原 著

ウロキナーゼによる冠動脈内血栓溶解療法後心破裂をきたした急性心筋梗塞症例における線溶活性

大八木 明* 渡辺 裕* 中井 妙子*
辻本 章治* 廣瀬 邦彦* 平井 通雄**

Fibrinolytic activity in a case of cardiac rupture after intracoronary thrombolysis with urokinase

Akira OHYAGI*, Yutaka WATANABE*, Taeko NAKAI*,
Shoji TSUJIMOTO*, Kunihiro HIROSE* and Michio HIRAI**

Key words: cardiac rupture, myocardial infarction, intracoronary thrombolysis, urokinase, intramural hemorrhage

Sudden death from cardiac rupture is a dramatic event after acute myocardial infarction (AMI), although such a complication is rare. Several authors have reported, however, an increasing incidence of this complication of AMI since thrombolytic and/or anticoagulant therapy has become more popular.

A 53-year-old male patient with hypertension and hyperlipidemia for 5 years and effort angina for a month developed a sudden severe retrosternal pain. ECG revealed ST elevation in aV_L and V_1 to V_4 . AMI was diagnosed and intracoronary thrombolysis (ICT) was performed 3.75 hours after the onset of the chest pain. A left ventriculogram showed dyskinetic and hypokinetic motion of the anterolateral and inferior walls, respectively. The ejection fraction was reduced to 37%. A left coronary arteriogram revealed 100% obstruction of the proximal portion of the left anterior descending artery which was recanalized with 99% remaining stenosis after administration of 960,000 IU of urokinase (UK). However re-obstruction developed and a total dose of 1,440,000 IU of UK was given without success. Heparin was infused through a Swan-Ganz catheter at a rate of

* 大津赤十字病院循環器科 [〒520 大津市長等 1-1-35], The Cardiovascular Department, Ohtsu Red-Cross Hospital, Ohtsu, Japan.

** 同 中央検査部, Department of Clinical Laboratories, Ohtsu Red-Cross Hospital, Ohtsu, Japan.

infusion was also given. His blood pressure remained high (150–170/90–100 mmHg) and chest pain continued. The patient died of cardiac rupture 9 hours after ICT. Autopsy revealed a moderately hypertrophied heart (Wt=450 g) and a wide area of hemorrhagic infarction in the anterolateral wall and interventricular septum. Cardiac rupture was noted in the anterior wall near the apex.

Fibrinolytic activity was measured soon and 8 hours after ICT and compared with that of 10 other cases in which an average dose of 984,000 IU of UK was given in the same way (Figures 2–4). Markedly increased fibrinolytic activity was observed in this case.

Acute free wall rupture is one of the most dramatic and lethal complications of AMI because its repair is usually very difficult. Cardiac rupture after thrombolytic therapy is not uncommon. Hemorrhagic infarction is often reported after fibrinolytic therapy, and it seems very probable that this type of therapy causes hemorrhagic infarction, which is rare in patients who do not receive fibrinolytic therapy. Whether hemorrhagic infarction leads to cardiac rupture or not is still unknown. Datta et al. reported that intramural hemorrhage may be an important factor contributing to the rupture. The outcome in this case, also, indicates that intramural hemorrhage induced by extreme fibrinolytic activity may cause cardiac rupture, so great care must be taken when massive doses of UK, i.e. more than 1,000,000 IU, are used.

はじめに

心筋梗塞発症後の自然的心破裂は比較的にまれな合併症で全心筋梗塞の1.5～8.0%と報告されている¹⁻⁵⁾。しかし近時冠動脈内へ直接ウロキナーゼあるいはストレプトキナーゼを注入する選択的冠動脈内血栓溶解療法 (Intracoronary thrombolysis, ICT) が行なわれるようになり、心破裂の報告が散見されるようになってきた。線溶療法の際最も注意を要する副作用の1つは出血傾向の出現であろう。ウロキナーゼの有効投与量が確定されていない現在、十分な効果を発揮しつつ副作用のない使用方を決定することは、われわれに課せられた急務であろう。今回われわれは比較的大量のウロキナーゼによる冠動脈内線溶療法後心破裂をきたした症例を経験した。本例における線溶活性を示し、ウロキナーゼ投与量と心破裂の関係を検討した。

I. 症 例

患者：53歳男，会社員。

主訴：前胸部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：5年前から高血圧症，高脂血症を指摘されている。タバコは1日30本を約30年間続けている。

現病歴：数か月前から労作時に胸痛を覚えるようになったが，約1分間の安静により消失していた。1か月前より仕事上のストレスが続いていた。1984年7月17日夜10：30頃，出張の準備中突然前胸部痛をきたし，近医の往診をうけた。しかし胸痛は軽減せず，血圧も80 mmHgと低下しているため本院に紹介され，急性心筋梗塞症として18日午前1時頃緊急入院した。

