

冠動脈内血栓溶解療法の進歩

Advances in intracoronary thrombolysis treatment

河合 忠一

Chuichi KAWAI

Summary

Based on the results of intracoronary thrombolysis in 30 patients with initial onset of anterior myocardial infarction, we concluded that: (1) left ventricular function and clinical features are markedly improved when reperfusion is accomplished within four hours after coronary artery occlusion; and (2) intracoronary thrombolysis therapy should be considered possible up to 10 hours after the onset of myocardial infarction to prevent expansion of infarct sizes and to preserve ventricular functions.

Not infrequently, there is a significant stenosis at the site of initial occlusion after thrombolytic therapy, which results in an immediate reocclusion. Consequently, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) is now widely performed after thrombolytic treatment to achieve more definite revascularization. Our early experiences showed that PTCA following thrombolytic treatment has an increased potential for reinfarction rather than added benefits for left ventricular functions. More recently, however, since our PTCA technique has been improved so as to achieve sufficient dilatation of the stenosed coronary artery, there has been less tendency to immediate reinfarction after the procedure for acute myocardial infarction. Whether PTCA should be added to thrombolytic therapy during the acute phase of myocardial infarction is controversial. The alternative is to wait until it can be performed on an elective basis.

It is obvious that early revascularization is essential for preserving left ventricular functions after acute myocardial infarction. For this reason, thrombolytic agents such as tissue plasminogen activator and plasminogen proactivator, which can be administered intravenously, are being intensively sought using molecular biological techniques. The ideal thrombolytic agents should have more fibrin-specific properties with longer half-lives than currently-available substances. However, so far none of these novel agents, have been studied in patients.

Key words

Thrombolysis treatment

Tissue plasminogen activator

Urokinase

Plasminogen proactivator

研究方針の設定

心筋梗塞発症 3 ないし 4 時間後の再灌流が、果してどの程度心筋を不可逆性壊死から守り、左室機能の改善を期待しうるかという問いに対して、適確な答を得ることは、かなり難しい。それは以

下の理由による。再灌流の成功例が不成功例に比し、どの程度左室機能がよく保存されているかを比較するためには、まず責任冠動脈の閉塞部位がほぼ同じ症例について検討する必要がある一方で、比較症例の選択に bias が入ることは極力避けねばならない。また両群の間に副血行路の発

京都大学医学部 第三内科
京都市左京区聖護院川原町 54 (〒606)

The Third Division, Department of Internal Medicine, Kyoto University Hospital, 54 Kawaracho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606

Received for publication December 23, 1987; accepted December 27, 1987 (Ref. No. 35-KL 1)

達や患者年齢に差があってはならない。そして仮に、比較的條件の近似した2群が選出されたとして、この2群の左室機能を比較評価する指標を何に求めるかという問題も難問である。このように条件を整えると、対象症例数が減少してしまうという不利も克服されなければならない。

成 績

以上の条件を考慮に入れた上で、初回前壁心筋梗塞例で責任冠動脈の等しい30例を、発症から再灌流までに要した時間が4時間以内の group 1, 4時間から10時間以内の group 2, 10時間以上再灌流の得られなかった group 3 の3群について、MBCK 総游出量、左室血行動態諸指標、前胸部誘導マッピングにおける異常 Q 波を示す誘導数、²⁰¹Tl-SPECT による残存心筋量を指標として、発作後1ヵ月の時点で比較した¹⁾。

心拍数、左室収縮期圧、左室拡張末期圧、心係数、1回拍出係数はいずれも3群間に有意差はないが、左室拡張末期圧、左室拡張末期容積係数、駆出率、局所駆出率、MBCK 総游出量、異常 Q 波を示す誘導数、残存心筋容積のいずれもが、group 1, 2, 3 の順に有意に成績の良好であることが判明した。

以上の成績より次の結論を得る。

(1) 血栓溶解療法の効果は、発症から血流再開までの時間が短いほど良好である。

(2) 4時間以内に血流再開に成功すれば、心機能を含め臨床所見の改善は著しい。

(3) 梗塞範囲の拡大、心機能の悪化を防止する意味で、発症10時間以内は血栓溶解療法を考慮する価値はある。

患者死亡率

血栓溶解療法が心筋梗塞患者の死亡率を減少させているかという問いもまた重要である。この間に答えるためには、先に述べたように、成功、不成功両群母集団の均一性以外に、相当数の症例数が必要である。そこでわが国における血栓溶解療

