

線溶療法後の残存狭窄の形態とその後の経時的变化について

Residual coronary artery stenosis: Its shapes immediately after thrombolysis and subsequent time courses

木島 幹博
松本 秀一
池田 精宏
大和田憲司*
刈米 重夫*

Mikihiro KIJIMA
Shuhichi MATSUMOTO
Kiyohiro IKEDA
Kenji OHWADA*
Shigeo KARIYONE*

Summary

Changes in shape and the time course of residual coronary artery stenoses following thrombolysis were studied in 36 patients with acute myocardial infarction. The following results were obtained:

1. Residual stenoses after thrombolysis were categorized morphologically in three groups; long segment type (group L, eight patients), segmental type (group S, 18 patients) and filling defect type (group FD, 10 patients).

2. Residual stenoses in group L did not change either as to morphology or severity one month later. Group S did not show morphological change, but 11 of the 18 patients showed slight regression of residual stenoses. In group FD, filling defect images on repeated angiography resolved in all cases within one month. However, characteristic irregularity at the infarct-related coronary arteries were often observed at the same time.

3. Twelve of the 36 patients underwent angiography during three consecutive days to study sequential changes in residual stenoses. Intracoronary thrombi were resolved before the second day, which was compatible with a plasminogen-plasmin system change.

4. Severe coronary artery atherosclerosis may be an important factor in the pathogenesis in group L, while thrombus formation based on ulcerative lesions without significant stenoses may be an important factor in group FD.

5. Mechanical revascularization for the groups L and S patients, and an additional thrombolytic agent for the group FD patients are recommended as further therapy after thrombolysis.

Key words

Residual stenosis

Acute myocardial infarction

Thrombolysis

星総合病院 循環器科
福島県郡山市大町2-1-16 (〒963)
*福島医科大学 第一内科
福島市光が丘1番地 (〒960-12)

Division of Cardiology, Hoshi General Hospital, Ohmachi 2-1-16, Kooriyama 963
*The First Department of Medicine, Fukushima Medical College, Hikarigaoka 1, Fukushima 960-12

Received for publication May 27, 1988; accepted August 8, 1988 (Ref. No. 35-PS 2)

はじめに

急性心筋梗塞症に対する線溶療法は、発症後早期に行えば、虚血心筋を保護し、梗塞巣の拡大を阻止し得る治療法として、広く普及しつつある¹⁻⁶⁾。従来、線溶療法にはウロキナーゼやストレプトキナーゼの冠動脈内投与が行われてきたが、近年、組織プラスミノゲンアクチベーターの開発に伴い、その静脈内投与によっても、十分責任冠動脈の再疎通が得られると報告され、本法に対する期待は益々大きくなっている⁷⁻⁹⁾。一方、本法の限界として、責任冠動脈の再疎通率は約70%程度であり、無効例が存在すること、更に、再疎通が得られた場合でも、その直後には90%狭窄以上の高度狭窄病変を残すことが多く、その一部には、梗塞後狭心症や再梗塞といった虚血性心筋障害の発生が危惧されている¹⁰⁻¹⁴⁾。したがって無効例に対しては、必要に応じて冠動脈拡張術や冠動脈バイパス術が施され、また残存狭窄度が99%で造影遅延を伴うものに対しても、冠動脈拡張術などの積極的冠血行再建術を施すというのが、現在の一般的考え方である。しかし、前者に対する治療方針は極めて妥当と思われるが、後者については疑問の余地が残る。すなわち、線溶療法直後には残存狭窄度が99%で造影遅延があったとしても、1ヵ月後の慢性期には著しく狭窄度が改善している症例を少なからず経験するからである¹⁵⁾。このような症例における残存狭窄度の改善が、線溶療法終了後、比較的早期に起こり得るとすれば、後療法としては、むしろ血栓溶解剤の追加投与がより理論的であろうと思われる。また、経過とともに悪化し、再開塞に至る症例や、不変の例も存在するので、残存狭窄病変の運命は症例により様々であると言える¹⁵⁾。

線溶療法だけで、どのような症例に残存狭窄度の改善が期待でき、または期待できないのかを知ることは、後療法を選択に重要な情報を与えることになる。しかし残存狭窄病変の経時的な推移、すなわち冠動脈内血栓の溶解過程に関する詳細な

