

経皮的冠動脈形成術直前のニコランジル経静脈的投与による冠動脈 slow flow の抑制効果

河合 勇介^{a*}, 久松 研一^a, 松原 広己^a, 藤本 良久^a, 宮地 克維^a, 宗政 充^a,
草野 研吾^b, 大江 透^b

^a国立病院機構岡山医療センター 循環器科, ^b岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学

キーワード：冠動脈 slow flow 現象, ニコランジル経静脈的投与, 急性冠症候群

Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon

Yusuke Kawai^{a*}, Kenichi Hisamatsu^a, Hiromi Matsubara^a, Yoshihisa Fujimoto^a, Katsumasa Miyaji^a,
Mitsuru Munemasa^a, Kengo F Kusano^b, Tohru Ohe^b

^aDepartment of Cardiology, National Hospital Organization Okayama Medical Center, ^bDepartment of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

緒 言

冠動脈 slow flow 現象 (SCF) とは, 冠動脈造影上明らかな狭窄・閉塞病変がないにもかかわらず, 冠動脈血流が低下するという特徴をもつ冠微小循環障害である。経皮的冠動脈形成術 (PCI) 後にしばしば発生する SCF により急性心筋梗塞などの様々な合併症が起こりうるが, それを予防するための方法として確立されたものはない。急性冠症候群 (ACS) に対する PCI 施行時に特に起こりやすく, カリウムチャンネル開口薬のひとつであるニコランジルを点滴静注あるいは冠動脈内投与することによって SCF 発生が減少したとする報告はあるが¹⁻³⁾, 経静脈的ボーラス投与が有効であ

ったとする報告や安定狭心症 (non-ACS) に対する PCI での効果を検討した報告はこれまでない。PCI 前のニコランジル経静脈的ボーラス投与が ACS あるいは non-ACS に対する PCI 施行後の SCF を抑制しうるか否かを検討し, その予後についても検討を行う。

方 法

1. Preliminary study

有効なニコランジル投与量を決定する目的で, 12人の安定狭心症患者に対して, 1 mg, 3 mg, 6 mg のニコランジルを経静脈的にボーラス投与し, ドプラガイドワイヤーを用いてそれぞれの場合の平均最大血流速度 (APV) を計測した。

2. 患者

ランダム化による前向き試験。検討は ACS と non-ACS で分けて行った。ACS は急性心筋梗塞 (AMI) および不安定狭心症 (UAP), non-ACS は安定狭心症 (SAP) とした。除外基準としては, ①収縮期血圧が

平成22年4月受理

*〒722-8503 広島県尾道市新高山三丁目1170-177

尾道市立市民病院

電話：0848-47-1155 FAX：0848-47-1004

E-mail：jamkuhta@yahoo.co.jp

プロフィール



河合 勇介

昭和50年3月2日生

平成12年3月 鳥取大学医学部卒業

平成21年6月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修了

平成12年5月 岡山大学医学部附属病院循環器内科 医員 (研修医)

平成12年6月 倉敷中央病院内科研修

平成14年6月 岡山大学医学部附属病院循環器内科 医員

平成14年9月 国立病院岡山医療センター循環器科 医師

平成17年4月 心臓病センター榊原病院循環器内科 医師

平成19年4月 福山市民病院循環器科 医師

平成21年4月 尾道市立市民病院循環器科 医師

現在に至る

80mmHg以下, ②浮遊血栓が存在し血栓吸引を施行した場合, ③過去に冠動脈バイパス術の既往がある場合, ④この研究期間内にPCIの既往がある場合とした。

3. Main study

最終的に408人 (AMI: 64, UAP: 44, SAP: 300) が登録され, ニコランジル群が206人 (ACS: 47人, non-ACS: 159人), コントロール群が202人 (ACS: 61人, non-ACS: 141人) であった。ニコランジル群に対して, ステント留置1分前に経静脈的に6mgのニコランジルを20秒以上かけてゆっくり投与した。Primary end pointは, ステント留置直後のSCFの発生頻度とした。シネプロジェクターを用いてcorrected TIMI frame count (cTFC)を計測し, cTFCが20以上のものをSCFと定義した。Secondary end pointは, ACS,

non-ACSそれぞれにおけるSCFの発生頻度, cTFC, AMIにおけるmaximum CKおよびCK-MB, 再血行再建 (target vessel revascularization: TVR) 施行率, PCI後12ヵ月間の主要心血管イベント (major adverse cardiac event: MACE)とした。MACEは心血管死亡, 全死亡, 心不全悪化による緊急入院とした。

