

急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法と補完的経皮的冠動脈形成術併用療法の有用性

Usefulness of Combination Therapy of Hybrid Thrombolysis Followed by Back-Up Percutaneous Trans-luminal Coronary Angioplasty in Patients With Acute Myocardial Infarction

武川 博昭
曾根 孝仁
坪井 英之
近藤潤一郎
香曾我部泰
上杉 道伯
今井 元

Hiroaki MUKAWA, MD
Takahito SONE, MD, FJCC
Hideyuki TSUBOI, MD
Junichiro KONDO, MD
Tai KOSOKABE, MD
Michitaka UESUGI, MD
Hajime IMAI, MD

Abstract

Objectives. Conventional thrombolytic therapy for acute myocardial infarction is effective for early reperfusion but has the disadvantage of a higher rate of bleeding complications. The purpose of this study is to elucidate efficacy and safety of a combined approach using a bolus injection of low dose of mutant tissue plasminogen activator (mt-PA) with heparin and aspirin to ensure definite antithrombin and antiplatelet efficacy, followed by back-up percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA).

Methods. Patients with acute myocardial infarction aged < 80 years who were admitted to our institution within 3 hr of onset of symptoms were immediately treated with oral aspirin 330 mg and intravenous heparin 5,000 IU and were randomized to receive an intravenous bolus of mt-PA (alteplase) 15,000 IU/kg (thrombolytic group, $n = 25$) or no mt-PA (control group, $n = 21$), followed by angiography with PTCA if indicated.

Results. There were no differences between the two groups in patient characteristics, time from onset to hospital arrival, time to initial angiography, or infarct-related arteries. Significantly more patients had Thrombolysis in Myocardial Infarction flow grade 3 and grade 2/3 at the initial angiography in the thrombolytic group than in the control group (32.0% vs 4.8%, 68.0% vs 14.3%; $p = 0.020$, $p = 0.0003$, respectively). PTCA was performed in 88% of the thrombolytic group (stenting employed in 64%) and 95.5% of the control group (stenting in 57%), and the success rate was 95.5% and 100%, respectively. No acute or subacute coronary occlusion was found in either group. Bleeding complications occurred in only one patient in the thrombolytic group, which was bleeding associated with vomiting, and no difference was found in other complications between the two groups. Radionuclide ventriculography using quantitative gated single photon emission computed tomography showed left ventricular end-diastolic volume and left ventricular end-systolic volume tended to be smaller, and the ejection fraction after 3 months of treatment tended to be higher in the thrombolytic group. Myocardial salvage volume was significantly higher in the thrombolytic group.

Conclusions. Hybrid thrombolysis using a low dose of mt-PA with aspirin and heparin promoted significantly early reperfusion. Also, successful reperfusion is achievable at higher rates with back-up PTCA without an increase in complications.

J Cardiol 2001; 37(4): 181-189

大垣市民病院 循環器科: 〒503-8502 岐阜県大垣市南瀬町4-86
Department of Cardiology, Ogaki Municipal Hospital, Gifu

Address for correspondence: MUKAWA H, MD, Department of Cardiology, Ogaki Municipal Hospital, Minaminokawa-cho 4-86, Ogaki, Gifu 503-8502

Manuscript received May 16, 2000; revised January 18, 2001; accepted January 19, 2001

Key Words

Thrombolysis

Angioplasty

Myocardial infarction, treatment

はじめに

急性心筋梗塞の治療においては、梗塞責任冠動脈をより早期にかつより良好に再灌流させることが重要である。より早期の再灌流によって生命予後^{1,2)}や心機能の改善^{3,4)}が得られることが知られているが、そのための手段として経静脈的血栓溶解療法は発症早期に簡便に行うことができ有用である。しかし、再灌流成功率が低く、また高用量を用いると出血性合併症が高率にみられるという欠点がある⁵⁾。一方、経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA)は再灌流成功率が高く、合併症が少ない反面、人員確保や準備に時間を要するために再灌流が遅れるという欠点がある。とくに発症後間もない超急性期であるほど、わずかな時間の遅れも心筋ダメージや予後への影響が大きい^{1,3,4)}ため、direct PTCAによる再灌流までの遅れは重要な問題となる。

経静脈的血栓溶解療法とPTCAの併用療法は従来否定的な意見も多かった⁶⁻⁹⁾。しかし、最近報告されたPACT試験¹⁰⁾では、低用量の組織型プラスミノゲン活性化因子(tissue plasminogen activator: t-PA)を用いた血栓溶解療法にPTCAを適宜追加する併用療法によって、安全でより早期の再灌流が可能であることが報告された。この結果は両者の併用が非常に有効な治療であることを示している。

