—臨床医のために—

急性冠閉塞に対する再灌流療法

宗像 一雄*

日本医科大学内科学第1教室

Reperfusion therapy for acute coronary occlusion

Kazuo Munakata

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

日本における死因についての疫学的調査では、従来1位であった脳血管障害が減少し、悪性腫瘍および心臓病が増加していることが報告されており、心臓病では心筋梗塞に代表される虚血性心疾患が増加していることは周知の事実である。

心筋梗塞はその発症が急激でしかも現在でも院内死亡が10～15%と重篤な疾患である。心筋梗塞の死亡原因は大別すると、不整脈死、心不全死、その他になるが、なかでも心不全死については有効な治療法が未だ確立されていない。心不全の重症度は梗塞巣の大きさに依存することより、心筋梗塞の予後改善は、いかに梗塞巣を縮小させるかにかかっていると言っても過言でない。

梗塞巣を縮小させる試みは、薬剤投与などにより間接的な方法として試みられてきたが、本稿の主題である再灌流療法は、梗塞発症急性期に種々の方法を用い、閉塞した冠動脈を直接再開通し、再灌流をはかる療法である。本法の目的は、再灌流により梗塞巣をできるかぎり縮小させ、左室機能を保持し、心筋梗塞による死亡を減少されることである。

本稿では、心筋梗塞における急性冠閉塞の実態およびその再灌流療法についての現在までの知見と成績につき概説する。

1. 急性冠閉塞

心筋梗塞や不安定狭心症の発症には冠動脈の急性閉塞が関与している。この急性冠閉塞の実態は、従来は

不整脈誘発や造影剤の陰性変力作用の心配より梗塞急性期には冠動脈造影が実施されなかったため、十分な見解が得られていなかった。しかし、近年急性期にも実施可能であることが判明し、多くの施設で実施されるようになった。その結果、心筋梗塞の発症急性期や不安定狭心症の臨床症状不安定期には、虚血に關与する冠動脈に閉塞や高度狭窄が認められ、冠動脈硬化症・冠拵縮・冠血栓の三者が複雑に關与していることが判明¹⁾し、今日の再灌流療法がもたらされるようになった。

(1) 冠動脈硬化症

冠動脈閉塞に冠動脈硬化症が關与していることは、慢性期に実施された冠動脈造影の結果から推定される。当教室における約1,000例の心筋梗塞患者の冠動脈造影検査でも、虚血を誘発するに十分と考えられるいわゆる有意狭窄(冠動脈造影上75%以上の狭窄)を症例の約90%に認めている。また、従来より幾多の剖検による研究でも、心筋梗塞と冠動脈硬化症との強い因果關係が証明されている。

しかし、慢性期冠動脈造影では全例で梗塞部位灌流冠動脈の完全閉塞が認められるものではなく、その狭窄度が必ずしも最も高度でないという事実は、冠動脈硬化症に何らかの要因が加わり冠閉塞が起こっている可能性を示唆する。かかる例の急性冠閉塞は冠動脈硬化症を基礎に冠拵縮や冠血栓が重複作用し、惹起されたものと考えられている¹⁾。また、ほぼ造影上正常と思われる冠動脈を呈する例では、以下に述べる冠拵縮や冠血栓が冠動脈硬化症より重要な役割を担っていると推察されている²⁾。

(2) 冠拵縮

心筋梗塞慢性期の造影では約10%に有意狭窄を認

めず、さらに冠動脈硬化症の所見を有さず、ほぼ正常と思われる症例も少なからず存在する²⁾。このような例では冠拳縮誘発剤のエルゴノビン静注やアセチルコリン冠動脈内注入により容易に冠拳縮が誘発され、冠拳縮が心筋梗塞発症に関与していると考えられる。また、梗塞発症時の初回造影で完全閉塞であったものが、ニトログリセリンの冠動脈内注入により完全閉塞が緩解することもしばしば経験される³⁾。

これらの事実は急性冠閉塞における冠拳縮の役割の重要性を示唆している。

(3) 冠血栓

心筋梗塞発症における冠血栓の役割については、冠血栓が原因で心筋梗塞が起こるとする冠血栓1次説と、冠血栓は心筋梗塞発症後に形成されるとする冠血栓2次説との間で従来より多くの論争がなされてきた。

