

急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法
とダイレクト経皮的冠動脈形成術の
比較：茨城県内16施設における多施
設協同研究

*Comparison of Thrombolytic Therapy
and Direct Percutaneous Transluminal
Coronary Angioplasty for Acute Myo-
cardial Infarction : Prospective Multi-
center Trial at 16 Clinical Centers in
Ibaraki Prefecture*

野口 祐一
山口 巖*¹
杉下 靖郎*¹
TUGMI*²

Yuichi NOGUCHI, MD
Iwao YAMAGUCHI, MD*¹
Yasuro SUGISHITA, MD, FJCC*¹
TUGMI*²

Abstract

The efficacies of direct percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and thrombolysis for the treatment of acute myocardial infarction were investigated in 80 patients treated within 12 hours of the onset of myocardial infarction by either PTCA (39 patients) or thrombolytic therapy (41 patients) followed by conservative care. The therapeutic approach was selected according to the treatment strategy at each of the 16 participating centers before the admission of the patients.

The two treatment groups were closely matched in clinical characteristics except for the history of hypertension which occurred more in the thrombolysis group (22/39 vs 12/41, $p=0.026$). The mean time before starting reperfusion therapy from the onset of symptoms was shorter in the thrombolysis group (2.3 ± 1.5 vs 5.3 ± 5.7 hours, $p=0.0001$). Chest pain resolved more quickly in the PTCA group. Serial changes in the mean numbers of abnormal Q waves and mean values of the sum of elevated ST-segments on the electrocardiograms were similar in both groups. Serial changes of wall motion abnormality index on echocardiograms were similar in both groups. Coronary angiography after 4 weeks showed the thrombolysis group had greater residual luminal stenosis in the infarct-related artery. Left ventriculography after 4 weeks showed the PTCA group had better mean ejection fraction ($68.1 \pm 11.2\%$ vs $58.7 \pm 14.2\%$, $p=0.0263$). Death (3/39 vs 1/41) and cardiac events (6/39 vs 6/41) after 4 weeks were similar in both groups.

There was no significant difference in death and cardiac events between these two groups. However, the PTCA group had less severe residual luminal stenosis in the infarct-related artery and better left ventricular function after 4 weeks than the thrombolysis group.

Key Words

myocardial infarction (acute), thrombolysis, angioplasty (percutaneous transluminal coronary)

はじめに

近年臨床に導入された再灌流療法は、その梗塞範囲縮小効果、心機能改善効果、致死的不整脈減少効果、

梗塞の拡大 (extension) および伸展 (expansion) の予防効果などによって、急性心筋梗塞の急性期予後、長期予後を劇的に改善させてきた¹⁻⁵⁾。再灌流療法の有効性については、欧米における多数の大規模無作為介入試験

筑波メディカルセンター病院 内科：〒305 茨城県つくば市天久保 1-3-1; *¹筑波大学臨床医学系 内科; *²TUGMI
Department of Internal Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital, Tsukuba; *¹The Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine,
Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, *²TUGMI : Tsukuba University Group for Myocardial Infarction
Address for reprints : NOGUCHI Y, MD, Department of Internal Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital, Amakubo 1-3-1, Tsukuba, Ibaraki
305

Manuscript received December 25, 1995; accepted January 5, 1996

の結果によってすでに明らかにされているが、どのような再灌流療法の戦略がより優れているかについては、現在、さまざまな議論がなされている。しかし一方では個々の施設において、その選択に制限があることも事実であり、各施設はその設備と技術に合わせた戦略を選択せざるをえない。

本研究の目的はこのようなわが国の現状において、初期治療としてダイレクト経皮的冠動脈形成術 (direct percutaneous transluminal coronary angioplasty: ダイレクト PTCA) を選択した施設と、血栓溶解療法を選択した施設とで、急性心筋梗塞の梗塞範囲、心機能、入院 4 週間後までの心事故発生率および予後に差があるかどうかを明らかにすることである。

対象と方法

1. 対象

本試験は 1992 年 9 月–1993 年 9 月まで、茨城県内 16 施設で行った。30 分以上胸痛が持続しており、心電図において連続する 2 誘導以上で ST が 1 mm 以上上昇しているものを急性心筋梗塞と診断し、原則として発症から 6 時間以内に入院したものを再灌流療法の適応として対象としたが、6 時間以降でも担当医が再灌流療法の適応があると判断したものについては対象とした。除外基準としては、重篤な出血の可能性のある患者 (消化性潰瘍、出血性素因、6 ヶ月以内の脳血管障害の既往、2 週間以内の手術など)、重篤な肝障害・腎障害のある患者、妊婦または妊娠している可能性のある患者、その他、担当医が不適切と判断した患者とした。ダイレクト PTCA を施行するにあたっては、担当医が解剖学的に不適切と判断したものは除外した。本試験の実施期間中、以上の基準を満足した 85 例の患者が登録された。

