

## 急性心筋梗塞に対する冠動脈内血栓溶解療法の短期および長期効果

## The effects of coronary thrombolysis on the short- and long-term mortality in acute myocardial infarction

石川 欽司  
金政 健  
大野 允  
森下 昌亮  
小川 巖  
清水 稔  
林 孝浩  
坂口 好秀  
山下 圭造  
鎌田 勲昭  
香取 瞭

Kinji ISHIKAWA  
Ken KANAMASA  
Makoto OHNO  
Masataka MORISHITA  
Iwao OGAWA  
Minoru SHIMIZU  
Takahiro HAYASHI  
Yoshihide SAKAGUCHI  
Keizo YAMASHITA  
Noriaki KAMATA  
Ryo KATORI

### Summary

Among 263 patients with acute myocardial infarction, 141 were treated with urokinase (UK group) and 122 received no urokinase (conventional group). Urokinase (UK) was administered intracoronarily in 55 cases; intravenously (mainly 1,920,000 units) in 64 cases; and intravenously and intracoronarily in 22 cases. The mortality rates were ascertained three months after admission and during the mean follow-up periods of 17.5 months for the UK group and 24.5 months for the conventional group. The three month mortality was significantly lower in the UK group (10.6%, 15 cases) than in the conventional group (23.8%, 29 cases) ( $p < 0.01$ ). The mortality during the entire follow-up period was also lower in the UK group (14.2%, 20 cases) than in the conventional group (26.2%, 32 cases) ( $p < 0.05$ ). Fatalities due to cardiac rupture, ventricular fibrillation, cardiac failure, cardiogenic shock and recurrent infarction were uniformly less in the UK group.

It was concluded that coronary thrombolysis is an effective means of reducing mortality in acute myocardial infarction.

### Key words

Acute myocardial infarction

Coronary thrombolysis

Urokinase

近畿大学医学部 第一内科  
大阪狭山市大野東 377-2 (〒589)

The First Department of Internal Medicine, Kinki  
University School of Medicine, Ohnohigashi 377-2,  
Osakasayama 589

Received for publication February 15, 1988; accepted April 14, 1988 (Ref. No. 35-PS3)

## 目 的

冠動脈血栓溶解療法は急性心筋梗塞 (AMI) の死亡率を低下させるとされている<sup>1-3)</sup>. イタリアの GISSI 報告<sup>4)</sup>をみると, 発症 3~6 時間以内のストレプトキナーゼ (SK) 静注群 1849 例の死亡率は 11.7% で, 対照群 1800 例の死亡率 14.1% に比べ減少すると報告している. しかし, ドイツ, スイス, カナダ連合の ISAM 報告<sup>5)</sup>では同じく発症 6 時間以内の SK 静注群 859 例と対照群 882 例の死亡率をみると, それぞれ 6.3, 7.1% と有意差はないと反論している. 両報告を比較すると対照群の死亡率が著しく異なり, 特定の研究結果を一般化することに問題をなげかけている. 本報告は, 我々の施設での AMI に対する冠動脈血栓溶解療法の効果判定の結果である.

## 対象および方法

当院に CCU が設立された 1982 年 6 月から 1987 年 5 月までに入院した発症 24 時間以内の AMI 263 例につき, ウロキナーゼ (UK) を使用した 141 例 (UK 群) と, これを用いないで治療した conventional 群 122 例に分け, 死亡率を比較した. UK 群は発症 6 時間以内の症例に限った. 両群の振り分けは 1986 年 12 月までは主治医の判断により, 以降は封筒法により無作為に conventional 群, UK 選択的冠動脈内注入群, UK 静注群に振り分けた. 両群の年齢および性別は, UK 群が 59±12 歳 男 101 例, 女 12 例, conventional 群が 64±12 歳 男 82 例, 女 40 例である.