一方、急性心筋梗塞の冠動脈内血栓の生成には、フィブリンのみならず血小板やトロンピンなどが大きく関与する^{11,12)}ため、単にフィブリン溶解薬を用いた血栓溶解療法では不十分であるばかりか、活性化した血小板と新たに曝露されたトロンピンによる再血栓化を促進する可能性があるため、血小板とトロンピンに対する治療をより早期から開始することが重要であると考えられる。本研究では、発症から3時間以内に来院した急性心筋梗塞患者に対して、半減期が長いので単回静注でも線溶性が高い改変型(mutant) t-PA (mt-PA)の低用量とともに抗トロンピン薬ヘパリンおよび抗血小板薬アスピリンを同時に投与する血清溶解療法を行い、その後速やかにステントを積極的に使用した

PTCAを追加する併用療法を施行して、その有効性と安全性について前向きに検討した。

対象と方法

1. 対 象

1999年1-9月に発症3時間以内に来院した急性心筋梗塞58例のうち、つぎの1-10)の基準を満たす47例を対象にした。1)80歳未満。2)心電図上、 V_1 , V_2 , aFまたは V_1 - V_5 で2誘導以上に1.5mm以上のST上昇。3)心臓超音波による明らかな壁運動の低下。4)心腔液の貯留がない。5)脳出血の既往がない。6)消化管出血、頭蓋内出血、尿路出血、咯血などの出血所見がない。7)2ヵ月以内に頭蓋内ないし脊髄の手術または障害を受けていない。8)重篤な高血圧(180/110mmHg以上)がない。9)来院時心肺停止または心原性ショックではない。10)左冠動脈主幹部梗塞ではない。なお、三枝疾患のためバイパス手術となった1例を除外し、最終的に46例を対象とした。

2. 方 法

上記診断基準を満たした急性心筋梗塞例において、診断確定後ただちに全例に対してアスピリン330mgの内服とヘパリン5,000Uの静脈内注射を行い、ニトログリセリン2mg/hrの点滴静注を開始した。同時に対象を入院順に交互にモンテプラゼ群と対照群に振り分け、モンテプラゼ群では体重(kg)当たりモンテプラゼ15,000IUを30-120秒かけて静脈内投与した。

心臓カテーテル検査室の準備が整うまでの間、モニターによる心電図監視をしながら待機し、準備ができ次第ただちに心臓カテーテル検査を行った。まず鼠径部より5Fの診断カテーテルを用いて冠動脈造影を行い、造影遅延の程度と側副血行の程度を視覚的にThrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI)血流量¹³⁾およびRentrop血流量¹⁴⁾を用いて評価した。TIMI 0, 1の場合(rescue)およびTIMI 2の場合には全例に、またTIMI 3であっても75%以上の有意狭窄が残存した場合(immediate)にはPTCAを施行した。なお本研究で

Table 1 Baseline characteristics

| | Monteplase (n = 25) | Control (n = 21) | p value |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------|---------|
| Age(yr) | 58.8 ± 12.3 | 61.1 ± 11.4 | NS |
| Sex(male/female) | 19/6 | 16/5 | NS |
| Risk factor | | | |
| Current smoker | 7 | 7 | NS |
| Diabetes mellitus | 6 | 2 | NS |
| Hypertension | 8 | 9 | NS |
| Hyperlipidemia | 8 | 2 | NS |
| Prior myocardial infarction | 2 | 6 | NS |
| Prior angina pectoris | 2 | 3 | NS |
| Systolic blood pressure(mmHg) | 134.4 ± 28.2 | 127.3 ± 33.5 | NS |
| Killip † class | | | |
| 1/2/3/4 | 20/5/0/0 | 19/1/0/0 | NS |
| Time(min) | | | |
| Onset to arrival | 65.0(42.3, 88.8) | 60.0(46.3, 112.5) | NS |
| Arrival to coronary angiography | 80.0(59.5, 96.0) | 92.5(50.0, 120.0) | NS |
| Onset to reperfusion | 145.0(112.5, 186.5) | 165.0(133.8, 277.5) | NS |

Continuous values are mean ± SD. Time values represent 50(25, 75)percentile values.