法実施例512例について院内死亡率を調べたところ、血栓溶解療法成功例は不成功例に比し有意に低値であった。

血栓溶解療法の副作用としては不整脈が最も多いが、これは副作用というよりは、血流再開の徴候と考えられるもので、適切な準備さえ整えておけば致命的とはならない。重大な出血が少ないことは注目に値する。

血栓溶解療法と PTCA

従来の血栓溶解薬を以てする冠動脈内血栓溶解療法では残存狭窄が問題となり、再閉塞、再梗塞の頻度も高い。そこで最近では血栓溶解後、血流再開の程度が弱いと PTCA を追加して狭窄部を十分拡大する方法がとられる。発症早期の十分な血流再開は左室機能の保持に有効であり、死亡率も低下させるとの成績が出始めている。

自験例で血栓溶解療法のみ群 (A 群) と血栓溶解療法後に PTCA を追加した群 (B 群) について再閉塞の頻度をみると (Table 1)²⁾,

(1) 血栓溶解療法中に再閉塞を起す例 (+) は起さない例 (-) に比し、治療終了後24時間以内 (later events) に再梗塞 (reinfarct) を起す率が高い (2/17, 12% vs 3/73, 4%),

(2) 再梗塞を起す例は、発症から血栓溶解療法開始までの時間が短い例に多い (3.3 ± 1.9 vs 4.4 ± 2.4 時間, $p < 0.05$),

(3) PTCA を追加した B 群では、治療中に再閉塞を起した例 (+) も起さぬ例 (-) も、治療終了後24時間以内の再梗塞率が A 群より高い (2/3, 67% vs 2/17, 12%; 10/48, 21% vs 3/73, 4%, $p < 0.05$; 合計 12/51, 24% vs 5/90, 6%, $p < 0.05$).

以上の事実は血栓発生直後は、血小板も、血栓が付着する 粥腫表面も不安定で血栓を生じ易く、血栓を溶かし去って粥腫表面を再び血液に曝すとすぐまた血栓を形成する。このような状態のときに PTCA を追加して機械的に血栓を除去し、かつ血管内膜を損傷すれば、粥腫表面にコラゲンが

Table 1. Comparison of coronary thrombolysis and emergency PTCA (Initial study)

	Reocclusion during interventions	Cases successful/total	Time (hrs)	Later events		
				CABG	Reinfarct	Angina
A-1	+	20/28 (71%)	3.3±1.9	3/20 (15%)	2/17 (12%)	1/15 (7%)
A-2	-	80/110 (73%)	4.4±2.4	7/80 (9%)	3/73 (4%)	16/70 (23%)
A (total)		100/138 (73%)	4.2±2.3	10/100 (10%)	5/90 (6%)	17/85 (20%)
B-1	+	3/5 (60%)	2.6±1.0	0	2/3 (67%)	0
B-2	-	48/65 (74%)	3.6±2.2	0	10/48 (21%)	1/38 (3%)
B (total)		51/70 (73%)	3.6±2.3	0	12/51 (24%)	1/39 (3%)

A: Thrombolysis; B: Thrombolysis+PTCA (initial study); *: p<0.05

Table 2. Comparison of coronary thrombolysis and emergency PTCA (Recent study)

	Reocclusion during interventions	Cases successful/total	Time (hrs)	Later events		
				CABG	Reinfarct	Angina
A-1	+	20/28 (71%)	3.3±1.9	3/20 (15%)	2/17 (12%)	1/15 (7%)
A-2	-	80/110 (73%)	4.4±2.4	7/80 (9%)	3/73 (4%)	16/70 (23%)
A (total)		100/138 (73%)	4.2±2.3	10/100 (10%)	5/90 (6%)	17/85 (20%)
B-1	+	4/4 (100%)	3.7±2.4	0	0	0
B-2	-	8/10 (80%)	4.1±3.7	0	1/10 (10%)	1/9 (11%)
B (total)		12/14 (86%)	4.0±3.4	0	1/14 (7%)	1/13 (8%)

A: Thrombolysis; B: Thrombolysis+PTCA (recent study); *: p<0.05

再露出したり、内膜裂開を起し、一層、血栓形成を促進するという可能性を提起する。

ところが最近では我々の施設でも PTCA の技術が向上し、狭窄部位の開大が以前に比し十分に

行われるようになった。最も新しい 14 例をとってみると (Table 2), 血栓溶解療法後、PTCA を追加した B 群における再梗塞率が大幅に減少し、かつて A 群との間に存在していた有意差 (Table