入院時現症：身長165 cm，体重66 kg。意識清明。浮腫，チアノーゼ，貧血を認めず。心拍数76/分・整，血圧136/86 mmHg。心音は正常，心雑音は聴取せず。肺野にラ音を認めなかった。

検査成績および経過：入院時の血清酵素はCPK=67単位(U) (正常=10-80 U)，GOT=15 U (8-40 U)，GPT=9 U (5-35 U)，LDH=

311 U (50-400 U) と正常であったが、心電図では V_1 から V_4 で ST の上昇および V_1 から V_3 で異常 Q 波を認めた(図 1)。発症から 3 時間 45 分の急性心筋梗塞と判断され、午前 2:15 より ICT が試みられた。心拍出量 6.58 l/分、心係数は 3.67 l/分/m² と良好であったが左室拡張終期圧は 16 mmHg と軽度上昇していた。左室造影では前側壁から心尖部にかけて奇異運動を、下壁は壁運動の低下を示し、駆出率は 37% と低下していた。冠動脈造影では左前下行枝中極部 (Seg 6) に 100% の閉塞、左回旋枝 (Seg 14) に 50% の狭窄を認めた。ニトログリセリン 0.5 mg を左冠動脈内に注入したが開通は認められず、ウロキナーゼ投与を開始した。ウロキナーゼを 24×10^4 国際単位 (IU) を 20 ml の生理食塩液に溶かして 10 分間で左冠動脈内に注入後、造影を行なった。この操作を繰り返し、合計 96×10^4 IU 投与後造影遅延を伴う再疎通を認めた。さらに血流を改善するために同操作をくりかえしたが、 120×10^4 IU 投与後再び閉塞を認めたため、合計 144×10^4 IU までウロキナーゼの投与量を増量した。しかし再疎通は得られずそれ以上のウロキナーゼの投与は断念した。ICT 中、正常洞調律から心房細動となり CCU 帰室時も心房細動であったがまもなく正常洞調律に復帰した。CCU 帰室後留置したスワン・ガンツカテーテルからヘパリンを毎時 900 U 点滴静注、また glucose-insulin-potassium 療法を開始した。肺動脈圧は 36/16 mmHg、右房圧は 5 mmHg で心拍出量は 5.11 l/min であった。胸痛は持続し、血圧は 150-170/90-100 mmHg と高く経過していた。頸部のスワン・ガンツカテーテル挿入部より再三出血を認めたがいずれも約 30 分の圧迫により止血できた。

冠動脈内線溶療法後 9 時間目 (胸痛発症後 15 時間目)、突然大声を發し、痙攣と呼吸停止をきたした。心破裂をおこしたものと考え、ただちに開胸、前側壁の破裂口を確認、直接的心マッサージ下に破裂口の縫合に努めたが、周囲の組織がもろく縫合不可能となり死亡した。

剖検所見：心臓は中等度の肥大を呈し (450 g) 前側壁から心室中隔にかけて広範な出血性梗塞を認めた。破裂口は梗塞巣の中央部前壁の

K.O. 53 M

July 18. '84

Fig. 1 The electrocardiogram of the case on admission. The abnormal Q wave and elevated ST segment were observed from V_1 to V_3 . Depressed ST segment was also observed in leads II, III and aVF.

心尖部よりに認めた。

治療薬剤・線溶活性検査成績：治療薬剤および線溶活性を示す指標の検査法は既報の通りである⁶⁾。

ICT を行なった 11 例中、本症例の検査結果を他の 10 例を対照群として、その平均値と比較した。結果はすべて平均値 ± 標準誤差で表わした (表 1)。ウロキナーゼ投与直後のユーグロブリン溶解時間は対照群 (55 ± 34 分) に比し 20 分と著明な短縮を示したが、8 時間後には完全に元の値に復していた (図 2 左)。ユーグロブリン分画フィブリン平板法でもウロキナーゼ投与直後に、対照群 (286 ± 66 mm) に比し著明に溶解窓は増大し 400 mm² に達したが、8 時間後には元の値に復していた (図 2 右)。プラスミノ

Table 1 Comparison of thrombolytic indice case K.O. with others before and soon and 8 hours after the administration of urokinase

		Before	Hours after administration of urokinase	
			soon	8 hrs.
Euglobulin lysis time	mean	471±62 min	55±34	434±62
	case K.O.	600	20	600
Fibrin plate method	mean	6±4 mm ²	286±66	0±0
	case K.O.	0	400	0
Plasminogen	mean	91.5±7.0%	43.9±3.8	50.8±4.3
	case K.O.	99.1	27.0	43.2
Fibrinogen	mean	304±22 mg/dl	150±26	127±25
	case K.O.	219	112	94
FDP	mean	5±0 µg/ml	19±4	25±7
	case K.O.	5	40	20
α ₂ -Plasmin inhibitor	mean	108.6±7.5%	28.4±2.3	44.7±3.4
	case K.O.	171.2	10.9	38.4
α ₂ -Macroglobulin	mean	268±24 mg/dl	241±23	239±22
	case K.O.	272	238	238

