

特集

急性心筋梗塞の再灌流療法と予後

上松瀬 勝男* , 長尾 建**
佐藤 和義**, 斉藤 穎***

はじめに

心筋梗塞急性期の冠血行再建法とりわけ、血栓溶解療法と冠動脈拡張術 (PTCA) は、今日、確立された治療法である。急性期死亡率の減少^{1,2)}、慢性期の心機能の改善^{3,4)}、左室拡張末期容量の拡大防止効果⁵⁾などが報告されている。

本項では自験例の臨床成績を中心に述べると共に基本的な再灌流動物モデルの結果についても概説したい。

実験動物モデルによる梗塞サイズ

1. 実験方法

ネプタール麻酔開胸下にイヌの左冠動脈前下行枝の中樞側と末梢側の2カ所を結紮し、中樞側を2.5時間後に、末梢側を3.5時間後に結紮を解除し再灌流を行い、その後2.5時間再灌流を行い6時間梗塞を作成する。

イヌをKCl静注にて屠殺し、心臓を摘出し、心尖部より1cmずつのスライスにして、TTC (Triphenyl Tetrazolium Chloride) 染色を行う。健全部はピンク色に染色されるが、梗塞部は染色されないで両者の識別が容易である (図1)。

2. 結果

2.5時間で再灌流された領域は心外膜側の3分の1は救済されているが、3.5時間で再灌流された末梢側は心外膜直下まで梗塞が進展している。心筋梗塞発症早期の1時間の差異による再灌流効果は大きいことが理解できる。

臨床例における血栓溶解療法の検討

血栓溶解療法のみを行っていた時期における施行例と未施行例の比較、血栓溶解療法のみでは70%前後の再開通率しか得られず、非再開通例の死亡率が高いことから血栓溶解療法のみでは再開通が得られない例にrescue PTCAを追加した時期の成績と血栓溶解療法のみを行った時期の成績との比較およびrescue PTCAの効果の3項目について検討した成績について述べたい。

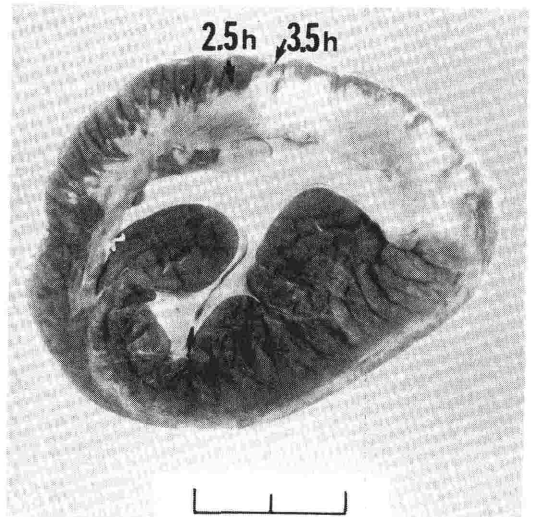


図1 左冠動脈2カ所(近位部, 遠位部)結紮による心筋梗塞モデル。2.5時間で再灌流した部位は外膜側1/3は生存心筋(ピンク色)がみられる。3.5時間では心外膜直下まで心筋は壊死(TTCに染色されずに色っぽくみえる)となっている。

*日本大学医学部第2内科

** 同 附属駿河台病院循環器科

*** 同 附属板橋病院第2内科

1. 血栓溶解療法対未施行例の検討

図2に血栓溶解療法 (n=366) と未施行例 (n=286) とにおける院内死亡率を示した。

未施行例は同時期において年齢、心筋梗塞発症からCCU入室までの時間、CCU入室時の収縮期血圧、心拍数、肺動脈楔入圧(PCWP)、心係数(CI)などの条件をマッチさせて死亡率を検討した。入室までの時間が経過しすぎた例、80歳以上の例など表記した条件を満たさなかった症例は除外されたことになる。

血栓溶解療法施行例の院内死亡率は8.3% (26/312) で未施行例の18.1% (27/149) より有意に小であった。

血栓溶解療法施行例における効果別死亡率を図3に示した。血栓溶解療法を行っても再開通できない症例が79/366=21.6% (無効群)、その死亡率は21.5% (17/79) であり、初回の冠動脈造影で既に血流のみられた狭窄群 (自然再開通群) の2.2%、溶解群の6.1%に比し有意に高率であった。すなわち、血流の再開通が死亡率の減少効果に寄与していることが理解できる。