なお治療の実施に際しては、患者本人あるいはこれに代わりうる者の同意を得た。

2. 再灌流療法

再灌流療法は各施設において、血栓溶解療法またはダイレクト PTCA のうちいずれか一方をあらかじめ選択し、症例によらず第一選択として施行するものとした。血栓溶解療法は、静注法では alteplase を 29–43.5 万 IU/kg を 10% 急速静注後 1 時間で点滴静注することとし、冠動脈内投与法では 150 万 IU×4 回を 40 分か

けて冠動脈内に注入することとした。

3. 再灌流療法後の治療方針

再灌流療法施行後は Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) -2B における watchful waiting (再発性の心筋虚血が出現しない限り新たな血行再建術は施行しない) を基本的な戦略とした⁶⁾。ただし、機械的合併症のための外科的手術、再発性心筋虚血に対する血行再建術などが緊急に必要な場合には、施設間の転院は可能とした。

4. 併用薬剤

原則として診断確定後、ただちに aspirin などの抗血小板薬を内服させ、heparin 5,000 単位を静注した。抗血小板薬は発症 4 週間まで継続、heparin は持続点滴から warfarin に移行し、warfarin は 4 週間まで継続した。

5. 評価項目および評価時期

以下の項目につき、Table 1 に示すスケジュールに従って、再灌流療法施行前、再灌流療法終了 1 時間後、24 時間後、1 週間後、4 週間後に評価を行った。

- 1) 自覚症状：患者に胸痛の程度を治療前の最も激しい症状を 10、症状なしを 0 とし、11 段階でスコア化して表現させ評価した。
- 2) 他覚症状：心拍数、血圧、湿性ラ音、末梢循環不全の有無を評価した。
- 3) 心電図：異常 Q 波、ST 偏位、不整脈を評価した。
- 4) 心筋逸脱酵素：CK、CK-MB を (peak が出るまでは 6 時間ごとに) 測定した。
- 5) 胸部 X 線写真：肺うっ血の程度を肺うっ血なし 0、軽度 1、中等度 2、高度 3 と 4 段階でスコア化し評価した。また心胸郭比を算出した。
- 6) 心エコー図：Heger らの方法⁷⁾に従い、左室を 9 分節に分割し、dyskinesis 3 点、akinesis 2 点、hypokinesis 1 点、normokinesis 0 点として各分節の合計を算出し、心エコー図上の壁運動異常指数 (wall motion abnormality index: WMAI) とし、左室壁運動障害の指標として評価した。
- 7) 運動負荷試験：発症 4 週間後にトレッドミル負荷試験 (Sheffield 法) を施行した。心電図 j 点より 80 msec で、1 mm 以上の虚血性 ST 低下を陽性と判定した。た

Table 1 Examination schedule

	Before reperfusion	After reperfusion			
		1 hr	24 hrs	1 wk	4 wks
Symptoms	○	○	○	○	○
Electrocardiography	○	○	○	○	○
Chest X-ray films	○			○	○
Echocardiography	○			○	○
Exercise test					○
Cardiac catheterization					○
Left ventriculography					○
Coronary angiography					○

だし、担当医が施行に際して危険が伴うと判断した場合は省略可能とした。

8) 左心カテーテル・左室造影・冠動脈造影検査: 発症4週間後の慢性期に施行した。左心カテーテル検査では左室拡張終期圧を測定した。左室造影は右前斜位30°, 左前斜位60°の2方法で撮影し、area-length法により左室拡張終期容積係数, 左室収縮終期容積係数, 左室駆出率を計測した。また米国心臓協会の分類に従い、左室造影を7分節に分割し、dyskinesis 3点, akinesis 2点, hypokinesis 1点, normokinesis 0点として各分節の合計を算出して左室造影上の壁運動異常指数とし、左室壁運動障害の指標として評価した。

9) 心事故: 再灌流療法後に新たに出現した合併症(心室細動, 持続性心室頻拍, 梗塞後狭心症, 再梗塞, 心不全), 梗塞責任冠動脈に対する予定外の新たな血行再建術および死亡を心事故とし、発症4週間目で評価した。

6. 解析

データの解析にはWilcoxonの順位和検定, Fisherの直接確率計算法, Studentのt検定を用いた。なお有意水準は両側5%とした。

結 果

1. 症例構成

登録患者85例中、発症後12時間以内に来院した80例を解析の対象とした。再灌流療法として3施設ではダイレクトPTCAが、13施設では血栓溶解療法が選択された。その結果、ダイレクトPTCA施行例が39例、血栓溶解療法施行例が41例(39例では静注法, 残り2例では冠動脈内注入法)であった。以下、ダイレクト

PTCA施行例をPTCA群、血栓溶解療法施行例を血栓溶解療法群とし、この2群間の比較検討を行った。

2. 患者背景

背景因子の比較をTable 2に示す。PTCA群で高血圧の既往が有意に多く認められた($p=0.026$)。その他の年齢, 性比, 高脂血症あるいは糖尿病の既往, 喫煙歴, 発症から入院までの時間, 梗塞部位, 入院時の血圧, 心拍数, Killip分類, peak CKなどの背景因子については両群間に差はなかった。また急性期あるいは慢性期における冠動脈造影検査から推定した梗塞責任冠動脈あるいは冠動脈病変枝数の症例分布についても、両群間に差はなかった。