結 果

1. Preliminary study

6mgのニコランジル投与時には, 血行動態に影響を与えることなく1mg, 3mg投与時と比較して有意にAPVが増加した (図1)。ニコランジル投与中に致死的不整脈の出現はなかった。

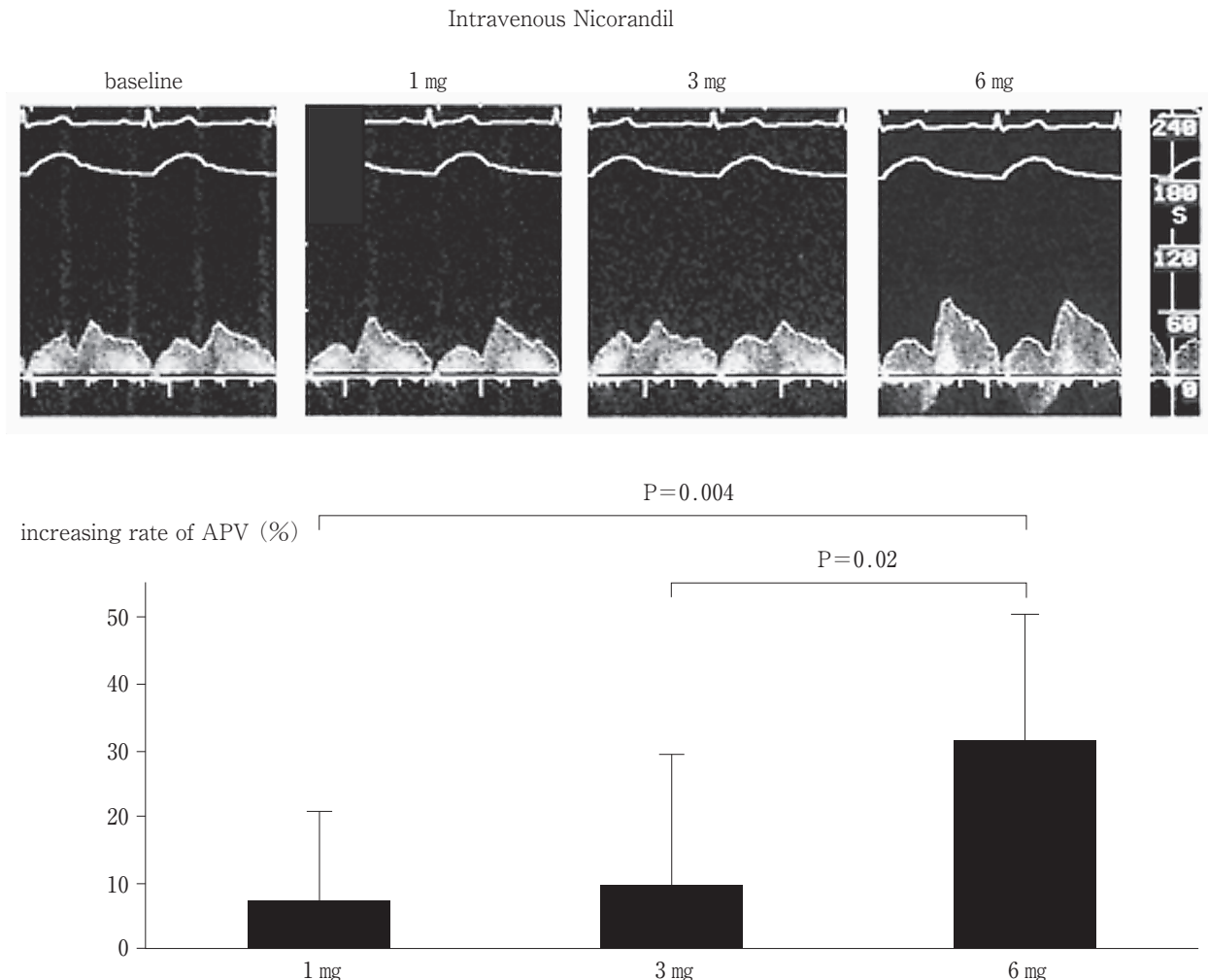


図1 ドブラガイドワイヤーにより記録した冠血流波形 (上) と, 12人の安定狭心症患者における平均最大血流速度 (APV) の増加率 (下)

2. 患者背景

全標的病変数は408病変（ニコランジル群のACSが47，non-ACSが159，コントロール群のACSが61，non-ACSが141）であった。併存症，内服歴，標的病変部位に関しては，両群間には有意差はなかった（表1）。