報告は極めて少なく、その病態は依然として不明である^{15,16)}。

本論文では、我々は線溶療法後の残存狭窄病変の経時的な変化、特に残存狭窄の形態によってその経過がどのように異なるかを、冠動脈造影所見より検討した。更に線溶療法後の線溶系の経時の変化をも検討し、それらにより、冠動脈内血栓の溶解過程について考察を加えた。

対 象

対象は星総合病院において、1984年1月から1987年10月までに線溶療法を行った急性心筋梗塞例のうち、発症後約1ヵ月後の慢性期にも冠動脈造影を施行した36例である。年齢は39歳から81歳(平均59.7歳)、男31例、女5例で、梗塞部位別内訳は、前壁中隔22例、下壁12例、側壁2例で、下壁梗塞の1例を除き、全例初回梗塞例であった。また発症から再疎通までの時間は1時間12分から8時間30分(平均3時間27分)であった。

方 法

1. 線溶療法のプロトコール

血栓溶解剤としてウロキナーゼ(持田製薬製 1

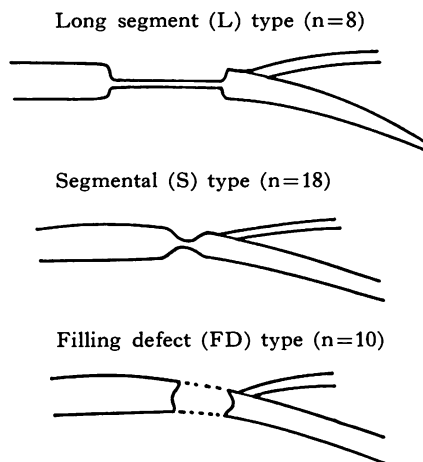


Fig. 1. Morphological classification of residual coronary artery stenosis.

バイアル 12 万単位)の冠動脈内投与例が 33 例, 組織プラスミノゲンアクチベーター (三菱, 協和発酵製 GMK-527)の静脈内投与例が 3 例であった. ウロキナーゼは 24 万単位を 10 分間で冠動脈内に注入し, これを 4 回繰り返す 96 万単位投与法を原則とした. 一部の例では良好な血流が得ら

れたため途中で中止した. 組織プラスミノゲンアクチベーターは 0.25 mg/kg または 0.75 mg/kg を静脈内に投与した. 後療法としてはアスピリン 300 mg およびジピリダモル 75 mg を経口投与した.