Fig. 2 Euglobulin lysis time (left) and fibrin plate method with euglobulin fraction (right) showed marked fibrinolytic activity in the patients soon after intracoronary thrombolysis with urokinase as compared with those in 10 other cases, in which an average dose of 984,000 IU of urokinase was given. Those values returned to the control level 8 hours after urokinase therapy.

Fig. 3 A marked decrease in both plasminogen (left) and fibrinogen (right) level of the patient was observed soon and 8 hours after thrombolytic treatment with urokinase as compared with those of 10 other cases.

Fig. 4 A striking increase in fibrin or fibrinogen degradation products (FDP) (left) and a marked decrease in the α_2 -plasmin inhibitor (right) level of the patient were observed soon after intracoronary instillation of urokinase. FDP in this case reached its maximum level soon after urokinase therapy, while that of the control group reached its maximum level 8 hours after intracoronary thrombolysis.

ーゲンはウロキナーゼ投与前, 対照群 (91.5 $\pm$ 7.0%) に比しむしろ高い傾向 (99.1%) にあったが, ウロキナーゼ投与直後は対照群 (43.9 $\pm$ 3.8%) に比し 27.0% と極度の低下を示し, 8 時間後でもなお対照群に比し低値を示してい

た (図 3 左). フィブリノーゲンはウロキナーゼ投与前, 対照群 (304 $\pm$ 22 mg/dl) に比し 219 mg/dl と低値であり, ウロキナーゼ投与直後および 8 時間後も対照群に比し低値であった (図 3 右). 血中 FDP は, ウロキナーゼ投与前,

対照群との間に差は認めないが、ウロキナーゼ投与直後著明に上昇し ($40 \mu\text{g}$)、対照群では8時間後に最大値を示したのに対し、本症例ではウロキナーゼ投与直後に最大値を示した (図4左)。 α_2 -プラスミンインヒビターはプラスミノゲンと同様ウロキナーゼ投与前むしろ対照群 ($108.6 \pm 7.5\%$) に比し 171.2% と高値であった。ウロキナーゼ投与直後、対照群 ($28.4 \pm 2.3\%$) に比し 11% と極度に低下したが8時間後には対照群と大差はなくなっていた (図4右)。

II. 考 案

心筋梗塞発症後の心破裂はなんら予告なく突然おこり、しかも大部分の症例で適切な処置が困難なため、致命的な最も危険な合併症の1つといえる。特に線溶療法後に心破裂が生じた場合、心破裂と線溶療法の因果関係の有無が重大な問題となる。現在までのウロキナーゼ投与後心破裂をきたした症例の報告⁷⁾では、それらの症例で投与されたウロキナーゼ量は $24 \times 10^4 \sim 72 \times 10^4 \text{ IU}$ であり、投与されたウロキナーゼの投与量と心破裂の発生とは必ずしも相関していない。しかしこれらの症例では、線溶活性は測定されておらず、どの程度の線溶活性が発現していたのか明らかではない。本症例では $96 \times 10^4 \text{ IU}$ のウロキナーゼ投与後一旦開通が認められ、 $120 \times 10^4 \text{ IU}$ 投与後再開塞をきたしたため $144 \times 10^4 \text{ IU}$ までウロキナーゼが投与された。その結果、この症例では他の10例に比し著明な線溶活性が得られた。

病理学的に梗塞は虚血性梗塞と出血性梗塞に分けられており、急性心筋梗塞は虚血性梗塞に属することが知られている。Mathey ら⁸⁾は、心筋梗塞症200例の剖検例で1例も出血性梗塞を認めなかったと報告しており、Lewis ら⁹⁾は1228例の心筋梗塞症による死亡例中97例に出血性梗塞を認めている。これらの報告から急性心筋梗塞症において出血性梗塞の形をとることはまれであると考えられる。一方近時 ICT が行われるようになり、Mathey ら⁸⁾は6例中4例に、Mattfeldt ら¹⁰⁾は7例中2例に、Fujiwara ら⁷⁾は14例中7例に ICT 後の剖検で出血性梗塞を認めたと報告している。これらの事実は線溶