2. 血栓溶解療法対血栓溶解療法+rescue PTCAとの検討

1) 患者背景

表1に先の血栓溶解療法 (n=366) のみを行った時代と血栓溶解療法+rescue PTCAを追加し、可能な限り再開通への努力を拂った時代の患者背景を示した。発症からCCUまでの時間では後者で約60分長くなっていたり、左冠動脈主幹部(LMT)症例の増加、病変枝数の増加がみられる。

Thrombolysis vs without Thrombolysis

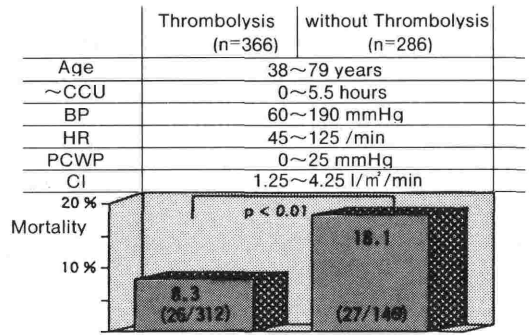


図2 Thrombolysis vs. without Thrombolysis

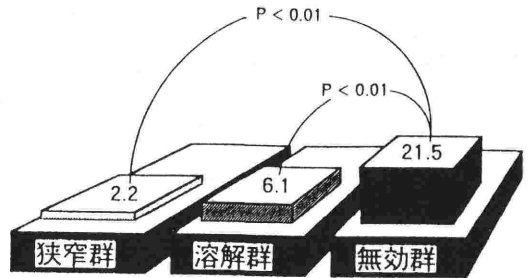


図3 血栓溶解療法効果別の院内死亡率

狭窄群 (自然再開通例) は2.2% (2/90)、溶解群 (CT 成功例) は6.1% (12/197)、無効群 (CT 不成功例) は21.5% (17/79) であり、狭窄群と溶解群が無効群より有意に低値を示した。

表1 Baseline Characteristics

| | Thrombolysis n=366 | Thrombolysis + rescue PTCA n=424 | |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------|
| 1) Age (years) | 59.7±10.3 | 60.1±11.4 | ns |
| 2) ~CCU (min) | 232±179 | 291±237 | p<0.01 |
| 3) Killip ≥ II (%) | 22.7 | 21.9 | ns |
| 4) IRA (%) | | | |
| LAD | 55.7 | 54.5 | |
| RCA | 33.6 | 33.0 | p<0.1 |
| LCX | 10.4 | 9.9 | |
| LMT | 0.3 | 2.6 | |
| 5) Vessels | 1.71±0.67 | 1.95±0.75 | p<0.01 |
| 6) Collateral (good/poor) | 66/300 | 78/346 | ns |

2) 再開通率 reperfusion rate

図4に両群の再開通率を示した。血栓溶解療法のみを行った時代のそれは71.3% (97/276)であった。366例中狭窄群(自然再開通例)の90例では既に冠血流がみられていたので再開通率からは除外した。一方、血栓溶解療法+rescue PTCA群のそれは92.8% (310/334)と有意に高率であった。この群でも自然再開通例の90例を再開通率の計算からは除外した。

3) 院内死亡率

血栓溶解療法のみ時代の死亡率は8.5% (狭窄群, 溶解群, 無効群の全症例)であったのに対し, rescue PTCAを追加した時代のそれは7.3%と推計学的には有意ではないものの減少がみられている。症例数が増加すれば有意となるものと思われる。

3. rescue PTCA の効果

血栓溶解療法にrescue PTCAを追加した70症例のうち, 前壁梗塞(AHA分類 seg 6, 7のみ)のみの症例(n=42)と同時期にrescue PTCAを行わなかった23例について院内死亡率, 慢性期(入院約1ヵ月)に施行した左室造影から求めた駆出率(LVEF), 左室拡張期末容量(EDVI)を検討した。図5にそれらの成績を示した。院内死亡率は有意差はないもののrescue PTCA群16.7%非施行群34.8%と1/2程度であった。LVEFに差異はみられなかったがLVEDVIには93.2±13.5 ml/m²対106.1±16.3 ml/m²と有意にrescue PTCA施行群で小さかった。このことはrescue PTCAにより血流を再開通させることが左室の拡大防止に役立っていることが証明されたと思われる。