は、TIMI 2は不十分な再灌流であると判断し¹⁵⁾、TIMI 0, 1, 2に対するPTCAを広義のrescue PTCAと呼称した。なお治療に際しては、口頭および書面にて患者と家族より同意を得て行った。

PTCAは8Fのガイディングカテーテルを用い、まずバルーンによる拡張を行った。造影上十分な拡張が得られない場合や冠動脈解離を生じた場合には積極的にステントを留置し、造影上満足な所見が得られない場合にのみ冠動脈内エコーを施行して十分な拡張を行った。手技中には適宜ヘパリンを3,000 - 5,000 U追加し、ステントを留置した場合にはすぐにシロスタゾール200 mgを内服させた。

PTCA後の治療は、数日間ヘパリン8,000 - 12,000 U/dayとニトログリセリンの持続静注を行った。内服薬は禁忌がない限りアンジオテンシン変換酵素阻害薬を推奨し、ステントを留置した場合にはアスピリン162 mg/dayとチクロピジン200 mg/dayの併用を基本としたが、具体的な治療内容については主治医に一任した。心不全を合併した場合には適宜カテコラミンなどを使用した。

入院後第7病日以内にbeta-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid心筋シンチグラフィを施行し、早期

像における欠損領域をリスクエリアとして算出した。また1ヵ月後と3ヵ月後に^{99m}Tc-tetrofosmin心筋シンチグラフィを施行し、AutoQUANTO(ADAC製Vertex Plus)を用いた定量的心電図同期single photon emission computed tomography(quantitative gated SPECT: QGS)によって左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、左室駆出率を求めた。欠損領域の算出には定量的灌流SPECT(quantitative perfusion SPECT: QPS)を用い、3ヵ月後の^{99m}Tc-tetrofosmin像の灌流欠損領域を梗塞サイズとし、リスクエリアから梗塞サイズを引いた値を心筋サルベージ量として算出した^{16,17)}。

データは平均±標準偏差を用いて表し、時間に関するデータは中央値(25, 75パーセンタイル値)として表した。2群間の比較はt検定および²検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

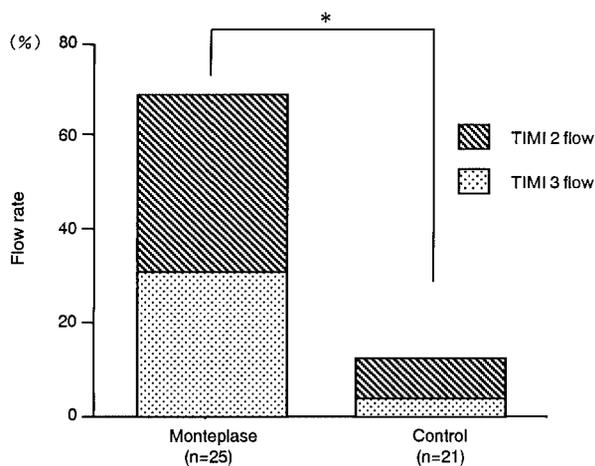
両群の患者背景をTable 1に示す。年齢、性、冠危険因子、狭心症・心筋梗塞の既往、来院時収縮期血圧、来院時Killip分類について、両群間に有意差はみられなかった。発症から来院までの時間、来院から初回冠

Table 2 Peak creatine kinase and lesion characteristics

| | Monteplase (n = 25) | Control (n = 21) | p value |
|-----------------|------------------------|---------------------|---------|
| Peak CK (IU/l) | 2,979 ± 2,405 | 2,839 ± 2,775 | NS |
| Location of IRA | | | |
| LAD | 15 (60) | 9 (43) | NS |
| LCX | 2 (8) | 4 (19) | NS |
| RCA | 8 (32) | 8 (32) | NS |
| TIMI grade | | | |
| 0/1/2/3 | 6/2/9/8 | 13/5/2/1 | 0.0084 |
| Rentrop ⅓ grade | | | |
| 0/1/2/3 | 13/5/6/1 | 9/3/7/2 | 0.595 |

() : %.

CK = creatine kinase; IRA = infarct-related artery; LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction.

**Fig. 1 Infarct-related artery patency at initial coronary angiography**

TIMI 2 and 3 flow rate was significantly higher in the monteplase group.

* $p = 0.0003$.

Abbreviation as in Table 2.

動脈造影までの時間は両群間で差がなかった。再灌流現象は、ST再上昇、胸痛の再増悪、または新たな不整脈の出現、のいずれかがみられた場合とし、冠動脈造影前の再灌流現象の出現もしくは冠動脈造影によりTIMI 3の血流が確認できた時点を再灌流と判断したが、発症から再灌流までの時間に両群間で有意差はなかった。

Table 3 Procedure and results of angioplasty

| | Monteplase (n = 25) | Control (n = 21) | p value |
|----------------|------------------------|---------------------|---------|
| Procedure | | | |
| No angioplasty | 3 (12) | 0 | NS |
| POBA only | 6 (24) | 9 (43) | NS |
| POBA + stent | 16 (64) | 12 (57) | NS |
| Results | | | |
| Good flow | 21 (95) | 21 (100) | NS |
| Slow flow | 1 (5) | 0 | NS |
| No reflow | 0 | 0 | NS |

() : %.