3. 再灌流療法開始までの時間

血栓溶解療法では血栓溶解剤の投与が開始された時間, ダイレクトPTCAではシースが大腿動脈に挿入された時間を治療開始とした。入院から治療開始までの時間は血栓溶解療法群で有意に短かった(0.5 ± 0.4 vs 2.5 ± 4.6 時間, $p=0.0001$)。そのため発症から治療までの時間は血栓溶解療法群で有意に短かった(2.3 ± 1.5 vs 5.3 ± 5.7 時間, $p=0.0001$)。

4. 急性期冠動脈造影結果

残存狭窄率50%未満を再灌流療法成功と定義すると、PTCA群の97.4%で再灌流に成功した。血栓溶解療法群ではほとんどの例で急性期冠動脈造影は施行されなかったため、再灌流率は不明であった。

5. 再灌流療法前後の胸痛改善度

胸痛の11段階スコアの差をもって胸痛改善度とした。再灌流療法前と比較した再灌流療法終了1時間後の胸痛改善度は、PTCA群で良好な症例が有意に多く認められた($p<0.01$)。両群における胸痛改善度の症例分布をFig. 1に示した。

6. 異常Q波, Σ ST上昇の経時的変化

異常Q波数は両群とも再灌流療法施行前に比較して、1時間後に増加傾向を示し、以後は4週間後までほぼプラトーに推移したが、その変化量に両群間で差を認めなかった(Fig. 2)。 Σ ST上昇は両群とも再灌流療法施行前に比較して、1時間後, 24時間後, 1週間後

Table 2 Clinical characteristics of the patients

	PTCA (n=39)	Thrombolysis (n=41)	p value	Analysis
Sex (male/female)	25/14	34/7	0.076	F
Mean age (yr)	66.8±10.2	63.2±10.2	0.127	W
Hours to admission	2.6±2.7	1.8±1.4	0.298	W
SBP on admission (mmHg)	123.1±24.2	123.0±34.0	0.714	W
HR on admission (bpm)	77.3±14.8	78.3±25.1	0.979	W
Previous infarction	1	5	0.202	F
Hypertension	22	12	0.026	F
Hyperlipidemia	9	5	0.367	F
Diabetes mellitus	16	12	0.455	F
Cigarette smoker	11	18	0.083	F
Infarct location			1.000	F
Anterior	20	21		
Inferoposterior	17	18		
Subendocardial	2	2		
Killip class on admission			0.900	W
1	26	27		
2	6	5		
3	2	4		
4	5	5		
Diseased vessels			0.324	F
1	33	25		
2	5	2		
3	0	2		
Left main artery	1	1		
Infarct-related artery			0.769	F
Left anterior descending	18	13		
Left circumflex	6	5		
Right coronary	14	12		
Left main	1	0		
Peak CK (×10 ³ IU/l)	2.6±2.4	1.9±1.6	0.173	W

Values are means ± standard deviation (SD).

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty; F=Fisher's exact test; W=Wilcoxon rank sum test; SBP=systolic blood pressure; HR=heart rate.

と急速に改善傾向を示し、以後はプラトーに推移したが、その変化量に両群間で差を認めなかった (Fig. 3).

7. 胸部 X 線所見の経時的変化

心胸郭比は両群とも再灌流療法施行前に比較して、施行 1 週間後、4 週間後と減少傾向を示したが、その変化量に両群間で差はなかった (Fig. 4). また、肺うっ血の 4 段階スコアの差をもって肺うっ血の改善度とすると、再灌流療法前と比較した再灌流療法 1 週間後の肺うっ血改善度は、両群間で差がなかった。肺うっ血改善度の症例分布を Fig. 5 に示す。

8. 心エコー図における壁運動異常の経時的変化

心エコー図上の左室壁運動異常指数は再灌流療法施行前に比較して、1 週間後、4 週間後と両群とも改善傾向を認めたが、その変化量に両群間で差はなかった (Fig. 6).

9. 運動負荷試験

担当医の判断による非施行例が多く、PTCA 群の 10 例、血栓溶解療法群の 22 例にのみ施行された。施行例のみの解析では、PTCA 群の 1 例 (10%)、血栓溶解療法群の 13 例 (59%) が運動負荷試験陽性と判定され、血栓溶解療法群で陽性率が高かった ($p=0.018$, Fisher の直接確率計算法).

