

Intracoronary Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Primary PCI for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Large Thrombus Burden: A Randomized Trial

Mehta SR, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2025:S0735-1097(25)09815-8

多量血栓を伴う STEMI に対する低用量アルテプラーゼの投与は有効か？

【背景】 STEMI に対して primary PCI を施行した患者の約半数では、血栓の遠位塞栓により微小血管閉塞（microvascular obstruction: MVO）が生じ、心筋組織灌流の低下をきたす。低容量アルテプラーゼ（recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA）の冠動脈内投与が、出血のリスクを上昇させずに MVO を改善する治療戦略となる可能性がある。

【目的】 primary PCI を施行する大量血栓を伴う STEMI 患者において、低用量アルテプラーゼの冠動脈内投与が MVO または主要心血管イベント（MACE）を減少させるかを検証することを目的とした。

【方法】 本研究は広範囲の STEMI かつ大量血栓を有する患者を対象に多施設・二重盲検・無作為化比較試験として実施された。再灌流確立後に、デリバリーカテーテルを用いた責任冠動脈内へのアルテプラーゼ 10 mg 投与群、20mg 投与群、プラセボ（生理食塩水）群に割り付けられた。主要評価項目は、30 日以内の MACE（心血管死、再梗塞、心原性ショック、新規心不全発症）、Myocardial blush grade（MBG）0/1、遠位塞栓、PCI 後 30 分時点での ST 上昇改善が 50%未満の複合エンドポイントとした。

【結果】 210 例が無作為化され、207 例が試験薬を投与された（アルテプラーゼ 10 mg 投与群 68 例、20 mg 投与群 69 例、プラセボ群 70 例）。平均年齢は 62.6 歳で女性が 25%を占めた。主要複合エンドポイントは、アルテプラーゼ投与群全体で 73 例（53.3%）、プラセボ群で 37 例（52.9%）に発生し、両群間で有意差を認めなかった（RR 1.00 [95% CI 0.76–1.31] , $p > 0.99$ ）。結果は各構成要素および各アルテプラーゼ投与群とプラセボ群間でも一貫していた。重大または臨床的に有意な出血はアルテプラーゼ 20 mg 投与群の 1 例のみで発生した。試験薬投与中において、プラセボ群と比較し、アルテプラーゼ投与群で心室細動が多く発生した傾向にあった（10.2% vs 1.4%、 $p = 0.06$ ）。

【結論】 大量血栓を伴う STEMI 患者において、primary PCI 時の低用量アルテプラーゼ冠動脈内投与は、MACE および MVO を含む複合エンドポイントを減少させなかった。本結果は STEMI 患者に対す

る primary PCI 時に低用量アルテプラザーのルーチンな冠動脈内投与を支持しない。

【コメント】 primary PCI は STEMI の予後を改善する確立された治療である。しかし手技中に発生する no reflow や slow flow 現象といった冠血流低下は予後を増悪させる因子である。その原因の一つである MVO を予防・改善するためにこれまで様々な治療戦略が検討されてきた。血栓吸引については、TASTE trial (N Engl J Med. 2013;369:1587-97.) や TOTAL trial (N Engl J Med. 2015;372:1389-98.) といった、大規模・多施設・無作為化比較試験にて MACE において有効性は示されなかった。特に TOTAL trial に至っては脳卒中リスクが増加する傾向であり、ルーチンでの血栓吸引は推奨されていない。また、待機的なステント留置についても DANAMI-3-DEFER trial (Lancet. 2016;387:2199-206.) で MACE において有効性は示されなかった。このような背景のもと、本研究では低用量アルテプラザーの冠動脈内投与の有効性が検証された。先行研究である T-TIME trial は本研究と同様に、STEMI 患者を対象とし、primary PCI 中にデリバリーカテーテルを用いた責任冠動脈内へのアルテプラザー 10 mg 投与群、20mg 投与群、プラセボ (生理食塩水)群に割り付けられた。主要評価項目は心臓造影 MRI 検査で評価した MVO 量であったが、いずれのアルテプラザー投与群もプラセボ群と比較して有意差は認められず、MVO を改善しなかった。この結果を踏まえた本研究の新規性としては、主要評価項目をハードな臨床アウトカムや冠動脈造影所見、心電図所見とした点であったが、それでもなお、アルテプラザーの有効性は示されなかった。これら、2つの臨床研究の結果から、臨床アウトカム含め、様々なモダリティ評価による MVO 改善は期待されず、ルーチンでのアルテプラザー冠動脈内投与は推奨されないと考える。現在、アルテプラザーを遺伝子改変したテクネプラザーの有用性を検証する RESTORE-MI trial が進行中である。STEMI に対する primary PCI 後に IMR で評価した MVO 高リスク症例を対象としており、適切に選択された患者集団に対する有効性が期待される。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

大長 由幸