POBA = plain old balloon angioplasty.

Table 4 Complications

| | Monteplase (n = 25) | Control (n = 21) | p value |
|--|------------------------|---------------------|---------|
| Acute occlusion | 0 | 0 | NS |
| Subacute thrombosis | 0 | 0 | NS |
| Bleeding | | | |
| Intracerebral | 0 | 0 | NS |
| Others | 1 | 0 | NS |
| Heart failure | 2 | 4 | NS |
| Atrioventricular block | 3 | 1 | NS |
| Ventricular tachycardia (nonsustained) | 4 | 1 | NS |
| Gastric ulcer | 1 | 2 | NS |
| Hemodialysis | 0 | 1 | NS |
| Death | 0 | 0 | NS |

2. 病変背景

両群の病変背景をTable 2に示す。病変枝の内訳、クレアチンキナーゼ最高値は両群間で差がなかった。初回造影時TIMI 3は、モンテプラゼ群で8例(32.0%)、対照群で1例(4.8%)、TIMI 2ないし3はモンテプラゼ群で17例(68.0%)、対照群で3例(14.3%)と、モンテプラゼ群で有意に良好な順行性血流が認められた(Table 2, Fig. 1)。Rentrop血流分類は両群間で有意差はなかった(Table 2)。

3. 経皮的冠動脈形成術の結果と合併症

モンテプラゼ群では22例(88%)に、対照群では21例(100%)にPTCAを施行した(Table 3)。ステント留置はおのおの64%、57%であった。PTCA手技は全

Table 5 Left ventricular volume, function and defect size measured by radionuclide ventriculography

| | Monteplase (n = 25) | | Control (n = 21) | |
|---------------------------|------------------------|-------------|---------------------|-------------|
| | 1 month | 3 months | 1 month | 3 months |
| QGS | | | | |
| EDVI (ml/m ³) | 62.9 ± 16.1 | 66.6 ± 20.5 | 70.6 ± 27.6 | 78.5 ± 17.8 |
| ESVI (ml/m ³) | 31.4 ± 12.2 | 30.5 ± 15.6 | 37.5 ± 23.1 | 40.4 ± 16.3 |
| Ejection fraction (%) | 51.4 ± 10.3 | 57.1 ± 11.9 | 49.7 ± 12.8 | 50.4 ± 10.0 |
| QPS | | | | |
| Defect size (ml) | 25.3 ± 17.4 | 17.8 ± 14.6 | 26.7 ± 22.7 | 26.0 ± 16.1 |
| BMIPP (1 week) | | | | |
| Risk area (ml) | 52.7 ± 26.8 | | 41.9 ± 23.0 | |
| Myocardial salvage (ml) | 27.5 ± 19.3* | | 13.6 ± 8.8 | |

QGS and QPS measured by technetium-99m-tetrofosmin were analyzed. Myocardial salvage volume is indicated as the difference between risk area and defect size at 3 months.

Values are mean ± SD. **p* < 0.05 vs control group.

QGS = quantitative gated single photon emission tomography; EDVI = end-diastolic volume index; ESVI = end-systolic volume index; QPS = quantitative perfusion single photon emission tomography; BMIPP = beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid.

例で成功し、モンテプラゼ群の1例で血流遅延が認められた。

合併症としては、モンテプラゼ群の1例でPTCA施行の翌日に嘔吐に伴う吐血が出現し、輸血を要したが、脳出血は両群ともみられなかった。また両群で、急性および亜急性冠閉塞もみられなかった (Table 4)。

4. 定量的心電図同期SPECTによる心機能解析およびリスクエリアと心筋サルベージ

QGSにより算出した左室拡張末期容積係数、左室収縮末期容積係数、左室駆出率は、1ヵ月後・3ヵ月後ともに両群間で有意差はなかったが、3ヵ月後の左室拡張末期容積係数と左室収縮末期容積係数はモンテプラゼ群で小さい傾向にあり(おのおの *p* = 0.098, *p* = 0.089), また3ヵ月後の左室駆出率はモンテプラゼ群で高い傾向にあった(57.1 ± 11.9 vs 50.4 ± 10.0, *p* = 0.104; Table 5)。リスクエリアの大きさはモンテプラゼ群と対照群で有意差がなかったが(52.7 ± 26.8 vs 41.9 ± 23.0 ml), 心筋サルベージ量はモンテプラゼ群で有意に高値であった(27.5 ± 19.3 vs 13.6 ± 8.8 ml, *p* = 0.034; Table 5, Fig. 2)。

