7,213例 (うち56%がSTEMI) を対象とするMATRIX試験では、ビバリルジンにより、主要エンドポイント (死亡、心筋梗塞、脳卒中による複合エンドポイント) がUFHより減少することはなかった。また、ビバリルジンによって総死亡および心血管死、出血が減少し、一方、definiteステント血栓症は増加した [43]。事後解析から、PCI後にビバリルジンをPCI後も延長投与すると、虚血性イベントおよび出血性イベントのリスクを最小限に低下させることが示唆された [43]。ビバリルジンはSTEMI患者、特に出血リスクの高い患者で、考慮に値すると思われる [44-46]。ヘパリン起因性血小板減少症患者 (HIT) にはビバリルジンが、同じく抗トロンビン薬であるアルガトロバンとともに推奨される。

2017年改訂版ESCガイドラインの発表後、VALIDATE-SWEDEHEART (Bivalirudin versus Heparin in ST-Segment and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients on Modern Antiplatelet Therapy in the Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-based Care in Heart Disease Evaluated according to Recommended Therapies Registry Trial : 「スウェーデンのウェブシステムを用いた、抗血小板療法を受けるST上昇型および非ST上昇型心筋梗塞患者を対象とするビバリルジンとヘパリンとの比較」) レジストリ研究に基づく多施設共同無作為化試験について

発表された [47]。この研究では、PCI施行予定で、強力なP2Y₁₂阻害薬 (チカグレロール、プラスグレルまたはカングレロール) を投与するが糖タンパクIIb/IIIa阻害薬の計画的投与を行わないST上昇型MI患者 (N=3,005) と非ST上昇型MI患者 (N=3,001) を対象に、無作為化により、PCI施行中にビバリルジンを投与する群とヘパリンを投与する群とに割り付けた。PCIは主として橈骨動脈アクセスにより実施した。主要複合エンドポイント (追跡期間180日以内の総死亡、MIまたは大出血) はビバリルジン投与群の12.3%、ヘパリン投与群の12.8%に発生した (HR : 0.96、95% CI : 0.83~1.10、P=0.54)。この結果は、ST上昇型MI患者と非ST上昇型MI患者のほか、重要なサブグループ間でも一貫していた。MI、大出血、definiteステント血栓症や死亡について、群間差は認められなかった。この試験では、ACS に対するPCI施行中のビバリルジン使用は、ヘパリン使用と比較すると、臨床的に非劣性であることが明らかになったが、ビバリルジン使用時は費用の増大を念頭に置かなければならない。以上の結果を反映して、ヨーロッパにおけるビバリルジンの現在の消費量はきわめて少ない。日本では臨床試験による評価は行われておらず、ビバリルジンは依然として利用できない。

糖タンパク (GP) IIb/IIIa 阻害薬は、現在ヨーロッパとアメリカで利用できる最も強力な抗血小板薬であるが、日本では利用することができない。GP IIb/IIIa 阻害薬には 3 種類の化合物、アブシキシマブ、チロフィバン、エプチフィバチドがある。しかし、アブシキシマブ+未分画ヘパリン (UFH) の PCI 施行時の使用に、ビバリルジンを上回る有益性が認められないことが明らかになった [44]。日本では、JEPPOINT 無作為化プラセボ対照試験 (n = 973) によると、

アブシキシマブは、主要エンドポイント (PCI 施行から 30 日後の冠動脈イベント：死亡、心筋梗塞または緊急血行再建術) 発生の減少について有効性を示さなかった [48]。しかし、血管造影で大規模血栓や、slow flow / no-reflow、その他の血栓性合併症の証拠が認められる場合は、2017 年改訂版 ESC ガイドラインで推奨されているように、バイルアウトとして GP IIb/IIIa 阻害薬を使用することが合理的である [20]。ただし、この戦略は無作為化試験では検討されていない。これまで、primary PCI に対してルーチンに GP IIb/IIIa 阻害薬を使用することを推奨するエビデンスは存在しない。

推奨事項

- primary PCI 施行中には、抗血小板療法に加えて、全例にヘパリンを始めとする抗凝固療法が推奨される。
- 未分画ヘパリン (UFH) のルーチンな使用が推奨される。

アプローチ (大腿動脈と橈骨動脈の比較)

ここ数年、数件の試験により、標準アクセス部位として、橈骨動脈アクセスに習熟した術者による橈骨動脈アプローチを支持する堅固なエビデンスが報告されている [49, 50]。

Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic

Implementation of angioX (MATRIX：橈骨動脈アクセスと体系的なangioXの使用による有害出血性イベントの最小化) 研究では、患者を STEMI (橈骨動脈アクセス群：2,001例、大腿動脈アクセス群：2,009例) と NSTE-ACS (橈骨動脈アクセス群：2,196例、大腿動脈アクセス群：2,198例) に層別化し、無作為化により橈骨動脈アクセスと大腿動脈アクセスとに割り

付けた。STEMI患者では、MACEは橈骨動脈アクセス群の121例 (6.1%) と大腿動脈アクセス群の126例 (6.3%) に発生 [レート比 (RR) 0.96、95% CI：0.75~1.24、 $P=0.76$] し、NSTE-ACS患者では、橈骨動脈アクセス群の248例 (11.3%) と大腿動脈アクセス群の303例 (13.9%) に発生した (RR：0.80、95% CI：0.67~0.96、 $P=0.016$) (交互作用 $P=0.25$)。STEMI患者では、NACE (正味の心有害事象) が橈骨動脈アクセス群の142例 (7.2%) と大腿動脈アクセス群の165例 (8.3%) に発生し (RR：0.86、95% CI：0.68~1.08、 $P=0.18$)、NSTE-ACS患者では、橈骨動脈アクセス群の268例 (12.2%) に発生したのに対して、大腿動脈アクセス群の321例 (14.7%) に発生した (RR：0.82、95% CI：0.69~0.97、 $P=0.023$) ($P=0.76$)。総死亡および治療可能なアクセス部位の出血 (access site-actionable bleeding) は、ACSの種類とは無関係に橈骨動脈アクセスの方が優れていた (それぞれ、交互作用検定 $P=0.11$ と $P=0.36$) [51]。橈骨動脈アクセスは大腿動脈アクセスより、あらゆるACS患者に一貫して有益性をもたらすことが明らかになり、その結果、2017版ESC ガイドラインでは、推奨度クラスIの推奨事項に格上げされた。

日本では、TEMPURA試験で、PCI施行予定の急性心筋梗塞患者を無作為化により、経橈骨動脈的冠動脈インターベンション (TRI) 施行群 ($n=77$) と経大腿動脈的冠動脈インターベンション (TFI) 施行群 ($n=72$) とに割り付けた [52]。再灌流成功率と入院中MACE発生率は、両群ともほぼ同等であった (TRI施行群：96.1%と5.2%、TFI施行群：97.1%と8.3%)。プラスグレルを投与するACS患者を対象とした PRASFIT- ACS試験のサブスタディでは、周術期の出血、CABGとは関係のない出血および穿刺部位出血の発生率は、TRI施行群の方が

TFI施行群より一貫して低かった [53]。より最近発表されたCREDO-Kyoto AMIレジストリからの報告では、TRI ($N = 471$) またはTFI ($N = 3,191$) によるprimary PCIを施行したSTEMI患者3,662例が解析された [54]。血行動態障害 (Killip分類II群～IV群) の有病率は、TRI施行群の方がTFI施行群より有意に低かった (19%と25%、 $P = 0.002$)。死亡/心筋梗塞/脳卒中と大出血の5年間累積発生率については、TRI施行群とTFI施行群との間に有意差は認められなかった (死亡/心筋梗塞/脳卒中 : 26.7%と25.9%、ログランク検定 P 値 = 0.91、大出血 : 11.3%と11.5%、ログランク検定 P 値 = 0.71)。交絡因子の調整後でも、死亡/心筋梗塞/脳卒中発生リスク [ハザード比 (HR) : 1.15、95% CI : 0.83~1.59、 $P = 0.41$]や大出血発生リスク (HR : 1.29、95% CI : 0.77~2.15、 $P = 0.34$) についても、TRI施行群とTFI施行群との間に有意差は認められず、実際の診療で、STEMIに対するprimary PCIについて、橈骨動脈アプローチの臨床アウトカムと大腿動脈アプローチとの間に差が認められないという結論に至った。

推奨事項

- ・ 橈骨動脈アクセスに習熟した術者が行う場合、大腿動脈アクセスより橈骨動脈アクセスが推奨される。

血栓吸引療法

2017年にESCが発表したST上昇型MI患者の診療に関する新しいガイドラインでは、ルーチンの血栓吸引療法が推奨度クラスIIaからIIIに格下げされた。

3件の大規模無作為化試験 [TAPAS (Thrombus Aspiration During Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction : 急性

心筋梗塞に対する経皮的冠動脈インターベンション施行中の血栓吸引療法)、TASTE (Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia : スカンジナビアのST上昇型心筋梗塞に対する血栓吸引療法)、TOTAL (Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI Versus PCI Alone in Patients with STEMI : STEMI患者に対するルーチンの血栓吸引療法・PCI併用と、PCI単独施行との比較試験)]由来の個人別患者データのプール分析から、ST上昇型心筋梗塞に対する血栓吸引療法について新しい知見が得られた [55]。18,306例を対象としたこの試験において血栓吸引療法を標準療法と比較したところ、心血管死の有意な減少は認められなかった。また、脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞再発、ステント血栓症、心不全および標的血管血行再建術について、血栓吸引療法実施群と非実施群との間に差は認められなかった [56]。機械的血栓吸引療法をルーチンに実施することはもはや推奨されないものの、事前に安全性が懸念されていた脳卒中リスク増大は確認されなかった。血栓量が多い患者のサブグループで、心血管死の減少傾向と、脳卒中や一過性脳虚血発作の増加傾向が認められたことから、今後の試験で、この高リスクサブグループを対象に、改良された血栓吸引技術を検討することが待ち望まれる。

上記研究とは対照的に、先行試験にはprimary PCIにおける血栓吸引療法の有益性を示すものがある [57, 58]。

日本で得られたエビデンス

日本では、複数の試験において、primary PCIにおける血栓吸引療法の有益性が示されている。

VAMPIRE試験では、PCI施行予定のSTEMI患者を、無作為化により、PCI前に血栓吸引療法を実施する群 ($n = 180$) と実施しない群 ($n = 175$) とに割り付けた [59]。血栓吸引療法実施群では、従来のprimary PCI施行群よりslow flow / no reflow現象の発生率が低くなる傾向が認められた (主要エンドポイント: TIMI flow grade < 3) (12.4%と19.4%、 $P = 0.07$)。

Myocardial blush grade 3であった患者の割合は、血栓吸引療法実施群の方が高かった (46.0%と20.5%、 $P < 0.001$)。血栓吸引療法は、発症から6時間以降にprimary PCIを施行した患者で、特に有効性が高かった (slow flow現象発生率: 8.1%と37.6%、 $P = 0.01$)。STEMI発症からPCI施行までの経過時間が長い患者は、血栓除去の恩恵を最も受けるように思われる。

Nakataniらによる観察的試験 ($n = 3,913$) では、ベースライン特性を調整すると、血栓吸引療法の実施により、TIMIリスクスコア高値、年齢70歳以上、糖尿病の既往あり、またはステント留置を伴う特定の患者で、30日後の死亡率が低くなった [60]。

日本循環器学会の最新のガイドラインでは、primary PCI施行時の血栓吸引療法は、推奨度クラスIIa、エビデンスレベルBとして推奨されている。そのため、日本では、血栓吸引療法はprimary PCI施行時に高い頻度で実施されている。血栓吸引デバイスの仕様の比較を表6にまとめた。実用的見地から、血栓吸引カテーテルの選択に際しては、血栓吸引能、追従性およびpushabilityが重要である [61]。

Anzaiらは、血栓吸引療法を実施すると、直接ステント留置術が容易になり、治療費も増大しないと報告した [62]。

推奨事項

- primary PCI施行時に、GP IIb/IIIa阻害薬を投与しない場合は、血栓吸引療法を考慮する。

末梢保護療法

フィルターデバイスまたは閉塞バルーンを用いた末梢保護療法の有益性は確認されていない [63, 64]。しかし、プラーク付着量が多く、遠位部塞栓やno reflow現象が発生する可能性が高い場合は、末梢保護デバイスの使用を考慮する。