心筋梗塞の診断は特徴的な胸部症状と心電図変化および血清クレアチンホスフォキナーゼ活性値上昇により行った. UK 投与方法は既述した<sup>6)</sup>が, 静注法の 64 例中 33 例は UK 192 万単位を 15 分間で静注する方法をとり, この統一した方法施行前の 31 例は 10~99 万単位を使用し, 静注群全体の UK 平均使用量は 132±72 (SD) 単位であった. 選択的冠動脈注入群の 55 例では血栓溶解するまでは 10 分間 UK 20 万単位, 血栓溶解後は 10 分

間 10 万単位を注入し, 使用量は 76±37 万単位であった. 静注法後, 冠動脈内注入を併用した 22 例では 236±60 万単位の使用となった. 胸部症状発生から入院までの時間は UK 群 4.3±2.7 時間, conventional 群は 7.3±6.6 時間である. 平均観察期間はそれぞれ 24.4, 17.5 ヶ月, 追跡調査率は 91.7, 87.3% であった.

予後の判定は発症 3 ヶ月 (短期) と全追跡期間 (長期) の二点でおこなった. 予後は死亡, 再梗塞 (再梗塞で死亡したものは死亡を含む), 入院加療を要した心不全か不整脈, 狭心症, 無症状の 5 つに区分した. 経過中, 経皮的冠動脈拡張術 (PTCA), 冠血管再建術 (AC バイパス) を受けたそれぞれ 8, 9 例はその時点で追跡終了とした. 悪性腫瘍による死亡など non-cardiac death 8 例は死亡前の再梗塞などの有無により評価した.

## 結 果

発症 3 ヶ月までの死亡は conventional 群 29 例 (23.8%) に対し, UK 群 15 例 (10.6%) と UK 群では死亡率が著しく減少した (Table 1). 死因別にみると心破裂, 心室細動, 心不全, 心原性ショック, 再梗塞死など, すべての死因がほぼ一律に半減していた. 3 ヶ月以降の死亡は UK 群では再梗塞死, AC バイパス術死各 1 例, 突然死 3 例合計 5 例死亡が加わり, conventional 群は再梗塞死 2 例, 突然死 1 例合計 3 例が加わり, 全観察期間での死亡は UK 群 20 例 (14.2%), conventional 群 32 例 (26.2%) と同じく UK 群の死亡は有意に減少した ( $p < 0.05$ ).

全観察期間で, 死亡に至らない再梗塞の発生は UK 群 17 例 (12.6%), conventional 群 9 例 (7.4%) と UK 群にむしろ多発する傾向があったが有意ではなかった (Fig. 1). 心不全, 不整脈のため入院した症例は UK 群にはみられなかったが, conventional 群ではそれぞれ 1 例ずつあった. 梗塞後狭心症は UK 群 49 例 (34.8%), conventional 群 29 例 (23.8%) と前者に多かった ( $p < 0.05$ , Fig. 1). 無症状の症例は UK 群 55 例 (39.0%), con-

**Table 1. Reduced mortality rate by coronary thrombolysis in acute myocardial infarction**

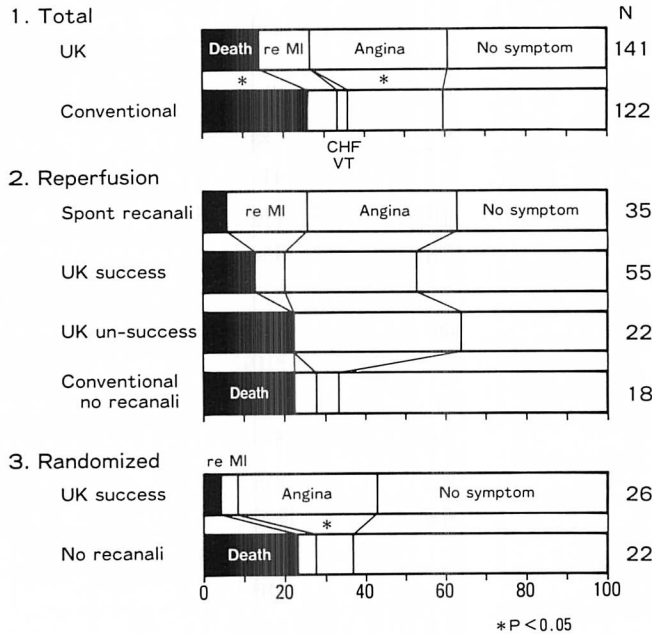
	Mortality			
	Short term (3 months)		Long term (total period)	
	UK	Conv	UK	Conv
Cardiac rupture	4	7	4	7
Ventricular fibrillation	2	5	2	5
Heart failure	2	3	2	3
Cardiogenic shock	2	4	2	4
Recurrent MI	3	5	4	7
Sudden death	1	3	4	4
Others	1	2	2	2
Total	15	29	20	32
(%)	(10.6)	(23.8)	(14.2)	(26.2)
	p<0.01		p<0.05	