心筋梗塞の急性期死亡例の剖検所見では、梗塞部位を灌流する冠動脈に冠血栓を認める例と認めない例の両方の存在が認められてきたが、冠血栓1次説では、冠血栓例では梗塞発症のメカニズムが説明可能であるが、認めない例では十分な説明ができない。また、冠血栓2次説では心筋梗塞発症のメカニズムや冠血栓の役割について十分な説明ができず、両説ともに確定的な見解を欠き、従来より幾多の論争の原因となった。しかし、これらの論争は剖検所見に基づいており、梗塞発症直後に生存する例で冠血栓が存在するかどうかは不明であった。

この問題を解決したのが、DeWood ら⁴⁾である。彼らは梗塞発症直後に冠動脈造影を実施し、大多数の例で冠血栓の存在を認め、かつ冠血栓存在率は時間の経過とともに減少することを報告した（自己融解によると推察されている）。さらに緊急バイパス術施行症例で、肉眼的に冠血栓の存在を確認し、梗塞発症直後の急性冠閉塞には冠血栓が重要な役割を担っているとした。この結果は、その後多くの施設で実施された緊急冠動脈造影で確認され、従来からの心筋梗塞における冠血栓の役割に関する論争に終止符を打つだけでなく、現在の血栓溶解療法の幕開けをもたらした。

2. 再灌流療法

前述の3つの要素、冠動脈硬化症・冠拳縮・冠血栓が複雑に関与して急性冠閉塞が起こるが、どの因子が主たる役割を担っているかにより選択される治療法も異なる。例えば、冠動脈硬化症が主要な因子なら冠動脈形成術（PTCA）や冠動脈バイパス術、冠拳縮なら

ニトログリセリンなどの冠拡張剤、冠血栓なら血栓溶解剤が最も効果がある治療法と考えられる。しかし、3つの要素が重複し急性冠閉塞に関与しており、臨床的に最重要因子を予測することは困難である。これ故実際の臨床の場合では、冠拡張剤を使用しながら、血栓溶解療法を実施し、効果が認められない例ではPTCA・冠動脈バイパス術が施行されている。特殊な手段として冠血栓溶解療法に先んじてPTCAを実施する方法も試みられている（direct PTCA）。

再灌流を目的として急性期に行われる interventional coronary arteriography としては、冠動脈血栓溶解療法（経皮経管冠動脈再開通療法；PTCR）、冠血栓溶解療法後、直ちに実施するPTCA（immediate PTCA、またはrescue PTCA）およびdirect PTCAがある、また、冠血栓溶解療法としては前述のPTCR以外に血栓溶解剤の全身投与による方法もある⁵⁾。

再灌流療法の目的は、再開通により梗塞巣をできる限り縮小させ、予後を改善することにあるが、常に理論にかなった好結果を生むことは必ずしも限らない。再灌流時には不整脈（再灌流不整脈）の出現をしばしば経験するし、心筋壊死を助長させたり、さらには出血性梗塞を惹起させることもあり、再灌流療法はまさに両刃の剣であり、再灌流療法の実施にあたっては実施時期や対象症例について十分な配慮が必要である⁶⁾。また、急性期に再灌流に成功した場合でも、予後改善には再開通した冠動脈の開存が保持されなければならない。再開塞率は10数%⁷⁾とされるが、慢性期における再開塞率をいかに下げるかという再開通療法後の治療法も現在検討されている重要な課題である。

3. 血栓溶解療法

血栓溶解療法は、1979年にRentrop ら⁸⁾により初めての臨床成績が報告されて以来、血栓溶解剤の開発とともに進歩してきた。

現在、使用されている血栓溶解剤はストレプトキナーゼ、APSAC (anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex)、TPA (tissue plasminogen activator)、ウロキナーゼおよびプロウロキナーゼなどがあり、投与方法として経静脈の全身投与方法と冠動脈内直接投与方法とがある⁹⁾。

当初は冠動脈内に超選択的にカテーテルを挿入し、これより血栓溶解剤を注入したことよりPTCR (percutaneous transluminal coronary recanalization ;

経皮経管冠動脈再開通術)と呼称された。しかし、PTCRの手法が煩雑なこと、全身投与により同様の効果が得られること、血栓に対する親和性がより高い薬剤(TPAおよびプロウロキナーゼ)が開発されたことより、現在では全身投与による血栓溶解療法が主流を占めている。

一般的に血栓溶解剤の再開通率はおおむね70~85%⁹⁾とされ、梗塞巣の縮小効果、左室機能や予後の改善が報告されている⁹⁾。また、副作用の大部分は薬剤の性質に起因する出血に関するもので、臨床的に問題とはならないものまで含めると20%前後¹⁰⁾に出現し、脳出血や輸血を必要とするような大量出血などの致死性の出血も起こりうる。また、不整脈は、本邦での治験の結果では約50%程度¹¹⁾に出現した。必ずしも全部が再灌流不整脈と断定は出来ないが、心室細動などの重症不整脈も出現しており、再灌流不整脈は前述の致死性の出血とともに、再灌流療法の実施に際し、常に念頭に置かなければならない。