日本で得られたエビデンス

Isshikiらはフィルター型末梢保護デバイス Filtrapを用いた初期の臨床経験を報告した [65]。Filtrapは14例のうち13例 (93%) でデリバリーが成功し、病変遠位部に留置された。この13例のうち8例 (62%) で、塞栓片が捕捉された。広範囲前壁急性心筋梗塞由来の心室自由壁破裂のため緊急手術を受けた1例を除き、入院中の心イベントは全例で認められなかった。ASPARAGUS試験 ($n = 341$) では、AMI患者を、GuardWire Plusによる末梢保護を併用してステントを留置する群と併用せずにステントを留置する群とに無作為化により割り付けた [66]。PCI施行直後の、slow flow / no-reflow現象発生率はGuardWire Plus併用群が5.3%、対照群が11.4%であった ($P = 0.05$)。PCI施行直後のBlush score 3獲得率は、GuardWire Plus併用群が25.2%、対照群が20.3%であり ($P = 0.26$)、PCI施行から30日後のBlush score 3獲得率は、GuardWire Plus併用群が42.9%、対照群が30.4%であった ($P = 0.035$)。CANARYパイロット試験では、ベースライン時に近赤外線分光法 (NIRS) および

血管内超音波法 (IVUS) を実施して、長軸 4mmあたりのLCBI (lipid core burden index : 血管壁の関心領域内の黄色領域の割合を0~1,000で示した指標) 最大値 (max LCBI_{4mm}) ≥ 600 の病変を、無作為化により、フィルター型末梢保護デバイス併用PCI施行群とPCI単独施行群とに割り付けた。無作為化された max LCBI_{4mm} ≥ 600 の病変31例の中で、手技前から手技後までの心筋梗塞発生率について、フィルター型末梢保護デバイス併用群とPCI単独群との間に差は認められなかった (35.7%と23.5%、 $P = 0.69$)。さらに最近、VAMPIRE 3試験では、術前の血管内超音波法で長軸方向の長さ ≥ 5 mmのエコー減衰を伴うプラーク (attenuated plaque) が認められる ACS患者200例を、無作為化により、フィルター型デバイスを用いる末梢保護療法併用 (DP) 群と従来治療 (CT) 群とに割り付けた [67]。主要エンドポイントであるno-reflow現象は、DP群 ($n = 98$) の26.5%とCT群 ($n = 96$) の41.7%に発生し ($P = 0.0261$)、血行再建後のcorrected TIMI frame countがDP群で有意に低値になった (23と30.5、 $P = 0.0003$)。また、入院中の心有害事象発生率は、DP群の方がCT群より有意に低かった (0%と5.2%、 $P = 0.028$)。特定の症例に末梢保護が有益かどうか、今後の研究の結果が待たれる。

対照的に、大伏在静脈グラフトに対するPCI施行時の遠位部塞栓保護は、多施設共同無作為化対照試験で確認されている。SAFER 無作為化試験では、30日後までの死亡、心筋梗塞、緊急バイパス術または標的病変の血行再建術による複合エンドポイントが、塞栓保護デバイス使用群の9.6%と対照群の16.5%に認められた ($P = 0.004$)。

表6 日本で市販されている血栓吸引カテーテル

企業名	製品名	適合ガイド イングカテ ーテルサイ ズ (Fr)	適合ガイド ワイヤー径 (インチ)	カテーテ ル有効長 (cm)	ワイヤル ーメン長 (mm)	遠位部外径 (mm)	遠位部内 径 (mm)	近位部外 径 (mm)	近位部内 径 (mm)	親水性コ ーティン グ長 (cm)	吸引ルー メンの形 状	スタイレ ット
テルモ	Eliminate + SL	6	0.014	140	90	1.70	0.98	1.40	1.05	40	円形	無
		7	0.014	140	90	1.98	1.30	1.60	1.35	40	円形	有
	Eliminate + XL	6	0.014	140	90	1.75	1.10	1.40	1.15	40	円形	有
メドトロニ ック	Export Advance	6	0.014	140	200	1.70	1.09	1.37	1.12	38	円形	有
カネカ	Thrombuster II	6	0.014	140	10	1.30	1.00	1.30	1.10	30	円形	有
		7	0.014	140	10	1.50	1.20	1.53	1.32	30	円形	有
		8	0.014	140	10	1.73	1.35	1.73	1.50	30	円形	有
		9	0.014	140	10	2.00	1.50	2.00	1.75	30	円形	有
	Thrombuster III SLa	6	0.014	140	120	1.35	1.00	1.35	1.00	30	円形	無
		7	0.014	140	120	1.55	1.25	1.55	1.25	30	円形	無
	Thrombuster III GRa	6	0.014	140	120	1.35	1.16	1.35	1.16	30	円形	有
7		0.014	140	120	1.55	1.36	1.55	1.36	30	円形	有	
ニプロ	TVAC II	6	0.014	140	240	1.77	0.95	1.40	0.95	24	円形	有 ^a
		7	0.014	140	240	1.90	1.18	1.60	1.18	24	円形	有 ^a
	TVAC SOFT	6	0.014	135	250	1.50	該当なし	1.30	該当なし	25	三日月型	無
		7	0.014	135	250	1.50	該当なし	1.50	該当なし	25	三日月型	無
		8	0.014	135	250	1.80	該当なし	1.80	該当なし	25	三日月型	無
グッドマン	Rebirth Pro 2	6	0.014	136	220	1.35 x 1.62	1.09	1.38	1.11	60	円形	有
		7	0.014	136	220	1.60 x 1.90	1.34	1.58	1.25	60	円形	有

^a TVAC II にはスタイレットが付属するタイプと付属しないタイプがある。

表7 日本で市販されているフィルター型末梢保護デバイス

企業名	製品名	拡張時のフィルター径 (mm)	適合ガイドワイヤー径 (インチ)	長さ (cm)
ニプロ	Filtrap	3.5	0.014	180
		5	0.014	180
		6.5	0.014	180
		6.5	0.014	300
		8	0.014	180
		8	0.014	300
トライメド	Parachute	5	0.014	190
		5	0.014	270
		6.5	0.014	190
		6.5	0.014	270
		8	0.014	270
		8	0.014	50
		8	0.014	190

この、重大な心有害事象の42%相対的減少は、心筋梗塞 (8.6%と14.7%、 $P = 0.008$) と no-reflow現象 (3%と9%、 $P = 0.02$) によるものであった。臨床的有益性は、血小板糖タンパク IIb/IIIa受容体拮抗薬を投与した場合 (患者の61%) においてさえも認められ、複合エンドポイント発生率は保護デバイス使用群が10.7%、対照群が19.4%であった ($P = 0.008$)。この試験により、大伏在静脈グラフトの遠位部閉塞予防の重要性が明らかとなった。現在日本で利用できるフィルター型末梢保護デバイスを表7にまとめた。

推奨事項

- ・プラーク付着量が多く、遠位部塞栓やno reflowの発生可能性が高い場合、または大伏在静脈グラフトの病変による心筋梗塞の場合、末梢保護を考慮する。

no reflowに対する薬物インターベンション

2017年改訂版ESC ガイドラインでは、血管造影により大きな血栓、slow flow / no reflowを認めた場合、バイルアウト療法としてGP IIb/IIIa阻害薬を使用することが推奨度クラスIIaとされている [20]。ただし、この戦略については無作為化試験による検討は行われていない。

日本で得られたエビデンス

Miyazawaらは、STEMI患者を無作為化によりニコランジル投与群 ($n = 35$) と対照群 ($n = 35$) とに割り付けて、STEMIにおけるニコランジルの効果を検討した [68]。ニコランジル投与群では、PCIによる再灌流前にニコランジル2 mgが直接梗塞領域冠動脈に注入された。ニコランジル注入時には、94%の患者で胸部痛を伴わない数分間のST上昇が観察されたが、心室細動や心室頻拍は生じなかった。TIMI心筋灌流グレード3の獲得率は、ニコランジル投与群の方が有意に高かった (40%と17%、 $P < 0.01$)。有害事象発生率はほぼ同じであったが、左室壁運動スコア (wall motion score) が、ニコランジル投与群で有意に改善された ($P < 0.05$)。ニコランジルの効果は、虚血プレコンディショニングのない患者で顕著であった。

Kobatakeらは、primary PCI施行中のslow flow / no-reflow現象に対するニトロプルシド ($n = 25$) とニコランジル ($n = 24$) の効果を比較した [69]。TIMI flow grade (post-pre/pre) とTIMI frame count (pre-post/pre) の改善度では、ニトロプルシドの方がニコランジルより有効性が高かった (TIMI flow grade (post-pre/pre) : 0.88 ± 0.79 と 0.37 ± 0.37 、 $P = 0.008$ 、TIMI

frame count (pre-post/pre) : 0.59 ± 0.23 と 0.36 ± 0.27 , $P = 0.003$). 1年後のMACE発生率に有意差は認められなかった (25例中5例と24例中9例, $P = 0.175$).

より最近、4,069例を登録した41件の無作為化試験を対象とする、7種類の冠動脈内投与薬 (intracardiac agents) (アデノシン、アニソダミン、ジルチアゼム、ニコランジル、ニトロプルシド、ウラピジル、ベラパミル) が、primary PCI 施行予定のSTEMI症例にみられるno-reflow現象に及ぼす効果を比較するネットワークメタアナリシスが発表された [70]。アニソダミン (中国で急性循環性ショックの治療に用いられる $\alpha 1$ アドレナリン受容体拮抗薬) は、術後のTIMI flow gradeを改善し、ST部分の正常化およびLVEFの改善をもたらした。アニソダミンの心保護効果はMACE非発生生存率を改善した。さらに、ニトロプルシドは冠血流と臨床アウトカムの改善に有効であると考えられた。標準治療と比較すると、アデノシン、ニコランジルおよびベラパミルは冠血流を改善したが、冠機能および臨床転帰については同様の有益性は認められなかった。

日本ではGP IIb/IIIa阻害薬およびアニソダミンを利用できないことを踏まえると、primary PCIによる再灌流前にニコランジルまたはニトロプルシドの使用を考慮してもいいかもしれない。

推奨事項

- slow flow / no-reflow現象が認められる症例には、バイルアウトとしてニコランジル冠動脈内投与を考慮する。

直接ステント留置術

STEMI患者に対する直接ステント留置術 (前拡張を実施せずにステントを留置する術式) を支持するエビデンスが、複数の試験から得られている [71]。Loubeyreらは、STEMI患者206例を無作為化により、直接ステントを留置する治療群と、バルーンによる前拡張を実施してからステントを留置する治療群とに割り付けた [72]。血管造影による複合 (corrected

TIMI frame count、slow-flow/no-reflow現象、遠位部塞栓) エンドポイント (11.7%と26.9%、 $P = 0.01$) およびST回復 (79.8%と61.9%、 $P = 0.01$) は、直接ステント留置群の方が前拡張実施群より良好であった [72]。Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI : 急性心筋梗塞に対する血行再建術とステント留置によるアウトカムの調和) 試験において、直接ステント留置 ($n = 698$) と、従来の前拡張実施後にステントを留置する治療 ($n = 1830$) とが比較され、直接ステント留置群の方が留置から60分後のST回復率が良好で (中央値 : 74.8%と68.9%、 $P = 0.01$)、1年後の総死亡率 (1.6%と3.8%、 $P = 0.01$) と脳卒中発生率 (0.3%と1.1%、 $P = 0.049$) が低かった [73]。1,419例を対象としたEUROTRANSFERレジストリでは、PCI後のTIMI flow grade 3の獲得率 (94.9%と91.5%、 $P = 0.02$)、no-reflow現象発生率 (1.4%と3.4%、 $P = 0.035$)、50%超のST回復率 (86.2%と76.3%、 $P = 0.016$) および1年後死亡率 (2.9%と6.5%、傾向スコアを用いた調整後の $P = 0.047$) について、直接ステント留置群 ($n = 276$) の方が前拡張実施群より優れていることが明らかになった [74]。直接ステント留置は、使用するステントの数が少なく、長さが短い、透視時間が短い、造影剤の使用量が少ない、微小血管機能障害/閉塞や遠位部塞栓の抑制によるno-reflow現象の減少といったいくつかの面で前拡張実施後ステント留置よりも有利であると考えられる。直接ステント留置術の短所としては、病変へのデリバリー困難やステント脱落、使用するステント長の推定・ステント位置決め難しさ (特に、TIMI flow 0~1症例)、石灰化病変でのステント拡張不良、造影不良が原因で血管径を過小評価したために生じるステントのundersizingなどが挙げられる [75]。このような短所はあるものの、直接ステント留置術は、primary PCIにおける標準的戦略と考えられる。