UK = urokinase group; Conv = conventional group; MI = myocardial infarction.

ventional 群 49 例 (40.1%) と両群間に差はなかった。

急性期に冠動脈造影を施行し、冠再開通の有無が判定できた症例のみについて全観察期間中の死亡率を検討した (Fig. 1, 2 Reperfusion). 自然開通は 35 例あり、うち 2 例 (5.7%) のみが死亡した。UK により再開通が確認できた 55 例では 7 例 (12.7%) が死亡した。UK 使用後も 100% 閉塞のもの 22 例での死亡率はこれより高く、5 例 (22.7%) であった。UK を使用せず、100% 閉塞のままであった 18 例の死亡も 4 例 (22.2%) で、UK 不成功群の死亡とほぼ同一であった。

封筒法により無作為に振り分けした症例は conventional 群 46 例、UK 群 43 例となった。このうち冠動脈造影を施行して UK により再開通が得られた 26 例では死亡は 1 例 (3.8%) のみであった (Fig. 1, 3 Randomized). Conventional 群で完全閉塞あるいは UK を使用したが完全閉塞



**Fig. 1. Improved prognosis in acute myocardial infarction following coronary thrombolysis.**

UK = urokinase; Spont recanali = spontaneous recanalization; re MI = recurrent myocardial infarction; CHF = congestive heart failure; VT = ventricular tachycardia; N = number of cases.

であった例は 22 例であり, この群の死亡は 5 例 (22.7%) と高率であった。

## 考 按

今回の結果でも UK により AMI の死亡率は有意に減少した。院内死亡率に相当する発症 3 ヶ月までの短期の死亡は著しく低下した。退院後の死亡をも UK が防止しているか否かは, 死亡数が両群とも減少するため, 今回判定することはできなかった。

AMI の死亡率は施設により異なり, UK の効果にも差があると予想される。GISSI 報告<sup>4)</sup>では対照群の死亡率 14.1% に対し, ISAM 報告<sup>5)</sup>では 7.1% となっている。今回の conventional 群の 3 ヶ月間の死亡率は 23.8% と著しく高い。AMI の重症度を測る Killip 分類をみると, 最重症の Killip IV 型は GISSI 報告<sup>4)</sup>では全症例の 2.3~2.5% に対し, 今回は 263 例中 23 例 (8.7%) と多く, 三次救急指定をうけた当 CCU の特殊性が高死亡率をもたらしていると思われる。

UK により再開通が確認できた症例, あるいは自然開通群の死亡率は今回, 最も近い死亡率を示した。White ら<sup>7)</sup>は UK による AMI 死亡率の減少は心筋 salvage 効果であるとしている。今回の結果でも UK 群のうち, UK により再開通が得られた群では死亡率が低下し, UK を使用しても再開通の得られない群ではこの改善がみられなかったことより, 再開通による心筋 salvage が死亡率減少の機序と想定される。

再開通により心筋が salvage されるとすれば, 死亡率の減少とともに左室壁運動の改善が期待される。しかし, 左室造影などによる壁運動の計測法に限界があるためか, 現在のところ再開通により壁運動が改善するか否かその見解は一致していない<sup>8)</sup>。今回, UK による死亡の減少をみると, 心破裂や心室細動, 心不全死など, すべての死因が一様に低下している。冠閉塞により心筋梗塞が発生し, 梗塞中心部の心内膜側に生じた壊死が隣接する心内膜心筋へ, あるいは心外膜側へと波及し

ていく際 (wavefront phenomenon<sup>9)</sup>), 血栓が溶解して壊死の進行が阻止されたとすると, 心内膜側の心筋は salvage できないにしても, 心外膜側の心筋がたとえわずかでも salvage できれば, 心破裂の防止には役立つかも知れない。Reimer ら<sup>9)</sup>は冠閉塞 3 時間後では再開通しても 10% しか心筋は salvage されないとしている。このように, salvage される量が僅かのため, 左室造影上の駆出率を改善させる程ではない<sup>8)</sup>にしても, この僅かの salvage が急性期の不整脈死を減少させ, 心不全や心原性ショックの防止に役立ち, 死亡率を減少させているかも知れない。