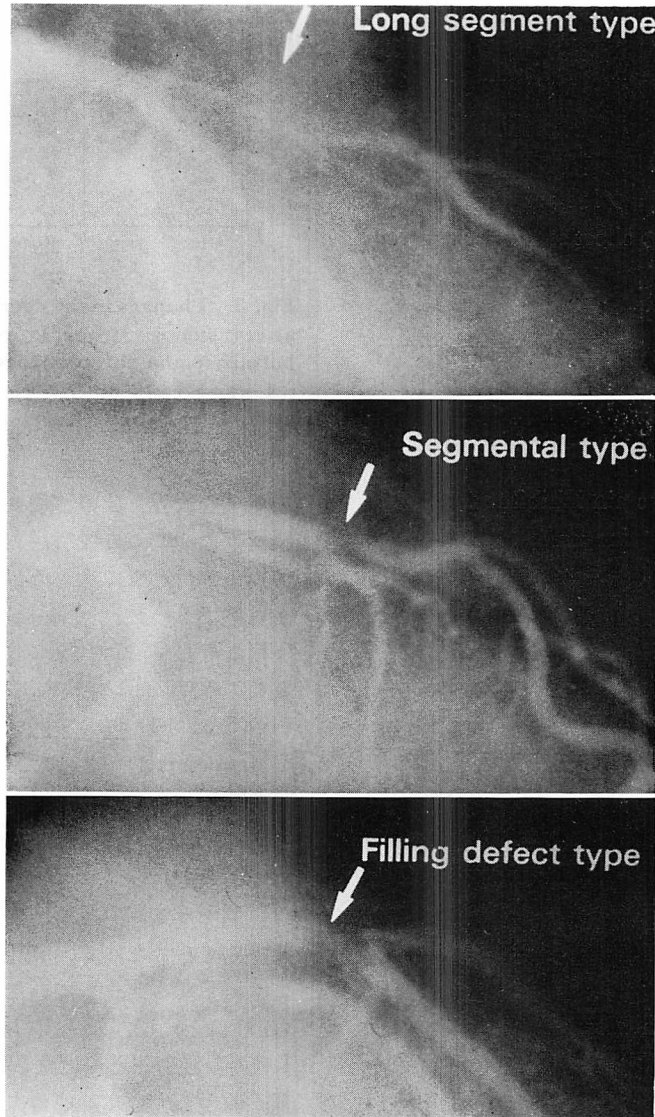


Fig. 2. Examples of the three types of a residual coronary artery stenosis demonstrated by coronary angiograms.

2. 冠動脈造影

冠動脈造影は線溶療法中および1ヵ月後の慢性期に行い, 更に12例では, 第2病日, 第3病日にも造影し, 残存狭窄病変の経時的变化を観察した.

3. 残存狭窄病変の分類 (Figs. 1, 2)

梗塞責任冠動脈の残存狭窄病変の形態学的分類には, 従来 Ambrose らのものが用いられてきたが¹⁷⁾, 多方向からの詳細な観察が必要であるため, 急性心筋梗塞という差し迫った状況下では実情にそぐわず, 治療面からみた臨床的意義も少ないと思われる. そこで我々は残存狭窄病変について, その長さが10 mm以上のlong segment type (L群) 8例, 10 mm未満のshort segment type (segmental type: S群) 18例, および責任病変の大部分が陰影欠損像で構成されているfilling defect type (FD群) 10例に分類し, おおのこの狭窄病変の経時的变化を観察した.

Fig. 2 は各狭窄形態の実例を示す.

4. 線溶系指標の経時的变化

15例において α_2 -plasmin inhibitorを, そのうち9例ではさらにplasminogenを, 線溶療法直後から24時間まで, 3時間ごとに測定した. 測定方法は三共株式会社製の発色性合成基質法を用いた.

成 績

1. 急性期から慢性期にかけての残存狭窄度の変化 (Fig. 3)

L群では線溶療法1ヵ月後には8例中5例が不変, 2例が99%から90%への軽度改善, 1例が99%から再閉塞に至った. S群では不変が4例, 改善11例, 悪化3例で, 改善例を多く認めたものの, 99%から90%への改善例が6例, 90%から75%への改善例が2例と軽度の改善にとどまる例が多く, American Heart Association分類で¹⁸⁾ 2段階以上の改善をみた例は3例にすぎなかった.

一方, FD群では1ヵ月後10例中9例までがAmerican Heart Association分類で2段階以上

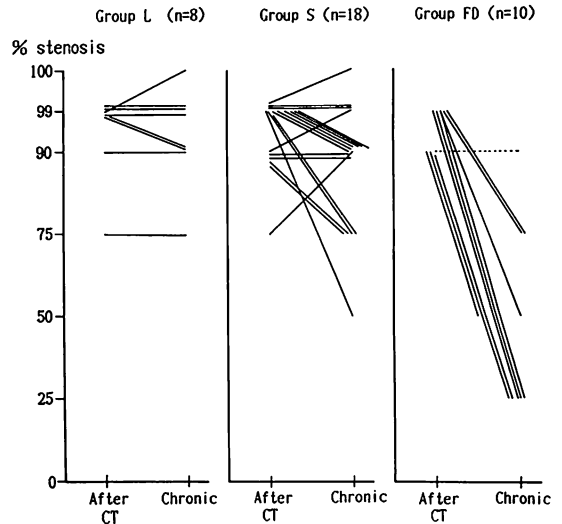


Fig. 3. Changes in the degree of residual coronary artery stenosis from immediately after thrombolysis to the chronic stage.

L=long segment; S=segmental; FD=filling defect; CT=coronary thrombolysis.

の著明な改善を認め, 残りの1例は, 右冠動脈の閉口部に90%の狭窄があり, そこから右冠動脈の中央部付近まで吹き流し状に血栓が観察された特殊例であった.

Fig. 4 はL群の実例で, 急性期, 慢性期とも, 狭窄の程度, および狭窄形態に変化は見られない. Fig. 5 はFD群の実例で, 急性期に観察されたfilling defectは慢性期には消失し, 狭窄度も著明に改善している.