推奨事項

- primary PCIでは直接ステント留置術が推奨される。

バルーン血管形成術

STEMIに対するバルーン血管形成の臨床的有効性は、血管壁の弾性収縮力と晩期の陰性リモデリングによる再狭窄率が比較的高いため、限られる [76]。これまでの試験の結果、冠動脈ステントの使用によって、血行再建術を繰り返す必要性が著明に低下したことが示されている [77-79]。日本でも、急性心筋梗塞患者において、この事実を裏付ける証拠がある [80, 81]。しかしながら、ステント留置術はバルーン血管形成術単独施行より、心筋梗塞再発率および死亡率が低くなるわけではなかった。その後、多数の無作為化試験により、ベアメタルステント (BMS : bare-metal stent) ではなく薬剤溶出ステント (DES : drug-eluting stent) を用いると、標的病変の血行再建術 (TLR : target lesion revascularization) をいっそう減少させることが明らかになった。ただし、上記のいずれの試験においても、バルーン血管形成術とステント留置を比較した他の試験と同じように、心筋梗塞再発および死亡の減少は認められなかった [82-84]。ステント留置後のデメリットとして、特にSTEMIのような患者サブセットにおいて、ステント留置から何年も経過してもステント血栓症やステント内再狭窄のリスクが継続することが挙げられる [85-90]。

ステント留置がno-reflow現象を引き起こし、それによって梗塞の範囲を拡大する可能性があることを考慮すると、血栓吸引療法やバルーン拡張実施後に冠血流が回復し、かなり大きな狭窄が残っていない限り、ステント留置を控えることも合理的かもしれない [91-93]。実際、最近行われた試験では、STEMIの急性期にステント留置を見送ることが安全であることが明らかとなった [94, 95]。臨床的ハードエンドポイントについて優位性が認められておらず、ステント留置の短期的短所および長期的短所を考慮すると、STEMIでは、ステントを留置せずに薬剤コーティングバルーン (DCB : drug coated balloon) による血管形成術を施行することが、治療戦略の選択肢になるかもしれない。

PAPPA パイロット試験は、STEMI に対する

primary PCI において、DCB 単独戦略の有効性と安全性を検討する最初の前向き試験であった [96]。タイプ C~F の冠動脈解離または 50% 超の残存狭窄が認められる症例に限り、ステント留置を追加することを認めた。全例にビバルジンを静注した。連続する STEMI 患者 100 例のうち、59 例は DCB 単独で治療したが、41 例はベイルアウトでのステント留置が必要となった。1 年後、計 5 件の重要な心有害事象が報告された (5%)。2 例が心臓死を来し、3 例が TLR (標的病変の血行再建術) を受けた。この PAPPA パイロット試験ではベイルアウトによるステント留置率が比較的高かったが、primary PCI 施行時の DCB 血管形成術単独戦略は、安全かつ実行可能な治療法であるように思われる。今のところ、STEMI に対する DCB 単独戦略の採用に関する血管造影データは報告されていない。

INNOVATION試験では、STEMIのためprimary PCI施行予定の114例を、無作為化により、時間をおいてからステントを留置するdeferred stenting (DS) 群と、直ちにステントを留置するimmediate stenting (IS) 群とに割り付けた [97]。DS群では、第一段階として血栓吸引療法とバルーン血管形成術を実施し、この再灌流手技の3~7日後に第二段階としてステントを留置した。DS群ではIS群と比較して、梗塞面積の有意な縮小は確認されず (15.0%と19.4%、 $P = 0.112$)、微小血管閉塞発生率が有意に低くなることもなかった (42.6%と57.4%、 $P = 0.196$)。ただし、前壁心筋梗塞では、DS群の方がIS群に比べ梗塞面積が有意に小さく (16.1%と22.7%、 $P = 0.017$)、微小血管閉塞発生率が有意に低かった (43.8%と70.3%、 $P = 0.047$)。

REVELATION試験は、STEMIのためPCI施行予定の120例を、DCBとDESのいずれかの治療に割り付ける予定である (NCT02219802) [98]。主要エンドポイントは、初回治療から9ヵ月後のFFR (心筋血流予備量比) 測定による梗塞責任病変の機能評価の非劣性である。

推奨事項

・今のところ、バルーン単独使用戦略による

primary PCIは、直接ステント留置術より推奨されるわけではない。

PCI前のIVUS/OCT

ESCの心筋血行再建術に関するガイドラインでは、血管内イメージングが推奨されるのは、再狭窄症例やステント血栓症例においてステントによる機械的障害を検討する場合、左主幹部に対するPCIガイダンス目的のみである (IIa) [99]。

責任病変の特定

IVUS (血管内超音波法) やOCT (光干渉断層法) を実施すると、ST上昇型心筋梗塞のほぼ半数でプラーク破裂が検出される。しかし、高い解像度と撮像時のフラッシングにより、OCTはプラークの空洞と残存する線維性被膜片の輪郭をくっきりと描き出し、最も効果的に破裂したプラークを特定することができる。de FeyterとOzakiは、血管内視鏡によって、プラーク破裂と血栓は、ACS患者の方が安定狭心症患者より検出される頻度が高いが、IVUSでは不安定プラークと安定プラークを識別できないことを示した [100]。その後、Kuboらがゴールドスタンダードである血管内視鏡と比較して、OCTはIVUSより良好に血栓を特定し、赤色血栓と白色血栓を識別することができることを報告した。ただし、赤色血栓はシグナル減衰が著しく、原因となるプラーク形態が曖昧になることがあることも明らかとなった [101]。

病理学的研究により、ACSにおいてプラークびらんが役割を果たすことが報告されたが、これまで、OCTによるプラークびらんの明確な定義はなかった。Ozakiらは、OCT上で、線維性被膜の連続性が破綻したプラーク (ruptured Fibrous Cap : RFC-ACS) に対して、血栓はあるが線維性被膜の連続性が失われていないプラーク (Intact Fibrous Cap : IFC-ACS) がプラークびらんにあたるという概念を初めて提唱した。IFC-ACSの機序に伴う責任病変の明確な特徴はCT血管造影でもIVUSでも確認できなかった [102]。血栓吸引療法や薬物療法によって病変を治療する場合、OCTは血

栓量の変化の評価に用いられている [103, 104]。

また、超音波と近赤外線を組み合わせたIVUS-NIRSイメージングは、STEMIおよびNSTEMIにおいて、特にプラーク量と脂質成分が多い場合、高い精度で責任病変と非責任病変を識別することができることが示されている [105, 106] [107]。

ステント留置術施行中の遠位部塞栓や周術期心筋梗塞の可能性

TCFA (Thin-cap fibroatheromas) は、プラーク破裂と血栓症を引き起こすだけではなく、ステント留置中の心筋壊死の一因にもなる。周術期心筋梗塞の前兆となる所見は次のとおりである：グレースケールIVUSによる減衰性プラーク (attenuated plaque)、特に、attenuated plaqueの量が多く、血管外膜ではなく内腔に近い場合。Virtual Histology-IVUSによる大きな壊死性コアやTCFA、およびintegrated backscatter-IVUSでの脂質成分やiMapによる壊死性コアといった同様の所見が認められる場合。OCTによりTCFA が認められる場合。OCTやNIRSによって大きな脂質に富むプラークが検出される場合。IVUSやOCTによってプラーク破裂が検出される場合 [108, 109]。しかし、陽性適中率は低く、ある試験では脂質に富むプラークを治療する際、末梢保護の優位性を示さなかった [110]。逆に、上記の所見が認められないことは、陰性適中率が高く、周術期心筋梗塞の可能性が低いことを示す。

推奨事項

- ・IVUSやOCTは、ステントによる機械的障害を検討する際に使用が推奨される。
- ・IVUSは、非保護左主幹部病変の重症度の評価と治療の最適化に用いることができる。

ステント

薬剤溶出ステント (DES)

ここ数年、DES 同士を比較する無作為化対照

試験の追跡結果が複数報告されている [111-115]。これらの非劣性試験に基づく比較から導かれる全体像は、新世代 DES の 1 年後転帰および長期転帰において、製品間に大きな差がなく、きわめて良好であることを示唆している。

1年の追跡期間でのDES同士の比較では、BIOFLOW V試験 (N=1,334) において、ストラット厚が薄く生分解性ポリマーを用いたシロリムス溶出ステントOrsiroが、耐久性ポリマーを用いたエベロリムス溶出ステント (EES : everolimus-eluting stent) Xienceと比較して評価された。12ヵ月後の主要エンドポイントであるTLF (target lesion failure : 標的病変不全) は、Orsiro使用群の6%とXience使用群の10%に認められた (P=0.0399)。しかしながら、この試験に含まれる低リスク症例におけるXienceステントの12ヵ月後TLF発生率が、SORT OUT IV試験に含まれる “all-comers” (全員参加) 集団の2年後TLF発生率 (5%) より高いことは、解釈に注意を要する [116]。このTLF発生率の差は主に、標的血管に起因する心筋梗塞の差 (4.7%と8.3%) によるものであり、definiteステント血栓症の差 (0.5%と0.7%) で説明できるものではなかった [117]。

DESSOLVE III無作為化all-comer試験では、生体吸収性ポリマーを用いたシロリムス溶出ステントMiStentと耐久性ポリマーを用いたEES、Xienceとを比較しており、12ヵ月後のTLF発生率はMiStent使用群が5.8%、Xience使用群が6.5%であった (非劣性検定P=0.0001)。12ヵ月後のdefinite/probableステント血栓症の発生率は、MiStent使用群が0.7%、Xience使用群が0.9%であった (P=0.76)。

SENIOR試験では、PCI施行予定の高齢患者を無作為化によりDES使用群とBMS使用群とに割り付け、短期間 (待機治療では1ヵ月間、ACSでは6ヵ月間) の抗血小板薬2剤併用療法 (DAPT) を併用した。この試験から、DES使用群の方が、総死亡、心筋梗塞、脳卒中の発生率および虚血に起因する標的病変の血行再建術 (TLR) 実施率が有意に低いことが明らかになった [118]。高い出血リスクを懸念してDAPTの期間短縮が求められる場合、もはや

BMSではなく新世代DESを選択するべきであるという結論に至った。

primary PCI施行予定のSTEMI患者 (22試験の12,453例) を対象とするネットワークメタアナリシスでは、CoCr (コバルトクロム合金製) -EESの方がBMSに比べて、心臓死またはMI、ステント血栓症の発生率が有意に低かった [119]。またCoCr-EESは、パクリタキセル溶出ステント (PES) より1年後のステント血栓症発生率が有意に低かった。シロリムス溶出ステント (SES) も、1年後の心臓死/心筋梗塞発生率がBMSより有意に低かった。CoCr-EESおよびPES、SESは、ゾタロリムス溶出ステントを除いて、1年後の標的血管の血行再建術 (TVR : Target Vessel Revascularization) 実施率がBMSより有意に低く、SESのTVR実施率はPESより低かった。追跡期間が長い別のネットワークメタアナリシスでは、9,673例を対象とする12件の試験のデータ解析が行われた [120]。第二世代DESを使用すると、definite / probable ステント血栓症 (OR : 0.59、95% CI : 0.39~0.89) および心筋梗塞 (OR : 0.59、95% CI : 0.39~0.89) の発生率、3年後のTVR実施率 (OR : 0.50、95% CI : 0.31~0.81) がBMSより有意に低かった。また、第二世代DES使用群の3年後MACE発生率は、BMS使用群より有意に低かった (OR : 0.54、95% CI : 0.34~0.74)。全体的にみて、第二世代DESの使用が推奨される。増えつつある多種多様な薬剤溶出ステントを比較する最新のネットワークメタアナリシスが待ち望まれる。