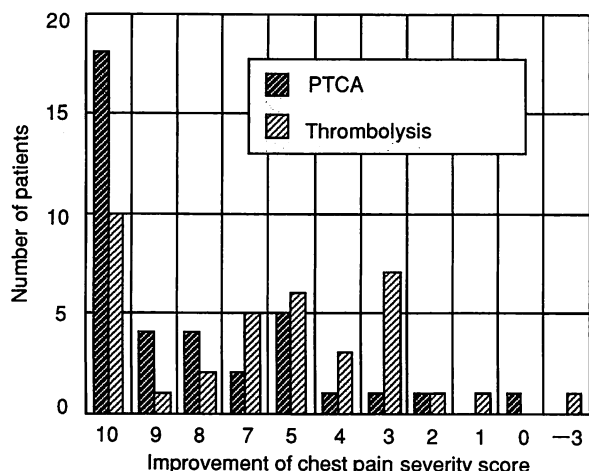


Fig. 1 Improvement of chest pain severity score 1 hour after reperfusion therapy

Chest pain severity score is a numerical expression of subjective severity (10=most severe, 0=none). Improvement of chest pain severity score is the difference in chest pain severity score before and after treatment. The PTCA group had better improvement of chest pain severity score than the thrombolysis group ($p < 0.01$, Wilcoxon rank sum test). Abbreviation as in Table 2.

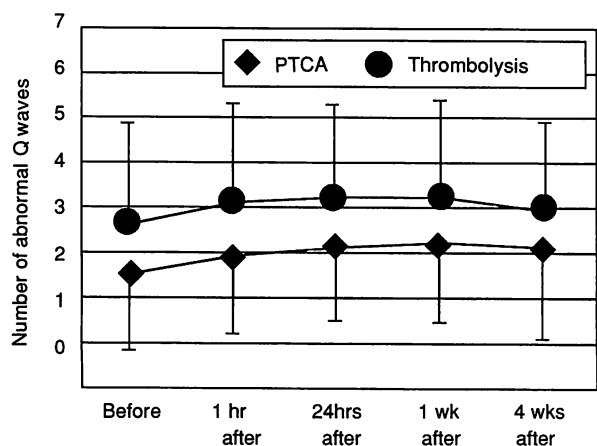


Fig. 2 Changes in number of abnormal Q waves on electrocardiograms before and after reperfusion therapy

Mean \pm SD are shown. Serial changes in both groups are similar (Wilcoxon rank sum test). Abbreviations as in Table 2.

10. 左心カテーテル・左室造影・冠動脈造影検査所見

死亡(4例), 予定外の血行再建術(4例), 患者の拒否(14例)により, 発症4週間後の左心カテーテル・左室造影・冠動脈造影検査はPTCA群の30/39例(77%), 血栓溶解療法群の28/41例(68%)にのみ施行可能であった。冠動脈造影上, 梗塞責任冠動脈の残存狭窄度は

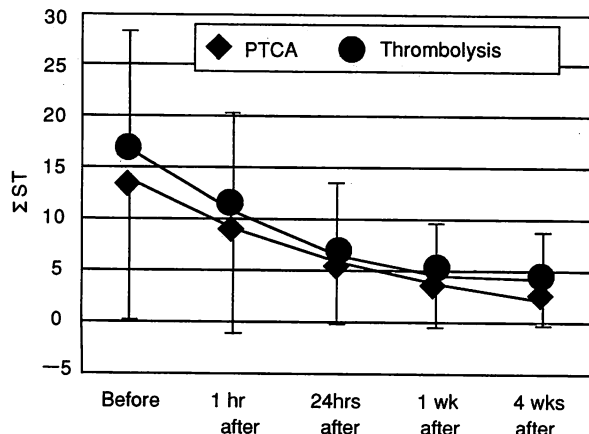


Fig. 3 Changes of sum of ST-segment elevation on electrocardiograms before and after reperfusion therapy in both groups

Mean \pm SD are shown. Serial changes in both groups are similar (Wilcoxon rank sum test). Abbreviations as in Table 2.

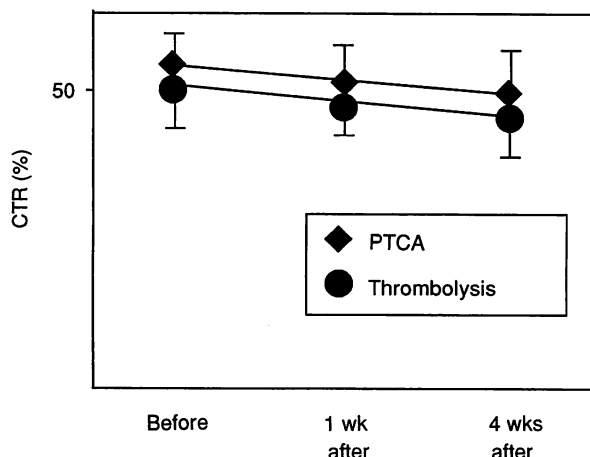


Fig. 4 Changes of cardiothoracic ratio (CTR) on chest X-ray films before and after reperfusion therapy in both groups

Mean \pm SD are shown. Serial changes in both groups are similar (Wilcoxon rank sum test). Abbreviations as in Table 2.

