

急性心筋梗塞症に対する再灌流療法 —冠動脈内血栓溶解療法を中心として—

国立循環器病センター・内科心臓部門

大 黒 哲

はじめに

急性心筋梗塞症 (AMI) の初期治療としての再灌流療法の有用性は現在広く認められている。再灌流療法の臨床応用は、1979年 Rentrop らによる冠動脈内血栓溶解療法 (ICT) に始まり、1982年には Meyer らによって ICT 後の残存冠狭窄や ICT 不成功例に経皮的冠動脈形成術 (PTCA) を追加する方法が報告された。さらに、近年 ICT なしで直接 PTCA を行う方法 (direct PTCA) も提唱されている。特に本邦においては、AMI に対して積極的に PTCA が施行されているが、ICT との有効性の差異を無作為に比較検討した報告は少なく、臨床の場での治療手技の選択は、それぞれの術者に委ねられているのが現状である。本研究の目的は、当院で施行した再灌流療法の治療成績を検討し、各治療手技の有用性と問題点を明らかにすることにある。

対象と方法

1990年4月～1993年12月の期間中に当院に入院した AMI で、発症後24時間以内に冠動脈造影を施行した連続286例のうち、再灌流療法が適用された226例を対象とした。平均年齢65歳、男189例、女37例で、梗塞部位は前壁92例、下壁109例、側壁14例、後壁8例、部位不明3例であった。この226例中、発症6時間以内に再灌流療法が施行されたのは165例で、治療前の冠灌流状態が TIMI 分類 0～2度であったのは193例であった。対象には、封筒割付法による無作為比較試験により選択された単独 PTCA (direct PTCA) 適用例26例と単独 ICT 適用例38例を含めた。対象全例における再灌流療法の内訳は、ICT:195例、direct PTCA:31

例であった。ICT で使用した薬剤は、ウロキナーゼ (UK) 59例、組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) 98例、pro-UK 28例、経静脈性 t-PA 10例であった。ICT を施行した195例中63例で rescue TPCA を行った。後療法として、ヘパリン 15,000単位/日を3日間点滴静注し、再灌流療法翌日よりアスピリン81mg/日を投与した。原則として発症1ヵ月後に冠動脈造影を再検した。

成績の評価に関しては以下の如く定義した。

- 1) 再開通成功: 梗塞部灌流血管の開存状態が、ICT 施行群では TIMI 分類3度、rescue PTCA および direct PTCA 施行群では70%狭窄以下にまで改善した場合。
- 2) 急性冠閉塞: 治療後24時間以内に発生した梗塞部灌流血管の再閉塞。
- 3) 出血性合併症: 2単位以上の輸血を要した出血および脳出血。
- 4) 再狭窄: 慢性期造影上、当該血管の狭窄度が ICT 群では99%以上に、PTCA 群では90%以上にまで進行した場合。
- 5) 心事故: 心臓死、非致死的心筋梗塞症、梗塞後狭心症の出現、冠動脈バイパス術あるいは PTCA の施行。

統計学的処理に際しては、2群間の平均値の検定には *t* 検定を、事象の発生頻度の比較には χ^2 検定を用いた。

結 果

1. 初期成功

ICT 施行例中、治療前の TIMI 分類が2度以下であった症例における再灌流成功率は、UK 群 16/45 (36%)、t-PA 群 43/96 (45%)、pro-UK 群 11/25 (44%) であり、3群間に有意差は認められ

なかった。以下の解析では、t-PA 群と pro-UK 群を血栓親和性薬剤として一括して扱った。ICT 単独療法は UK では45例、血栓親和性薬物では87例で、再灌流療法後に TIMI 3度の開存を維持できた率は各々51%、60%であり有意差はなかった。ICT 不成功群96例中 rescue PTCA を施行したのは63例で、その成功率は90%であった。一方、direct PTCA 31例の成功率は83%で、PTCA 施行例の成功率は ICT に比し有意に高率であった。

2. 予後 (図 1, 2, 3)