薬剤コーティングステント

LEADERS-FREE (出血リスクの高い患者を対象に、バイオリムスA9をコーティングした薬剤コーティングステントBioFreedomとベアメタルステントGazelleとを比較する前向き無作為化) 試験は、出血リスクの高いコホート (N=2,466) を対象に、ポリマーフリーのバイオリムス溶出ステントBiofreedomとベアメタルステント (BMS) を比較したものである。ACS患者659例のサブグループ解析では、BioFreedomステント使用群は、BMSより有効性 (臨床的適応のTLR実施率が3.9%と9.0%、P=0.009) と安全性 (心臓死、心筋梗塞または

definite / probableステント血栓症の累積発生率が9.3%と18.5%、 $P = 0.001$)が高かった。これは心臓死 (3.4%と6.9%、 $P = 0.049$) および心筋梗塞 (6.9%と13.8%、 $P = 0.005$) の発生率が有意に低いことによるものであった [121]。

以上の結果は、出血リスクが高い患者に対する薬剤コーティングステントの臨床有用性を確認するものであり、現行世代DESとの直接比較が大いに期待される。

日本で得られたエビデンス

日本ではステント同士を比較する無作為化試験はほとんど行われていない。SawadaらはSTEMI患者を無作為化によりEES使用群 ($n = 23$) とSES使用群 ($n = 12$) とに割り付け、OCTを用いて血管治癒反応を比較した [122]。EESもSESも、責任病変の新生内膜増殖を良好に抑制した。EESのストラットの非被覆 (uncovered strut) および圧着不良 (malapposed strut) 発生頻度はSESより有意に低かった (非被覆: 2.7%と15.7%、 $P < 0.0001$ 、圧着不良: 0.7%と2.3%、 $P < 0.0001$)。STEMI患者では、EESの方がSESより血管治癒反応を促進すると考えられる。RESET all-comer試験では、患者をEES使用群 ($n = 1596$) とSES使用群 ($n = 1,600$) のいずれかに割り付けた [123]。3年後の安全性に関する主要エンドポイントについて、EESはSESに対して非劣性であった (総死亡または心筋梗塞発生率: 10.1%と11.5%、非劣性 $P < 0.001$ 、優越性 $P = 0.19$)。definiteステント血栓症の累積発生率は低く、2群間に有意差は認められなかった (0.5%と0.6%、 $P = 0.81$)。NAUSICA試験は、STEMI患者を無作為化によりバイオリムスA9溶出ステント (BES) NoboriとBMSとに割り付け、1年後のMACE発生率を比較することを目的としたものである。しかし、主要な結果は未だに発表されていない。NEXT無作為化試験では、DESを用いるPCI施行予定患者を、除外基準を設けずに、生分解性ポリマーを用いたBES (BP-BES) であるNobori使用群 (1,617例) と耐久性ポリマーを用いたEES (DP-EES) であるXience使用群 (1,618例) とに割り付けた [124]。3年後、安全性に関する主要エンドポイント (死亡または心筋梗塞) は、BP-BES使用群の159例 (9.9%)

とDP-EES使用群の166例 (10.3%) に発生し、BP-BESがDP-EESに対して非劣性であることが明らかになった (非劣性検定 $P < 0.0001$ かつ優越性検定 $P = 0.7$)。

推奨事項

- primary PCIに際して、BMSより新世代DESを用いたステント留置が推奨される。

PCI後のIVUS/OCT

PCI施行後のIVUS/OCTは、ステントの拡張不良、ステント圧着不良 (malapposition)、組織のprotrusion (ステントの網目から組織が内腔側にはみ出すこと)、解離、geographic miss (ステント断端やステントとステントの間にみられる、プラークを十分に被覆できていない状態) および血栓の評価に用いられている。

IVUS-XPL試験では、長病変を認める1,400例を、無作為化によりIVUSガイド群と血管造影ガイド群に割り付けた [125]。IVUSガイド群は血管造影ガイド群に比べて、MACE発生率が低かった (2.9%と5.8%、 $P = 0.007$)。CLI-OPCI観察試験 ($n = 670$) では、OCTガイドにより、心臓死または心筋梗塞の発生リスクが血管造影単独ガイドに比べて有意に低くなった [調整後OR = 0.49 (0.25~0.96)、 $P = 0.037$]。血管内イメージングガイド下PCIは、血管造影ガイド下PCIに比べて、心臓死、重要な心有害事象、ステント血栓症の発生を抑制し、標的病変の血行再建術 (TLR) の実施を減少させる可能性がある [126]。また、OCTガイド下PCIは、ILUMIEN III試験のステント拡張および日本で行われたOPINION試験の臨床転帰について、IVUSガイド下PCIに対して非劣性であった [127] [128]。

一般的に、血管造影では検出されないがOCTで認められた小さなedge dissection (ステントエッジの解離) には、臨床的影響はまずない [129-132]。しかし、解離の血管の長軸方向と円周方向への広がり、解離の深さ (血管の内膜、中膜、外膜まで) などの因子については検討する必要がある。ILUMIEN III試験では、edge dissectionが解離部位で血管周囲の60°以

上を成している場合や、長さが3 mm以上の場合は、major dissectionとして分類された [127]。この試験では、解離腔の断面積がそれぞれの参照面積の90%未満である場合に、追加のステント留置が考慮された。CLI-OPCI-II試験では、OCTにより、解離は、幅が0.2 mm以上ある組織の線状の辺縁で、血管壁またはプラークから明らかに分離しているものと定義された [133]。この後向き多施設共同レジストリでは、ステント遠位先端部の急性解離は、重大な心有害事象の独立した予測因子のひとつであった。

ストラットの腔内裏層から血管壁までのステント圧着不良距離が250 μ m未満のとき、そうしたストラットは追跡時に血管壁に接するようになる可能性が高い。したがって、このような小さなステント圧着不良は重要性が低いと考えられる [134, 135]。急性圧着不良がステント不全に及ぼす臨床重要性は未だ十分に確立されていない [133, 136-138]。Ozakiらは、術後および10カ月の連続OCT検査によるステント圧着不良の経過を報告した [139]。シロリムス溶出ステント (SES) を用いた32例の画像616スライスストラット4320個を検討したところ、4.67%には持続性のステント圧着不良 (incomplete stent apposition : ISA、不完全なステント圧着)、2.48%にはステント圧着不良の解消/治癒 (resolved/healed)、0.37%には遅発性 (late acquired) ステント圧着不良が認められた。ストラットの大部分は圧着状態が良好で、84.89%に新生内膜被覆が認められ、7.59%には被膜が認められなかった [139]。さらに興味深いことに、追跡時にISAが認められたストラットの20.6%と圧着状態が良好なストラットの2.0%に血栓が認められた ($P < 0.001$) [139]。経時的なステント圧着状態の変化のため、その臨床的影響の検討は困難である側面がある。

推奨事項

- ステント留置を至適化するのに、IVUSやOCTを用いることが推奨される。
- 距離が250 μ m以下の急性ステント圧着不良は追跡時に解消される可能性が高い。ステ

ント圧着不良距離が250 μ mを超える場合は、施術後の追加拡張を考慮する。

- OCTで検出されるedge dissectionの大部分は、臨床的に無症状であるが、遠位部edge dissectionの幅が200 μ m以上ある場合は、追加ステント留置を実施してもよい [133]。

機械的循環補助法

IABP (大動脈内バルーンポンプ) カウンターパルセーションは、心原性ショックの治療に最も広く用いられている機械的補助法である。拡張期に大動脈内バルーンを拡張し、収縮期に合わせて急速にバルーンを収縮させることから得られる有益作用に基づいて、心筋と末梢の灌流を改善し、後負荷と心筋酸素消費量を軽減することができる。

旧版のESCガイドラインには、STEMI後の心原性ショックには大動脈内バルーンポンピングを考慮してもよい (IIb) と記載されていた [21]。しかし、IABPカウンターパルセーションは、機械的合併症を伴わない心原性ショックを併発するSTEMI患者のアウトカムを改善することはなく、また広範囲前壁心筋梗塞患者の梗塞面積を有意に縮小することもなかった [23, 140] [22]。最新のESC ガイドラインではもはや、特定の患者 (すなわち重度の僧帽弁機能不全症例や心室中隔欠損症例) を除き、心原性ショックに対するルーチンのIABPカウンターパルセーションを推奨していない。

他国では、強心薬投与、輸液療法、IABPなどの標準療法に反応しない患者に対して、経皮的短期機械的循環補助デバイス (すなわち心室内挿入式軸流型ポンプカテーテルと静脈-動脈体外式膜型人工肺) をはじめとする機械的左室補助人工心臓 (LVAD) が用いられてきたが、その有益性に関するエビデンスは少ない [141]。Impella CP 経皮的循環補助デバイスを検討する小規模な探索的試験では、心原性ショックを合併するAMIを対象にIABPと比較したところ、有益性は認められなかった [142]。

表8 機械的循環補助システムの比較。 Atkinsonらを一歩改変 [145]

	IABP	IMPELLA	VA-ECMO
冠血流	0.3~0.5 L/分	1~5 L/分 (Impella 2.5, Impella CP, Impella 5)	3~7 L/分
機序	大動脈	左室 → 大動脈	右室 → 大動脈
最大埋め込み日数	数週間	7日間	数週間
シースサイズ	7~8 Fr	13~14 Fr Impella 5.0 : ~21 Fr	14~16 Fr 動脈用 18~21 Fr 静脈用
大腿動脈サイズ	> 4 mm	Impella 2.5とImpella CP : 5~5.5 mm Impella 5 : 8 mm	8 mm
心同調性、つまり調律の安定	Yes	No	No
後負荷	↓	↓	↑ ↑ ↑
平均動脈圧	↑	↑ ↑	↑ ↑
LVEDP	↓	↓ ↓	← →
PCWP	↓	↓ ↓	← →
LV前負荷	—	↓ ↓	↓
冠灌流	↑	↑	—
心筋酸素需要	↓	↓ ↓	← →

IABP : 大動脈内バルーンポンプ、LVEDP : 左室拡張末期圧、RA : 右心房、PCWP : 肺毛細血管楔入圧、VA-ECMO : 静脈-動脈体外式膜型人工肺

このため、短期機械的循環補助は、心筋機能回復や心臓移植、左室補助人工心臓移植までの橋渡しとして、患者の安定化や臓器灌流の維持 (酸素供給) を目的とするレスキュー療法であると考えられるが、その適応は患者ごとに考慮するべきである [143, 144]。

患者にとって最適な機械的循環補助デバイスを体系的に選択するためには、各デバイスの作用機序、技術的要件、血行動態への影響を把握する必要がある (表8) [145]。最初に用いた補助デバイス (通常はIABP) が血行動態や末端臓器の灌流を改善しない場合は、デバイスのescalationが必要になることが多い。静脈-動脈体外式膜型人工肺 (VA-ECMO) は、その逆流性送血によって増大する後負荷を軽減するために、IABPと併用されることが多い。日本のDiagnosis Procedure Combination (DPC) 入院患者データベースを利用し、傾向スコアマッチングを用いた後向きコホート試験では、28日後総死亡率および院内死亡率は、IABP・VA-ECMO併用群の方がVA-ECMO単独使用群より有意に低かった (28日後総死亡率 : 48.4%

と58.2%、 $P = 0.001$ 、院内死亡率 : 55.9%と64.5%、 $P = 0.004$) [146]。VA-ECMOから離脱する患者の割合は、IABP・VA-ECMO併用群の方がVA-ECMO単独使用群より有意に高かった (82.6%と73.4%、 $P < 0.001$)。

ImpellaとIABPの併用を示唆する数件の報告がある [147, 148]。しかし、この2つのデバイスを併用すると、IABPの拡張期のaugmentationにより、拡張期の間、Impellaの順行性血流が減少するおそれがある [149]。

日本循環器学会のSTEMIに関する最新ガイドラインは、日本では経皮的LVADが広く普及していないこともあり、IABPの使用を推奨度クラスI、エビデンスレベルBとして推奨している。Impella 2.5およびImpella 5.0 心内留置型ポンプは、2016年9月に厚生労働省所管の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の承認を得、2017年9月より医療費償還の対象となった。適切な症例選択、実施施設の基準がJ-PVAD (日本補助人工心臓治療関連学会協議会) で検討されている (<http://j-pvad.jp>)。

推奨事項

- ・すべての症例に対するルーチンでの大動脈内バルーンポンピング使用は適切ではない。
- ・機械的合併症による血行動態不安定／心原性ショックが認められる患者には、大動脈内バルーンポンピングを考慮すべきである。
- ・薬物抵抗性の難治性ショックを呈する患者には、短期的機械補助 (ImpellaまたはECMO) を考慮する。

