心筋梗塞急性期における血栓溶解療法と PTCA の役割

Thrombolysis and coronary angioplasty for acute
myocard infarction: usefulness of combination therapy.

倉敷中央病院 循環器内科
光藤 和明・後藤 剛

Department of cardiology Kurashiki central hospital, Kazuaki Mitsudo,
Tsuyoshi Goto

急性心筋梗塞に対する再開通療法が有効である事は多くの研究で確認されている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。しかし①t-PA やウロキナーゼ(UK)^{1)~10)}などの血栓溶解剤の静注による全身投与(ST)⁷⁾⁸⁾⁹⁾、②冠動脈内投与(ICT 又は PTCR)¹⁾、③ PTCA³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾そして④それらの combination therapy のいずれが勝れているのか、あるいはどのような状況でそれらを使い分けたら良いのかといった検討は十分になされているとはいえない。我々のカバーする地域は人口60万人程度で mobile CCU で搬送したとしても患者の多くは一時間以内にカテラボに収容することが出来る。このような日本の中都市に適した再開通療法の方法とその有効性を探るために PTCR と PTCA との成績をを比較検討した。

〔対 象〕

原則として発症後6時間以内に来院した急性心筋梗塞の症例で、UK による PTCR のみを行なった PTCR 群127例、PTCR に引き続いて PTCA を行なった R-PTCA 群84例および PTCR を行なわないで PTCA を行なった D-PTCA 群359例を対象とした。D-PTCA 群には、PTCA に先だって血栓溶解剤を使用したとしても冠動脈造影で閉塞を確認した後に直ちに PTCA を行なった例が含まれている。

表1 対 象

	PTCR群	PTCA群	R-PTCA群	D-PTCA群
症例数	127	443	84	359
男/女	95/32	342/101	66/18	276/83
年 齢	63±11才	65±12才	65±12才	65±11才
発症からの時間	3.6±2.3時間	4.6±8.9時間	4.0±8.5時間*	5.3±10.4時間*
責任冠動脈				
LAD	60	212	34	178
LCX	15	43	7	36
RCA	47	180	42	138
LMT	5	8	1	7
Total :				
Subtotal	95 : 32	327 : 116	71 : 13	256 : 103

* P<0.01

〔結 果〕

表-1 の様に男女比、年齢、責任冠動脈には各群間に有意差はなかった。R-PTCA 群で完全閉塞が多い傾向にあり、D-PTCA 群で発症から PTCA 開始までの時間が長い傾向にあった。

<冠動脈の開存性>

PTCR 群の再開通を TIMI-2¹⁰⁾以上まで改善した場合とし、PTCA の成功を20%以上の狭窄率の改善が得られた場合¹¹⁾とすると、それぞれの再開通率及び拡張成功率は PTCR で75%、R-PTCA で86%、D-PTCA で91%であり、有意差はないもののD-PTCA で良好の傾向があった(表-2)。また、平均約1ヶ月後の冠動脈造影で開通が確認された例の全症例に対する率は PTCR 群で57%、R-PTCA とD-PTCA とを含めた PTCA 群で78%と有意に PTCA 群で高い傾向にあった(p<0.01)。(表-3)

表2 PTCR の再開通率・PTCA の成功率

	PTCR群	PTCA群	R-PTCA群	D-PTCA群
再開通率	95/127(75%)*	402/443(91%)*	76/84(90%)	326/359(91%)
拡張成功率	—	398/443(90%)	72/84(86%)	326/359(91%)

* P<0.01

表3 慢性期責任冠動脈開存率

	PTCR群	PTCA群	R-PTCA群	D-PTCA群
症例数	127	443	84	359
再開通例	95 (75%)*	402 (91%)*	76 (90%)	326 (91%)
生存例	88 (69%)*	372 (84%)*	74 (80%)	298 (83%)
カテ施行	83 (65%)*	358 (81%)*	70 (83%)	288 (80%)
[一再閉塞]	-10 (12%)	-13 (4%)	-4 (6%)	-9 (3%)]
開存例	73 (57%)*	345 (78%)*	66 (79%)	279 (78%)