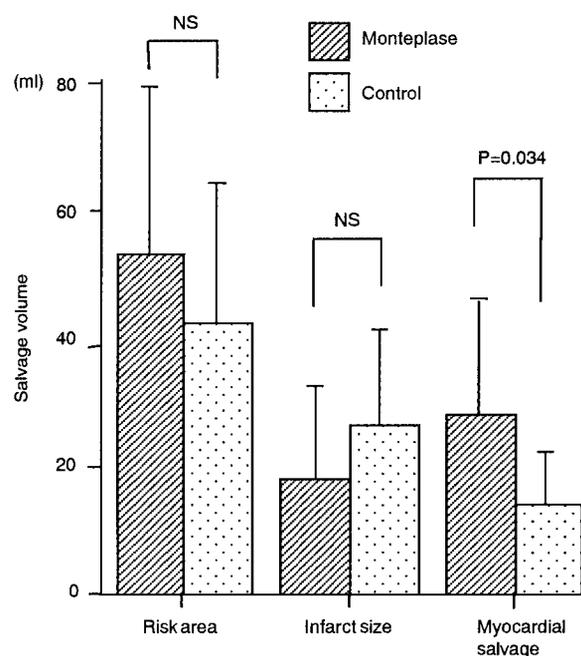


Fig. 2 Risk area, infarct size and myocardial salvage measured by radionuclide ventriculography

Myocardial salvage volume was significantly larger in the monteplase group.

考 案

急性心筋梗塞の治療で重要なことは、発症からより早期に閉塞冠動脈の良好な再灌流を得ることである。早期再灌流によって死亡率は減少し^{1,2)}、心機能の改善³⁾、心筋サルベージの増加⁴⁾がみられるが、その効果は時間依存性であり、とくに発症後間もない超急性期では治療開始までのわずかな時間の差が、より大きな影響を及ぼしうる^{1,2,4)}。

今回我々は、発症後3時間以内の急性心筋梗塞に対してただちに低用量のmt-PAを用いた経静脈的血栓溶解療法を行った。経静脈的血栓溶解薬の投与は簡便であり、より早期の再灌流を達成するには最も有力な方法であるが、病院到着前で使用するには問題が多い¹⁸⁾ため、今回は来院後確定診断がつき次第、血栓溶解薬に禁忌でない場合に投与を行った。血栓溶解薬の使用にあたって問題となるのは、その種類と投与量および投与方法である。欧米の大規模臨床試験の結果から遺伝子組換え型t-PAの有効性が確立され^{13,19)}、十分な濃度と時間を維持するためにボラス投与後60分間の点滴静注が最も効果的であったと報告されている²⁰⁾。これに対して、今回用いたモンテプラゼはmt-PAであり、血漿中消失半減期が長いために1回の静注によって十分長時間の線溶活性を保つことが報告され²¹⁻²³⁾、救急室での緊急時使用に適している²⁴⁾。また、モンテプラゼの至適投与量は27,500 IU/kgとされているが^{25,26)}、今回の研究ではヘパリンおよびアスピリンを同時投与することから、より安全性を考慮して低用量である15,000 IU/kgを用いることにした。

急性期の冠動脈内血栓は、フィブリン網のみならず血小板、トロンピンを含んだたくさんの要素から成り立っている。t-PAによるフィブリン網の溶解は、血栓に結合したトロンピンと活性化した血小板を曝露させ、トロンピンは新たなトロンピンを生成し、また血小板を活性化させる。さらに活性化した血小板は、糖蛋白(glycoprotein: GP) b/ a受容体を介した凝集を促進するのみならず、プラスミノゲン活性化因子インヒビター-1やトロンボキサン_{A2}を放出し、再血栓化を促進する^{11,12,27)}。最近のTIMI 14試験²⁰⁾では、低用量アルテプラゼとGP b/ a受容体拮抗薬との併用によってTIMI 3血流が増加したことが報告されたが、このことは血栓溶解療法の標的はフィブリンのみ

ではなく、血小板およびトロンピンに対する治療が重要であることを強調している¹²⁾。我が国ではまだGP b/ a受容体拮抗薬が臨床で使用できないので、今回我々はアスピリン330mgを、t-PA投与と同時に使用した。アスピリンは、シクロオキシゲナーゼを抑制することによってトロンボキサン_{A2}を介した血小板凝集を抑制するが、その作用は比較的弱い。しかし、その作用発現までの時間は約15-20分と短く²⁸⁾、チクロピジンやシロスタゾールなどに比べて迅速である。急性期の血小板凝集抑制が期待できる薬剤は今のところアスピリンのほかにはない。さらに、抗トロンピン薬として最近アルガトロバンがt-PAとの併用で有効であることが報告された²⁹⁾が、我が国ではまだ保険適応とされていないため、従来より有効性の確立しているヘパリン5,000Uをt-PAと同時に単回静注した³⁰⁾。