維持期のDAPT

出血に関するリスク層別化

PRECISE-DAPTスコア (年齢、クレアチニンクリアランス、ヘモグロビン、白血球数および特発性出血の既往) は、冠動脈ステント留置後、さまざまな期間でDAPT (主にアスピリンとクロピドグレル) 治療を行った患者 14,963例から導かれたもので、院外のTIMI出血基準の大出血／小出血をoutcomeとしたc-indexが0.73 (95% CI : 0.61~0.85) であることを示した [150]。DAPT期間が長くなると、高リスク患者 (スコア ~25) は出血が有意に増大するが、出血リスクプロファイルが比較的低い患者には出血増大は認められず、後者の患者群にのみ虚血性イベントに有益な効果をもたらした。DAPTに関する新しいESC/EACTS合意文書に記載されているとおり、さまざまなDAPT期間の有益性とリスクを評価するために考案されたPRECISE-DAPTのようなリスクスコアは、意思決定を支援するため、その利用を考慮してもよい (may be considered) [151]。

近年、Yoshikawaらが、日本で実施された試験3件の統合コホート (CREDO Kyoto registry cohort-2試験、RESET試験、NEXT試験由来の12,223例) では、DAPTスコアが虚血性イベントリスクおよび出血性イベントリスクを良好に層別化したが、DAPTスコア高値例でも虚血性イベント発生率は著しく低かったと報告した [152]。

DAPT期間

ACS患者や待機的ステント留置を施行した患者のDAPT期間に関する推奨事項が、ESC/ESCTSのDAPTに関するガイドライン Focused Updateに記載されている (図1) [151]。近年、Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel (ITALIC) 試験 (N=2,031) の2年間追跡後の報告があった。これは、1年後の追跡結果を追認するもので、第二世代DESを用いたPCI施行後に6ヵ月間DAPTを行った患者のアウトカムが24ヵ月間DAPTを行った患者とほぼ同じであったことが明らかになった [153]。

別の研究では、6件の無作為化対照試験由来の患者レベルのデータを統合して、PCI後に行ったアスピリンとクロピドグレルのDAPTの有効性と安全性を、長期投与 (12ヵ月以上) と短期投与 (3ヵ月または6ヵ月) を比較して検討した [154]。統合データセットに含まれ、手技に関する変数が入手できる9,577例のうち、1,680例 (17.5%) がcomplex PCIを受けた。患者の85%が新世代DESの留置を受けていた。追跡期間中央値が392日で、complex PCI施行患者はMACE発生リスクが比較的高かった (調整HR : 1.98、95% CI : 1.50~2.60、 $P < 0.0001$)。長期DAPTと短期DAPTを比較すると、長期DAPTはcomplex PCI施行群におけるMACEの有意な減少をもたらした (調整HR : 0.56、95% CI : 0.35~0.89) のに対し、非complex PCI施行群では減少は認められなかった (調整HR : 1.01、95% CI : 0.75~1.35、交互作用 $P = 0.01$)。長期DAPTの有益性は、手技の複雑さに比例して大きかった。長期DAPTは大出血リスクを高めたが、そのリスクはcomplex PCI施行群と非complex PCI施行群でほぼ同じであった [154]。結果は、治療別のランドマーク分析で一貫しており、手技の複雑さは、事前にDAPT期間を設定する際に考慮すべき重要なパラメーターのひとつであるといえる [151]。

11,473例を対象として、DAPT期間について、短期 (6ヵ月以下) と長期 (1年) を比較するほか、3ヵ月、6ヵ月、1年を比較する大規模な患者レベルデータを用いたペアワイズ比較とネ

ットワークメタアナリシスが行われた [155]。試験の主要アウトカムは1年後の心筋梗塞とdefinite / probableステント血栓症の複合リスクであった。解析にはDES留置後にアスピリンとクロピドグレルを併用するDAPTを投与した患者を対象とした6件の無作為化試験が含まれた。6,714例 (58.5%) が安定冠動脈疾患、4,758例 (41.5%) が急性冠症候群 (ACS) 患者で、その大部分 (67.0%) に不安定狭心症が認められた。ACS患者の場合、6ヵ月以下のDAPT実施群の方が、1年後の心筋梗塞またはステント血栓症の発生率が、1年間DAPT実施群より高かったものの、統計的有意差は認められなかった (HR : 1.48、95% CI : 0.98~2.22) のに対して、安定患者の場合、心筋梗塞およびステント血栓症の発生率は短期DAPT実施群と長期DAPT実施群ではほぼ同じであった (HR : 0.93、95% CI : 0.65~1.35)。ネットワークメタアナリシスによると、ACS患者では、3ヵ月間DAPT実施群 (6ヵ月間DAPT実施群は除く) の心筋梗塞またはステント血栓症の発生率が高かったのに対して、安定患者では、有意差が認められなかった。短期間DAPT実施群は、臨床所見とは無関係に、1年間DAPT実施群より大出血発生率が低かった。総死亡については、安定冠動脈疾患患者でも急性冠症候群患者でも、短期間DAPT実施群と長期間DAPT実施群との間に有意差は認められなかった [155]。

長期抗血小板療法については、PEGASUSTIMI 54試験が心筋梗塞発症後1~3年経過した症例を対象に、チカグレロールの二通りの用量 (60 mg と90 mg、1日2回) とプラセボとの比較を検討した。チカグレロールはいずれの用量でもプラセボより、カプランマイヤー法による3年後の有効性エンドポイント (心血管死、心筋梗塞、脳卒中) 発生率を低下させた。チカグレロール90 mg1日2回投与群が7.85%、チカグレロール60 mg1日2回投与群が7.77%、プラセボ投与群が9.04%であった (チカグレロール90 mg投与群とプラセボ投与群との比較 : ハザード比 = 0.85、95% CI = 0.75~0.96、 $P = 0.008$ 、チカグレロール60 mg投与群とプラセボ投与群との比較 : ハザード比 = 0.84、95% CI = 0.74~0.95、 $P = 0.004$)。チカグレロール60 mg (+アスピリン) 投与レ

ジメン (ただし90 mgは除く) は、アスピリン単独療法より脳卒中発生リスクを有意に低下させた。一方、チカグレロール投与レジメンは、出血リスクを有意に高めた。STEMIの既往歴のある症例はPEGASUS-TIMI 54試験母集団全体の50%超を占めており、サブグループ解析では、STEMIの既往歴のある症例とNSTEMIの既往歴のある症例の結果が一貫していた。DAPTに対して出血性合併症を来すことなく忍容性が良好な患者の場合、アスピリン+チカグレロール60 mg1日2回投与レジメンで1年を超えるDAPT期間の延長 (3年まで) を考慮してもよい [156]。

上記の諸試験は、ESC/EACTS (欧州心臓病学会/欧州心臓胸部外科学会) のDAPTに関する合意文書に示されているように、DAPT期間は個人別に設定するべきであるという考え方を裏付けるものである [151]。

日本で得られたエビデンス

STOPDAPT前向き多施設共同単群試験 ($n = 1,525$) では、エベロリムス溶出コバルトクロム合金製ステントCoCr-EESを留置後、3ヵ月間DAPTを実施した治療法を、長期DAPTレジメンと比較した。historical control groupとされたRESET試験のEES使用群では、約90%の症例がDAPTを1年以上続けていた [157]。

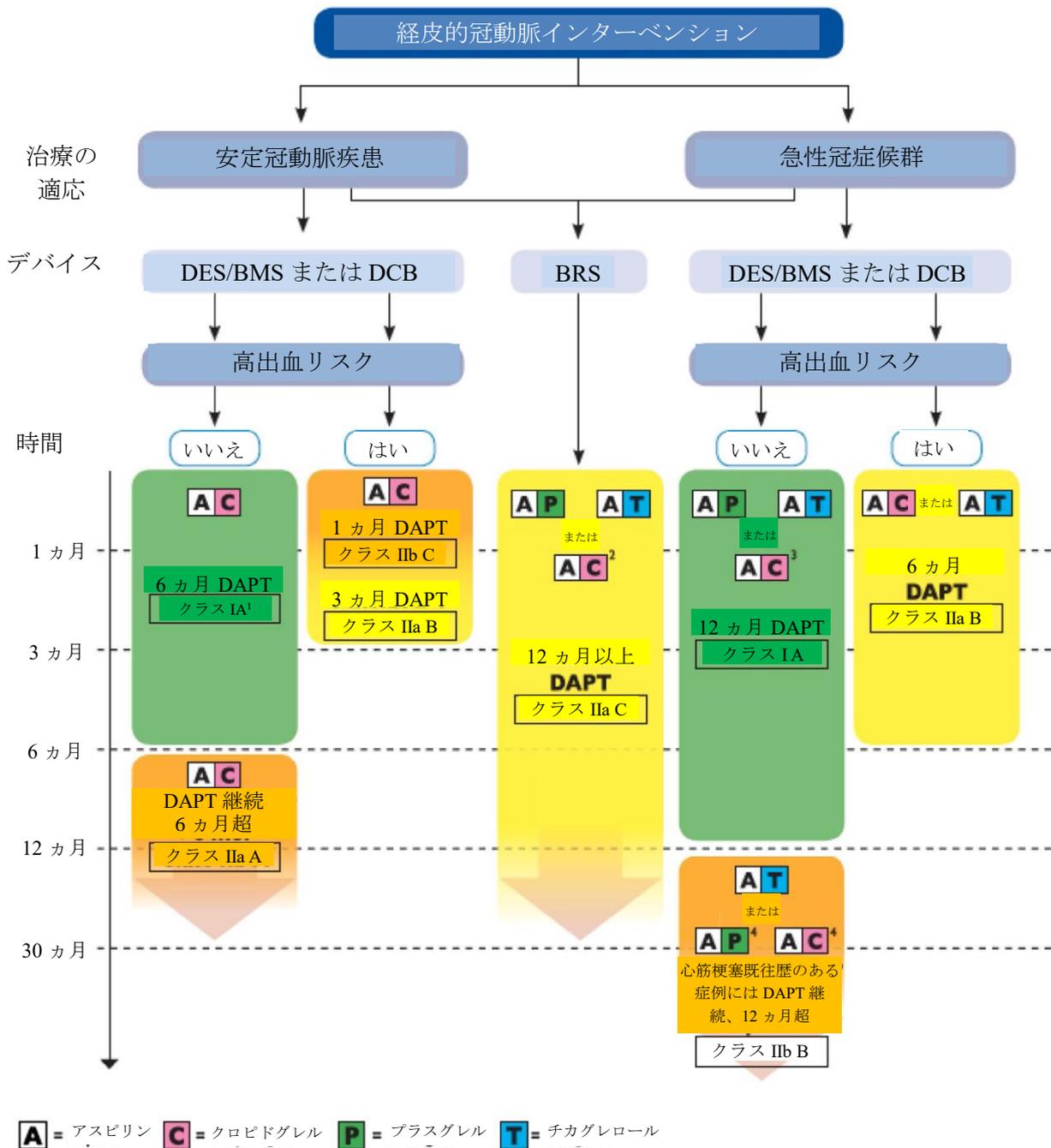


図1 経皮的冠動脈インターベンションを施行した症例に対する抗血小板2剤併用療法 (DAPT) のアルゴリズム。高出血リスクは、DAPT中の自然出血リスクが高いと考えられる場合 (例: PRECISE-DAPTスコア \geq 25)を示す。背景の色分けはESCの推奨度を表す (緑色 = クラスI、黄色 = IIa、オレンジ色 = クラスIIb)。同一行内の治療法はアルファベット順に記載しており、特に明記しない限り、優先順ではない。

1 DCBを用いてPCIを施行した場合は、6カ月のDAPTを考慮すべきである (クラスIIa B)。
 2 安定冠動脈疾患を呈する患者または急性冠症候群症例患者に、プラスグレルやチカグレロール投与が適さない場合
 3 患者にプラスグレルやチカグレロール投与が適さない場合
 4 患者にチカグレロール投与が適さない場合
 ACS: 急性冠症候群、BMS: ペアメタルステント、BRS: 生体吸収性血管スキャフォールド

ド、*CABG*：冠動脈バイパスグラフト術、*DCB*：薬剤コーティングバルーン、*DES*：薬剤溶出ステント、*PCI*：経皮的冠動脈インターベンション、*Stable CAD*：安定冠動脈疾患 *Valgimigli*らの許可を得て転載 [151]