4. collateral の存在と死亡率

collateralの良否により血栓溶解療法の効果に影響するか否かを初回前壁梗塞例(seg 6, 7)について検討した。

その成績を図6に示した。collateralが良好な場合には溶解療法が無効で順行の血流が得られなくても(無効群), 死亡率は0%であった。一方, collateral不良例では3~6時間以内に再開通が得られても9.1%の死亡率であり, 6~12時間に再開通されると13.8%まで上昇した。無効群では34.8%と高率であり3~6時間以内に再開通された群との間に有意差がみられた。したがって, collateralの良否は死亡率に大きく寄与している

ことが理解される。collateralの発達が悪く順行の血流が得られない前壁梗塞例の死亡率はすこぶる高いことが分る。

5. 血栓溶解療法の効果と年齢

表2に年齢を70歳未満と以上に分けた血栓溶解療法の効果別の死亡率を示した。70歳未満311例, 以上55例である。前者の死亡率は6.4% (20/311), 後者のそれは20% (11/55)で高齢者では3倍以上の死亡率であった。効果別死亡率についても70歳以上の死亡率が各群において高いことが分る。特に, 無効群のそれは35.3%と3人に1人の割合で死亡している。70歳以上で再開通が得られない症例では死亡率が高いことが分る。

6. 血栓溶解療法の長期予後

血栓溶解療法のみを行っていた時代の長期予後(生存率曲線)を図7に示した。全例の平均年齢

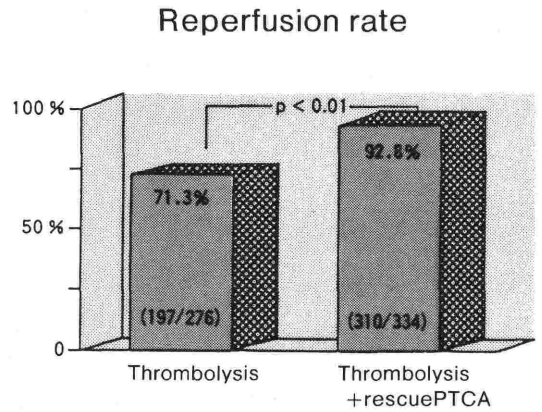


図4 Reperfusion rate

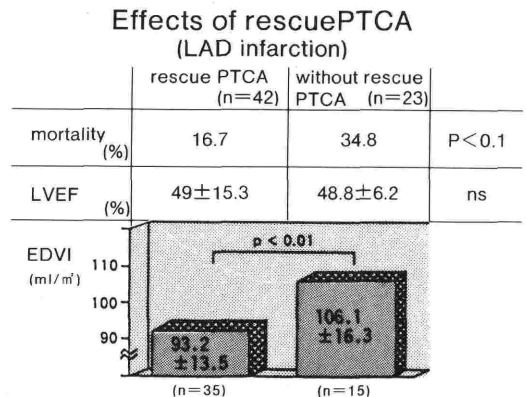


図5 Effects of rescue PTCA (LAD infarction)

が59歳であったので本邦における59歳、男性の生存率曲線を参考までに記した。5年7カ月までは溶解群の生存率は良好であったが、その後心筋梗塞再発、突然死（再梗塞が疑われたが証明されていない）などが出現した。これらは梗塞責任冠動脈に高度狭窄を残す例であった。同部位の再閉塞なのか、他枝の新なる閉塞なのかは自宅または外出先での突然死の為に明らかでない例であった。この成績が得られたので退院時にはできるだけ責任冠動脈または高度狭窄部にはPTCAを施行することになっている。

急性心筋梗塞と Primary PTCA

当医学部付属板橋病院CCUに入院した急性心筋梗塞297名（1993.8～96.4）に対し、PTCA 157例（52.9%）、血栓溶解療法179例（60.3%）、一部重複を含む、が施行された。総死亡率は10.4%（31/297）であった。primary PTCAは118例に行われた。残りのPTCAはrescue, sequentialであった。

primary PTCA 118例における成功率は112例（95.0%）、再閉塞6例（restudy 61例, 9.5%）、

Thrombolysisの効果 collateral と死亡率

(初回seg6 or 7梗塞 n=148)