2. 急性期から慢性期にかけての残存狭窄形態の変化 (Table 1)

L群では8例中7例が残存狭窄病変の基本的形態を変えることなく, 慢性期に至っており, 1例では再閉塞へ悪化していた. S群でも1ヵ月後にはL群と同様, 18例中16例で狭窄形態は不変, 1例のみ冠動脈壁の不整を特徴とする軽度狭窄病変へ改善していた. 他の1例は再閉塞へと悪化していた. 一方, FD群では10例中9例までが急性期の形態を失い, 壁不整を伴う軽度の狭窄病変へ

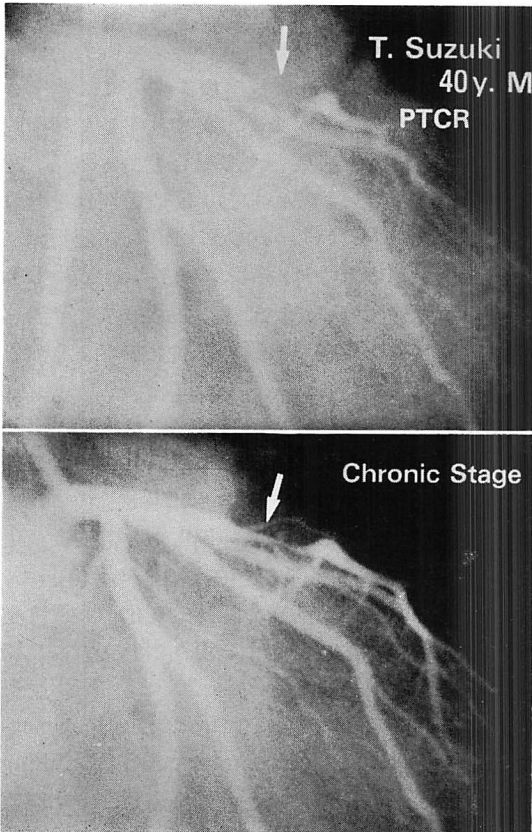


Fig. 4. An example of Ltype stenosis.
No changes in morphology or degree of a residual stenosis are observed between acute (top) and chronic (bottom) stages.

改善しており、1例ではリング状のくびれた病変に変化していた。

3. 各群の背景 (Tables 2, 3)

各群の背景となる因子についてみると、年齢、性別、梗塞部位については各群間に差を認めなかった。発症から再疎通までの時間は、L群 202.5分、S群 184.5分、FD群 257.8分と、FD群で有意に長かった。再疎通に要したウロキナーゼの量は、L群 50.0万単位、S群 41.2万単位、FD群 48.0万単位であり、S群で少ない傾向にあった。最終的に使用したウロキナーゼ総量は、L群で 89.1万単位、S群は 82.5万単位、FD群ではやや

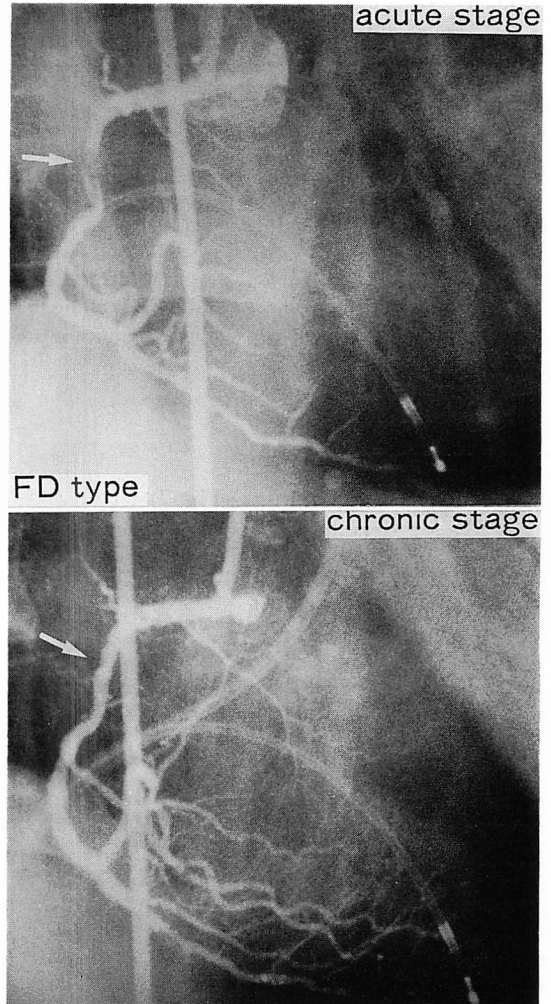


Fig. 5. An example of FD type stenosis.
A filling defect image in the acute stage resolves and the degree of residual stenosis has regressed one month later.