急性冠閉塞は UK では発生せず、血栓親和性薬剤では 9%に生じた。PTCA 群では rescue 群で 8%, direct 群では12%に急性冠閉塞が生じたが、両者間に有意差はなかった。入院期間中の再狭窄率、非致命的再梗塞、心臓死の発生率は 4 群間で差がなかった。梗塞後狭心症の発生率は UK 群で最も高率であり、入院中の PTCA 施行率も高率であった。

3. 出血性合併症

脳出血は ICT 群、PTCA 群ともにみられなかった。輸血を要した出血は UK 群で11%、血栓親

和性薬剤群で 6%, rescue PTCA 群で 6%, direct PTCA 群で10%であり、各群間に差はなかった。

4. 無作為比較試験の結果

封筒法による無作為比較試験で ICT 単独施行群 38例と direct PTCA 施行群25例を比較検討した結果を表 1 に示す。再灌流成功率は ICT 単独施行群では58%で、direct PTCA 施行群では80%であったが、両群間に有意差はなかった。院内予後についても差は認められなかった。

考 察

当初の ICT は欧米では血栓親和性のストレプトキナーゼ (SK)、本邦では UK の冠動脈内選択的投与方法であった。しかし、血栓親和性の高い t-PA が導入され、その静脈内投与が普及するにつれ、血栓溶解剤の主流は SK, UK から t-PA へと移り変わっていった。ところが、t-PA の使用経験が増えるにつれ、その有用性ととも再閉塞などの問題点も明らかになってきた¹⁾。本研究では、UK と t-PA の再開通率は同等であり、急性閉塞は UK では生じなかったのに対して t-PA では10%に生