3. 血行動態

Stent留置直後の収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数は，ニコランジル群，コントロール群の間で有意差を認めなかった。ニコランジル群において，昇圧剤や集中治療を要するような血圧低下は認められなかった。

4. SCF 発生頻度

cTFCが20以上であったのは，ニコランジル群4.4%に対して，コントロール群17.8%と有意差を認めた（表2）。

5. ACS, non-ACSそれぞれにおけるSCF発生頻度

いずれにおいてもニコランジル群において有意に低かった（表2）。

6. cTFC

ニコランジル群において有意に低かった。また，

ACS, non-ACSそれぞれにおいても同様の結果であった（表2，図2）。

7. AMIにおけるmaximum CKおよびCK-MB

AMIはニコランジル群27例，コントロール群37例であった。ニコランジル群のmaximum CKおよびCK-MBはいずれも有意に低かった（表2）。

8. 再血行再建（TVR）施行率

Follow upの冠動脈造影を施行できたのは340例（ニコランジル群177例，コントロール群163例）であった。

表3に結果を示す。ACSにおいて，ニコランジル群で有意に低かった。Total, non-ACSでは有意差を認めなかった。

9. PCI後12ヵ月間の主要心血管イベント（MACE）

12ヵ月間の予後を追跡できたのは364例（ニコランジル群185例，コントロール群179例）であった。

表4に結果を示す。心血管死亡，全死亡，心不全悪化による緊急入院はいずれも両群間で有意差は認めなかった。

表1 患者背景

	ACS		Non-ACS	
	N (n=47)	C (n=61)	N (n=159)	C (n=141)
Age, y	69 ± 11.1	71 ± 11.5	72 ± 8.5	73 ± 9.6
Male	39 (82.9)	43 (70.5)	122 (76.7)	106 (75.2)
DM	24 (51.1)	18 (29.5)	69 (43.4)	53 (37.6)
HL	19 (40.4)	23 (37.7)	65 (40.9)	62 (44.0)
HT	32 (68.1)	46 (75.4)	112 (70.4)	108 (76.6)
Smoking	16 (34.0)	25 (41.0)	53 (33.3)	54 (38.3)
Oral medication				
ACEI	6 (12.8)	16 (26.2)	42 (26.4)	50 (35.5)
ARB	11 (23.4)	13 (21.3)	34 (21.4)	22 (15.6)
Beta-blocker	7 (14.9)	14 (23.0)	44 (27.7)	48 (34.0)
Calcium blocker	20 (42.6)	15 (24.6)	68 (42.8)	54 (38.3)
Statin	11 (23.4)	9 (14.8)	47 (29.1)	48 (34.0)
Aspirin	25 (53.2)	27 (44.3)	136 (85.5)	116 (82.3)
Glibenclamide	9 (19.1)	9 (14.8)	19 (11.9)	22 (15.6)
Culprit lesion				
RCA	18 (38.3)	27 (44.3)	60 (37.8)	45 (31.9)
LAD	20 (42.6)	23 (37.7)	61 (38.4)	59 (41.8)
LCX	9 (19.1)	11 (18.0)	35 (22.0)	35 (24.8)
LMT	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (1.4)

Values are given as means ± SD or n (%). N, nicorandil group; C, control group; DM, diabetes mellitus; HL, hyperlipidemia; HT, hypertension; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin 2 receptor blockers; LAD, left anterior descending coronary artery; RCA, right coronary artery; LCX, left circumflex artery; LMT, left main trunk artery.

表2 SCF 発生頻度, cTFC, AMI における maximum CK および CK-MB の比較

	total				ACS				Non-ACS			
	N (n=206)	C (n=202)	Relative Risk	P	N (n=47)	C (n=61)	Relative Risk	P	N (n=159)	C (n=141)	Relative Risk	P
SCF (%)	9 (4.4)	36 (17.8)	0.23 (0.11-0.49)	<.0001	2 (4.3)	16 (26.2)	0.16 (0.04-0.67)	0.003	7 (4.4)	20 (14.2)	0.30 (0.12-0.72)	0.004

	total				ACS				Non-ACS			
	N (n=206)	C (n=202)	Difference	P	N (n=47)	C (n=61)	Difference	P	N (n=159)	C (n=141)	Difference	P
cTFC	10.5 ± 5.6	12.8 ± 7.4	2.3 (1.3-3.7)	<.0001	11.7 ± 5.8	14.9 ± 9.8	3.2 (0.44-6.2)	0.02	10.2 ± 5.5	12.1 ± 6.3	1.9 (0.83-3.4)	0.002