少なく 64.5万単位であった。

4. 責任病変の狭窄度の経時的変化 (Fig. 6)

第2病日、第3病日にも冠動脈造影を施行した12例は、L群1例、S群11例であり、FD群はなかった。12例中、慢性期に狭窄度の改善を認めた例は8例あり、そのうち6例では第2病日までに改善が得られ、その後は慢性期に至るまでほとんど

Table 1. Morphological changes of residual stenosis from the acute to chronic stages

Morphology in acute stage		Morphology in chronic stage			
		No change	Irregularity	Ringed stenosis	Reocclusion
L type	(8)	7	0	0	1
S type	(18)	16	1	0	1
FD type	(10)	0	9	1	0

L=long segment; S=segmental; FD=filling defect; irregularity=irregularity without significant stenosis.

ど不変であった。

5. 線溶系指標の経時的変化

1) α_2 -plasmin inhibitor (Fig. 7)

ウロキナーゼ使用例(12例)でみると、線溶療法終了直後より、 α_2 -plasmin inhibitor 活性は平均40.6%へと低下し、6時間後でもなお49.6%と低値を維持し、その後次第に上昇した。組織プラスミノゲンアクチベーター使用例(3例)では、その値の変動は少なかった。

2) Plasminogen (Fig. 8)

ウロキナーゼ使用例(6例)では、 α_2 -plasmin inhibitor 活性は線溶療法後24時間まで50%台の低値を維持していたが、組織プラスミノゲンアクチベーター使用例ではその変動が少なかった。

考 察

急性心筋梗塞症に対する線溶療法は、静脈内投

与は無論のこと、冠動脈内投与でもそれ程技術的困難はなく、血行再建が可能な極めて魅力的な治療法である¹⁻⁹⁾。しかし線溶療法直後には高度の残存狭窄を残すことが多く、後療法として積極的な冠血行再建術を必要とする場合もある¹⁰⁻¹⁴⁾。左心機能の改善という点からみて、造影遅延を伴う99%狭窄に対しては、冠動脈拡張術や冠動脈バイパス術が適応とされ、造影遅延を伴わない99%狭窄以下の狭窄例については、薬物療法で経過をみるというのが現在の一般的な考え方のようである。

しかし残存狭窄病変の経時的変化は症例により様々である。すなわち、線溶療法直後には造影遅延を伴う99%狭窄であっても、1ヵ月後には狭窄度が著明に改善している症例もあり、逆に悪化して再閉塞に至る症例も存在する。したがって、このような残存狭窄病変の経時的変化の多様性を考慮せず、後療法を決定する現在の考え方には疑問が残る。

我々は残存狭窄病変を形態学的に long segment type (L群), segmental type (S群), filling defect type (FD群)の3つに分類し、狭窄形態の違いによって経時的変化がどのように異なるかを検討した。その結果、L群の症例は慢性期に至るまで、その狭窄形態、狭窄度を変えることなく経過し、S群の症例も、狭窄に軽度改善を認める症例が多いものの、十分とは言い難く、狭窄形態はほぼ不変であった。一方、FD群では大きな陰

Table 2. Clinical data of three groups

Group	Number	Age (mean) (yrs)	Sex		Infarcted area			Time from onset of AMI to reperfusion (min)	Dose of urokinase required for reperfusion†	Total dose of urokinase used for thrombolysis†
			M	F	Anterior	Inferior	Lateral			
L	8	59.0	8	0	6	2	0	202.5	500.0]* 412.0]* 480.0]	891.0]* 825.0]* 645.0]*
S	18	59.2	15	3	9	7	2	184.5]		
FD	10	61.2	8	2	7	3	0	257.8]		

L=long segment; S=segmental; FD=filling defect.