PTCA群で軽度の症例が有意に多かった($p < 0.001$). 左室造影では左室拡張終期容積係数, 左室収縮終期容積係数は両群に差はなかったが, 左室駆出率はPTCA群で有意に良好であった($68.1 \pm 11.2\%$ vs $58.7 \pm 14.2\%$, $p = 0.0263$). また左室造影上の壁運動異常指数はPTCA群で有意に良好であった(2.06 ± 3.28 vs 3.32 ± 2.29 , $p < 0.05$). 左室拡張終期圧は両群間で差がなかった(Table 3).

11. 心事故

心事故はPTCA群で6例, 血栓溶解療法群で6例に

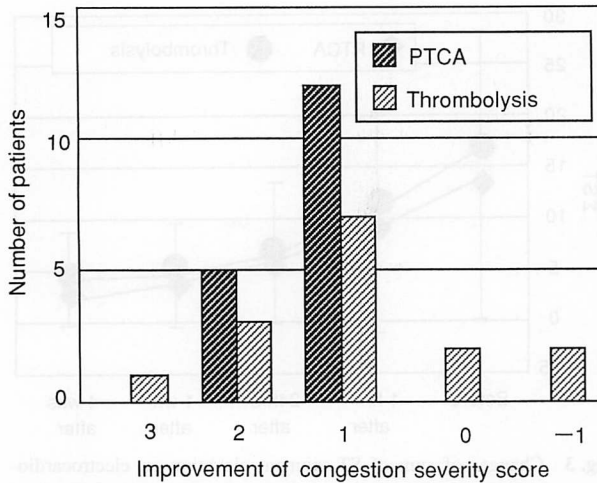


Fig. 5 Improvement of congestion severity score 1 week after reperfusion

Congestion severity score is a numerical expression of lung congestion (3=severe, 2=moderate, 1=mild, 0=none) on chest X-ray films. Improvement of congestion severity score is the difference in congestion severity score before and after treatment. Improvements in both groups are similar (Wilcoxon rank sum test). Abbreviations as in Table 2.

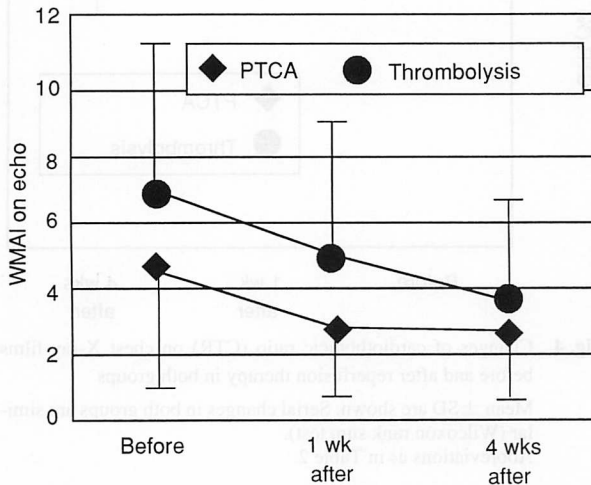


Fig. 6 Changes of wall motion abnormality index (WMAI) on echocardiograms before and after reperfusion therapy in both groups

Mean \pm SD are shown. Serial changes in both groups are similar (Wilcoxon rank sum test). WMAI on echocardiogram: Left ventricle is divided into nine segments. Wall motion within each segment is assigned a numerical value (0=normal, 1=hypokinesis, 2=akinesis, 3=dyskinesis), and the values of each segment are then summed to derive the total score. Abbreviations as in Table 2.

認められた。主な心事故は梗塞後狭心症がPTCA群で1例、血栓溶解療法群で2例、再梗塞がPTCA群で2例、血栓溶解療法群で0、梗塞責任冠動脈に対する予

定外の新たな血行再建術がPTCA群で2例 (PTCA 1例, 冠動脈バイパス術 1例), 血栓溶解療法群で2例 (PTCA 1例, 冠動脈バイパス術 1例), 死亡はPTCA群で3例 (発症時からの遷延性ポンプ不全死 2例, 心破裂 1例), 血栓溶解療法群で1例 (心室細動)であった。以上の心事故の発生頻度は両群間に差を認めなかった (Table 4).

考 察

今日、急性心筋梗塞に対する再灌流療法の戦略として、血栓溶解療法、ダイレクトPTCA、血栓溶解剤投与後にPTCAを組み合わせる方法など、さまざまな方法が試みられているが、いずれの方法がより優れているかについてはいまだ一定の結論は得られていない。本研究は初期治療としてダイレクトPTCAを選択した施設と、血栓溶解療法を選択した施設で急性心筋梗塞の梗塞範囲、心機能、入院4週間後までの心事故および予後に差があるかどうかを明らかにすることを目的とした前向き多施設比較試験である。

