

## 再灌流療法の予後および心事故

東京女子医科大学心研内科

加藤辰也

### はじめに

Rentrop ら<sup>1)</sup>が1979年に初めて冠動脈血栓溶解療法を施行し、これを報告して既に15年が経過した。その後今日まで、血栓溶解療法についてはより有効な薬剤や投与法の開発・検討が行われている。また最近では当初心筋梗塞症の急性期には禁忌とされていた経皮的冠動脈拡張術 (PTCA) が多くの施設で積極的に行われるようになった。急性心筋梗塞症に対する再灌流療法は今日その初期治療として確固たる位置を占めるに至っている。

再灌流療法は心筋梗塞症発症早期に途絶した冠血流を再開させる事により心筋壊死巣を最小限に留め、そのことによって心機能を保持し結果的に短期・長期の死亡率を減少させる事を目的としている。

欧米各国では1980年代に血栓溶解療法に関する多施設参加型の大規模試験の成績が多数発表され、その多くは再灌流療法の施行により生命予後が改善すると報告している。またその後今日まで本邦においても同様な成績が報告されている。

今日わが国では心臓カテーテル検査の出来る多くの施設で、それぞれの施設ごとの適応基準をもって再灌流療法が行われている。殊にその手段に関しては血栓溶解療法を第1選択とする施設から、半数以上の症例に対して direct-PTCA (d-PTCA) を行う施設まで極めてさまざまである。結果の良否を別としてそこにかかる人的および経済的な負担は相当なものになっている。以上のような現状で再灌流療法の施行が急性心筋梗塞症患者の生命予後を含めた長期の予後の改善にどの程度寄与するものなのかを自験例から検討した。

### 対象および方法

1982年3月から1993年6月までの1年4ヵ月の間に東京女子医大心研 CCU に収容した急性心筋梗塞症1,377例のうち、原則的に発症後6時間以内の急性期に再灌流療法を施行した341例を対象とした。平均年齢は60.6±9.5歳、男性287例、女性54例。罹患枝数は1枝、2枝、3枝病変が各々189例、92例、60例であり、これらのうち左冠動脈主幹部に狭窄性病変を有する例が6例あった。また再灌流療法の標的となった梗塞責任冠動脈は左前下行枝169例、右冠動脈127例、左回旋枝34例、左冠動脈主幹部3例、静脈グラフトが8例であった。再灌流療法は前述の通り原則として梗塞発症後6時間以内の症例に行った。これらの症例を対象として以下の諸項目について調査を行った。(1)生死および死因、(2)心事故発生の有無および時期・内容、(3)退院後の PTCA、CABG 施行の有無および時期。遠隔地の予後調査は、外来診療録あるいは患者への電話連絡により行った。平均の追跡時間は3.5±2.8年、追跡率は93.6%であった。急性期に行った再灌流療法の種類に関係なく対象症例を再灌流療法の成功群 (S群 [既に開存していた例を含む]) と不成功群 (U群) の2群に分けて、短期・長期の死亡率、心事故発生率などを比較検討した。再灌流療法の成功は血栓溶解療法単独施行群では TIMI 0, 1 であったものが TIMI 2, 3 に改善したものを、PTCA を行った例では狭窄度が50%以下までに開大された場合と定義した。また cumulative survival rate および cardiac event free rate は Kaplan-Meier 法を用いて作成した。

### 結 果

施行した再灌流療法別の数および再疎通成功率

を表1に示した。血栓溶解療法だけを行った例が216例(再疎通成功例:120例,再疎通不成功例:66例,既に開存していた例:30例),血栓溶解療法施行後になんらかの形でPTCAを追加した例が93例(血栓溶解療法不成功に引き続きPTCAを行ったrescue PTCA:48例,血栓溶解療法施行後待機的にPTCAを行ったdeferred PTCA:45

例),また血栓溶解療法を行わずに直接PTCAを行った例(d-PTCA)が32例であった。各再灌流療法の再疎通成功率は,血栓溶解療法:59%,rescue PTCA:83%,deferred PTCA:84%,direct PTCA:88%であった。これらを合わせると急性期再灌流療法による再疎通成功率は81%であった。なお最近4年間に限ると括弧内に示した通りその成績はいずれも向上していた。表2にはS,U両群に含まれる症例の臨床像を比較した。性別,年齢,罹患枝数,標的血管のいずれも2群間で有意差はなかった。表3には全死亡,心臓死,非致死性再梗塞ならびに退院後の心事故発生率についての2群間の比較を示した。全死亡,心臓死,非致死性再梗塞の発生率については,それぞれS群:U群が10.2%:22.4%( $P=0.04$ ),7.4%:16.5%( $P=0.01$ ),3.5%:10.6%( $P=0.01$ )といずれも再疎通成功群の方が有意に低値を示した。しかし心臓死,非致死性心筋梗塞の発症について,これを院内発症,退院後の発症に分けて比較すると,いずれも両群間に有意差はなかった。一方,退院後の心事故発生率についてはS群39.5%,U群48.6%と2群間で全く差がなかった。次に2群間の