今回このような強力な血栓溶解療法の結果、初回造影時のTIMI 3血流が32.0%、TIMI 2ないし3血流が68.0%と良好な早期再灌流が得られた。この結果は、従来の高用量の血栓溶解薬を用いた場合の成績^{22,31)}に比べると、TIMI 3達成率はやや劣る結果ではあるが、今回対照群でのTIMI 3血流4.8%、TIMI 2ないし3血流14.3%に比べて明らかに良好な再灌流をもたらしたと判断できる。t-PA単独投与に比べて、抗血小板薬およびヘパリンの併用により高い再灌流率が得られることは従来より報告されており^{25,32,33)}、GP b/ a受容体拮抗薬が使用できない現在において今回用いた方法は最も有効な血栓溶解療法であると思われるが、至適な用量については今後の課題である。

本研究では、血栓溶解療法の結果、初回造影時にTIMI 0, 1, 2の場合にはPTCA(広義のrescue)を施行し、TIMI 3であっても75%以上の有意な残存狭窄がみられる場合にはPTCA(immediate)を施行した。血栓溶解療法とPTCAの併用療法に関しては、出血性合併症や輸血の増加、高い冠動脈バイパス術施行率などの理由により従来否定的な意見が多かった⁶⁻⁹⁾。しかし多くはPTCAまでの時間が長かったり、またすでに開存している血管(TIMI 2, 3)に対するPTCAであり、TIMI 2と3の区別もしていない。本研究ではモンテプラゼ群の5例でimmediate PTCAを施行し、他の38例には(広義の)rescue PTCAを施行した。Rescue PTCAについてはその有用性が報告され^{10,34,35)}、血栓溶解療法不成功例であっても早期再灌流に成功した場

合には心機能が良好であることが示されている¹⁰⁾。これは、手段にかかわらずより早期にTIMI 3を得ることの重要性を示唆する知見であり、本研究のように来院からPTCAまでの時間が両群で同程度であれば、その待機時間に血栓溶解療法を開始するのは妥当な手段であると思われる。またimmediate PTCAの有用性はいまだ確立されていないが、従来の報告はステントを使用する以前の研究であり、またTIMI 3であっても再冠閉塞率が高いという報告³⁶⁾もあることから、今後ステントを用いたimmediate PTCAの有用性についての検討が必要である。また、出血性合併症は本研究のように単回静注が可能なt-PAを低用量で用いることである程度予防が可能であることが示唆された。しかしながら、抗トロンピン薬、抗血小板薬の種類および投与量とも併せて今後検討の必要があると思われる。

最近では急性心筋梗塞に対して、ステント使用による再狭窄率の減少や予後の改善³⁷⁾が報告されている。本研究でも積極的にステントを使用し、血流遅延が1例に発生したものの、急性・亜急性冠閉塞は1例もみられなかった。血栓溶解療法後のPTCAにおけるステ

ントの有用性に関する前向きな大規模臨床試験はないが、十分な抗血小板薬を併用したうえでの積極的なステント使用は、十分な血管拡張を可能にし、その後の心血管イベントを抑制することが期待される。

このように血栓溶解療法にPTCAを補完する併用療法の結果、対照群に比べてモンテプラゼ群ではサルベージされた心筋が有意に大きかった。また1ヵ月後の左室駆出率は両群で差がなかったが、3ヵ月後の左室駆出率はモンテプラゼ群で高い傾向にあり、早期再灌流により心機能が改善するという従来の報告^{3,4,10)}と一致する結果であった。

結 語

発症早期の急性心筋梗塞に対して、単回静注で有効性の高いmt-PAの低用量に抗トロンピン薬であるヘパリンと抗血小板薬であるアスピリンを同時に投与する血栓溶解療法によって、有意に高率なTIMI 3血流が得られ、またステントを積極的に併用する補完的PTCAを追加することによって合併症を増やすことなく確実な再灌流が可能であった。

要 約

目 的: 急性心筋梗塞に対する従来の血栓溶解療法は早期再灌流に有効であるが、高用量では出血性合併症が多いという欠点があった。そのため本研究では単回静注でも有効性の高い改変型組織型プラスミノゲン活性化因子(mt-PA)を低用量で投与し、抗トロンピンと抗血小板療法を明確に意図したうえで、さらに補完的経皮的冠動脈形成術(PTCA)を行う併用療法の有効性と安全性について検討した。