* P<0.01

＜再開通の速さ＞

各々の治療開始から再開通までの時間を見てみると表-4の如く、40分以内に再開通する率がPTCR群では57%であるのに対し、D-PTCA群では82%と有意に高率であった。

表4 治療開始からの時間毎再開通率

	≤20分	≤40分	≤60分	>60分
PTCR群 (n=127)	37 (29%)	36/73 (57%)	15/88 (69%)	7/95 (75%)
R-PTCA群 (n=84)	14 (17%)	14/28 (33%)	24/52 (62%)	24/76 (90%)
Direct PTCA群 (n=359)	191 (53%)	105/296 (82%)	16/312 (87%)	15/327 (91%)

その時間帯の再開通数/累計

* P<0.01 # P<0.05

＜慢性期の左室機能＞

発症後約1ヶ月の左室造影による駆出率は右冠動脈が責任冠動脈の場合はPTCR群とD-PTCA群間に有意差を認めなかった。左前下行枝(LAD)が責任冠動脈の場合はPTCR群で47±10%, D-PTCA群で53±15%, そして非再開通群で44±11%と他の二群に比し有意にD-PTCA群で良好の傾向であった。中心線法(centerline method)¹²⁾による局所壁運動を見ても右冠動脈が責任冠動脈の場合は各群に差は認められなかったがLADが責任冠動脈の場合はPTCR群で-2.7±1.1SD, D-PTCA群で-2.2±1.3SDそして非再開通群で-2.7±0.9SDとこれもD-PTCA群で有意に良好な傾向にあった。(表-5) <死亡率: TAMI study¹³⁾との比較>

急性期死亡率をPTCR群とPTCA群とで比較すると、PTCR群で11%, PTCA群で9%と両者に差はなかった。TAMI study¹³⁾ではいくつかの患者の選択基準を設けているがその中で重要なものに①発症後4時間以内の症例で、②75歳以下で、③心原性ショックを伴っていないものという項目をあげることができる。この三つの条件に適合する症例(TAMI適合例)のみを比較してみるとPTCR群では7%, PTCA群では1%であった(P<0.05)。ちなみにTAMI studyではt-PAに引き続いてPTCAを行なった群で4%, 数日後にPTCAを行なった群で1%の死亡率であった。一方TAMI除外例の死亡率はPTCR群で14%, PTCA群で16%と高率であった(PTCA群でP<0.01)。PTCA群の75歳未満と以上の高齢者とではその死亡率はそれぞれ7%と20%で、有意に高齢者が高かった。心原性ショックを伴わない場合と伴う場合とではその死亡率はPTCR群ではそれぞれ7%と36%(P<0.01)、PTCA群ではそ

れぞれ5%と51%(P<0.01)といずれの群でもショックを伴う場合に著しく死亡率が高かった。ショックを伴う場合でも気管内挿管を必要とした重症例はPTCR群(29%)よりPTCA群(63%)の方が多く、死亡率はそれぞれ50%及び73%と極めて高かった。(表-6)

表5 慢性期左室造影による左室駆出率(LVEF)及び中心線法による局所壁運動異常(CML)

責任冠動脈	PTCR	R-PTCA	D-PTCA	非再開通
n	26	25	76	14
右冠動脈	LVEF 54±13	54±8	56±12	51±12 n.s
	CML -2.0±1.2	-1.8±1.2	-1.6±1.2	-2.0±1.5 n.s
n	30	16	84	19
左前下行枝	LVEF 47±10*	53±14	53±15*	44±11**
	CML -2.7±1.1*	-2.0±1.3	-2.2±1.3*	-2.7±0.9*

* P<0.05 ** D-PTCAに対してP<0.01

表6 PTCR群とPTCA群の院内死亡率

	PTCR群	PTCA群
全体の死亡率	13/127 (11%)	42/443 (9%)
TAMI 適合例	4/61 (7%)	2/196 (1%)
除外例	9/66 (14%)	40/247 (16%)
年齢 <75	12/109 (11%)	23/347 (7%)
≥75	1/18 (6%)	19/96 (20%)
発症からの時間 <4時間	7/8 (90%)	21/275 (8%)
≥4時間	6/47 (13%)	21/168 (13%)
心原性ショック (-)	8/113 (7%)	21/402 (5%)
(+)	5/14 (36%)	21/41 (51%)
ショック例で気管内挿管 (-)	3/10 (30%)	2/15 (13%)
2/4 (50%)	19/26 (73%)	
(+)	(29%)	(63%)