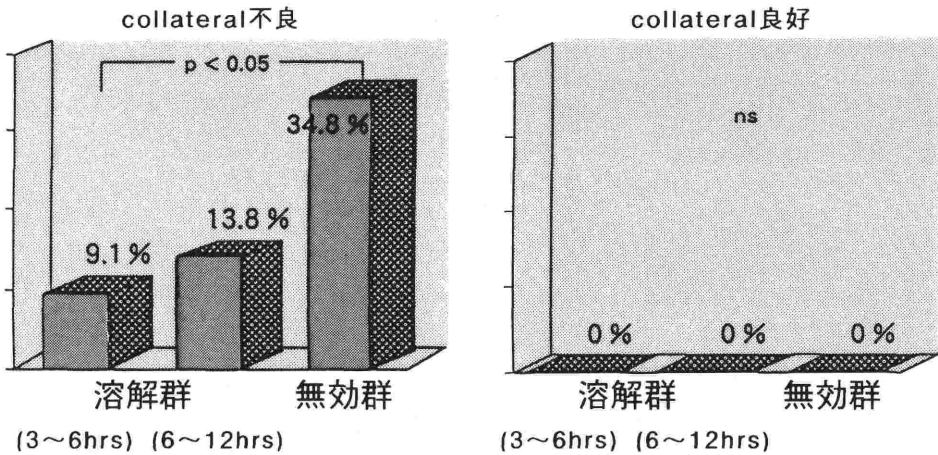


図6 Thrombolysisの効果 collateral と死亡率

血栓溶解療法の生存率曲線 (心臓死)

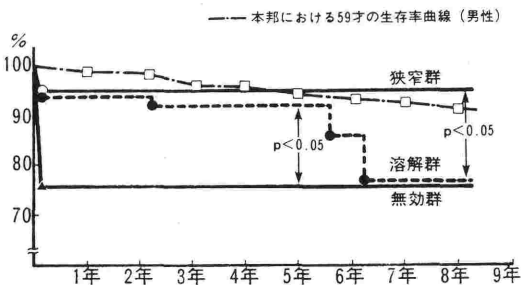


図7 血栓溶解療法の生存率曲線(心臓死)

表2 初回心筋梗塞における血栓溶解療法の効果別・年齢別死亡率(%)

| 年齢 | 70歳未満 | 70歳以上 |
|-----|--------------|-------------|
| 効果別 | | |
| 狭窄群 | 1.3 (1/79) | 9.1 (1/11) |
| 溶解群 | 4.7 (8/170) | 14.8 (4/27) |
| 無効群 | 17.7 (11/62) | 35.3 (6/17) |

※ $p < 0.01$

院内死亡率は5.1% (6/118)であった。すなはち、primary PTCAは慣れた施設でエキスパートが行えば低い死亡率を得ることのできる手技と云える。

考 案

心筋梗塞発症早期には責任冠動脈を再開通させることが死亡率の減少をもたらす。わが国では心筋梗塞の発生率が欧米に比較して6~7分の1であること、冠動脈造影のできる施設が多いこと、国土が広くないことなどから急性期に冠動脈造影を施行している率が比較的に高く、血栓溶解療法でも冠動脈内投与法が今回まで続いていることなどもあり、再開通率についての成績が報告されている。冠動脈内投与ではurokinase (UK)を用いる場合70%前後⁶⁾、t-PAでは84%⁷⁾、pro-UKでは92%⁸⁾、静注法ではUK 40~50%⁹⁾、t-PA 70%前後¹⁰⁾、pro-UK 75%¹¹⁾、mutant t-PA 62% (単回投与30分後)、79% (60分後)¹²⁾などの成績が報告されている。

一方、PTCAでは90%以上の成績^{13,14)}が報告されている。

急性期死亡率についてもISIS-3¹⁾、GUSTO²⁾のように10%前後、6~7%までの死亡率が静注法の血栓溶解療法にて報告されている。自験例においても血栓溶解療法の院内死亡率は8.3%であった。rescue PTCAなどを追加して再開通率を上げると死亡率もさらに減少する傾向にあった。primary PTCAでは5.1%までに減少した。