1. 患者背景について

本試験では、搬送された患者はあらかじめその施設で選択しているいずれか一方の再灌流療法を施行されることになり、患者が再灌流療法を施行されるうえでのバイアスはなかったと考えられる。したがって本試験は無作為割り付けされた試験ではないが、PTCA群で高血圧の既往が有意に多く認められた以外には患者背景に差がなく、ほぼ均一な症例が両群に振り分けられた。PTCA群で高血圧の既往が多かった理由については明らかでなかったが、この点がその後の臨床経過に大きな影響を与えるものではないと判断し、以後の解析を進めた。また本試験では再灌流療法後の治療レベルを均一化するため、再灌流療法施行後はTIMI-2Bにおけるwatchful waiting (再発性の心筋虚血が出現しない限り新たな血行再建術は施行しない)を基本的な戦略とすることとし、また外科的処置が緊急に必要な場合には、速やかに転院できるように施設間で緊密な連絡を取り合うこととした。

2. 発症から治療開始までの時間について

発症から治療開始までの時間は血栓溶解療法群で有意に短かった。これは本試験では血栓溶解療法群にお

Table 3 Results of coronary angiography, left ventriculography and cardiac catheterization after 4 weeks

	PTCA (n=30)	Thrombolysis (n=28)	p value	Analysis
Residual stenosis			<0.001	W
100%	1	2		
99%	2	5		
≥90%	1	14		
≥75%	2	1		
≤50%	24	6		
LVEDVI (ml/m ²)	98.0±26.7	89.6±25.0	0.3014	T
LVESVI (ml/m ²)	32.1±12.6	40.6±16.6	0.0776	T
LVEF (%)	68.1±11.2	58.7±14.2	0.0263	T
LVEDP (mmHg)	13.3±9.7	13.0±7.5	0.9040	T
WMAI on LVG*	2.06±3.28	3.32±2.29	<0.05	W

*Left ventricle is divided into seven segments according to the American Heart Association coding system. Wall motion within each segment is assigned a numerical value (0=normal, 1=hypokinesis, 2=akinesis, 3=dyskinesis), and the values are summed to derive the total score. Values are means ±SD.

T=Student's *t*-test; LVEDVI=left ventricular end-diastolic volume index; LVESVI=left ventricular end-systolic volume index; LVEF=left ventricular ejection fraction; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; WMAI on LVG=wall motion abnormality index on left ventriculography. Other abbreviations as in Table 2.

Table 4 Clinical events during the 4 weeks after admission

	PTCA (39)	Thrombolysis (41)	p value
Cardiac events	6	6	1.000
Death	3	1	0.353
Postinfarction angina	1	2	1.000
Reinfarction	2	0	0.234
VT/VF	1	3	0.615
New heart failure	0	1	1.000
Unscheduled revascularization	2	2	1.000

VT=ventricular tachycardia; VF=ventricular fibrillation. Other abbreviation as in Table 2.

いてはほとんどの例が静注法で施行されたため、入院早期に治療が開始できたのに比較して、PTCA 群においてはスタッフの召集、カテーテル室の準備などに時間が費やされたためと推察される。再灌流療法の死亡率減少効果は発症から治療開始までの時間が短いほど大きいと報告されており¹⁴⁾、本試験ではこの点は血栓溶解療法群に有利に作用したものと考えられる。

3. 再灌流療法前後の胸痛改善度について

再灌流療法終了 1 時間後の胸痛改善度は PTCA 群で良好であった。本試験では、血栓溶解療法群においては急性期冠動脈造影をほとんどの例で行っていないため、急性期再疎通率は不明であるが、PTCA 群では 97.4% の症例で、残存狭窄 50% 未満の TIMI grade 3 の

再疎通に成功している。最近の GUSTO 試験⁸⁾によれば、t-PA 静注法による治療開始 90 分後の TIMI grade 3 の再疎通率は 50% と報告されており、本試験における血栓溶解療法群の再疎通率も同程度あったものと推定される。したがって、本試験において PTCA 群の胸痛改善度が良好であったのは、血栓溶解療法群に比較して、より早期に完全な血行再建が達成されたためと考えられた。

4. 再灌流療法後の心機能について

再灌流療法後の異常 Q 波数、ΣST 上昇、左室壁運動異常指数の改善度、心胸郭比および肺うっ血改善度の推移はいずれも両群間で差がなかった。したがって心電図、心エコー図、胸部 X 線検査で比較する限り、両群の梗塞範囲縮小効果、心機能改善効果に大きな差は認められなかった。一方、発症 4 週間後に施行した左室造影検査では、PTCA 群で左室駆出率および左室造影上の壁運動異常指数が有意に良好であった。本試験では再灌流療法施行前の左室造影との比較がないため、この結果の解釈は慎重に行う必要がある。しかし、慢性期左室造影を施行しえた患者では、再灌流療法前の心エコー図上の壁運動異常指数には両群で差がない (PTCA 群 4.6±3.4, 血栓溶解療法群 5.3±3.6, *p*=0.489) ことから、再灌流療法前から両群の心機能に差があった可能性は否定的であり、左室造影法でのみ心機能に