血栓溶解療法の臨床的有用性がある程度確立された現在、欧米ではいずれの血栓溶解剤(ストレプトキナーゼ、APSACおよびTPA)の全身投与が、効果、安全性および経済性の面で優れているかを比較する大規模臨床試験や血栓溶解療法後の後療法に関する臨床試験が実施されており、その成果が待たれる。

4. 再開通療法におけるPTCAの役割

PTCAは専ら安定狭心症の治療法として実施されてきたが、急性心筋梗塞における再灌流療法の1つの手段として実施されつつある。再灌流療法におけるPTCAの役割は、1) direct PTCA(血栓溶解療法を実施せずに直接実施する)、2) rescue PTCA(血栓溶解療法無効例で血栓溶解療法にひきつづき実施する)、3) immediate PTCA(血栓溶解療法成功例で、残存狭窄に対し血栓溶解療法にひきつづき実施する)、4) deferred PTCA(血栓溶解療法後急性期に発生する虚血に対し2期的に実施する)がある。1)については血栓溶解療法との両群で、2)、3)および4)については実施群と非実施群との両群で、再開通率、左室機能に対する効果、短期および長期予後について現在大規模な比較検討試験が欧米を中心に実施されており、これもその成果が待たれるところである。

終わりに

再灌流療法により増加しつつある急性心筋梗塞によ

る死亡が減少することに、本研究が寄与できることを切望する。

本文の要旨は日本医科大学医師会主催平成2年度第4回生涯教育講座(平成3年3月7日)にて講演した。

講演にあたりご高配頂きました会長加藤富三先生、座長の労をお取り頂きました高野照夫先生にお礼申し上げます。また、本研究にあたりご教授頂きました内科学第1教室早川弘一教授、昼夜を問わずご努力頂きました内科学第1教室心臓カテーテルグループおよび集中治療室医局員各位に深く感謝致します。

文 献

- 1) Alpert, J.S.: Coronary vasomotion, coronary thrombosis, myocardial infarction and the camel's back. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 5, 617~618, 1985.
- 2) Arnett, E.N. and Roberts, W.C.: Acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries: An unproven combination. *Circulation*, 53, 395~400, 1976.
- 3) Oliva, P.B. and Breckinridge, J.C.: Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation*, 56, 366~374, 1977.
- 4) DeWood, M.A., Spores, J., Notske, R., Mouser, L.T., Burroughs, R., Golden, M.S. and Lang, H.T.: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 303, 897~902, 1980.
- 5) 延吉正清: 心筋梗塞急性期の再灌流療法. *内科*, 65, 207~214, 1990.
- 6) Braunwald, E. and Kloner, R.A.: Myocardial reperfusion; A double-edged sword? *J. Clin. Invest.*, 76, 1713~1719, 1985.
- 7) Ohman, E.M., Califf, R.M., Topol, E.J., Candela, R., Abbottsmith, C., Ellis, S., Sigmon, K.N., Kereiakes, D., George, B., Stack, R. and the TAMI Study Group: Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation*, 82, 781~791, 1990.
- 8) Rentrop, P., Blanke, H., Koesterling, K. and Karsch, K.R.: Acute myocardial infarction; Intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. *Clin. Cardiol.*, 5, 354~356, 1979.
- 9) 上松瀬勝男, 田中 操, 松田 正, 梶原長雄: 心筋梗塞急性期の経静脈血栓溶解療法. *内科*, 65, 215~223, 1990.
- 10) Rao, A.K., Pratt, C., Berke, A., Jaffe, A., Ockene, I., Schreiber, T.L., Bell, W., Knatterud, G., Robertson, T.L., Terrin, M.L. and MPH for the TIMI Investigators: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial-Phase I; Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 11, 1~11, 1988.
- 11) 五島雄一郎, 兼本成斌, 広沢弘七郎, 木全心一, 河合忠一, 由井芳樹, 山本 豊, 中島光好: 急性心筋梗塞に対するTD-2061(遺伝子組換えヒト組織性プラスミノゲンアクチベーター)の静脈内投与療法における臨床評価: ウロキナーゼを対照とした多施設二重盲検試験. *診療と新薬*, 26, 869~913, 1989.

(受付: 1991年6月27日)