†: unit: thousand. * p<0.05.

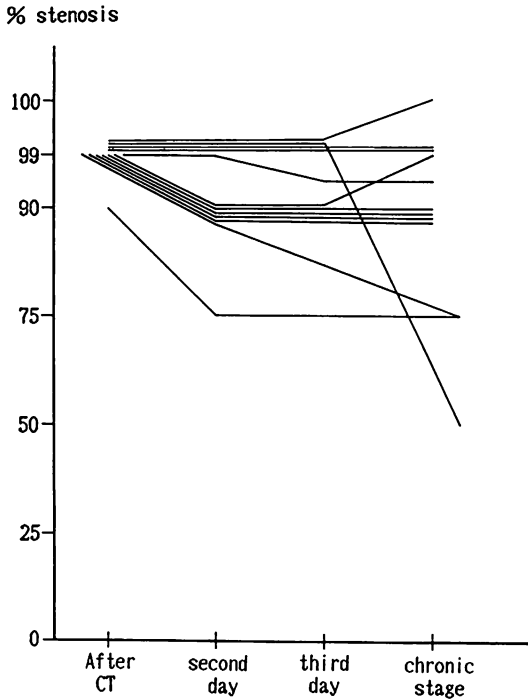


Fig. 6. Change in degree of residual coronary artery stenosis with the passage of time.

Twelve patients underwent repeated coronary angiography; on the first day of admission, the second day, the third day, and one month later. Eleven of the 12 patients revealed S type stenosis; and one revealed L-type stenosis. Eight of the 12 patients had regression of residual coronary artery stenosis and 6 of these 8 patients had the regression within the second day after admission.

影欠損像の消失とともに、著明な狭窄度の改善が得られた。FD群に属する例で、第2病日、第3病日にも冠動脈造影を施行し得た症例がないため、この著明な改善がいつ頃起こるのかは不明であるが、S群の経時変化からみて、第2病日までに得られる可能性が高いと思われ、 α_2 -plasmin inhibitorの経時変化もそれを支持するものであると思われる。

またFD群では発症から再疎通までの時間が他群に比し有意に延長していたが、再疎通に要したウロキナーゼ量は他群と変わらず、かつ最終的

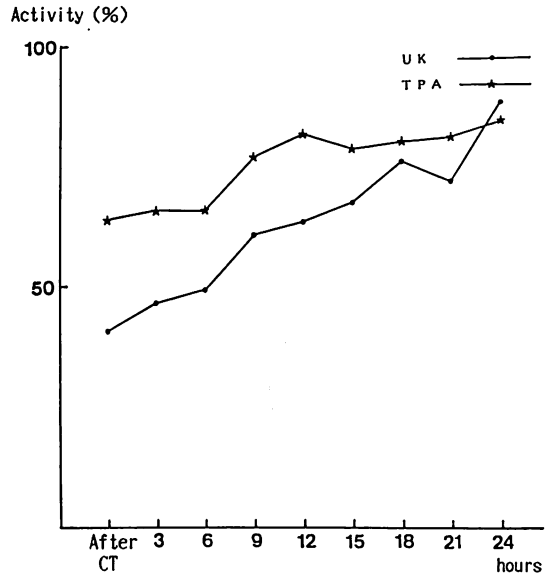


Fig. 7. Change of α_2 -plasmin inhibitor after thrombolysis.

UK=urokinase; TPA=tissue plasminogen activator; CT=coronary thrombolysis.

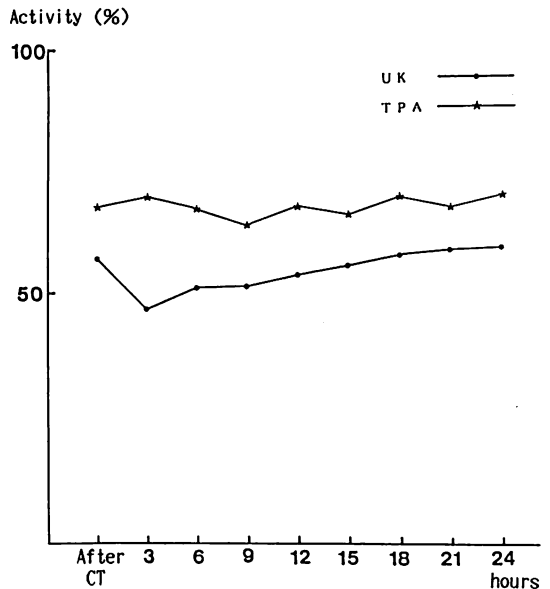


Fig. 8. Change of plasminogen activity after thrombolysis.