AMI			
	N (n=27)	C (n=37)	P
max CK	1,767 ± 1,272	2,974 ± 2,484	1,207 (192-2,223) 0.02
max CK-MB	166 ± 122	260 ± 180	94 (14-174) 0.02

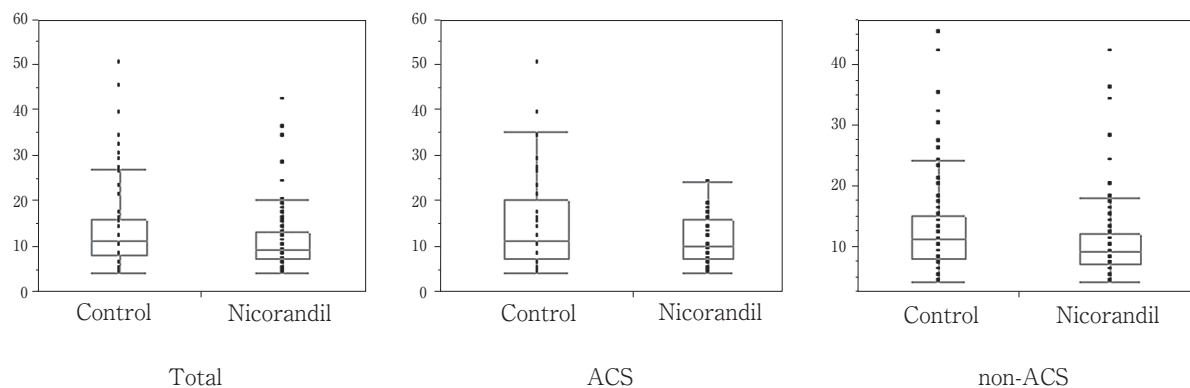


図2 2群間におけるcTFCの比較

表3 再血行再建 (TVR) 施行率

	Total				ACS				Non-ACS			
	N (n=177)	C (n=163)	Relative Risk	P	N (n=39)	C (n=46)	Relative Risk	P	N (n=138)	C (n=117)	Relative Risk	P
Total	21 (11.9)	28 (17.2)	0.65 (0.36-1.20)	0.17	4 (10.3)	14 (30.4)	0.27 (0.08-0.88)	0.04	17 (12.3)	14 (12.0)	1.03 (0.50-2.20)	1.00
Re-PCI	17 (9.6)	23 (14.1)	0.65 (0.34-1.26)	0.24	3 (7.7)	11 (23.9)	0.28 (0.08-1.10)	0.08	14 (10.1)	12 (10.3)	1.00 (0.44-2.23)	1.00
CABG	4 (2.3)	5 (3.1)	0.75 (0.19-2.77)	0.74	1 (2.6)	3 (6.5)	0.38 (0.04-3.78)	0.62	3 (2.2)	2 (1.7)	1.28 (0.21-7.78)	1.00

表4 PCI後12ヵ月間の主要心血管イベント (MACE)

	Total				ACS				Non-ACS			
	N (n=185)	C (n=179)	Relative Risk	P	N (n=40)	C (n=48)	Relative Risk	P	N (n=145)	C (n=131)	Relative Risk	P
All deaths	12 (6.5)	12 (6.7)	0.97 (0.45-2.10)	0.93	3 (7.5)	5 (10.4)	0.72 (0.18-2.83)	0.72	9 (6.2)	7 (5.3)	1.16 (0.45-3.03)	0.76
Cardiovascular death	6 (3.2)	7 (3.9)	0.83 (0.28-2.42)	0.73	1 (2.5)	3 (6.3)	0.40 (0.04-3.70)	0.62	5 (3.4)	4 (3.1)	1.13 (0.31-4.12)	1.00
Admission for CHF	4 (2.2)	7 (3.9)	0.55 (0.16-1.86)	0.37	2 (5.0)	4 (8.3)	0.60 (0.12-3.11)	0.68	2 (1.4)	3 (2.3)	0.60 (0.10-3.55)	0.67