＜出血性合併症＞

輸血を必要とするような出血の頻度を見るとPTCR群では3%, R-PTCA群では13%, D-PTCAでは4%と有意にR-PTCA群で高率な傾向にあった(P<0.01)。

〔考 察〕

O'Neillらの報告⁶⁾ではStreptokinase(SK)を用いたPTCRとPTCAとでは再開通率に差を認めなかったが今回の我々の成績では初期成績においても一ヶ月後の慢性期の開存性においてもPTCAの方がPTCRよりも勝れていると考えられた。また再開通までの時間もPTCRに比しD-PTCAの方が速かった。左室駆出率、局所壁運動についても一ヶ月後のそれはPTCRよりD-PTCAの方が有意に良好

であった。

当院での UK を用いた PTCR による再開通率は 75% とこれまでに報告されている t-PA の静注による ST⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾ とほぼ同様の結果を示している。このことをもって PTCR と t-PA による ST とを置き換えて考えることには問題なしとはしないが、ST と PTCA との combination therapy の pattern を考える上での model として利用することは可能である。即ち PTCR で冠動脈造影が始まった時点から t-PA 静注開始時点と考えると我々のデータは、もし t-PA の静注と PTCA とを同時に始めたとすると PTCA の方がより早期に、より高い成功率を上げる事ができる事を強く示唆している。ST を行ないつつあるどの時点でも、CAG を行ない冠動脈の閉塞を確認したら直ちに PTCA を行なう方が、そのまま ST を続けるよりも早期にしかも高率に再開通を得る事ができると考えられる。その様な方法をとると t-PA の全量を使用しなくてもすむので、PTCA 後の出血性合併症を減らす事が出来るし、コストダウンにもつながる可能性もある。そこで我々は図-1 に示すような t-PA による ST と PTCA との combination therapy を提唱したい。即ち急性心筋梗塞と診断されてからカテラボに到着するまでの間に必要なだけの t-PA を投与し、カテラボでは直ちに CAG を行ない、必要なら PTCA を行ない、それ以上の t-PA 投与はしないという方法である。

図 1

急性心筋梗塞に対する t-PA と PTCA

ST で十分な再開通が得られれば急性期には CAG も PTCA も行わず一定期間の後に CAG を行ない、必要なら PTCA を行なうという方法が理想的なのかもしれない。しかし様々な努力がなされているが¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、今のところ責任冠動脈の再開通を確実に知り得る非侵襲的な手段はない。現時点では CAG で冠動脈の情報を得て必要な例には PTCA で再開通を図るという方法は有用である¹⁸⁾。その際の出血性合併症を減らすために t-PA を節約することは重要である。特にカテラボに搬送するのに一時間以内の地域ではその有用性は増すものと考えられ

る。

TAMI study¹³⁾ との比較で示されたように 75 歳未満の心原性ショックのない症例に関しては、現在の再開通療法なら Thrombolysis にしても PTCA にしてもきわめて低い死亡率に追い込めると考えられる。一方、心原性ショックの例では、早期の再開通または血行再建による再灌流が生存のための最重要因子¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾と考えられるが、ST のみではいまだにその救命率⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾は悪い。当院でも再開通療法による死亡率の改善はあるものの²²⁾、最近ではより重症な例に対してインターベンションを加えるようになってきており、データ上は死亡率は高くなっている。心原性ショックの例には、Thrombolysis, PTCA¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾、場合によっては CABG を駆使して早期の再灌流を計るべきであり、重症例に対しては経皮的補助循環 (PCPS)²³⁾ などによる補助をも積極的に使用して²⁴⁾救命を目指さなければ死亡率の低下を実現することはできないと考えられる。