方 法: 1999年1-9月で発症3時間以内に来院した80歳未満の急性心筋梗塞患者のうち、ただちにアスピリン330mgの内服とヘパリン5,000IUを静注し、mt-PA(モンテプラゼ)15,000IU/kgを単回静注後PTCAを施行した25例(モンテプラゼ群)とmt-PAを使用しなかった21例を対照群として両者を比較検討した。

結 果: 患者背景および病変枝に差はなかった。初回造影時TIMI分類3および2ないし3は、モンテプラゼ群で有意に高率であった(32.0% vs 4.8%, 68.0% vs 14.3%, おのおの $p = 0.020$, $p = 0.0003$)。PTCAはモンテプラゼ群88%(うちステントは64%), 対照群95.5%(同57%)に施行し、成功率はおのおの95.5%, 100%で、急性・亜急性冠閉塞は両群で1例もなかった。出血性合併症はモンテプラゼ群で1例嘔吐に伴う吐血が発生したのみで、他の合併症に差はなかった。Quantitative gated SPECTを用いた検討では、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積に差はなかったが、3ヵ月後の左室駆出率はモンテプラゼ群で高い傾向にあった。またモンテプラゼ群では心筋サルベージ量が有意に高値であった。

結 語: アスピリンとヘパリンおよび低用量mt-PAを用いた血栓溶解療法は有意に早期再灌流を可能にした。また補完的PTCAの追加により合併症を増やすことなく、高率に良好な再灌流が得られることが示唆された。

J Cardiol 2001; 37(4): 181-189

文献

- 1) Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F, for the GUSTO-1 Investigators: Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1646 - 1655
- 2) Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; **348**: 771 - 775
- 3) Koren G, Weiss AT, Hasin Y, Appelbaum D, Welber S, Rozenman Y, Lotan C, Mosseri M, Sapoznikov D, Luria MH, Gotman MS: Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med* 1985; **313**: 1384 - 1389
- 4) Mathey DG, Sheehan FH, Schofer J, Dodge HT: Time from onset of symptoms to thrombolytic therapy: A major determinant of myocardial salvage in patients with acute transmural infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6**: 518 - 525
- 5) The GUSTO Angiographic Investigators: The effects 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
- 6) The TIMI Research Group: Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI A results. *JAMA* 1988; **260**: 2849 - 2858
- 7) Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW: A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; **317**: 581 - 588
- 8) Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, de Bono DP, Col J, Dougherty FC, von Essen R, Lambert H, Lubsen J, Meier B, Michel PL, Raynaud P, Rutsch W, Sanz GA, Schmidt W, Serruys PW, Thery C, Uebis R, Vahanian A, Van de Werf F, Willems GM, Wood D: Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: No additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; **331**: 197 - 203
- 9) The TIMI Study Group: Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989; **320**: 618 - 627
- 10) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Moreyra E, Traboulsi M, Racine N, Riba AL, Thompson MA, Rohrbeck S, Lundergan CF: A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: The PACT trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1954 - 1962
- 11) Topol EJ: Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: Emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; **97**: 211 - 218
- 12) Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Spinola A, Cattaneo M, Broccolino M, Mannucci PM, Rosenberg RD: Thrombin generation and activity during thrombolysis and concomitant heparin therapy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 203 - 209
- 13) The TIMI Study Group: The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; **312**: 932 - 936
- 14) Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA: Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 587 - 592
- 15) Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL, for the TEAM-2 Investigators: Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery?: Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 1 - 10
- 16) Hashimoto A, Nakata T, Nagao K, Kobayashi H, Hase M, Yoshioka N, Tsuchihashi K, Yonekura S, Tanaka S, Imura O: Prediction of left ventricular functional recovery in patients with acute myocardial infarction using single photon emission computed tomography with thallium-201 and iodine-123-beta-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid. *J Cardiol* 1995; **26**: 59 - 68 (in Jpn with Eng abstr)
- 17) 中澤芳夫, 田原寛之, 須山浩美, 垣尾匡史, 大上泰生, 後藤泰利, 井上勝美, 中村展招, 益井謙, 磯田康範: 急性心筋梗塞の¹²³I-BMIPPシンチグラフィによるArea at Riskの推測. *核医学* 1996; **33**: 73 - 76
- 18) The European Myocardial Infarction Project Group: Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **329**: 383 - 389
- 19) Topol EJ, Armstrong P, Van de Werf F, Kleiman N, Lee K, Morris D, Simoons M, Barbash G, White H, Califf RM: Confronting the issues of patient safety and investigator conflict of interest in an international clinical trial of myocardial reperfusion: Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Steering Committee. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 1123 - 1128
- 20) Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AAJ, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E, for the TIMI 14 Investigators: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999; **99**: 2720 - 2732
- 21) 鈴木豪, 笠井俊二, 水尾均, 水井佳治, 永岡尚子, 菊池きよ美, 橋本明, 杠輝昭, 吉武新次: E6010の血栓に対する親和性, 血栓溶解作用および血液凝固線溶系に対する作用. *薬理と治療* 1994; **22**: 353 - 368
- 22) Yuzurihara T, Mizuo H, Miyagi Y: Novel modified human tissue plasminogen activators with prolonged plasma clearance in vivo. *Thromb Haemost* 1989; **62**: 543 (abstr)
- 23) Suzuki S, Saito M, Suzuki N, Kato H, Nagaoka N, Yoshitake S, Mizuo H, Yuzuriha T, Yui Y, Kawai C: Thrombolytic properties of a novel modified human tissue-type plasminogen activator (E6010): A bolus injection of E6010 has equivalent potency of lysing young and aged canine coronary thrombi. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; **23**: 1123 - 1128