療法と出血性梗塞の因果関係を強く示唆するものである。

出血性梗塞と心破裂の因果関係はいまだ明らかにされていない。Lewis ら⁹⁾は心破裂をきたした106症例の内97例に出血性梗塞を認めたと報告している。Datta ら¹¹⁾は心筋内への出血を心破裂の重大な因子として取り上げており、Miyamura ら¹²⁾は ICT と心破裂の因果関係を示唆している。心筋内への多量の出血が、心室壁耐応力を低下させる可能性は否定できず、これらの報告は出血性梗塞と心破裂の因果関係を強く示唆するものである。

われわれは、ICTにおける有効なウロキナーゼの投与量は $100 \times 10^4 \text{ IU}$ 前後と考えられると報告した⁵⁾。本症例では大量のウロキナーゼを投与し、種々の指標から判断して線溶能の極度な活性化が認められた。したがって本例における極度な線溶能の活性化は、広範な出血性梗塞の原因の1つであると考えられる。本症例では血圧が高かったことも1つの要因であろうが³⁾、大量のウロキナーゼ投与による極度の線溶活性の増強と心破裂の関係を強く示唆する症例であろうと考えられた。以上より本症例は大量のウロキナーゼを用いて極度の線溶活性の増強を引き起こすことは、心破裂を引き起こす可能性があること、したがって ICT において $100 \times 10^4 \text{ IU}$ 以上のウロキナーゼを用いる際には心破裂をさけるため、特に高血圧、胸痛が持続する症例では血圧のコントロール・ストレスの除去などに十分な注意を必要とすることを示唆する症例であろうと考えられた。

稿を終るにあたり、卓越した秘書としてわれわれを助けて下さった藤木八恵子さん、中村美江さん、中村友江さんに感謝の気持ちを表わしたいと思います。

文 献

- 1) Bates, R.J., Beutler, S., Resnekov, L. and Anagnostopoulos, C.E.: Cardiac rupture—Challenge in diagnosis and management. *Am. J. Cardiol.*, **40**; 429~437, 1977.
- 2) Hochreiter, C., Goldstein, J., Borer,

- J.S., Tyberg, T., Goldberg, H.L., Subramanian, V. and Rosenfeld, I.: Myocardial free-wall rupture after acute infarction: Survival aided by percutaneous intraaortic balloon counterpulsation. *Circulation*, **65**; 1279~1282, 1982.
- 3) Gray, R.J., Sethna, D. and Matlaff, J.M.: The role of cardiac surgery in acute myocardial infarction. I. With mechanical complications. *Am. Heart J.*, **106**; 723~728, 1983.
- 4) 山里有男, 千葉幸夫, 村口和彦, 村上知行, 久保 茂, 星野恒雄, 武田隆男, 龍田憲和: CCU にて緊急開胸心膜切開術を行なった7例の検討・心筋梗塞の心破裂を中心として. *心臓*, **15**; 1175~1185, 1983.
- 5) Dellborg, M., Held, P., Swedberg, K. and Vedin, A.: Rupture of the myocardium; Occurrence and risk factors. *Br. Heart J.*, **54**; 11~6, 1985.
- 6) 大八木 明, 廣瀬邦彦, 渡辺 裕, 中井妙子, 辻本章治, 堂山 清, 平井通雄: 急性心筋梗塞に対するウロキナーゼによる冠動脈内血栓溶解療法時の線溶活性について. *血液と脈管*, **16**; 258~266, 1985.
- 7) Fujiwara, H., Onodera, T., Tanaka, M., Fujiwara, T., Wu, D.J., Kawai, C. and Hamashima, Y.: Macroscopic hemorrhagic infarction following selective coronary thrombolysis in acute myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.*, **49**; 649~652, 1985.
- 8) Mathey, D.G., Schofer, J., Kuck, K-H., Beil, U. and Kloppel, G.: Transmural, haemorrhagic myocardial infarction after intracoronary streptokinase. Clinical, angiographic, and necropsy findings. *Br. Heart J.*, **48**; 546~551, 1982.
- 9) Lewis, A.J., Burchell, H.B. and Titus, J.L.: Clinical and pathologic features of postinfarction cardiac Rupture. *Am. J. Cardiol.*, **23**; 43~53, 1969.
- 10) Mattfeldt, T., Schwarz, F., Schuler, G., Hofmann, M. and Kubler, W.: Necropsy evaluation in seven patients with evolving acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am. J. Cardiol.*, **54**; 530~534, 1984.
- 11) Datta, B.N., Bowes, V.F. and Silver, M.D.: Incomplete rupture of the heart with diverticulum formation. *Pathology*, **7**; 179~185, 1975.
- 12) Miyamura, H., Yazawa, M., Yamazaki, Y., Togashi, K., Ohzeki, H., Eguchi, S., Tsuchiya, A. and Kabasawa, M.: Successful surgical repair of left ventricular rupture after acute myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.*, **48**; 1215~1221, 1984.