UK=urokinase; TPA=tissue plasminogen activator; CT=coronary thrombolysis.

に使用したウロキナーゼ総量は、むしろ少ない傾向にあった。このような状況にもかかわらず、FD群の狭窄度が慢性期に著しく改善したことは、この群の特異性を示すものと思われる。FD群の残存狭窄病変の形態が、慢性期に著しい内壁の不整を呈することを含めて推察すると、潰瘍性病変などを基盤とした急速な血栓形成が残存狭窄の発生機序と思われ、他群の症例に比し、血栓の関与がより大きいものと考えられる。したがってFD群の症例に対しては、後療法として、更に血栓溶解剤を追加投与することで十分な血流が得られる可能性があるものと思われる。

一方、L群では高度の残存狭窄を残し、それが維持される例が殆どであり、高度な動脈硬化性病変を基盤にして心筋梗塞が発症したものと推察され、血栓の関与は少ないものと思われる。S群では、かなりの症例で狭窄度の改善が得られるものの、改善の程度は少なく、動脈硬化性病変、血栓などの因子が複雑に関与しているものと思われる。したがってL群、S群、特にL群に対しては、線溶療法だけで十分な血行再建が得られる可能性は少なく、心筋の生存能 (viability)、責任冠動脈の支配領域の大きさ、患者の生命予後などを考え、適時、冠動脈拡張術や冠動脈バイパス術を考慮すべきであろうと考える。

結 語

1. 線溶療法を行った急性心筋梗塞症36例を対象に、梗塞責任冠動脈における残存狭窄病変の経時的変化を観察し、冠動脈内血栓の溶解過程を検討した。

2. 責任冠動脈における残存狭窄病変の形態学的特徴から、症例を long segment type (L群), segmental type (S群), および filling defect type (FD群) の3群に分類した。

3. L群の症例は慢性期に至るまで高度の残存狭窄を維持しており、狭窄発症機序として高度な冠動脈硬化の存在が推察された。FD群の症例では慢性期には陰影欠損像が消失し、狭窄度も著明

に改善していたが、冠動脈壁の壁不整を残しており、潰瘍性病変を基盤とした急激な血栓形成が、狭窄発生機序と推察された。S群はかなりの症例で狭窄度の改善が得られたが、その程度は軽く、残存狭窄には動脈硬化病変、粥腫の崩壊、血栓などの因子が複雑に関係しているものと推察された。

4. 第2病日、第3病日にも冠動脈造影を行った12例の検討では、狭窄度の改善は第2病日にほぼ完成するものと思われ、 α_2 -plasmin inhibitorの変動もそれを支持するものであった。

5. したがって、線溶療法後の後療法として、L群、S群には必要に応じて冠動脈拡張術や冠動脈バイパス術が選択されるべきと思われ、一方、FD群は血栓溶解剤を十分投与することが重要であると考えられた。

要 約

線溶療法を施行し得た急性心筋梗塞症36例を対象に、残存狭窄病変の経時的推移を冠動脈造影所見より検討し次の結果を得た。

1. 線溶療法後の残存狭窄病変を、冠動脈造影所見より形態学的に long segment type (L群) 8例, segmental type (S群) 18例, filling defect type (FD群) 10例に分類し、1ヵ月後の造影所見と比較検討した。

2. L群の症例には経時的変化が見られず、S群では18例中11例で狭窄度の軽度改善を認めた。一方、FD群の症例は、全例1ヵ月後には陰影欠損が消失し、狭窄度も著明に改善していたが、内壁の一部に壁不整を呈することが多かった。

3. 急性期連続3日間冠動脈造影を施行した12例の検討より、冠動脈内血栓の溶解は第2病日までにほぼ完成されるものと思われ、線溶系指標の経時的変化も、それを支持するものであった。

