〈原 著〉

老年者急性心筋梗塞における経静脈的冠動脈内 血栓溶解療法の臨床的検討

坂井 誠 松下 哲* 上田 慶二 蔵本 築

〈要 約〉 近年、急性心筋梗塞の血栓溶解療法として大量のウロキナーゼ(UK)を経静脈的に投与する全身線溶療法でも血栓が溶解され血流が再開し、梗塞範囲縮小に有効なことが報告されている。今回我々は発症6時間以内に早期収容された60歳以上の初回急性貫壁性梗塞33例を通常治療群18例(C群)と、ウロキナーゼ96万単位急速投与群15例(UK群)にわけ、老年者急性心筋梗塞におけるUK療法の有効性、安全性を検討した。

C群で男、前壁梗塞が多い傾向がみられたが、平均年齢、発症よりCCU入室までの時間、入院時心不全重症度分類は両群で差を認めなかった。UK群では重篤な出血症状は認めなかった。発症7日後の急性期死亡率はC群44%(8例)、UK群13%(2例)で、UK群で少ない傾向を認め、特にショック死はC群4例に対し、UK群では認めなかった。急性期死亡例を除いたC群10例(前壁6例、下壁4例)、UK群13例(前壁5例、下壁8例)の検討では心電図上、入院時のΣSTおよびQRS score、CPK、CPK-MB最高値および最高値到達時間、入院時および5~6病日における血行動態諸指標、RNアンジオグラムによる発症約1カ月後の左室駆出率には両群間で差を認めなかった。ΣST下降率は第2病日C群 $-41.6 \pm 7.4\%$ 、UK群 $-68.1 \pm 5.6\%$ とUK群にて有意に大で($p < 0.05$)、UK群ではΣSTは7病日まで持続的に下降した。そして5病日のQRS scoreはC群 4.6 ± 0.8 、UK群 2.0 ± 0.7 とUK群では有意に低かった($p < 0.025$)。201Tl心筋シンチグラムによるdefect scoreはC群 12.9 ± 1.1 、UK群 7.7 ± 1.6 とUK群にて有意に低かった($p < 0.025$)。

以上より経静脈的UK大量療法は老年者急性心筋梗塞でも安全に施行でき、本療法により梗塞巣の縮小が推定され、急性期死亡率も軽減された。

Key words : 急性心筋梗塞、経静脈的血栓溶解療法、ウロキナーゼ

急性心筋梗塞の発生機序については種々の議論があるが冠動脈硬化を基盤として血栓が一次的あるいは二次的に関与していると考えられている。そこで冠動脈内に生じた血栓を早期に溶解する血栓溶解療法は急性心筋梗塞の治療上、合目的であり、早期に冠血流が再開されれば梗塞巣の縮小が期待できる。

近年、急性心筋梗塞の血栓溶解療法として選択的に冠動脈内にストレプトキナーゼ(SK)あるいはウロキナーゼ(UK)を投与するPercutaneous Transluminal Coronary Recanalization (PTCR)のみならず、大量のSKあるいはUKを経静脈的に投与する全身線溶療法でも血栓が溶解し、血流が再開され、梗塞範囲縮

小に有効なことが報告されている^{1)~4)}。

そこで今回我々は老年者急性心筋梗塞においても容易に施行できる経静脈的UK療法の有効性、安全性を検討したので報告する。

対 象 (表1)

最近5年間に東京都老人医療センターCCUに入院した60歳以上の初回貫壁性梗塞103例中、発症6時間以内の早期入院例は33例、32%であった。このうち18例(男12、女6例、平均年齢75.5歳)に酸素吸入、補液、抗不整脈薬、鎮痛鎮静薬、カテコールアミン、亜硝酸薬、利尿薬などによる通常治療を行い(以下C群と略)、昭和58年9月以後に入院した15例(男6、女9例、平均年齢76.1歳)にUK療法を施行した(以下UK群と略)。梗塞部位はC群前壁14例、下壁4例、UK群前壁7例、下壁8例であり、C群で男、前壁梗塞が多い傾

M. Sakai, S. Matsushita, K. Ueda, K. Kuramoto :

東京都老人医療センター循環器科

* 東京都多摩老人医療センター循環器科

受付日、1986. 11. 17.