表1 再灌流療法別の施行数および再疎通率

施行した再灌流療法の種類	症例数	再疎通率 1982~'93年*
A. 血栓溶解療法だけを施行した例	216	59%(65%)
(1) 再疎通成功例 (TIMI 0, 1⇒TIMI 2, 3)	120	
(2) 再疎通不成功例 (TIMI 0, 1⇒TIMI 0, 1)	66	
(3) 既開存例 (TIMI 2, 3)	30	
B. 血栓溶解療法後に PTCA を追加した例	93	
(1) rescue PTCA	48	83%(89%)
(2) deferred PTCA	45	84%(88%)
C. direct PTCA を施行した例	32	88%(89%)
急性期の再疎通率		81%(88%)

\*括弧内の数は'90~'93年の再疎通率

表2 再灌流療法の成否による2群の臨床像の比較

	S群	U群
症 例 数	256	85
男性	214	72
女性	42	13
年齢(歳)	60.4±9.6	61.0±9.1
罹 患 枝 数		
1 枝	140	49
2 枝	69	23
3 枝	47	13
左主幹部	5	1
対 象 冠 動 脈		
前下行枝	130	39
右冠動脈	92	35
回旋枝	24	10
左主幹部	2	1
静脈グラフト	8	1

表3 再灌流療法の成否による2群の予後の比較

	S群(%) (n=256)	U群(%) (n=85)	P 値
全死亡	10.2	22.4	0.04
心臓死	7.4	16.5	0.01
院 内	4.3	9.4	0.07
退院後	3.5	8.3	0.09
非致死性再梗塞	3.5	10.6	0.01
院 内	0.9	3.5	0.06
退院後	3.1	8.3	0.06
退院後の心事故発生率	39.5	48.6	0.17
CABG 施行率	14.8	12.9	0.66
院 内	9.0	8.2	0.83
退院後	6.6	5.6	0.76
PTCA 施行率	24.2	8.2	0.0009
院 内	11.7	5.9	0.12
退院後	14.0	2.8	0.009

CABG, PTCA の施行率を比較した。CABG 施行の有無に関しては入院中, 退院後ともに両群間に差はなかった。また PTCA の施行率に関しては, 全経過で比較すると S 群 24.2%, U 群 8.2% と S 群に有意に高率であった ( $P=0.0009$ )。また退院後の施行に限って比較すると, S 群 14.0%, U 群 2.8% と S 群で有意に高率であった ( $P=0.009$ )。しかし入院経過中の PTCA の施行に関しては両群間で差はなかった。図 1 には 2 群の cumulative survival curve を示した。S 群の心筋梗塞発症後 1 年, 3 年, 5 年の生存率はそれぞれ 94.8%, 92.6%, 92.6% であり, U 群の同時期の生存率 89.9%, 84.2%, 82.3% と比較して有意に良好であった ( $P < 0.05$ )。図 2 は 2 群の cardiac event free rate の推移を示している。再灌流療法施行後早期には同

時期の死亡率の差が両群の心事故発生率の差として認められるが, 再疎通成功群ではその後の経過中はほぼ一定の割合で心事故の発生がみられ, 発症 2 年目以降は再疎通不成功群の心事故発生率を上回っていた。

### 考 察

欧米では 1980 年代に, 血栓溶解療法が生命予後に及ぼす効果を評価する多施設参加型の大規模臨床試験が多数行われている。これらのうち血栓溶解薬とプラセボの比較対照試験として代表的な試験成績をあげる。1986 年に発表された GISSI<sup>2)</sup>では発症後 21 日までの短期死亡率はストレプトキナーゼ (SK) 使用群の 10.7% に対して対照群では 13% と死亡率が 18% 低下したとしている。1988 年に発表された ISIS-2<sup>3)</sup>では発症後 35 日までの死亡率を SK 使用群で 9.2%, プラセボ群で 12% と 23% の死亡率低下を示した。その他 ISAM<sup>4)</sup>, AIMS<sup>5)</sup>, ASSET<sup>6)</sup>などの報告でも凡そ短期死亡で 20% 前後の改善を報告している。また遠隔期の死亡率についても同様に血栓溶解療法施行群で良好な成績であった。また血栓溶解薬間の効果比較に関しては TIMI-1<sup>7)</sup>, GUSTO<sup>8)</sup>などの報告があるが, 昨年報告された GUSTO では SK と t-PA の短期死亡率の比較を行っている。またこの試験では t-PA の投与方法としてその一部を急速投与方法を行い結果的に t-PA の方が有効に死亡率を低下させたと報告している。本邦においても同様な報告が多数されており, 本宮ら<sup>9)</sup>は通常内科治療群および血栓溶解療法施行群の 2 群で短期死亡率が前者の 18.0% に対して後者では 8.3% と有意に低値であったと報告している。