UK により AMI の死亡は減少するものの, 再梗塞はかえって増加するとされている<sup>10,11)</sup>。今回の結果でも同様に UK 群の再梗塞は 17.1%, conventional 群のそれは 7.4% と前者に再梗塞が増大傾向をみせた。梗塞後狭心症の発生頻度も UK 群に増加していた。この現象をみると, UK により急性期を脱した例には PTCA<sup>12)</sup> など残存狭窄に対する処置が必要となろう。

## 要 約

発症 6 時間以内急性心筋梗塞 263 例のうち, 141 例はウロキナーゼ (UK) による冠動脈血栓溶解療法 (UK 群) を, 残りの 122 例は UK を使用せず (conventional 群), 発症 3 ヶ月までと平均それぞれ 17.5, 24.4 ヶ月間の死亡率を比較した。UK 群は UK 選択的冠動脈内投与群 55, 主として 192 万単位静注群 64, 両者併用 22 例からなっている。発症 3 ヶ月以内 (短期) の死亡は UK 群 15 例 (10.6%), conventional 群 29 例 (23.8%) と前者は有意に死亡率が減少していた ( $p < 0.01$ )。長期死亡率もそれぞれ 20 例 (14.2%), 32 例 (26.2%) と UK 群の死亡は有意に減少していた ( $p < 0.05$ )。死因別にみると, 心破裂, 心室細動, 心不全, 心原性ショック, 再梗塞死など, すべての死亡が一様に UK によりほぼ半減していた。本療法は急性心筋梗塞死亡率減少に有効であると考えられた。

文 献

- 1) Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Rutsch W, Schartl M, Merx W, Dörr R, Mathey D, Kuck K: Changes in left ventricular function after intracoronary streptokinase infusion in clinically evolving myocardial infarction. *Am Heart J* **102**: 1188-1193, 1981
- 2) Ganz W, Geft I, Shah PK, Lew AS, Rodriguez L, Weiss T, Maddahi J, Berman DS, Charuzi Y, Swan HJC: Intravenous streptokinase in evolving myocardial infarction. *Am J Cardiol* **53**: 1209-1216, 1984
- 3) Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, Vermeer F, Wijns W, Brand M, Bär F, Zwaan C, Krauss XH, Remme WJ, Res J, Verheugt FWA, Domburg R, Lubsen J, Hugenholtz PG: Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **7**: 729-742, 1986
- 4) Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell infarto Miocardico (Gissi): イタリア研究班による心筋梗塞に対するストレプトカイネーゼの研究. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* **1**: 397-401, 1986
- 5) The ISAM study group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). *N Engl J Med* **314**: 1465-1471, 1986
- 6) Ishikawa K, Kanamasa K, Ohono M, Morishita M, Ogawa I, Hayashi T, Katori R: Prognosis of acute myocardial infarction receiving intravenous or intracoronary urokinase. *最新医学* **41**: 936-939, 1986 (in Japanese)
- 7) White HD, Norris RM, Brown MA, Takayama M, Maslowski A, Bass NM, Ormiston JA, Whitlock T: Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **317**: 850-855, 1987
- 8) Sheehan FH: Determinants of improved left ventricular function after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **9**: 937-944, 1987
- 9) Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB: The wavefront phenomenon of ischemic cell death: 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* **56**: 786-794, 1977
- 10) Hugenholtz PG: Acute coronary artery obstruction in myocardial infarction: Overview of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* **9**: 1375-1384, 1987
- 11) Simoons ML, Serruys PW, Brand M, Res J, Verheugt FWA, Krauss XH, Remme WJ, Bär F, Zwaan C, Laarse A, Vermeer F, Lubsen J: Early thrombolysis in acute myocardial infarction: Limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* **7**: 717-728, 1986
- 12) Topol EJ, O'Neill WW, Langburd AB, Walton JA Jr, Bourdillon PDV, Bates ER, Grines CL, Schork AM, Kline E, Pitt B: A randomized, placebocontrolled trial of intravenous recombinant tissueplasminogen activator and emergency coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction: *Circulation* **75**: 420-428, 1987