差が認められたのは、この方法がより鋭敏に両群の心機能の差を反映したためと考えられた。

ダイレクト PTCA と血栓溶解療法との再灌流療法後の心機能を比較した報告はいくつかあるが⁹⁻¹³⁾、心機能の評価時期によってその結果はまちまちである。発症 48 時間後⁹⁾、発症 6 週間後¹⁰⁾ に比較した報告では、心機能に差はなかったとされているが、退院前の本試験とはほぼ同じ時期に心機能を評価した Zijlstra ら¹¹⁾、O'Neill ら¹²⁾ の報告では、ダイレクト PTCA のほうで心機能が良好であったとされている。再灌流療法後の心機能には、再灌流療法の近接期では心筋気絶 (myocardial stunning) が、遠隔期においては PTCA 部位の再狭窄が影響を与えるものと考えられ、評価時期によって結果が異なる可能性は十分考慮されるべきである。本試験では心筋気絶の影響をほぼ脱し、まだ PTCA 部位の再狭窄の影響が顕著に現れていないと考えられる再灌流療法施行 4 週間後に心機能を評価し、PTCA 群で心機能が良好との結果を得た。以上の本試験の結果は、ダイレクト PTCA が心機能改善効果の点で、より優れている可能性を示唆している。

しかしここで考慮しなくてはならないのは、通常の場合、本試験で心機能の評価が行われた発症 4 週間後までに、無症候性心筋虚血に対する待機的血行再建術が行われることは少ないと考えられる点である。本試験では、PTCA 群に比較し、血栓溶解療法群で責任冠動脈の残存狭窄度が強く、運動負荷試験陽性例が多かった。したがって両群の左室駆出率、左室造影上の壁運動異常指数の差には残存心筋虚血の差が影響している可能性があり、新たに血行再建術が加えられた後には、両群の心機能の差は解消される可能性もあるものと考えられた。

5. 再灌流療法後の心事故、予後について

急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法とダイレクト PTCA の効果を比較した無作為比較試験は、すでにいくつか報告されている⁹⁻¹³⁾。しかし、これらはいずれも小規模なものであり、再発性心筋虚血に関してはダイレクト PTCA 施行例のほうがより少ないとの報告もあるが、予後に関してはいずれの報告でも明らかな差を認めていない。一方、Michels ら¹⁴⁾ はこれらの無作為比較試験のメタ解析において、Odds 比 0.56 (95% 信頼区間 0.33-0.94) にて、血栓溶解療法に比較してダイレ

クト PTCA での院内死亡率減少を認めたと述べている。しかし、このメタ解析に取り上げられた無作為比較試験は、高度な技術と多数の経験を持つ大病院において行われたものであり、地域の病院群で行われた他の比較試験では、両者の死亡率の差はないとする報告もある^{15,16)}。本試験では発症 4 週間後の予後、心事故発生率に差は認められず、むしろ後者の報告と一致する。ここで、本試験は地方の第一線の病院群で行われたという点を再認識すべきであろう。

本試験において、発症から治療開始までの時間は、前述の無作為比較試験群の報告されたデータと比較して、血栓溶解療法群ではより短く、逆に PTCA 群ではより長い傾向を認めた。これは本試験に登録された病院群は発症した患者に比較的近い地域に存在するが、一方、緊急で冠動脈造影を実施するための体制は不十分であった可能性を示すものと考えられる。この点は前述の無作為比較試験群に比較して、血栓溶解療法群で有利に、PTCA 群で不利に作用したのと考えられる。

最後に、以上の本試験の結果は、わが国における地域医療の現状の一断面を反映したものと解釈すべきであろう。

結 論

発症 12 時間以内に再灌流療法を施行した急性心筋梗塞を対象に、茨城県内 16 施設において、血栓溶解療法施行群とダイレクト PTCA 施行群を比較する前向き多施設比較試験を行った。その結果、発症から再灌流療法開始までの時間は血栓溶解療法施行群でより短かったが、入院後 4 週間までの死亡、心事故発生率には両群に差は認められなかった。一方、再灌流療法前後の胸痛改善度や慢性期の梗塞責任冠動脈残存狭窄度および心機能は、ダイレクト PTCA 施行群でより良好であった。

TUGMI (Tsukuba University Group for Myocardial Infarction) は以下の施設によって構成された。

神立病院循環器内科 前田 岳、県西総合病院内科 江畑均・石田 裕、国立霞ヶ浦病院循環器内科 青崎 登・瀬口秀孝、猿島協同病院循環器内科 行定公彦・武安法之、住吉クリニック病院循環器内科 栗原 達、総合守谷第一病院循環器内科 藤田亨宣、筑波学園病院循環器内科 牛山和憲・藤枝一司、筑波記念病院循環器内科 小関 迪・飯田 要・榎本強志・山内孝義・斉藤 巧・田部井史子、つくば市立病院内科 梶島悌蔵・安井和彦、筑波大学臨床医学系内科 大塚定徳・外山昌弘・河野