慢性期の心機能の改善に関しては、自験例では慢性期にしか左室造影を行っていないので血栓溶解療法施行例での効果別の比較しかできなかったが、その成績では左室駆出率が有意に良好な例は3時間以内に再開通が出来た症例であった。3時間以降では一部の局所壁運動のみの改善であった。ISAM³⁾、ECS⁴⁾では血栓溶解療法施行群と非施行群の慢性期の左室駆出率を検討し、5~6時間以内に施行されていれば前者の駆出率が有意に良好であるとの成績を多数例で報告している。

左室拡張末期容量の拡大防止に関しても、GIS-SI trial⁵⁾で再灌流療法によりVentricular remodelingの抑制効果を報告している。自験例でもrescue PTCA群で左室の拡大防止がみられた。

primary PTCAに関しては延吉ら¹³⁾の再開通率の成績も91%と良好(ショック症例を含む)で、

院内死亡率も9.8% (成功例6.1%、非成功例39%)とショック例を16%も含んでいる割には良好な成績である。自験例でも院内死亡率5.1%で良好であった。心源性ショック例をどの程度含んでいるかによって院内死亡率は大きく変わるが、再開通療法としては有効な手段と考えられる。

自施設の能力により最も成功率のよい方法を選択することが大切と思われる。

おわりに

自験例の成績を中心に心筋梗塞発症時の再灌流療法について述べた。ステントを含めた新しい再灌流療法が次々に登場してくるが、それぞれの施設で修熟した方法を一步一步重ね成功率の高い長期予後のよい再灌流療法の確立を願ってやまない次第である。

文 献

- 1) ISIS-3 Collaborative Group: ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 339: 753-770, 1992
- 2) The GUSTO Investigators: An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 329: 673-682, 1993
- 3) 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* 314: 1465, 1986
- 4) Werf FV, Arnold AER: Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J* 297: 1374, 1988
- 5) Marino P, Zanolla L, Zardini P: Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 14: 1149-1158, 1989
- 6) 河合忠一, 梶原長雄, 篠山重威ほか: 急性心筋梗塞に対するウロキナーゼ冠動脈注入療法の臨床評価—多施設二重盲検試験による検討. *医のあゆみ* 137: 159, 1986
- 7) 広沢弘七郎, 木全心一, 河合忠一ほか: 急性心筋梗塞に対するAK-124(組織性プラスミノゲンアクチベーター)の冠動脈注入療法の臨床評価—ウロキナーゼを対照とした多施設二重盲検試験, *薬理と治療* 16: 3823, 1988
- 8) 神原啓文, 河合忠一, 梶原長雄ほか: 急性心筋梗塞に対するGE-0943冠動脈内注入療法の有用性に関する検討—多施設による二重盲検試験一, *呼と循* 37: 749, 1989
- 9) 広沢弘七郎, 河合忠一, 中島光好ほか: 急性心筋梗塞に対するウロキナーゼ静注法の有効性の検討(冠動脈

- 造影による用量比較試験) — 封筒法による well controlled randomized study —. 臨床と研究, 63 : 3736, 1986
- 10) 加藤和三, 河合忠一, 細田嵯一ほか: 急性心筋梗塞に対する MMR 701 (nateplase : rt-PA) の臨床的有用性に関する検討 — ウロキナーゼを対照薬とした第 III 相試験 —. 臨床医薬 10 : 633, 1994
 - 11) 神原啓文, 河合忠一, 新谷博一ほか: 急性心筋梗塞に対する GE-0943 静脈内投与の有用性に関する検討 — ウロキナーゼを対照とした多施設二重盲検比較試験 —. 基礎と臨床 27 : 889, 1993
 - 12) 河合忠一, 細田嵯一, 木全心一ほか: 急性心筋梗塞に対する E6010 (t-PA 誘導体) の単回静注法の臨床的有用性に関する検討 — チソキナーゼ (天然型 t-PA) を対照とした多施設二重盲検比較試験 —. 薬理と治療 22 : 4411, 1994
 - 13) 延吉正清, 中川義久: 急性心筋梗塞の再開通療法. PTCA, 治療学 29 : 555, 1995
 - 14) Grines CL, Browne KF, Marco J, et al : A comparison of primary angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 328 : 673, 1993