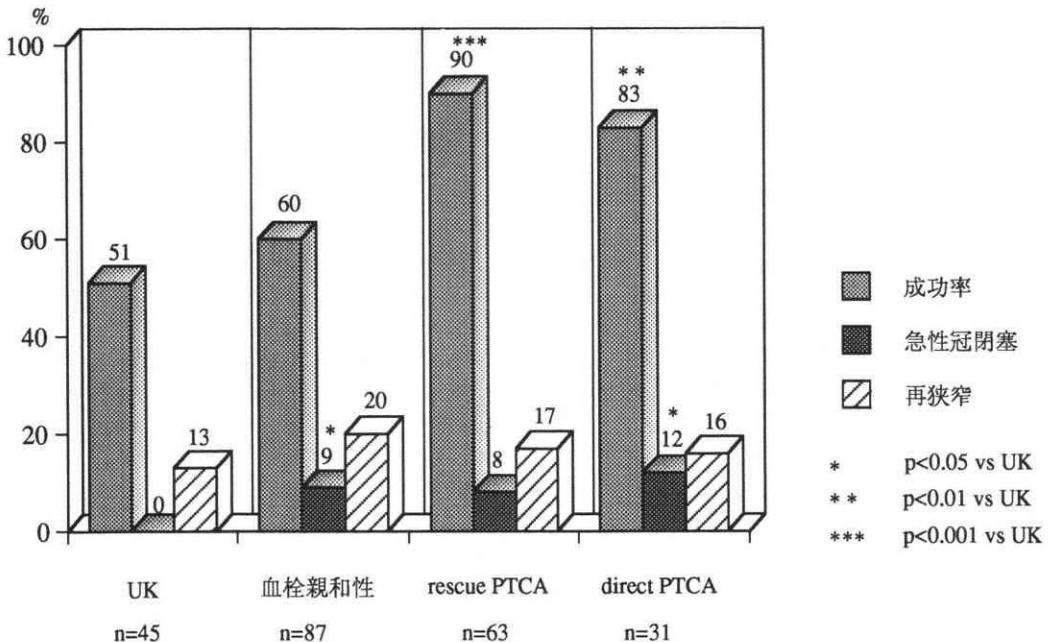


図 1 各種再灌流療法の成績

ここでの血栓溶解療法は、単独例の成績であり、成功率は TIMI 3度の開存が維持できた率である。

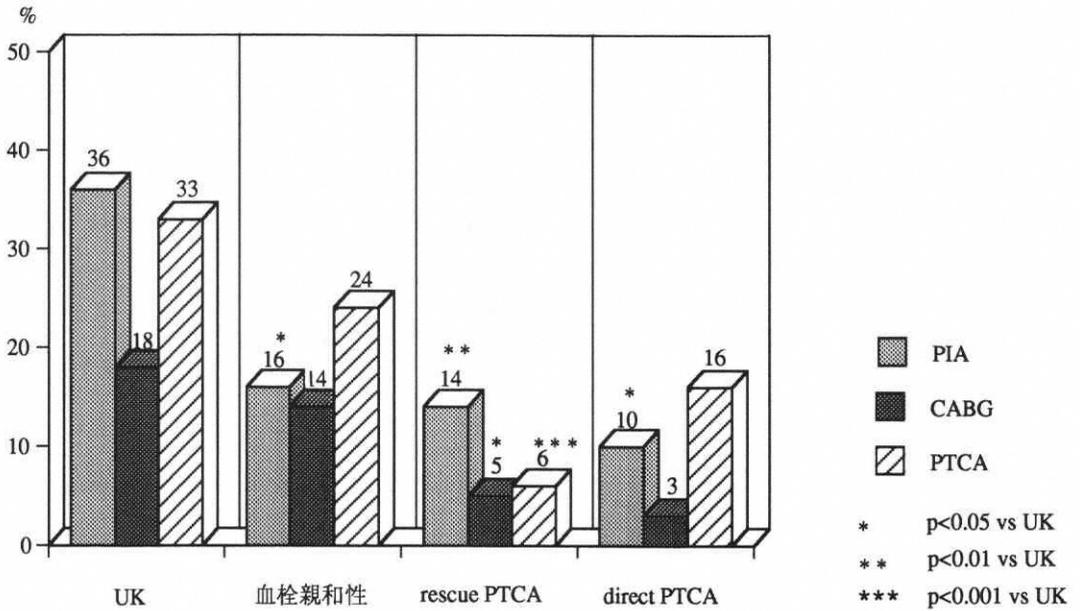


図2 院内予後(1) [PIA：梗塞後狭心症, CABG：冠動脈バイパス術]

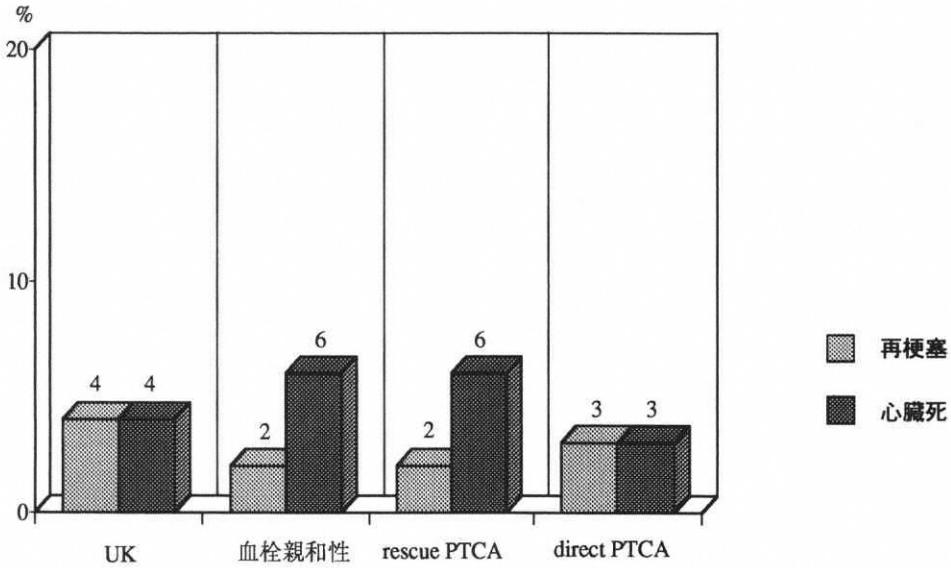


図3 院内予後(2)