表 1 対象

	通常治療群 (C群)	ウロキナーゼ投与群 (UK群)
例 数	18	15
男/女	12/6	6/9
平均年齢	75.5± 1.4	76.1± 1.4
梗 塞 部 位		
前 壁	14	7
下 壁	4	8
Killip 分類		
I	11	11
II	4	3
III	1	0
IV	2	1
発症よりCCU 入室までの時間 (分)	187±30.7	160±23.4
mean±SEM		

向がみられたが有意ではなかった。発症よりCCU入室までの時間はC群187±30.7分、UK群160±23.4分と差はなく、入院時心不全重症度分類(Killip分類)でも両群に差を認めなかった。

方 法

1) UK 投与法

CCU入室後(心筋梗塞発症平均220分後)、ただちにヘパリン3,000単位静注ののち、生食100mlに溶解したUK 96万単位を15分で急速に投与した。そして多くの症例でUK治療開始後、ヘパリン、ワーファリンによる抗凝固療法を継続した。また必要に応じC群と同様、抗不整脈薬、鎮痛鎮静薬、カテコールアミン、亜硝酸薬、利尿薬などを併用した。UKは興和新薬、鐘紡薬品製のものを使用した。なおUK療法の実施にあたっては出血性潰瘍または出血傾向のある患者、他の重篤な合併症のある患者は対象より除外した。

2) 評価法

両群の比較評価は、①発症7日後の急性期予後、②臨床検査値、③12誘導心電図におけるΣST、QRS scoreの変化、④急性期血行動態諸因子、⑤慢性期における²⁰¹Tl心筋シンチグラム、radionuclide angiocardiogramで行った。

心電図ΣSTに変化しては入院直後より連続的に記録した12誘導心電図を用いて前壁梗塞ではV₁～V₆誘導、下壁梗塞ではII, III, aVF誘導を用いてそれぞれのST上昇の総和(ΣST)、およびWagner法⁵⁾によるQRS scoreを算出し、7日間計測してその変化を両群

間で比較した。

血清酵素値に関しては入院直後より4時間間隔で末梢静脈より採血し、血清CPK、CPK-MB、GOT、LDHの各最高値、CPK、CPK-MB最高値到達時間、CPK正常化到達時間を両群で比較した。また入院直後すなわち治療前にSwan-Ganzカテーテルを用いて血行動態諸因子(心係数、肺動脈楔入圧、1回心仕事係数)を測定し、そして血行動態が安定した5～6病日の値とを両群で比較した。

発症約1カ月後の慢性期に²⁰¹Tl心筋スキャン、radionuclide angiocardiographyを施行し、defect score(²⁰¹Tl心筋シンチグラムのanterior, LAO 30°, LAO 60°, lateralの各像を3等分し、各領域のdefectの面積を定性的に以下のごとく点数化し、総和した。0点: no defect, 1点: defectが全体の1/2以下, 2点: defectが1/2以上でtotal以下, 3点: defectがtotal), 左室および右室駆出率(LVEF, RVEF)を両群で比較した。

成 績

1) 発症後7日後の急性期予後(表2)

急性期死亡例はC群、UK群ともにすべて前壁梗塞例であった。C群では8例が死亡し急性期死亡率は44%に対し、UK群では2例が死亡し、急性期死亡率は13%とC群に比べ減少傾向を認めたが、統計学的には有意の差はなかった。同様に前壁梗塞例における急性期死亡率もC群57%に対しUK群29%とUK群にて減少傾向を認めたが、統計学的には有意の差はなかった。死因ではC群でショックを4例に認めたが、UK群ではショック死を認めなかった。なおUK群では重篤な出血症状を特に認めず、UK投与後、心室細動、徐脈性不整脈などのreperfusion arrhythmiaと思われるものは5例(前壁梗塞1例、下壁梗塞4例)に認められた。