- 17: 738
- 24) Kawai C, Yui Y, Hosoda S, Nobuyoshi M, Suzuki S, Sato H, Takatsu F, Motomiya T, Kanmatsuse K, Kodama K, Yabe Y, Minamino T, Kimata S, Nakashima M, for the E6010 Study Group: A prospective, randomized, double-blind multicenter trial of a single bolus injection of the novel modified t-PA E6010 in the treatment of acute myocardial infarction: Comparison with native t-PA. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 1447 - 1453
- 25) 河合忠一, 細田瑳一, 木全心一, 上松瀬勝男, 鈴木紳, 本宮武司, 矢部喜正, 鷹津文磨, 由井芳樹, 児玉和久, 南野隆三, 佐藤 光, 延吉正清, 中島光好: 急性心筋梗塞に対するE6010(t-PA誘導体)の単回静注法の至適用量に関する検討: 多施設による後期第II相試験. *薬理と治療* 1994; **22**: 3925 - 3950
- 26) 河合忠一, 細田瑳一, 木全心一, 本宮武司, 由井芳樹, 児玉和久, 南野隆三, 佐藤 光, 延吉正清: 急性心筋梗塞に対するE6010(t-PA誘導体)の単回静注法の安全性及び有効性に関する検討: 多施設による前期第II相試験. *薬理と治療* 1994; **22**: 3905 - 3923
- 27) Cannon CP: Overcoming thrombolytic resistance: Rationale and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and glycoprotein b/ a receptor inhibition for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1395 - 1402
- 28) Cerletti C, Marchi S, Lauri D, Domanin M, Lorenzi G, Urso R, Dejana E, Latini R, de Gaetano G: Pharmacokinetics of enteric-coated aspirin an inhibition of platelet thromboxane A2 and vascular prostacyclin generation in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; **42**: 175 - 180
- 29) Jang IK, Brown DFM, Giugliano RP, Anderson HV, Losordo D, Nicolau JC, Dutra OP, Bazzino O, Viamonte VM, Norbady R, Liprandi AS, Massey TJ, Dinsmore R, Schwarz RP Jr, and the MINT Investigators: A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator(TPA)in acute myocardial infarction: Myocardial infarction with novastan and TPA(MINT)study. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1879 - 1885
- 30) Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM, for the Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART)Investigators: A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1433 - 1437
- 31) 新谷博一, 河合忠一, 上松瀬勝男, 木全心一, 高野照夫, 嶽山陽一, 由井芳樹, 中島光好: 急性心筋梗塞に対するGMK-527(alteplase: rt-PA)の静脈内持続投与の臨床的有用性に関する検討. *医学のあゆみ* 1991; **156**: 429 - 451
- 32) ISIS-2(Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; : 349 - 360
- 33) Antman EM, for the TIMI 9B Investigators: Hirudin in acute myocardial infarction: Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction(TIMI)9B trial. *Circulation* 1996; **94**: 911 - 921
- 34) Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Samaha JK, Worley SJ, Anderson JL, Harrelson-Woodlief L, Wall TC, Phillips HR, Abbottsmith CW, Candela RJ, Flanagan WH, Sasahara AA, Mantell SJ, Lee KL, for the TAMI Study Group: Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction: Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction: Phase 5 randomized trial. *Circulation* 1991; **83**: 1543 - 1556
- 35) Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C, Topol EJ: Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; **90**: 2280 - 2284
- 36) Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Muraoka Y, Yoshimura M: Comparison of thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades 2 and 3 after anterior wall infarction. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 428 - 430
- 37) Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St. Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL, for the PAMI Stent Pilot Trial Investigators: Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction(PAMI)stent pilot trial. *Circulation* 1999; **99**: 1548 - 1554