表1 当院における ICT と direct PTCA の無作為比較試験の結果

	成功率	急性冠閉塞	再狭窄	PIA	MI	心臓死	PTCA	CABG	出血
ICT (n=38)	58%	3%	14%	13%	0	8%	16%	8%	5%
PTCA (n=25)	80%	12%	19%	12%	4%	4%	20%	4%	12%

じた。本研究では、ICT 成功を TIMI 分類 3 度が得られた場合と定義した。従来²⁾の報告では TIMI 分類 2 度以上を成功と定義することが多かった²⁾が、その後の研究で死亡率や心筋壊死巣縮小効果が TIMI 分類 2 度では 0～1 度と同等であることが判明し、TIMI 分類 3 度を再開通成功とする見解が定着しつつある^{3,4)}。本研究では、その見解に準じて TIMI 分類 2 度以下の場合には rescue PTCA を追加することとした。急性冠閉塞を生じた場合の予後は、そうでないものに比べ不良とされ⁵⁾、その予防は重要であり、新しい血栓溶解薬やヘパリンに代わる選択的抗トロンピン薬などの効果に期待がもたれるところである。

本研究には発症後 6 時間以降の late reperfusion 例が全体の 27% を占めていた。この有用性については、remodeling や心室頻拍の予防効果を有するという少数例の報告があるが、いまだ多数例での結論が出ていないのが現状であり⁶⁾、当院においても無作為比較試験を継続中である。

AMI に対する PTCA は、ICT 後の残存狭窄に対して緊急で施行した場合(immediate PTCA)には、待期的に施行したものに比し出血性合併症の頻度が高く、予後や心機能の改善にはつかげられないと考えられている⁷⁾。本研究においても TIMI 分類 3 度の場合には緊急 PTCA を施行せず、心筋虚血が明らかになった時点で待機的 PTCA を行った。rescue PTCA と direct PTCA は本邦において多用されているが、これらの有効性に関して ICT と比較した大規模な無作為比較試験は行われていない。最近、少数例ではあるが、ICT と direct PTCA の無作為比較試験が行われ、重症例に対しては direct PTCA の成績が良好であると報告されている⁸⁾。本研究においても、63 例に対して ICT と direct PTCA との無作為比較試験を行った。成功率は direct PTCA のほうが良好な傾向にあったが、院内予後には差がなかった。この問題の結論に関しては今後の大規模な研究を待つ必要があると考えられる。本研究においては rescue PTCA, direct PTCA とともにその成功率は高く、梗塞後狭心症などの心事故の発生が少なく、より確実な再灌流療法といえる。従って、手技に熟練

した術者、常時使用可能なカテーテル室等の条件が揃えば、施設の状況に応じて direct PTCA を選択してもよいと思われる。ただし、PTCA が不成功に終わった場合の予後は不良であるため、その適応にあたっては慎重な姿勢が望まれる。

当院では、今回の検討結果から AMI に対する再灌流療法として、ICT を第 1 選択とし、TIMI 分類 2 度以下の場合に PTCA を追加し (rescue PTCA)、ICT 禁忌の場合には direct PTCA を行うとの治療方針をとることとした。

文 献

- 1) Califf RM, Topol EJ, Stack RS et al. : Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. *Circulation* (1991) **83**, 1543.
- 2) Chesebro JH, Knatterud G, Roberts et al. : Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, Phase 1: A comparison between intravenous plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* (1987) **76**, 142.
- 3) Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL et al. : Does Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? : Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol* (1992) **19**, 1.
- 4) Vogt A, Von Essen R, Tebbe U et al. : Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: Retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* (1993) **21**, 1391.
- 5) Ohman EM, Califf RM, Topol EJ et al. : Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* (1990) **82**, 781.
- 6) Topol EJ, Califf RM, Vandormael M et al. : A randomized trial of late reperfusion therapy

- for acute myocardial infarction. *Circulation* (1992) **85**, 2090.
- 7) The TIMI study group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* (1989) **320**, 618.
- 8) Grines CL, Browne KF, Marco J et al.: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* (1993) **328**, 673.