表 2 急性期予後

死 因 (n)	ショック	心破裂	心不全	計	死亡率	前壁梗塞例の 死亡率
C 群 (18) 前 壁(14)	4	3	1	8 (8)	44%	57%
UK 群 (15) 前 壁(7)	0	1	1	2 (2)	13%	29%
計 (33) 前 壁(21)	4	4	2	10 (10)	30%	48%
(χ ² =1.99)				(χ ² =2.42) (χ ² =0.6)

図1 臨床検査値の比較

図2 血行動態の比較

次に急性期死亡例を除いたC群10例(前壁6例, 下壁4例), UK群13例(前壁5例, 下壁8例)について臨床所見, 心電図所見を対比検討した。

2) 臨床検査値の比較

両群の臨床検査値を図1に示す。CPK, CPK-MB, GOT, LDHの各酵素値の最高値およびCPK最高値, CPK-MB最高値, CPK正常値到達時間は両群で有意の差を認めなかった。慢性期の左室, 右室駆出率も両群で差を認めなかったが, ^{201}Tl 心筋シンチグラムによるdefect scoreはC群 12.9 ± 1.1 , UK群 7.7 ± 1.6 とUK群にて有意に低値であった($p < 0.025$)。

3) 血行動態の比較

両群の入院時および5ないし6病日の血行動態を図2に示す。心係数は入院時および5ないし6病日とも両群で差を認めなかった。肺動脈楔入圧, 1回心仕事係数は両群とも入院時に比べ5ないし6病日では減少傾向を認めたが, 両群間で有意差なく, 各指標の変化率にも差を認めなかった。

4) ΣST , ΣST 変化率の比較

両群の入院時および7病日までの ΣST , ΣST 変化率を図3に示す。入院時 ΣST は両群間において有意差を認めないが, UK群では経時的に ΣST は下降し, 5, 6, 7病日において両群間に有意の差を認めた。図3下段は入院時の ΣST に対する各病日の ΣST 変

図3 ΣST および ΣST 変化率の比較

図4 QRS score および ΔQRS score の比較

化率を示す。第2病日ではC群—41.6±7.4%に対し、UK群—68.1±5.6%とUK群にて有意にΣSTの減少は大きく、4～7病日でもUK群はC群に比べΣSTの下降率は大きであった。

5) QRS score および ΔQRS score の比較

両群の入院時および7病日までのQRS score および ΔQRS score を図4に示す。入院時QRS score は両群間で有意の差を認めないが、5病日においてC群ではUK群に比し、有意にQRS score が大きであった。図4下段の入院時のQRS score に対する各病日のΔQRS score は各病日において両群間に有意の差を認めなかった。

考 案

急性心筋梗塞の早期に責任冠動脈の血流再開をはかる血栓溶解療法は、近年多くの施設で実施され、その成績が報告されている。特にPTCRは1979年Rentropら⁶⁾がSKを用いて臨床的に応用して以来、多くの実証成績が報告されその有用性が確立されつつある。しかしPTCRを施行するには急性期の冠動脈造影による責任冠動脈を決定する必要がある、急性期の冠動脈造影に伴うRiskも多く、施行可能な施設の制限および治療開始までに準備時間を要するなどの問題点がある。

これに対し静脈内投与により血栓溶解療法は血栓溶解剤の血栓部位への到達、濃度および出血傾向という問題はあるものの簡便な方法で梗塞発症後短時間内に実施できるという利点があり、PTCRに近い効果が得られれば理想的な治療法といえる。

1982年以来、欧米ではSKの静脈内大量投与が試みられ、最近ではPTCRと静脈内投与を比較した成績も数多く報告されている。静脈内投与ではPTCRの2～4倍のSKを用いたそれらの血栓溶解率はPTCRで70%台、静脈内投与で40～60%台と報告されている^{7)~10)}。本邦においては血栓溶解剤としてUKが用いられるが、同じくPTCRと静脈内投与で血栓溶解率を比較した成績では石田ら¹¹⁾は72%対67%、鬼倉ら¹²⁾は76%対73%と静脈内UK大量投与はPTCRに匹敵する血栓溶解率を示し、局所壁運動の検討からも梗塞巣縮小に有効なことが示されている。