了・渡辺重行・垣花昌明・山口 巖・杉下靖郎, 筑波中央病院内科 神代秀爾, 筑波メディカルセンター病院内科 野口祐一・前田裕史, 日立製作所日立総合病院心臓病センター 江尻成昭・武井泰彦・佐藤武志・石橋 寛・鈴木祥司・菊池 嘉・小田原

努, 日立製作所水戸総合病院循環器内科 松本龍馬・増岡健志, 水戸済生会病院循環器内科 村田 実, 水戸中央病院循環器内科 渡辺秀樹

なお, 本研究は田辺製薬株式会社の協力により行われた。

要 約

1992年9月-1993年9月に茨城県内16施設に入院し, ダイレクトPTCAあるいは血栓溶解療法により再灌流療法を施行した急性心筋梗塞を対象とし, 血栓溶解療法施行例(血栓溶解療法群)とダイレクトPTCA施行例(PTCA群)とを比較する前向き多施設比較試験を行った。いずれの再灌流療法を第一選択にするかは各施設ごとにあらかじめ決定された。自覚症状, 他覚症状, 心電図, 心エコー図を経時的に記録し, 4週間後に運動負荷試験, 心臓カテーテル検査を施行した。発症後12時間以内に来院したPTCA群の39例, 血栓溶解療法群の41例を解析の対象として, 両群の梗塞範囲, 心機能, 心事故, 予後を比較検討し, 以下の結果を得た。

背景因子ではPTCA群で高血圧の既往が有意に多く認められたが(22/39 vs 12/41例, $p=0.026$), それ以外では両群間に差はなかった。入院から再灌流療法施行までの時間(0.5 ± 0.4 vs 2.5 ± 4.6 時間, $p=0.0001$), 発症から再灌流療法施行までの時間(2.3 ± 1.5 vs 5.3 ± 5.7 時間, $p=0.0001$)はいずれも血栓溶解療法群で短かった。再灌流療法直後の胸痛の改善度は, PTCA群で良好な症例が多かった($p<0.01$)。心電図上の異常Q波数, ST上昇の経時的推移は, 両群間で差はなかった。心エコー図上の左室壁運動障害の経時的推移は, 両群間で差はなかった。4週間後の梗塞責任冠動脈の残存狭窄度は, PTCA群でより軽度な症例が多かった($p<0.0001$)。4週間後の左室造影による左室駆出率は, PTCA群で良好であった($68.1\pm 11.2\%$ vs $58.7\pm 14.2\%$, $p=0.0263$)。発症4週間後までの死亡(3/39 vs 1/41例), 心事故の発生頻度(6/39 vs 6/41例)には両群で差がなかった。

以上の結果から, 入院後4週間までの死亡, 心事故発生率には両群に差は認められないが, 再灌流療法後の胸痛改善度や慢性期の梗塞責任動脈残存狭窄度および左心機能は, ダイレクトPTCA施行例でより良好であったと結論された。

J Cardiol 1996; 27: 111-120

文 献

- 1) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; **I**: 397-402
- 2) ISIS-2 (Second International Study Group of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; **II**: 349-360
- 3) Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM, Von der Lippe G, Jensen G, Hampton JR: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; **II**: 525-530
- 4) AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: Preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; **I**: 545-549
- 5) Califf R, Topol E, Gersh BJ: From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: The role of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1989; **14**: 1382-1388
- 6) The TIMI Study Group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: Results of the TIMI Phase II Trial. *N Engl J Med* 1989; **320**: 618-627
- 7) Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Dillon JC, Feigenbaum H: Cross-sectional echocardiography in acute myocardial infarction: Detection and localization of regional left ventricular asynergy. *Circulation* 1979; **60**: 531-538
- 8) The GUSTO Angiographic Investigators: The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1615-1622
- 9) Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, D'Oliveira LG, Gasquez A, Jose GA, Tavares JR, Petrizo A, Torossian S, Duprat R, Buffolo E, Ellis SG: Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 376-380

- 10) Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra RE, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group : A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **328** : 673-679
- 11) Zijlstra F, Jan de Boer M, Hoomtje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H : A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **328** : 680-684
- 12) O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, Lai P, Ganghadarhan V, Walton J, Ramos R, Laufer N, Gordon S, Schork MA, Pitt B : A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; **314** : 812-818
- 13) Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ, for the Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups : Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **328** : 685-691
- 14) Michels KB, Yusuf S : Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? : A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995; **91** : 476-485
- 15) Rogers WJ, Dean LS, Moore PB, Wool KJ, Burgard SL, Bradley EL, for the Alabama Registry of Myocardial Ischemia Investigators : Comparison of primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; **74** : 111-118
- 16) Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, for the Myocardial Infarction, Triage, and Intervention Project Investigators : Use of direct angioplasty for treatment of patients with acute myocardial infarction in hospitals with and without on-site cardiac surgery. *Circulation* 1993; **88** [part 1] : 2067-2075