4. L群は強い動脈硬化性病変を基盤にして発症したものと推察され、血栓の関与は少なく、一方、FD群は潰瘍性病変などを基盤にした急激な血栓形成が、その成因であると推察された。また

S群の発生には、両群のもつ因子が複雑に関係しているものと思われる。

5. 以上より、L群およびS群の多くの症例には、後療法として、必要に応じ、積極的冠動脈血行再建術を考えるべきであり、FD群には十分な血栓溶解剤を与えることが重要と思われた。

文 献

- 1) Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Kreuzer H: Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction in comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol* 2: 92-105, 1979
- 2) Schroder R, Biamino G, Leitner EV, Linderer T, Bruggemann T, Heitz J, Vohringer H, Wegscheider K: Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 67: 536-548, 1983
- 3) Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, Dodge HT, Bolson EL: Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 71: 1121-1128, 1985
- 4) Simoons ML, Serruys PW, Brand Mv, Res J, Verheugt FWA, Krauss XH, Remme WJ, Bar F, Zwaan C, Laarse Av, 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
- 5) Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, Vermeer F, Wijns W, Brand Mv, Bar F, Zwaan C, Krauss XH, Remme WJ, Res J, Verheugt FWA, Domburg Rv, Lubsen J, Hugenholz PG: Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 7: 729-742, 1986
- 6) Olson HG, Butman SM, PETERS KM, Gardin JM, Lyons KP, Jones L, Chilazi G, Kumar KL, Colombo A: A randomized controlled trial of intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am Heart J* 111: 1021-1029, 1986
- 7) Collen D, Topol EJ, Tiefenbrunn AJ, Gold HK, Weisfeldt ML, Sobel BE, Leinbach RC, Brinker JA, Ludbrook PA, Yasuda I, Bulkley BH, Robison AK, Hutter AM Jr, Bell WR, Spadaro JJ Jr, Khaw BA, Grossbard EB: Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 70: 1012-1017, 1984
- 8) Williams DO, Borer J, Braunwald E, Chesebro JH, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Knatterud G, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Desvigne-Nickens P, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Roberts R, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Winnifore M, Zaret B: Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction trial. *Circulation* 73: 338-346, 1986
- 9) Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL, Braunwald E: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: A Comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 76: 142-154, 1987
- 10) Harrison DG, Ferguson DW, Collins SM, Skorton DJ, Erickson EE, Kioschos JK, Marcus ML, White CW: Rethrombosis after reperfusion with streptokinase: Importance of geometry of residual lesions. *Circulation* 69: 991-999, 1984
- 11) Gold HK, Cowley MJ, Palacios IF, Vetrovec GW, Akins CW, Block PC, Leinbach RC: Combined intracoronary streptokinase infusion and coronary angioplasty during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 53: 122C-125C, 1984
- 12) Schroder R, Vohringer H, Linderer T, Biaminog, Bruggemann T, Leitner EV: Follow-up after coronary arterial reperfusion with intravenous streptokinase in relation to residual myocardial infarct artery narrowings. *Am J Cardiol* 55: 313-317, 1985
- 13) Schaer DH, Leiboff RH, Katz RJ, Wasserman AG, Bren GB, Varghese PJ, Ross AM: Recurrent early ischemic events after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59: 788-792, 1987
- 14) Satler LF, Pallas RS, Bond OB, Green CE, Pearle DL, Schaer GL, Kent KM, Rackley CE: Assessment of residual coronary arterial stenosis after thrombolytic therapy during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59: 1231-1233, 1987
- 15) 木島幹博, 松本秀一, 池田精宏, 大和田憲司, 刈米重夫: 冠動脈内血栓溶解療法後の残存狭窄の形態と経時的变化について. *最新医学* 42: 2240-2243,

木島, 松本, 池田, ほか

1987

- 16) 小川 巖, 石川欣司, 金 政健, 森下昌亮, 酒本勇, 林 孝浩, 山下圭造, 石田典裕, 香取 瞭: 冠動脈内血栓溶解療法 24 時間の造影よりみた冠動脈内血栓の溶解過程. 最新医学 **42**: 2240-2247, 1987
- 17) Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Haft JI, Goldstein J, Rentrop KP, Gorlin R, Fuster V: Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: A link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. J Am Coll Cardiol **6**: 1233-1238, 1985
- 18) AHA Committee report: A report: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. News from the American Heart Association Circulation **51**: 5, 1975