一方 d-PTCA の短期および遠隔期予後に及ぼす効果に関する評価は, 血栓溶解療法のような多数症例を対象とした検討は現在までなされていない。昨年発表された PAMI study<sup>10)</sup>では d-PTCA 施行例と血栓溶解療法 (t-PA) 施行例で発症後 6 カ月の死亡率を比較し, 前者の 3.7% に対し後者では 7.9% と d-PTCA の有効性を指摘している。なお心原性ショック例などの心機能の極めて低下した例では d-PTCA の予後改善効果が高いことが報告

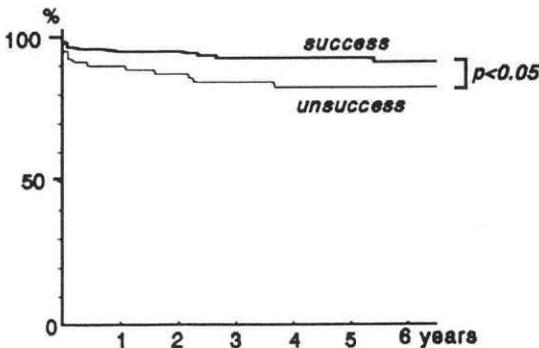


図 1 急性期再灌流療法成功群と不成功群の長期予後 — (1) cumulative survival rate



図 2 急性期再灌流療法成功群と不成功群の長期予後 — (2) cardiac event free rate

表4 血栓溶解療法と d-PTCA の比較

	血栓溶解療法		d-PTCA
	IVCT	ICT	
長所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・簡便</li> <li>・迅速</li> <li>・特別な施設を必要としない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・解剖学的に病変の確認が可能である</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・残存狭窄が軽度である</li> <li>・再疎通率が高い</li> </ul>
短所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・不確実～成功率に限界がある</li> <li>・残存狭窄が高度である</li> <li>・出血性合併症</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・高度な技術、特別な訓練を受けた医師の待機が必要</li> <li>・重篤な合併症</li> </ul>

IVCT : intravenous coronary thrombolysis (経静脈投与), ICT : intracoronary thrombolysis (経冠動脈投与), d-PTCA : direct PTCA

されている。上田ら<sup>11)</sup>は心原性ショック症例に対する d-PTCA の有用性を検討し院内死亡率の軽減に有用であることを報告している。PTCA の短期・長期予後に及ぼす効果に関する評価は今後の検討に待たなくてはならないのが現状である。

再灌流療法は可能な限り発症後早期に施行することが望ましいとされており、発症後6時間までを golden time としている。最近では late reperfusion と称して発症6時間以降にも再灌流療法が有用であるといわれる。我々の施設では特殊な例を除いて発症6時間以降の再灌流療法を行っていない。従ってその有用性について評価する立場にないが、今後この点に関しても評価されることが望まれる。

PTCA と PTCR の利点・欠点の比較を表4に示した。適応を考慮する際に十分それらを知っておくべきである。なお再灌流療法を評価する際には、その効果のみならず経済的・人的な負担も相当なものであることも考慮しなければならない。

ま と め

自験例の成績から再灌流施行例の短期・長期の予後および心事故発生の有無などについて検討した。

- (1)再灌流療法の施行により急性心筋梗塞症患者の短期・長期の生命予後はわずかに改善している。
- (2)長期における心事故の発生率は再灌流療法の

施行により必ずしも改善しているとはいえない。

(3)従来の治療法では予後が不良な心原性ショック例など重篤な心機能低下例では再灌流療法が有効である。

(4)再灌流療法の施行に際しては期待される効果のみならず人的・経済的な負担についても十分考慮しなくてはならない。

文 献

- 1) Rentrop P, Blanke H, Karsch KR et al : Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. Clin Cardiol (1979) 2, 354-363.
- 2) Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi Nell'Infarcto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet (1986) i, 397-402.
- 3) ISIS-2 (Second international study of infarct survival) Collaborative group : Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet (1988) ii, 349-360.
- 4) The ISAM study group : A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): Mortality, morbidity and infarct size at 21 days. N Engl J Med (1986) 314, 1465-1471.
- 5) AIMS trial Study Group : Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: Preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. Lancet (1988) i, 545-550.
- 6) Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM et al : Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Lancet (1988) ii, 525-530.
- 7) Dalen JE, Gore JM, Braunwald E et al : Six-and twelve-month follow up of the phase 1

- thrombolysis in myocardial infarction. (TIMI) trial. *Am J Cardiol* (1988) **62**, 179—185.
- 8) The GUSTO Investigators : An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* (1993) **329**, 673—682.
- 9) 本宮武司, 徳安良紀, 桜田春水他 : 心筋梗塞急性期治療としての冠動脈血栓溶解療法の効果. *Japanese Circulation Journal* (1992) **56**, Suppl V, 1409—1413.
- 10) 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—679.
- 11) 上田欽造, 玉井秀男, 許 永勝他 : 急性心筋梗塞に対する direct PTCA の予後—特に心原性ショック症例に対する有用性—. *Japanese Circulation Journal* (1992) **56**, Suppl V, 1414—1416.