1) は消失した。この事実は、PTCA による狭窄部位の十分な開大が、種々の問題点は残しながらも、当面の再梗塞を防止しうる可能性を示している。しかし、PTCA 後6ヵ月以内の再狭窄率は30-40%³⁻⁵⁾ といわれ、その早急な解決が望まれる。

今後の薬剤

心筋梗塞発症後、一刻も早く責任冠動脈の血流再開を得ることが左室機能維持に有用であることが明らかとなり、この点から心筋梗塞発症直後に、誰もが直ちに容易に、たとえば静脈注射によって有効な血栓溶解が可能薬剤の出現が待望される。従来わが国で血栓溶解薬として用いられてきたウロキナーゼは、末梢静脈へ投与した場合、冠動脈内血栓溶解率は50%と低く⁵⁾、この値は諸外国でストレプトキナーゼを同じく末梢静脈投与したときの値と等しい。組織プラスミノゲン・アクチベーター (tissue plasminogen activator: t-PA) の開発に鎬が削られるゆえんである。我が国においても数種の t-PA に加えプラスミノゲン・プロアクチベーター (plasminogen proactivator: PPA) による治験が進行中であるが、いずれも静脈内投与でウロキナーゼ冠動脈内注入と同程度あるいはそれ以上の再開通率が得られ、その将来性が囑望されている。しかし現時点では閉塞冠動脈の再開通率が今一步であるため、投与量を増量すると出血の副作用も増え、また有効半減期が短い持続投与が必要であるなどの欠点があり、理想的な血栓溶解薬の出現には至っていない。血栓溶解療法に PTCA を追加すべきか、その場合どのような症例に、どの時期で追加すべきか、などの問題が現在、早急に解決を迫られていると考えられる。

要 約

初回前壁梗塞 30 例における冠動脈内血栓溶解療法自験例の経験から、次のごとき結論を得た。
(1) 4 時間以内に血流再開に成功すれば、心機能

を含め臨床所見の改善は著しい。(2) 梗塞範囲の拡大、心機能の悪化を防止する意味で、発症 10 時間以内は血栓溶解療法を考慮する価値がある。

血栓溶解療法はしばしば高度残存狭窄を残すので、再閉塞を来しやす。したがって最近では PTCA を追加して、より十分な血流再開を期待することが広く行なわれる。我々の初期の経験では、血栓溶解療法に PTCA を加えると、左室機能の改善よりは再梗塞の発生率を増加させるという成績であった。しかし最近 PTCA の技術が向上し、狭窄冠動脈の拡大が十分行なわれるようになったので、再梗塞の発生は減少する傾向にある。心筋梗塞の急性期に、冠動脈内血栓溶解療法に続いて PTCA を加えて行うか、待機的 PTCA までしばらく待つか、なお議論の多い点である。

急性心筋梗塞後早期の血流再開が左室機能の維持に極めて重要なことは明らかであり、このことが、t-PA や PPA のごとき静注可能な血栓溶解薬の開発に、分子生物学の手法を駆使して鎬が削られるゆえんである。理想的な血栓溶解薬とは、現在用いられている薬物に比し、フィブリン親和性がより強く、かつ半減期のより長い性質を有するものでなければならない。しかしながらそのような薬物は、現在までのところ、臨床的に用いられるには至っていない。

文 献

- 1) Kawai C: President's Lecture. Acute myocardial infarction: Current status and prospective view. *Jpn Circ J* 51: 5-14, 1987
- 2) Hattori R, Yui Y, Takatsu Y, Sakaguchi K, Susawa T, Yui N, Takahashi M, Aoyama T, Murakami T, Tamaki S, Kambara H, Kawai C: Reocclusion of the infarcted vessel during acute interventions in myocardial infarction. *Jpn Circ J* 52: 700-714, 1980
- 3) Holmes DR, Vliestra RE, Smith HC, Vetrovec GE, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, Van Raden MJ, Mock MB: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 53: 77c-

- 81c, 1984
- 4) Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King III SB, Gruentzig AR: Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* **73**: 710-717, 1986
 - 5) Blackshear JL, O'Callaghan W, Califf RM: Medical approaches to prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* **9**: 834-848, 1987
 - 6) Kambara H, Kawai C: Thrombolytic therapy in Japan: Urokinase infusion for acute myocardial infarction. *in* Tissue plasminogen activator in thrombolytic therapy (ed by Sobel BE, Collen D, Grossbard EB), Marcel Dekker, Inc, New York & Basel, 1987, p 223