考 察

PCI直前に6mgのニコランジルを経静脈的に投与することにより、血行動態に影響を与えることなくSCF発生が抑制された。ACSに対するPCI時のSCF発生率は11.5～37%と報告されており主要な合併症とされている³⁻⁶⁾。Non-ACSにおいてもPCI時にSCFが発生することはあるが、その頻度や予後に与える影響については明らかになっていない。今回我々は冠動脈血流の評価のためにcTFCを用い、normal flowとSCFの境界として過去の文献に基づきcTFC<20 framesのcut-offを設けたところ⁷⁾、コントロール群のnon-ACSにおいて、PCI後のSCFが14.2%で認められた。今回の検討ではnon-ACSにおいて1年間での明らかな予後改善効果は認められていないが、今後さらに長期のfollow-upが必要である。

ニコランジルの冠動脈内投与あるいは経静脈的持続点滴と内服を組み合わせた方法などにより、ACSにおけるPCI後のSCFが抑制されるとの報告はこれまでいくつかなされているが^{1-3,8)}、我々の検討との大きな違いはニコランジルの投与方法である。ACSに対する緊急PCI時にはよりシンプルで安全な方法が望まれる。冠動脈内投与に関しては致死的不整脈が発生する可能性があり、あまり推奨されていない。また冠動脈完全閉塞例においては、冠動脈内投与よりも経静脈的投与の方が、側副血行を介して虚血部位に薬が到達し易いとの報告もある⁹⁾。経静脈的持続点滴と内服を組み合わせた方法は安全性としては高いと思われるが、方法がやや複雑なために一般化されなかった可能性がある。

ニコランジルの量に関しては、12mgでも数例試みたが、投与後に予想以上の血圧低下を認めたため中止とした。日本における大規模臨床試験であるJ-WIND trialにおいて、ニコランジルの経静脈的投与によって心筋梗塞サイズや再灌流障害は抑制できなかったとの結果であったが¹⁰⁾、そのtrialでのニコランジルのボラスでの投与量は我々の検討の半分程度であり、効果が十分に発揮できなかった可能性がある。

SCF発生の一因としてstent留置による末梢血管への血栓やプラーク内容物の飛散があり、その予防法としてdistal protection deviceが最近開発、改良を繰り返されている。しかし冠動脈への大規模臨床試験においては未だpositive dataはない。冠動脈微小循環障害

は血栓やプラーク内容物の末梢塞栓のみによるものではなく、心筋ダメージにより活性化された様々なサイトカインや炎症細胞が大きく関与していると言われて¹¹⁾。Distal protection deviceのみではこれらの因子を抑制することは不可能である。ニコランジルは虚血心筋への炎症細胞浸潤を抑制するという報告もいくつか存在し¹²⁾、distal protection deviceとニコランジルを組み合わせた方法がより有効である可能性がある。

結 論

ACS, non-ACSいずれにおいても、PCI直前に6mgのニコランジルを経静脈的投与することにより、SCF発生を抑制することができた。ACSにおいては、ニコランジル投与群において再血行再建施行率が有意に減少した。

文 献

- 1) Sakata Y, Kodama K, Komamura K, Lim YJ, Hirayama A, Kitakaze M, Masuyama T, Hori M : Salutory effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* (1997) 133, 616-621.
- 2) Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, Mori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T : Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* (1999) 33, 654-660.
- 3) Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, Matsubara T : Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* (2005) 112, 1284-1288.
- 4) Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, Carrozzo JP Jr, Kuntz RE, Baim DS : Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* (1994) 89, 2514-2518.
- 5) Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Mori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T : Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* (1996) 93, 223-228.
- 6) Abbo KM, Dooris M, Glazier S, O'Neill WW, Byrd D, Grines CL, Safian RD : Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* (1995) 75, 778-782.

- 7) Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, et al. : Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis : results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* (1999) 99, 2720-2732.
- 8) Lim SY, Bae EH, Jeong MH, Kang DG, Lee YS, Kim KH, Lee SH, Yoon KH, Hong SN, Park HW, Hong YJ, Kim JH, et al. : Effect of combined intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention. *Circ J* (2004) 68, 928-932.
- 9) Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Matsubara T, Murohara T : Effects of intravenous nicorandil before reperfusion for acute myocardial infarction in patients with stress hyperglycemia. *Diabetes Care* (2006) 29, 202-206.
- 10) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, Myoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, et al. : Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND) : two randomised trials. *Lancet* (2007) 370, 1483-1493.
- 11) Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CH, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yoshiyama M, et al. : Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* (2002) 106, 2894-2900.
- 12) Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ : Bimakalim, an ATP-sensitive potassium channel opener, mimics the effects of ischemic preconditioning to reduce infarct size, adenosine release, and neutrophil function in dogs. *Circulation* (1995) 92, 1236-1245.