今回我々は発症6時間以内の比較的高齢の急性心筋梗塞例を対象にUK 96万単位的大量急速静脈内投与を試み、通常治療群と比較した。多くの例でUK投与後、プロトンポンプ時間、部分 tromboplastin 時間の延長、フィブリノーゲンの低下、FDPの増加など凝固線溶系の変動を認めたが、重篤な出血症状を認めず、また血流再開通に伴うと思われる不整脈も一過性であり、CCUにおいて対処でき、老年者急性心筋梗塞においてもUKの大量静脈内投与は安全に施行できた。

急性期に冠動脈造影をしないで血流再開の効果を判定する方法としては、従来より reperfusion arrhythmia や、CPK 最高値到達時間の短縮化が指摘されているが、最近の検討ではこれらは満足できる指標でなく、長尾ら¹³⁾はST変化が最も有効な指標であると報告している。我々の成績においてもCPK、CPK-MB最高値到達時間ともUK群、対照群では差はなかったが、UK群では心電図上、 Σ STの減少、 Σ ST変化率はともに大で、UK投与による血流再開の効果をうかがわせた。そしてUK群ではQRS score、²⁰¹Tl defect scoreと有意に小さく梗塞巣縮小が推定され、急性期死亡率の減少傾向も認められた。

しかしながら慢性期の左心機能(LVEF)はUK群49.9±4.2%に対し、対照群40.3±4.7%と有意差を認めなかった。このことはおそらくUK大量投与で血流の再開通が得られても高度の残存狭窄が残っているためや、同部に再開塞をおこして心機能を十分に温存するだけの血流を保てないためと思われる。事実、慢性

期に冠動脈造影を施行したUK群の2症例(前壁および下壁梗塞各1例)では、各々、前下行枝近位部に90%狭窄、右冠動脈近位部に完全閉塞を認めた。これらのことから血栓溶解療法のみでは十分でなく、最近では高度狭窄を残す例ではPercutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) や冠動脈バイパス術を施行することにより心機能や予後の改善を得ることが期待されている。今後は老年者心筋梗塞例においても積極的にこれら併用療法も考慮されるべきと思われる。

結 論

発症6時間以内の早期収容された老年者急性心筋梗塞33例を通常治療群18例(C群)とウロキナーゼ96万単位急速投与群15例(UK群)にわけ、UK療法の効果を検討し、以下の結論を得た。

1. 経静脈的UK急速大量療法は老年者急性心筋梗塞でも安全に施行でき、重篤な出血症状は認めなかった。
2. UK投与群ではC群に比し、 Σ STの下降率は有意に大で、QRS score、²⁰¹Tl defect scoreも有意に小さく、虚血および梗塞巣の縮小が推定された。
3. UK投与群では急性期死亡率の減少傾向を認め、特にショック死は認められなかった。

文 献

- 1) Spann JF, Sherry Carbello BA, Mann RH, McCann WD, Gault JH, Gentzler RD, Rosenberg KM, Maurer AH, Denenberg BS, Warner HF, Rubin RN, Malmud LS, Comerota A: High-dose, brief intravenous streptokinase early in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 104 : 939—945, 1982.
- 2) Schröder R, Biamino G, Leitner ERV, Linderer T, Brüggemann T, Heitz J, Vöhringer HF, Wegscheider K: Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 67 : 536—548, 1983.
- 3) Ganz W, Geft I, Shah PK, Lew AS, Rodriguez L, Weiss T, Maddahi J, Berman DS, Charuzzi Y, Swan HJC: Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 53 : 1209—1216, 1984.
- 4) Mathey DG, Schofer J, Sheehan FH, Becher H, Tilsner V, Dodge HT: Intravenous urokinase