1年後の複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、*definite*ステント血栓症およびTIMI出血分類の大出血／小出血）がそれぞれ2.8%と4.0%に起こり（ $P=0.06$ ）、3カ月のDAPTは長期DAPTレジメンと同等以上に安全であると考えられた。サブグループ解析では、急性心筋梗塞の交互作用は有意ではなかった（交互作用 $P=0.65$ ）。

NIPPON試験（ $n=3,773$ ）では、アブルミナルコーティング技術と生分解性ポリマーを採用したDESであるNoboriを留置した後、6カ月間DAPTを実施した治療群のNet Adverse Clinical and Cerebrovascular Events (NACCE)（総死亡、心筋梗塞、脳卒中、大出血）が18カ月間DAPT実施群に対して非劣性であることが明らかになった [158]。DAPT期間は、患者の虚血性リスクと出血性リスクに従って短縮することもできるが、以上の結果は、試験の母集団が急性心筋梗塞患者に限られていないことから、慎重に解釈すべきである。

推奨事項

- ・出血高リスク等禁忌が存在しない限り、PCI後には12カ月間にわたって、アスピリン+プラスグレレルまたはクロピドグレレル、チカグレロールのいずれか（クロピドグレレルは、プラスグレレルやチカグレロールが使用できない場合と禁忌の場合に使用するものとする）を投与する方式のDAPTが推奨される。
- ・消化管出血リスクの高い症例には、DAPTとPPI（プロトンポンプ阻害薬）との併用が推奨される。
- ・経口抗凝固療法が禁忌となる症例には、抗

血小板療法に加えて経口抗凝固剤の適応がある。

- ・重度の出血性合併症発生リスクが高い症例では、6カ月後にP2Y12阻害薬投与の中止を考慮すべきである。
- ・ステントを留置し、経口抗凝固療法が必須なSTEMI症例では、1～6カ月間（心血管イベント再発と出血の推定リスクのバランスに従う）の3剤併用療法を考慮すべきである。
- ・左室内血栓を認める症例では、最大6カ月間、抗凝固薬を投与すべきである（画像検査を併用）。
- ・アスピリンと経口抗凝固薬を用いる3剤併用抗血栓療法の一部としてチカグレロールやプラスグレレルを使用することは、推奨されない。

非梗塞責任動脈の治療

急性心筋梗塞における非責任動脈の血行再建術に関する一般推奨事項

ST上昇型心筋梗塞に対するprimary PCI施行後の非責任冠動脈のマネジメントについては、依然として議論の余地がある。2017年に欧州心臓病学会（ECS）が発表したST上昇型心筋梗塞患者の診療に関する新しいガイドラインでは、多枝病変（MVD）を有するST上昇型心筋梗塞患者に対する完全血行再建術の施行が、エビデンスレベルAで、推奨度クラスIIIからIIaに格上げされた。

Compare-Acute試験では、多枝病変を有するST上昇型心筋梗塞患者で、PCIを施行した885例を無作為化により1：2の割合で、FFR（心筋血流予備量比）ガイド下で非梗塞責任病変の完

全血行再建術を施行する群と非梗塞責任病変の血行再建を施行しない群に割り付けた [159]。FFRガイド下完全血行再建術施行群の方が1年後のMACCE (主要な心血管系および脳血管系有害事象) 発生率が有意に低かった (8%と21%、 $P < 0.001$)。この差は再血行再建リスクが低かったことによるものであった。このトピックについてこれまでに発表されたメタアナリシスは、このCompare-Acute試験の結果を組み入れていない。非責任冠動脈病変に対するPCI実施時期に焦点を当てたメタアナリシスのうちの1件は、計2,285例を対象とする10件の試験を網羅したものであるが、非梗塞責任冠動脈の血行再建術施行時期とは無関係に、心血管イベント発生リスクの低下が認められた [160]。したがって、以上の結果は、虚血評価に基づく完全血行再建術を推奨するESCの2017年改訂版ST上昇型心筋梗塞に関するガイドラインと一致している [20]。

心原性ショックを来した場合、primary PCI施行という状況で非梗塞責任冠動脈を治療することの有効性と安全性は、未だ議論の的となっている。Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock (CULPRIT-SHOCK : 心原性ショックにおいて、PCI施行対象を責任病変のみとするか、多枝病変とするかを比較) 試験 ($N = 706$) では、責任病変のみにprimary PCIを施行した患者の方が、即時多枝血管PCIを施行した症例より、30日後の複合リスク (死亡と腎代替療法に至る腎重度腎不全) が低かった [161]。2017年改訂版ESCガイドラインはCULPRIT-SHOCK試験結果発表の2ヵ月前に発表されたもので、心原性ショックを来した多枝病変を有するST上昇型心筋梗塞症例に対する完全血行再建術は、推奨クラスIIa、エビデンスレベルCとされている。

推奨事項

- ・多枝病変を有するSTEMI症例には、退院前 (即時または段階的) に、非梗塞責任動脈 (non-IRA) 病変に対するルーチンでの血行再建術を考慮すべきである。
- ・心原性ショックを来した症例には、梗塞責任病変に対するPCIと同時に非梗塞責任動脈に対するPCIの施行を考慮してもよい。

非梗塞責任動脈の生理学的評価

FFRは、冠動脈インターベンションの有用なガイドツールであることが実証されている。FFRの代替指標として、アデノシン投与を必要としない指標であるiFR (instantaneous wave-free ratio : 瞬時血流予備量比) が現れた。Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation (DEFINE-FLAIR : 中等度病変における血行再建適応判断のための生理機能評価) 試験 ($N = 2,492$) と Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome (iFR-Swedeheart : 安定狭心症患者または急性冠症候群患者を対象とする瞬時血流予備量比と冠血流予備量比の比較) 試験 ($N = 2,038$) はいずれも、PCIのiFRガイドがFFRガイドに対して非劣性であるかどうかを検討したものである [162] [163]。

この2件の試験の主要エンドポイントはいずれも、1年追跡後の総死亡、非致死性心筋梗塞、予定外の再血行再建術による複合エンドポイントであった。DEFINE-FLAIR試験では、主要エンドポイントがiFR群の6.8%とFFR群の7.0%に発生した (非劣性 $P < 0.001$) [162]。iFR-Swedeheart試験では、主要エンドポイントが

iFR群の6.7%に発生したのに対して、FFR群では6.1%であった(非劣性 $P=0.007$)。さらに、iFR群の方が、手技時間が短縮され、手技中の胸部不快感が軽減される結果となった[163]。

近年、血管造影画像をもとに心筋血流予備量比(FFR)を推定する指標としてQuantitative flow ratio(QFR)が開発された。日本で実施された後向き観察試験($n=142$)では、QFRとFFRとの間に良好な相関関係が認められ($r=0.80$ 、 $P<0.0001$)、FFRとの一致をみた(平均差: 0.01 ± 0.05) [164]。FFRのカットオフ値を ≤ 0.8 とすると、全体的にみたQFR ≤ 0.8 の精度は88.0%であった。QFRの虚血診断に関する受診者操作特性分析(ROC)の曲線下面積は0.93であった。対照的に、3-D QCA(3次元定量的冠動脈造影)から算出される解剖学的指標は、FFRとの相関関係が不十分であり、QFRより虚血診断能が劣った。STEMI症例の中等度狭窄を対象に、QFRの診断能をFFRと比較して検討する観察試験が進行中である(NCT02998853)。

FFRやiFRに加えて、QFRおよびCT-FFRは非梗塞責任動脈の治療適応を決定する際の有用なツールになると思われる。

推奨事項

- ・非梗塞責任動脈に対する段階的PCIを施行する前に、生理学的評価を考慮すべきである。

オープンアクセス

本稿は、クリエイティブ・コモンズ「表示」4.0国際ライセンス(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)の

条件で公開されるオープンアクセス論文である。著作権者名と出典を正確に表記し、Creative Commons licenseへのリンクを提供し、本稿に対する改変があれば、これを表示する限り、どのようなメディアでも自由に使用し、配布し、複製することができる。

なお、これはあくまで和訳であり、引用される場合は英文のCardiovasc Interv and Ther 2018;33:178-203をお使い下さるよう、お願い申し上げます。

参考文献

1. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock *N Engl J Med*. 1999;341:625–34.
2. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*. 2002;360:825–9.
3. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24:94–104.
4. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial *Circulation*. 2003;108:2851–6.
5. Lincoff AM, Califf RM, Van de Werf F, Willerson JT, White HD, Armstrong PW, et al. Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: GUSTO V randomized trial *JAMA*. 2002;288:2130–5.
6. Zijlstra F, Beukema WP, van't Hof AW, Liem A, Reiffers S, Hoorntje JC, et al. Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:908–12.
7. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;328:680–4.
8. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J*. 2000;21:823–31.
9. de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H, Zijlstra F. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombotic therapy *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1723–8.
10. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombotic therapy for acute myocardial infarction. The primary angioplasty in myocardial infarction study group *N Engl J Med*. 1993;328:673–9.
11. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Ferrero V, Vado A, Feola M, et al. Comparison of thrombotic therapy and primary coronary

angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST-segment depression: immediate and long-term results of a randomized study *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1687–94.

12. Garcia E, Elizaga J, Perez-Castellano N, Serrano JA, Soriano J, Abeytua M, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:605–11.

13. GUSTO Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction *N Engl J Med.* 1997;336:1621–8.

14. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus thrombolysis for occluded coronary arteries in patients with acute myocardial plasminogen activator in acute myocardial infarction study investigators. *N Engl J Med.* 2000;343:385–91.

15. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart.* 1999;82:426–31.

16. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, et al. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus

fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial *Lancet.* 2002;359:920–5.

17. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, et al. Thrombotic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial *JAMA.* 2002;287:1943–51.

18. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the air primary angioplasty in myocardial infarction study *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1713–9.

19. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction *N Engl J Med.* 2003;349:733–42.

20. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J.* 2018;39:119–77.

21. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al.

- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation *Eur Heart J.* 2012;33:2569–619.
22. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, Barnhart HX, Zhou Y, Chandra P, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial *JAMA.* 2011;306:1329–37.
23. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock *N Engl J Med.* 2012;367:1287–96.
24. Ishihara M, Fujino M, Ogawa H, Yasuda S, Noguchi T, Nakao K, et al. Clinical presentation, management and outcome of Japanese patients with acute myocardial infarction in the troponin era— Japanese Registry of Acute Myocardial Infarction Diagnosed by Universal Definition (J-MINUET) *Circ J.* 2015;79:1255–62.
25. Ishihara M, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, Ako J, Noguchi T, et al. Long-term outcomes of non-ST-elevation myocardial infarction without creatine kinase elevation—the J-MINUET study *Circ J.* 2017;81:958–65.
26. Daida H, Miyauchi K, Ogawa H, Yokoi H, Matsumoto M, Kitakaze M, et al. Management and two-year long-term clinical outcome of acute coronary syndrome in Japan: prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack (PACIFIC) registry *Circ J.* 2013;77:934–43.
27. Miyachi H, Takagi A, Miyauchi K, Yamasaki M, Tanaka H, Yoshikawa M, et al. Current characteristics and management of ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the Tokyo metropolitan area: from the Tokyo CCU network registered cohort *Heart Vessels.* 2016;31:1740–51.
28. Sakakura K, Inohara T, Kohsaka S, Amano T, Uemura S, Ishii H, et al. Incidence and determinants of complications in rotational atherectomy: insights from the national clinical data (J-PCI Registry) *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e004278.
29. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, Kuno T, Kodaira M, Kohsaka S, et al. Comparison of outcomes of women versus men with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the Japanese Nationwide Registry). *Am J Cardiol.* 2017;119:826–31.
30. Yamaji K, Kohsaka S, Morimoto T, Fujii K, Amano T, Uemura S, et al. Relation of ST-segment elevation myocardial infarction to daily ambient temperature and air pollutant levels in a Japanese nationwide percutaneous coronary intervention registry *Am J Cardiol.* 2017;119:872–80.
31. Inohara T, Kohsaka S, Yamaji K, Amano T, Fujii K, Oda H, et al. Impact of institutional and operator volume on short-term outcomes of percutaneous coronary intervention: a report from the Japanese nationwide registry *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:918–27.
32. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/

AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients With ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/ SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction J Am Coll Cardiol. 2016;67:1235–50.

33. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome : a meta-analysis of individual patient data J Am Coll Cardiol. 2010;55:2435–45.

34. Wallentin L, Lindhagen L, Arnstrom E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromer (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study Lancet. 2016;388:1903–11.

35. Komiyama K, Nakamura M, Tanabe K, Niikura H, Fujimoto H, Oikawa K, et al. In-hospital mortality analysis of Japanese patients with acute coronary syndrome using the Tokyo CCU network database: applicability of the GRACE risk score J Cardiol. 2018;71(3):251–8.

36. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes N Engl J Med. 2007;357:2001–15.

37. Saito S, Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, Yokoi

H, Nanto S, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study Circ J. 2014;78:1684–92.

38. Sahlen A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Omerovic E, Erlinge D, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDHEART registry Eur Heart J. 2016;37:3335–42.

39. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes N Engl J Med. 2009;361:1045–57.

40. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulangier B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial Lancet. 2011;378:693–703.

41. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis BMJ. 2012;344:e553.

42. Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, Mehran R, Tamburino C, Stone GW. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: an updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized

- clinical trials *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:253–62.
43. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuhler M, Gagnor A, Calabro P, et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes *N Engl J Med*. 2015;373:997–1009.
44. Stone GW, Witzentichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218–30.
45. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention *N Engl J Med*. 2008;359:688–96.
46. Ndrepepa G, Schulz S, Keta D, Mehilli J, Birkmeier A, Massberg S, et al. Bleeding after percutaneous coronary intervention with bivalirudin or unfractionated heparin and one-year mortality *Am J Cardiol*. 2010;105:163–7.
47. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction *N Engl J Med*. 2017;377:1132–42.
48. Nakagawa Y, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, Meguro T, Yokoi H, Kimura T, et al. Efficacy of abciximab for patients undergoing balloon angioplasty: data from Japanese evaluation of c7E3 Fab for elective and primary PCI organization in randomized trial (JEPPORT) *Circ J*. 2009;73:145–51.
49. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (radial versus femoral randomized investigation in ST-elevation acute coronary syndrome) study *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2481–9.
50. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial *Lancet*. 2011;377:1409–20.
51. Vranckx P, Frigoli E, Rothenbuhler M, Tomassini F, Garducci S, Ando G, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation *Eur Heart J*. 2017;38:1069–80.
52. Saito S, Tanaka S, Hiroe Y, Miyashita Y, Takahashi S, Tanaka K, et al. Comparative study on transradial approach vs. transfemoral approach in primary stent implantation for patients with acute myocardial infarction: results of the test for myocardial infarction by prospective unicenter randomization for access sites (TEMPURA) trial *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:26–33.
53. Saito S, Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, Yokoi H, Nishikawa M, et al. Impact of arterial access route on bleeding complications in Japanese patients undergoing percutaneous coronary intervention—insight from the PRASFIT trial *Circ J*. 2015;79:1928–37.

54. Yamashita Y, Shiomi H, Morimoto T, Yaku H, Kaji S, Furukawa Y, et al. Transradial versus transfemoral approach in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction: insight from the CREDO-Kyoto AMI registry. *Heart Vessels*. 2017;32:1448–57.
55. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial *Lancet*. 2017;389:1312–22.
56. Jolly SS, James S, Dzavik V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: thrombectomy trialists collaboration. *Circulation*. 2017;135:143–52.
57. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention *N Engl J Med*. 2008;358:557–67.
58. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefevre T, Kaltoft A, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials *Eur Heart J*. 2009;30:2193–203.
59. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K, Kawano S, Katsuki T, Kimura K, et al. Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: report of the VAMPIRE (VAcuum asPIration thrombus REmoval) trial *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:424–31.
60. Nakatani D, Sato H, Sakata Y, Mizuno H, Shimizu M, Suna S, et al. Effect of intracoronary thrombectomy on 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;100:1212–7.
61. Hara H, Nakamura M, Komatsu H, Ikeda N, Shinji H, Makino K, et al. Comparison of the in vitro performance of 6 and 7 French aspiration catheters. *EuroIntervention*. 2007;2:487–92.
62. Anzai H, Yoneyama S, Tsukagoshi M, Miyake T, Kikuchi T, Sakurada M. Rescue percutaneous thrombectomy system provides better angiographic coronary flow and does not increase the in-hospital cost in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2003;67:768–74.
63. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial *JAMA*. 2005;293:1063–72.
64. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials *Eur Heart J*. 2008;29:2989–3001.

65. Isshiki T, Kozuma K, Kyono H, Suzuki N, Yokoyama N, Yamamoto Y. Initial clinical experience with distal embolic protection using “Filtrap”, a novel filter device with a self-expandable spiral basket in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther.* 2011;26:12–7.
66. Muramatsu T, Kozuma K, Tsukahara R, Ito Y, Fujita N, Suwa S, et al. Comparison of myocardial perfusion by distal protection before and after primary stenting for acute myocardial infarction: angiographic and clinical results of a randomized controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70:677–82.
67. Hibi K, Kozuma K, Sonoda S, Endo T, Tanaka H, Kyono H, et al. A randomized study of distal filter protection versus conventional treatment during percutaneous coronary intervention in patients with attenuated plaque identified by intravascular ultrasound (VAMPIRE 3). *J Am Coll Cardiol Intv* 2018 (in press).
68. Miyazawa A, Ikari Y, Tanabe K, Nakajima H, Aoki J, Iijima R, et al. Intracoronary nicorandil prior to reperfusion in acute myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2006;2:211–7.
69. Kobatake R, Sato T, Fujiwara Y, Sunami H, Yoshioka R, Ikeda T, et al. Comparison of the effects of nitroprusside versus nicorandil on the slow/no-reflow phenomenon during coronary interventions for acute myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2011;26:379–84.
70. Niu X, Zhang J, Bai M, Peng Y, Sun S, Zhang Z. Effect of intracoronary agents on the no-reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: a network meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:3.
71. Ndrepepa G, Kastrati A. Mechanical strategies to enhance myocardial salvage during primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI. *EuroIntervention.* 2016;12:319–28.
72. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:15–21.
73. Mockel M, Vollert J, Lansky AJ, Witzembichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. Comparison of direct stenting with conventional stent implantation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011;108:1697–703.
74. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Kleczynski P, Zasada W, Dubiel JS, et al. Impact of direct stenting on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER registry). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84:925–31.
75. Barbato E, Marco J, Wijns W. Direct stenting. *Eur Heart J.* 2003;24:394–403.
76. Mintz GS. Remodeling and restenosis: observations from serial intravascular ultrasound studies. *Curr Interv Cardiol Rep.* 2000;2:316–25.

77. Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2001;88:297–301.
78. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antonucci D, Biondi-Zoccai G, Kastrati A, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-regression analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2008;126:37–44.
79. Suryapranata H, De Luca G, van't Hof AW, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Dambrink JH, et al. Is routine stenting for acute myocardial infarction superior to balloon angioplasty? A randomised comparison in a large cohort of unselected patients. *Heart.* 2005;91:641–5.
80. Saito S, Hosokawa G, Tanaka S, Nakamura S. Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction: final results of the primary angioplasty versus stent implantation in acute myocardial infarction (PASTA) trial. PASTA Trial Investigators. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;48:262–8.
81. Tsuchihashi M, Tsutsui H, Shihara M, Tada H, Kono S, Takeshita A. Comparison of outcomes for patients undergoing balloon angioplasty vs coronary stenting for acute myocardial infarction. *Circ J.* 2003;67:369–74.
82. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355:1105–13.
83. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2706–13.
84. De Luca G, Stone GW, Suryapranata H, Laarman GJ, Menichelli M, Kaiser C, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2009;133:213–22.
85. Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, Lee CH, Sousa JE, Colombo A, et al. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions: an intravascular ultrasound analysis. *Circulation.* 2003;108:2747–50.
86. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004;364:1519–21.
87. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation.* 2008;118:1138–45.
88. Vink MA, Dirksen MT, Suttorp MJ, Tijssen JG, van Etten J, Patterson MS, et al. 5-year follow-up after primary percutaneous coronary

- intervention with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a follow-up study of the PASSION (paclitaxel-eluting versus conventional stent in myocardial infarction with ST-segment elevation) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:24–9.
89. Stone SG, Serrao GW, Mehran R, Tomey MI, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:543–51.
90. Gonzalo N, Barlis P, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Ligthart J, et al. Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in drug-eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction than in drug-eluting stents implanted for stable/unstable angina: insights from optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:445–52.
91. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2008;117:3152–6.
92. Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, Fusaro M, Seyfarth M, Pache J, et al. Predictive factors and impact of no reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:27–33.
93. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013;111:178–84.
94. Kelbaek H, Engstrom T, Ahtarovski KA, Lonborg J, Vejlsstrup N, Pedersen F, et al. Deferred stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *EuroIntervention.* 2013;8:1126–33.
95. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, Haig C, Petrie MC, Eteiba H, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2088–98.
96. Vos NS, Dirksen MT, Vink MA, van Nooijen FC, Amoroso G, Herrman JP, et al. Safety and feasibility of a Paclitaxel-eluting balloon angioplasty in primary percutaneous coronary intervention in Amsterdam (PAPPA): one-year clinical outcome of a pilot study. *EuroIntervention.* 2014;10:584–90.
97. Kim JS, Lee HJ, Woong Yu C, Kim YM, Hong SJ, Park JH, et al. INNOVATION study (impact of immediate stent implantation versus deferred stent implantation on infarct size and microvascular perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction). *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e004101.

98. Vos NS, van der Schaaf RJ, Amoroso G, Herrman JP, Patterson MS, Slagboom T, et al. REvascularization with paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting in acute myocardial infarction—A randomized controlled trial: rationale and design of the REVELATION trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:1213–21.
99. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention.* 2014;2015(10):1024–94.
100. de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, Escaned J, Di Mario C, de Jaegere PP, et al. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angiography and ultrasound. *Circulation.* 1995;92:1408–13.
101. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:933–9.
102. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, Motoyama S, Naruse H, Hattori K, et al. Coronary CT angiographic characteristics of culprit lesions in acute coronary syndromes not related to plaque rupture as defined by optical coherence tomography and angiography. *Eur Heart J.* 2011;32:2814–23.
103. Prati F, Uemura S, Souteyrand G, Virmani R, Motreff P, Di Vito L, et al. OCT-based diagnosis and management of STEMI associated with intact fibrous cap. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:283–7.
104. Jia H, Dai J, Hou J, Xing L, Ma L, Liu H, et al. Effective antithrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). *Eur Heart J.* 2017;38:792–800.
105. Madder RD, Goldstein JA, Madden SP, Puri R, Wolski K, Hendricks M, et al. Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid core plaques at culprit sites in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:838–46.
106. Madder RD, Puri R, Muller JE, Harnek J, Gotberg M, Van Oosterhout S, et al. Confirmation of the intracoronary near-infrared spectroscopy threshold of lipid-rich plaques that underlie ST segment elevation myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:1010–5.
107. Madder RD, Husaini M, Davis AT, Van Oosterhout S, Harnek J, Gotberg M, et al. Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid cores at culprit sites in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and unstable angina. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(6):1014–21.
108. Kini AS, Motoyama S, Vengrenyuk Y, Feig JE, Pena J, Baber U, et al. Multimodality intravascular imaging to predict periprocedural myocardial infarction during percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.*

2015;8:937–45.

109. Ozaki Y, Ohta M, Ismail TF, Okumura M, Ishikawa M, Muramatsu T. Thin cap fibroatheroma defined as lipid core abutting lumen (LCAL) on integrated backscatter intravascular ultrasound—comparison with optical coherence tomography and correlation with peri-procedural myocardial infarction. *Circ J*. 2015;79:808–17.

110. Stone GW, Maehara A, Muller JE, Rizik DG, Shunk KA, Ben-Yehuda O, et al. Plaque characterization to inform the prediction and prevention of periprocedural myocardial infarction during percutaneous coronary intervention: the CANARY trial (coronary assessment by near-infrared of atherosclerotic rupture-prone yellow). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:927–36.

111. Vlachojannis GJ, Smits PC, Hofma SH, Togni M, Vazquez N, Valdes M, et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report from the COMPARE II trial (abliminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent). *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1215–21.

112. van der Heijden LC, Kok MM, Lowik MM, Danse PW, Jessurun GAJ, Hautvast RWM, et al. Three-year safety and efficacy of treating all-comers with newer-generation resolute integrity or PROMUS element stents in the randomised DUTCH PEERS (TWENTE II) trial. *EuroIntervention*. 2017;12:2128–31.

113. Jakobsen L, Christiansen EH, Maeng M,

Hansen KN, Kristensen SD, Botker HE, et al. Final five-year outcomes after implantation of biodegradable polymer-coated biolimus-eluting stents versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stents. *EuroIntervention*. 2017;13(11):1336–44.

114. Jensen LO, Maeng M, Raungaard B, Hansen KN, Kahlert J, Jensen SE, et al. 2-year outcome after biodegradable polymer sirolimus- and biolimus-eluting coronary stents. From the randomized SORT OUT VII trial. *EuroIntervention*. 2017.

115. Raungaard B, Christiansen EH, Botker HE, Hansen HS, Ravkilde J, Thuesen L, et al. Comparison of durable-polymer zotarolimus-eluting and biodegradable-polymer biolimus-eluting coronary stents in patients with coronary artery disease: 3-year clinical outcomes in the randomized SORT OUT VI trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:255–64.

116. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Tilsted HH, Maeng M, Hansen KN, et al. 2-year patient-related versus stent-related outcomes: the SORT OUT IV (scandinavian organization for randomized trials with clinical outcome IV) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1140–7.

117. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, et al. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomised trial. *Lancet*. 2017;390:1843–52.

118. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018;391(10115):41–50.
119. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:496–504.
120. Philip F, Stewart S, Southard JA. Very late stent thrombosis with second generation drug eluting stents compared to bare metal stents: network meta-analysis of randomized primary percutaneous coronary intervention trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88:38–48.
121. Naber CK, Urban P, Ong PJ, Valdes-Chavarrri M, Abizaid AA, Pocock SJ, et al. Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a leaders free ACS sub-study. *Eur Heart J*. 2017;38:961–9.
122. Sawada T, Shinke T, Otake H, Mizoguchi T, Iwasaki M, Emoto T, et al. Comparisons of detailed arterial healing response at seven months following implantation of an everolimus- or sirolimus- eluting stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168:960–6.
123. Shiomi H, Kozuma K, Morimoto T, Igarashi K, Kadota K, Tanabe K, et al. Long-term clinical outcomes after everolimus and sirolimus-eluting coronary stent implantation: final 3-year follow-up of the randomized evaluation of sirolimus-eluting versus everolimus-eluting stent trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:343–54.
124. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y, et al. Final 3-year outcome of a randomized trial comparing second-generation drug-eluting stents using either biodegradable polymer or durable polymer: NOBORI biolimus-eluting versus XIENCE/PROMUS everolimus-eluting stent trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002817.
125. Hong SJ, Kim BK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. Effect of intravascular ultrasound-guided vs angiography-guided everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:2155–63.
126. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, Bourantas CV, Tian N, Dong S, et al. Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention*. 2012;8:855–65.
127. Ali ZA, Maehara A, Genereux P, Shlofmitz RA, Fabbiocchi F, Nazif TM, et al. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:2618–28.
128. Kubo T, Shinke T, Okamura T, Hibi K, Nakazawa G, Morino Y, et al. Optical frequency

- domain imaging vs. intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): one-year angiographic and clinical results. *Eur Heart J*. 2017;38:3139–47.
129. Radu MD, Raber L, Heo J, Gogas BD, Jorgensen E, Kelbaek H, et al. Natural history of optical coherence tomography-detected non-flow-limiting edge dissections following drug-eluting stent implantation. *EuroIntervention*. 2014;9:1085–94.
130. De Cock D, Bennett J, Ughi GJ, Dubois C, Sinnaeve P, Dhooge J, et al. Healing course of acute vessel wall injury after drug-eluting stent implantation assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:800–9.
131. Bouki KP, Sakkali E, Toutouzas K, Vlad D, Barmperis D, Phychari S, et al. Impact of coronary artery stent edge dissections on long-term clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:237–46.
132. Chamie D, Bezerra HG, Attizzani GF, Yamamoto H, Kanaya T, Stefano GT, et al. Incidence, predictors, morphological characteristics, and clinical outcomes of stent edge dissections detected by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:800–13.
133. Prati F, Romagnoli E, Burzotta F, Limbruno U, Gatto L, La Manna A, et al. Clinical impact of OCT findings during PCI: the CLI-OPCI II study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1297–305.
134. Kawamori H, Shite J, Shinke T, Otake H, Matsumoto D, Nakagawa M, et al. Natural consequence of post-intervention stent malapposition, thrombus, tissue prolapse, and dissection assessed by optical coherence tomography at mid-term follow-up. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:865–75.
135. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K, et al. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation*. 2016;133:650–60.
136. Steinberg DH, Mintz GS, Mandinov L, Yu A, Ellis SG, Grube E, et al. Long-term impact of routinely detected early and late incomplete stent apposition: an integrated intravascular ultrasound analysis of the TAXUS IV, V, and VI and TAXUS ATLAS workhorse, long lesion, and direct stent studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:486–94.
137. Guo N, Maehara A, Mintz GS, He Y, Xu K, Wu X, et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI) trial (HORIZONS-AMI). *Circulation*. 2010;122:1077–84.
138. Romagnoli E, Gatto L, La Manna A, Burzotta F, Taglieri N, Saia F, et al. Role of residual acute stent malapposition in percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*.

2017;90(4):566–75.

139. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, Naruse H, Hattori K, Kan S, et al. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study *Eur Heart J*. 2010;31:1470–6.

140. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638–45.

141. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van Domburg RT, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2102–8.

142. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:278–87.

143. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, et al. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration- approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (interagency registry for mechanically assisted circulatory support) *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1890–8.

144. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2010;38:1810–7.

145. Atkinson TM, Ohman EM, O’Neill WW, Rab T, Cigarroa JE. A practical approach to mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: an interventional perspective. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:871–83.

146. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. The effect of intraaortic balloon pumping under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of cardiogenic patients: an analysis using a nationwide inpatient database. *Crit Care Med*. 2016;44:1974–9.

147. Cubeddu RJ, Lago R, Horvath SA, Vignola PA, O’Neill W, Palacios IF. Use of the Impella 2.5 system alone, after and in combination with an intra-aortic balloon pump in patients with cardiogenic shock: case description and review of the literature. *EuroIntervention*. 2012;7:1453–60.

148. Wiktor DM, Sawlani N, Kanthi Y, Sipahi I, Fang JC, Blitz A. Successful combined use of Impella Recover 2.5 device and intra-aortic balloon pump support in cardiogenic shock from acute myocardial infarction. *ASAIO J*. 2010;56:519–21.

149. Burzotta F, Trani C, Doshi SN, Townend J, van Geuns RJ, Hunziker P, et al. Impella ventricular

support in clinical practice: collaborative viewpoint from a European expert user group. *Int J Cardiol.* 2015;201:684–91.

150. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;389:1025–34.

151. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J.* 2018;39(3):213–60.

152. Yoshikawa Y, Shiomi H, Watanabe H, Natsuaki M, Kondo H, Tamura T, et al. Validating utility of DAPT score in a large pooled cohort from three Japanese PCI studies. *Circulation.* 2018;137(6):551–62.

153. Didier R, Morice MC, Barragan P, Noryani AAL, Noor HA, Majwal T, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: final results of the ITALIC trial (is there a life for DES after discontinuation of clopidogrel) *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1202–10.

154. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, et al. Efficacy and safety of

dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1851–64.

155. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J.* 2017;38:1034–43.

156. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, Steg PG, Bhatt DL, Cohen MC, et al. Efficacy and safety of ticagrelor over time in patients with prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1368–75.

157. Natsuaki M, Morimoto T, Yamamoto E, Shiomi H, Furukawa Y, Abe M, et al. One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther.* 2016;31:196–209.

158. Nakamura M, Iijima R, Ako J, Shinke T, Okada H, Ito Y, et al. Dual antiplatelet therapy for 6 versus 18 months after biodegradable polymer drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1189–98.

159. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J*

Med. 2017;376:1234–44.

160. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, Bhatt DL, Bavry AA. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:315–24.

161. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2419–32.

162. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R,

Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017;376:1824–34.

163. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med.* 2017;376:1813–23.

164. Yazaki K, Otsuka M, Kataoka S, Kahata M, Kumagai A, Inoue K, et al. Applicability of 3-dimensional quantitative coronary angiography-derived computed fractional flow reserve for intermediate coronary stenosis. *Circ J.* 2017;81:988–92.

所属

尾崎 行男¹、片桐 勇貴²、小沼 芳信^{1,3}、天野 哲也⁴、村松 崇¹、上妻 謙⁵、大辻 悟⁶、上野 高史⁷、塩出 宣雄⁸、川井 和哉⁹、田中 信大¹⁰、上田 欽造¹¹、赤坂 隆史¹²、華岡 慶一(旧姓 五十嵐)¹³、上村 史朗¹⁴、小田 弘隆¹⁵、片平 美明¹⁶、門田 一繁¹⁷、許 永勝¹⁸、佐藤 勝彦¹⁹、佐藤 匡也²⁰、志手 淳也²¹、中尾 浩一²²、西野 雅巳²³、挽地 裕²⁴、本江 純子²⁵、松原 徹夫²⁶、水野 清雄²⁷、村松 俊哉²⁸、猪原 拓²⁹、香坂 俊²⁹、道下 一朗³⁰、横井 宏佳³¹、Patrick W. Serruys³²、伊莉 裕二³³、中村 正人³⁴、
日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT) の直接的経皮的冠動脈インターベンション (PCI) に関する特別委員会

- 1 藤田保健衛生大学循環器内科 (日本、愛知県豊明市)
- 2 Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands (アムステルダム大学アカデミックメディカルセンター、オランダ、アムステルダム)
- 3 Thoraxcenter, Erasmus MC, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands (エラスムス大学医療センター トラックスセンター、オランダ、ロッテルダム)
- 4 愛知医科大学循環器内科 (日本、愛知県長久手市)
- 5 帝京大学医学部附属病院循環器内科 (日本、東京都)
- 6 東宝塚さとう病院 (日本、宝塚市)
- 7 久留米大学医学部心臓・血管内科 (日本、久留米市)
- 8 広島市立広島市民病院循環器内科 (日本、広島県広島市)
- 9 近森病院循環器内科 (日本、高知県高知市)
- 10 東京医科大学八王子医療センター循環器内科 (日本、東京都)
- 11 洛和会丸太町病院洛和会京都血管内治療センター (日本、京都府)
- 12 和歌山県立医科大学循環器内科 (日本、和歌山県和歌山市)
- 13 華岡青洲記念心臓血管クリニック (日本、北海道札幌市)
- 14 川崎医科大学循環器内科 (日本、岡山県倉敷市)
- 15 新潟市民病院循環器内科 (日本、新潟県新潟市)
- 16 刈田総合病院循環器科 (日本、宮城県白石市)
- 17 倉敷中央病院 (日本、岡山県倉敷市)
- 18 草津ハートセンター (日本、滋賀県草津市)
- 19 札幌心臓血管クリニック (日本、北海道札幌市)
- 20 坂総合病院 (日本、宮城県塩竈市)
- 21 大阪府済生会中津病院循環器内科 (日本、大阪府大阪市)
- 22 済生会熊本病院心臓血管センター、循環器内科 (日本、熊本県熊本市)
- 23 大阪労災病院循環器内科 (日本、大阪府堺市)
- 24 佐賀大学循環器内科 (日本、佐賀県佐賀市)
- 25 菊名記念病院 (日本、神奈川県横浜市)
- 26 豊橋ハートセンター (日本、愛知県豊橋市)
- 27 村上内科医院 (日本、福井県福井市)
- 28 総合東京病院 (日本、東京都)
- 29 慶応義塾大学医学部 (日本、東京都)
- 30 国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院 (日本、神奈川県横浜市)
- 31 福岡山王病院循環器センター (日本、福岡県福岡市)
- 32 Imperial College, London, UK (インペリアルカレッジ、イギリス、ロンドン)
- 33 東海大学医学部循環器内科 (日本、神奈川県)
- 34 東邦大学医療センター大橋病院 (日本、東京都)