【結 論】

心筋梗塞急性期における再開通療法としては、

- ① プライマリーケアの段階では t-PA の全身投与が第一選択と考えられるが、
- ② カテラボで CAG を行ない高度狭窄を認めたものには PTCA を行なう方が迅速で確実な再開通が得られる。
- ③ この際、出血性合併症を減らすために、t-PA の用量はカテラボに到着するまでの時間によって調節する。
- ④ 重症心原性ショック例に対しては、PCPS を含んだ補助を行ないながらの PTCA による早期再開通を目指す。

以上の様に血栓溶解療法と PTCA との役割を考慮した combination therapy が有力と考えられた。

【文 献】

- 1) Rentrop KP, Blanke H et al: Acute myocardial infarction. Intracoronary application of nitroglycerine and streptokinase. Clin Cardiol, 1979; 354: 354.
- 2) Wilcox RG, et al: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Lancet, 1988; 2: 525-530.
- 3) Hartzler GO, et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. Am Heart J, 1983; 106: 963-965.
- 4) Rothbaum DA, et al: Emergency percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. A 3 year experience. J Am Coll Cardiol, 1987; 10: 264-272.
- 5) 光藤和明: 経皮的冠動脈形成術 (PTCA) と冠動脈内血栓溶解療法 (PTCR) との選択。臨床科

- 学, 1987;23:820-828.
- 6) O'Neill W, et al: A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1986; 314: 812-818.
 - 7) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1986; 1: 397-401.
 - 8) The TIMI research group: Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A result. *JAMA*, 1988; 260: 2849-2858.
 - 9) Verstraete M, Bernard R, Bory M, et al: Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: report from the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *Lancet*, 1985; 1: 842-847.
 - 10) The TIMI Study Group: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med*, 1985; 312: 932-936.
 - 11) Mock MB, Kent KM, Bentvoglio LG, Block PC, Bourassa M, Cowley MJ, Detre K, Dorros G, Gosselin J, Gruntzig A, Myler RK, Simpson J, Stertzer SH, Williams DO, Mullin SM, Mitchell CH, and participating medical centers.: The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry: the first 1116 cases. Springer-Verlag, Berlin Transluminal Coronary Angioplasty and Intracoronary Thrombolysis. Springer-Verlag, Berlin: 1982; 11-19.
 - 12) Sheehan FH, et al: Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation*, 1986; 74: 293.
 - 13) Topol EJ, et al: A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1987; 317: 581-588.
 - 14) Mueller HS, Rao KA, Forman SA, and the TAMI Investigators: Thrombolysis in myocardial infarction (TAMI): Comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 10: 479-490.
 - 15) Puleo PR, Perryman B: Noninvasive detection of reperfusion in acute myocardial infarction based on plasma activity of creatine kinase MB subforms. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 1047-1052.
 - 16) Hohnloser SH, et al: Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: Accurate prediction utilizing the combined analysis of three non invasive markers. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18: 44-49.
 - 17) Muller DWM, et al: Determinants of the need for early acute intervention in patients treated conservatively after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18: 1594-1601.
 - 18) Calliff RM, et al: Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. *Circulation*, 1991; 83: 1543-1556.
 - 19) Kennedy et al: *Am J Cardiol*, 1985; 55: 871-877.
 - 20) Lee L, et al: Multicenter registry of angioplasty therapy of cardiogenic shock: initial and long term survival. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 599-603.
 - 21) Hibbard MD, Holmes DR Jr., Bailey KR, Reeder GS, Bresnahan JF, Gersh BJ: Percutaneous Transluminal Coronary angioplasty in patients with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19: 639-646.
 - 22) 光藤和明、藤野俊夫、松永和夫. 他重症心筋梗塞症例に対する冠動脈内血栓溶解療法. *J Cardiology*, 1979; 16: 47-53.
 - 23) Shawl FA, et al: Emergency percutaneous cardiopulmonary (bypass) support in cardiogenic shock. (abstr.) *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13: 160A.
 - 24) Gacioch GM, Ellis SG, Lee L, Bates ER, Kirsh M, Walton JA, Topol EJ: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the use of coronary angioplasty and the integration of the new support devices into patient management. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19: 647-653.