- in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 55 : 878—882, 1985.
- 5) Wagner GS, Freye CJ, Palmeri ST, Roark SF, Stack NC, Ideker RE, Harrell FE, Selvester RH: Evaluation of a QRS Scoring system for estimating myocardial infarct size. I. Specificity and observer agreement. *Circulation* 65 : 342—347, 1982.
- 6) Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Köstreing H, Oster H, Leitz K: Acute myocardial infarction. Intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. *Clin Cardiol* 2 : 354—363, 1979.
- 7) Blunda M, Wolf NM, Singh S, Mandelkorn J, Kersh R, Pickering N, Schechter J, Rodgers D, Workman M, Meister SG: Intravenous vs intracoronary streptokinase to reopen occluded coronary arteries—preliminary results. *Clin Res* 30 : 6664, 1982.
- 8) Rogers WI, Mantle JA, Hood WP Jr, Baxley WA, Whitlow PL, Reeves RC, Soto B: Prospective randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 68 : 1051—1061, 1983.
- 9) Alderman EL, Jutzy KR, Berte LE, Miller RG, Friedman JP, Creger WP, Eliastam M: Randomized comparison of intravenous versus intracoronary streptokinase for myocardial infarction. *Am J Cardiol* 54 : 14—19, 1984.
- 10) Valentine RP, Pitts DE, Brooks-Brunn JA, Williams JG, Hove EV, Schmidt PE: Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 55 : 309—312, 1985.
- 11) 石田敬典, 木下禎彦, 林 康彦, 吉田 修, 柳原薫, 網岡英世, 岡 裕三, 桧山桂子, 土谷太郎: ウロキナーゼの局所療法と全身投与の比較検討. 最新医学 40 : 870—874, 1985.
- 12) 鬼倉俊一郎, 上松瀬勝男, 鈴木裕太郎, 石川淳一, 長尾 建, 佐藤和義, 安藤隆夫, 佐藤洋一, 瀬戸博美, 岩崎昌之, 梶原長雄: 局所投与と全身投与の血栓溶解率による比較. 最新医学 40 : 880—884, 1985.
- 13) 長尾 建, 上松瀬勝男, 梶原長雄: 急性心筋梗塞の血栓溶解療法における血流再開の効果判定の検討. 日内会誌 73 : 56—64, 1984.

Abstract

Intravenous Short-Term Coronary Thrombolysis by a High-Dose Urokinase in Aged Patients with Acute Myocardial Infarction

Makoto Sakai, Satoru Matsushita, Keiji Ueda and Kizuku Kuramoto

In order to investigate whether a high-dose, rapid intravenous infusion of urokinase (UK) is a safe and efficient therapy in aged patient with acute myocardial infarction (AMI), electrocardiograms, serum enzyme activities, hemodynamics, 201-Tl myocardial scintigrams and radionuclide angiocardiograms were studied in two groups of patients over 60 years of age who were admitted within 6 hours of the onset of symptoms of AMI. Eighteen patients received conventional therapy (C group) and 15 patients received a high-dose rapid infusion of UK (960,000 IU) intravenously (UK group). The numbers of male patients and patients with anterior wall infarction were slightly greater in the C group than in the UK group. Mean age, time from the onset of symptoms to admission, and distribution of Killip's classification on admission did not differ between the two groups. Bleeding complications were not observed in the UK group. The mortality rate after 7 days from the onset of AMI tended to be lower in the UK group (13%) than in the C group (44%). Sum of ST elevation and QRS

score on admission, peak CPK and CPK-MB levels, time to peak levels, hemodynamics (cardiac index, pulmonary capillary wedge pressure and stroke work index) on admission and on the 5th or 6th day after admission, and left ventricular ejection fraction in the convalescent phase did not differ between the two groups. The decreasing rate of sum of ST elevation on the 2nd day after admission was significantly greater in the UK group than in the C group ($-68.1 \pm 5.6\%$ vs $-41.6 \pm 7.4\%$, $p < 0.05$) and sum of ST elevation decreased serially until the 7th day after admission in the UK group. QRS scores on the 5th day after admission were significantly lower in the UK group than in the C group (2.0 ± 0.7 vs 4.6 ± 0.8 , $p < 0.025$). Defect scores assessed qualitatively from 201-Tl myocardial scintigrams were significantly lower in the UK group than in the C group (7.7 ± 1.6 vs 12.9 ± 1.1 , $p < 0.025$). Thus, thrombolysis with a high-dose rapid infusion of UK was safe and effective in limiting myocardial injury in aged patients with acute myocardial infarction.

key words: *acute myocardial infarction, intravenous coronary thrombolysis, urokinase*
(Jpn J Geriatr 24: 354-360, 1987)

Division of Cardiology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital