

高齢者急性心筋梗塞における経静脈的血栓溶解療法の有用性と問題点: 心破裂との関連

Usefulness and Safety of Intravenous Thrombolytic Therapy for Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction: Relationship With Cardiac Rupture

坂井 誠
今井 保
久保木謙二
前田 茂
上田 清悟
桑島 巖
大川真一郎*
松下 哲

Makoto SAKAI, MD, FJCC
Tamotsu IMAI, MD
Kenji KUBOKI, MD
Shigeru MAEDA, MD
Seigo UEDA, MD
Iwao KUWAJIMA, MD
Shin-ichiro OHKAWA, MD, FJCC*
Satoru MATSUSHITA, MD

Abstract

The usefulness and safety of intravenous thrombolytic therapy were investigated in 298 patients older than 65 years (145 males, 153 females, mean age 78 years) with acute myocardial infarction from 1984 to 1993. These patients were divided into 2 groups of 88 patients younger than 74 years (Group A) and 210 patients older than 75 years (Group B). Seventy patients received thrombolytic therapy with urokinase (UK) or tissue-plasminogen activator [t-PA (UK96 × 10⁴U: 57 patients, t-PA 30–40 × 10⁴U/kg: 12, UK+t-PA: 1)] within 6 hours after the onset of acute myocardial infarction (Group TL). Two hundred twenty-eight patients received conventional therapy (Group C).

There were no differences in the frequencies of the site of myocardial infarction, Killip class, admission within 6 hours after the onset of acute myocardial infarction or thrombolytic therapy between the 2 age groups. In-hospital mortality was significantly higher in Group B than in Group A (43% vs 24%, $p < 0.01$). In Groups A and B, in-hospital mortality was 20% lower in Group TL compared with Group C (20% vs 25% in Group A, 36% vs 45% in Group B). In Group B, the mortality from pump failure including shock and congestive heart failure was half in Group TL compared with Group C (13% vs 30%). Cardiac rupture was found in 11 patients of Group TL and 7 patients of Group C. Therefore, the mortality from cardiac rupture was fivefold higher in Group TL compared with Group C (8% vs 1.6% in Group A, 20% vs 3.6% in Group B). Of 11 patients with cardiac rupture in Group TL, 8 patients suffered rupture in the early phase within 12 hours after the onset of acute myocardial infarction and the tear was present near the center of infarcted area in all 7 autopsy cases. The case of recanalization of the infarct-related coronary artery in Group TL revealed moderate to massive hemorrhagic infarction at autopsy. This indicates that the mechanisms involved in cardiac rupture are different in thrombolytic therapy and conventional therapy.

Intravenous thrombolytic therapy is effective for the reduction of mortality from pump failure in elderly patients with acute myocardial infarction older than 75 years. However, it must be evaluated as one of the risk factors of cardiac rupture in elderly patients.

J Cardiol 1999; 33(3): 153-161

東京都老人医療センター 循環器科: 〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2; *(現)東京女子医科大学第二病院 内科, 東京
Division of Cardiology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo; *(present) Department of Internal Medicine, Daini Hospital,
Tokyo Women's Medical College, Tokyo

Address for reprints: SAKAI M, MD, FJCC, Division of Cardiology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Sakae-cho 35-2,
Itabashi-ku, Tokyo 173-0015

Manuscript received September 1, 1998; accepted November 17, 1998

Key Words

■ Myocardial infarction (acute)
 ■ Cardiac tamponade (rupture)

■ Thrombolysis (intravenous)
 ■ Prognosis (in-hospital mortality)

■ Elderly

はじめに

近年、急性心筋梗塞の初期治療として再灌流療法が広く行われ、我々は高齢者においても経静脈的ウロキナーゼ (urokinase: UK) 大量投与療法により梗塞巣の縮小が推定されることを報告した¹⁾。急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法の適応について1996年11月に改訂されたAmerican College of Cardiology/American Heart Associationのガイドライン²⁾では有用性の最も高いクラスIは75歳未満、発症12時間以内であるが、発症12時間以内であれば75歳以上でも有用性ありとされている(クラスII a)。我々は高齢者においても年齢の上限を設けず、発症6時間以内の適応症例に経静脈的血栓溶解療法を行ってきた。今回、組織型プラスミノゲン活性化因子(tissue-plasminogen activator: t-PA)投与症例を含め、高齢者に対する血栓溶解療法の有用性と安全性を再検討し、さらに論議のある血栓溶解療法が心破裂に及ぼす影響についても臨床病理学的に検討した。

対象と方法

血栓溶解療法開始以後の1984-1993年の10年間にわたって、発症24時間以内に当センター冠疾患集中治療室に収容された65歳以上の急性心筋梗塞298例(男性145例、女性153例;年齢66-89歳、平均年齢78歳)を対象とした。対象を65-74歳の前期高齢者88例(A群)、75歳以上の後期高齢者210例(B群)に分け、さらに発症6時間以内に経静脈的血栓溶解療法を行った血栓溶解療法施行群(以下、施行群)70例と通常治療を行った非施行群228例に分けた。なお、急性期経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA)を必要とした症例は他施設で行ったため本対象より除外した。施行群の内訳は、UK 96×10^4 U投与57例、t-PA $30-40 \times 10^4$ U/kg 12例、UKとt-PA併用1例であった。

血栓溶解薬の投与法は、ヘパリン 3×10^3 U静注後、UK 96×10^4 Uを15分間で急速投与した。t-PAが使用可能となった1991年7月以後は、ヘパリン $10 \times$

10^3 U/dayの持続静注とともにt-PA $30-40 \times 10^4$ U/kgを1時間にわたり持続静注した。なお、1992年9月に厚生省より75歳以上の高齢者で脳出血の危険が高まるとの医薬品副作用情報³⁾が発表された以後は、t-PAは主に74歳以下の症例に使用した。これらの症例を対象に年齢群別、血栓溶解療法の有無別に臨床所見、院内死亡率、死因を検討した。なお、死因のうちの心破裂は左室自由壁破裂のみを取り上げ、その診断は剖検または心エコー図による心タンポナーデ確認後、穿刺による心膜血腫の確認から行った。さらに心破裂剖検例では臨床病理学的検討を行い、とくに前壁梗塞例ではBecker分類(I型:破裂部壁厚の減少なく、スリット状の亀裂、II型:破裂部心筋組織の脱落と新鮮血栓形成、III型:梗塞巣の菲薄化)⁴⁾、波状化・収縮帯壊死の有無、Fujiwaraらの評価法⁵⁾による心筋内出血の程度、好中球浸潤の有無についても検討した。なお、施行群でクレアチンキナーゼピーク時間、 Σ ST低下率の非観血的指標より推定した再灌流成功率はUK約40%、t-PA約60%であった。

数値は平均±標準偏差で示し、群間比較は χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。またオッズ比と95%信頼区間も求めた。年齢と血栓溶解療法の2要因における死亡率の比較はMantel-Haenszel検定を用いた。

結 果

1. 患者背景の比較

A、B両群の患者背景をTable 1に示す。平均年齢はA群70歳、B群81歳であった。男性の割合はA群52%、B群47%と差はなかった。急性心筋梗塞発症より入院までの時間は、両群とも6時間以内が60%以上であった。入院時Killip分類は心不全のないI型が、A群66%、B群55%と過半数を占め、II-IV型においても両群間で差はなかった。梗塞部位はB群で前壁、非Q波梗塞が多い傾向を認めたが、全体では有意な差はなかった。陈旧性心筋梗塞の合併もB群で多い傾向を認めたが差はなかった。血栓溶解療法を行った症例はA群28%、B群21%と差はなかった。

Table 1 Clinical characteristics

	Group A (n=88)	Group B (n=210)
Age (yr)	70±3	81±5
Male (%)	52	47
Time to admission (%)		
≥ 6 hr	68	66
> 6 to 12 hr	13	20
> 12 to 24 hr	19	14
Killip class (%)		
I	66	55
II	18	19
III	11	16
IV	5	10
Myocardial infarction (%)		
Anterior	34	39
Inferior	32	24
Lateral	8	5
Non-Q wave	26	31
Previous	22	30
Thrombolytic therapy (%)	28	21

Group A: 65-74 years patients, Group B: patients older than 75 years.

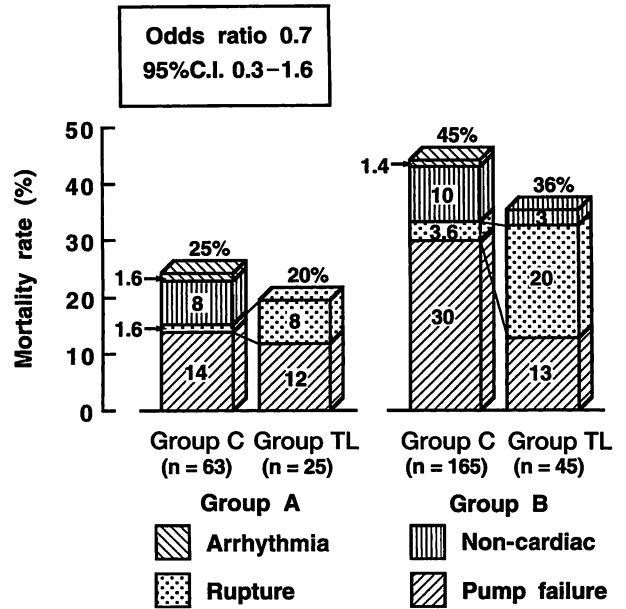


Fig. 2 In-hospital mortality and cause of death according to age and treatment group

In-hospital mortality was 20% lower in the patients who received thrombolytic therapy (Group TL) compared with those who received conventional therapy (Group C) in the 2 age groups. In Group B, the mortality from pump failure was half in Group TL compared with Group C. Mortality from cardiac rupture increased five-fold in Group TL compared with Group C in the 2 age groups.

Group C: no thrombolytic therapy, conventional therapy, Group TL: thrombolytic therapy.

Explanation of the other groups as in Table 1. Abbreviation as in Fig. 1.

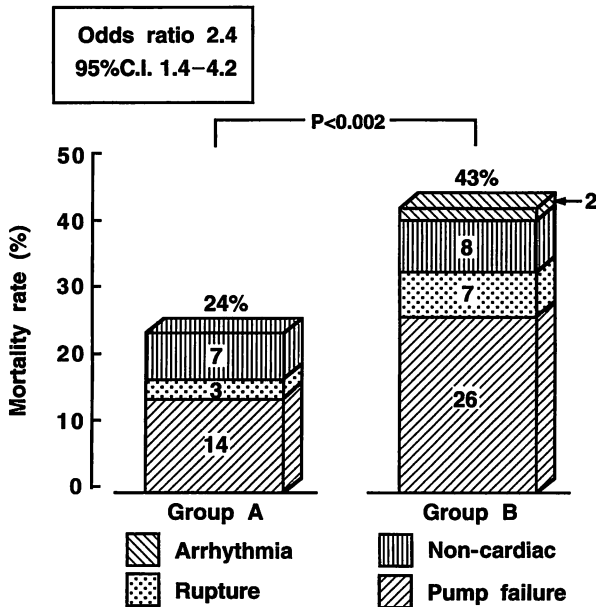


Fig. 1 In-hospital mortality and cause of death in the 2 age groups

In-hospital mortality was significantly higher in Group B than in Group A. Mortality from pump failure and cardiac rupture was double in Group B compared with Group A.

Explanation of the groups as in Table 1. C.I. = confidence interval.

2. 両群の院内死亡率, 死因の比較 (Fig. 1)

死亡率はA群24%, B群43%と, B群がA群の約2倍と有意に高く, 死因ではうっ血性心不全, ショックのポンプ失調と心破裂による死亡率がB群ではA群の約2倍であった. 非心臓死の頻度は両群で差はなかった.

3. 血栓溶解療法の有無および年齢群別の院内死亡率および死因の比較 (Fig. 2)

A, B両群とも施行群において死亡率は減少し, その減少率は両群とも20%であったが, 統計学的には有意ではなかった. しかし死因別にみると, ポンプ失調はB群の施行群で13%と非施行群の1/2以下であるのに対し, 心破裂は施行群でA群8%, B群20%と, それぞれの非施行群に比べその頻度は5倍であり, B

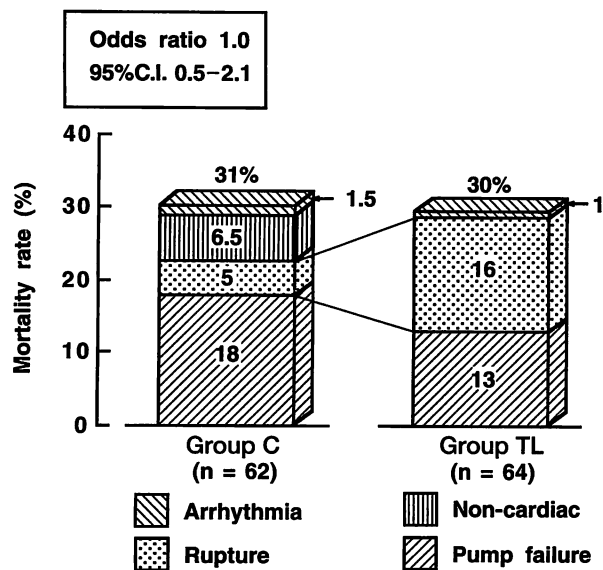


Fig. 3 In-hospital mortality and cause of death according to treatment group in patients without cardiogenic shock admitted within 6 hours of the onset of transmural acute myocardial infarction
In-hospital mortality showed no difference between the Group TL and Group C, however, the mortality from cardiac rupture was threefold in Group TL compared with Group C.
Explanation of the groups as in Table 1, Fig. 2.
Abbreviation as in Fig. 1.

群では施行群の死因別死亡率は非施行群に比べ有意に異なっていた ($p < 0.01$).

4. 発症6時間以内、貫壁性梗塞、Killip分類I-III型における血栓溶解療法の有無別の院内死亡率および死因の比較 (Fig. 3)

施行群は発症6時間以内、貫壁性梗塞、Killip分類I-III型が大部分であるため、同一の背景因子で血栓溶解療法の有無別に院内死亡率および死因を比較した。施行群64例と非施行群62例の比較において、院内死亡率は約30%と両群で差はなかった。死因別では施行群でポンプ失調は13%と、非施行群の18%に比べ減少傾向を認め、心破裂は非施行群5%に対し施行群16%と、約3倍の増加を認め、死因別死亡率は両群間で有意に異なっていた ($p < 0.05$).

5. 心破裂例の臨床病理学的検討

対象298例中、心破裂を18例に認め、血栓溶解療法施行11例 (UK投与8例, t-PA投与3例)、非施行7

Table 2 Clinical characteristics of patients with cardiac rupture

	Thrombolytic therapy	
	(-) (n=7)	(+) (n=11)
Age (yr)	79±3	79±5
Sex (female/male)	6/1	7/4
Prior hypertension	6	8
Killip class		
I	3	9
II	1	1
IV	3	1
Post MI hypertension	0	3
Time from AMI onset to rupture		
≤ 12 hr	5	8
> 12 to 78 hr	1	1
> 78 hr	1	2

(A) MI = (acute) myocardial infarction.

例に分け臨床病理学的に検討した。なお、施行11例の急性心筋梗塞発症から血栓溶解薬投与までの時間は110-280分 (平均 166 ± 52 分) であった。両群の平均年齢には差はなく、非施行群では女性が多く、両群とも高血圧の既往を多く認めた。Killip分類では施行群でI型が多く、梗塞後の高血圧を3例に認めた。急性心筋梗塞発症から心破裂までの時間は、12時間以内が非施行群で5例、施行群で8例と早期破裂を多く認めた。しかし非施行群の早期破裂例には急性心筋梗塞発症とほぼ同時に破裂をきたしたと考えられるKillip分類IV型の3例が含まれている。また施行群の早期破裂8例中3例は、血栓溶解薬投与中、投与直後の心破裂であった。以上より施行群の心破裂は高血圧の既往を有し、入院時心不全がなく、血栓溶解薬投与後の早期破裂が多かった (Table 2)。

さらに剖検例14例の心病理所見によると、施行群では大型の前壁梗塞が多く、破裂口の部位は全例梗塞壊死巣中央であった。一方、非施行群の破裂口の部位は梗塞周辺部も半数以上に認められた。冠動脈有意狭窄枝数は対象が高齢者のため両群とも多枝病変を多く認めた (Table 3)。

前壁梗塞9例中、右室梗塞を合併し右室前壁に心破裂を生じた1例を除いた8例の病理組織学的所見をTable 4に示す。組織学的所見を含めて剖検時、左前

下行枝の再開通の有無を判定すると、8例中6例は再開通しており、さらにそのうち4例は血栓溶解療法施行例であった。梗塞発症から死亡まで72時間未満の早期破裂はBecker分類のI, II型を示し、72時間以上の晩期破裂はIII型を示した。波状化は早期破裂の症例でのみ認められた。心筋内出血が肉眼的にび漫性でかつ組織学的に中等度以上の出血性梗塞と定義される2例は再開通例であり、かつ血栓溶解療法施行例で

あった。Figs. 4, 5に再開通した血栓溶解療法施行の出血性梗塞の症例を示す。

考 察

経静脈的に血栓溶解薬を投与する静注法はより早く、より簡便に行いうる再灌流療法であり、一般に高齢者に適していると考えられる。単に死亡率のみを比較すると、静注法による欧米の大規模試験のうち年齢制限を設けなかったGISSI-1⁶⁾, ISIS-2⁷⁾では、高齢者でも血栓溶解療法が有効であることを示している。GISSI-1では75歳以上の血栓溶解療法施行群の死亡率は保存療法群に比し13%減少し(28.9%対33.1%), ISIS-2でも70歳以上の群では16%減少し(18.2%対21.6%, $p = 0.02$), 80歳以上の群では46%減少した(20%対37%)。両試験において60歳代以下の死亡率が約7%から5%に減少したのに比べれば、救命する絶対数でみる限り高齢者のほうが有用であるといえる⁸⁾。我が国においても上松瀬⁹⁾は、70歳以上の55例(平均年齢74歳)に冠動脈造影下に血栓溶解療法を施行し、本療法で血栓溶解が得られれば死亡率は半減することを示している(溶解群14.8%対無効群35.3%)。本研究においてもA, B両群において施行群では非施行群に比べ死亡率は20%減少した。

しかしながら、血栓溶解療法の最も大きな問題点は出血性合併症、とくに脳出血である。ストレプトキナーゼ(streptokinase: SK)を使用したGISSI-1, ISIS-2では施行群と保存療法群で差を認めていないが、t-PA

Table 3 Pathologic findings of autopsy patients with cardiac rupture

	Thrombolytic therapy	
	(-) (n=7)	(+) (n=7)
Site of infarct		
Anterior	3	6
Inferior	2	1
Lateral	2	0
Size of infarct		
Large	4	7
Middle	3	0
Site of tear		
Central	3	7
Peripheral	4	0
Extent of coronary artery disease		
1-vessel	0	2
2-vessel	3	0
3-vessel	4	5

Table 4 Clinical and pathologic findings in 8 patients of anterior myocardial infarction with cardiac rupture

Case No.	Age (yr)	Sex	Thrombolytic therapy	Time from the AMI onset to death (hr)	Becker type	Waviness	CBN	Hemorrhage		Neutrophil infiltration
								Macroscopic	Microscopic	
Recanalized LAD										
1	68	M	+	3	I	+	+	Focal	S	-
2	84	F	-	3.5	I	+	-	Focal	S	-
3	79	F	-	4.5	I	+	-	Focal	S	-
4	74	M	+	6	II	+	-	Diffuse/Mo	Mo	-
5	84	M	+	39.5	II	-	-	Diffuse/Ma	Ma	+
6	76	F	+	105	III	-	+	Focal	Mo	+
No recanalized LAD										
7	75	F	+	11.5	II	+	-	Focal	S	-
8	81	F	-	12.5	I	+	-	Focal	S	-

CBN=contraction band necrosis; LAD=left anterior descending artery; M=male; F=female; S=slight; Mo=moderate; Ma=marked. Other abbreviation as in Table 2.

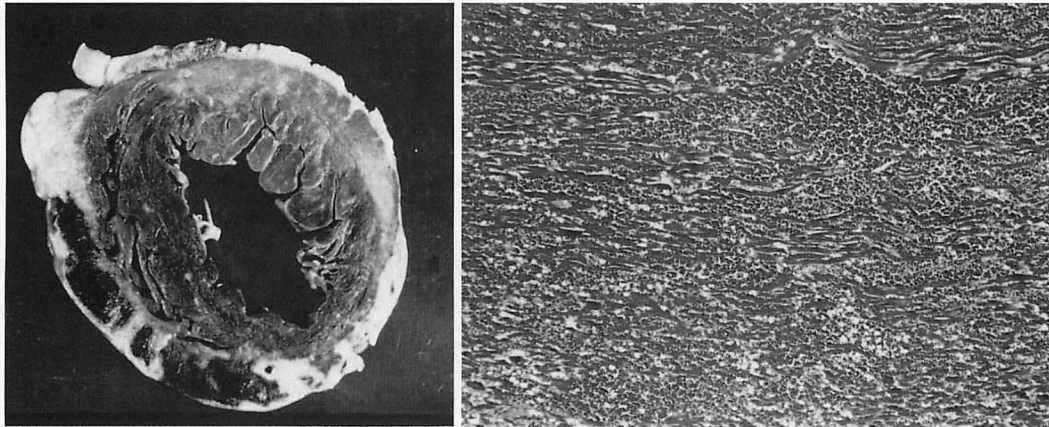


Fig. 4 Macroscopic and histological findings of Case 5

Left: Gross pathologic cross-section specimen from the mid-portion of the left ventricle demonstrating diffuse and marked hemorrhagic infarction that involves the extensive anterior wall, and hematoma into the subepicardial fat.

Right: Histological specimen demonstrating massive extravasation of erythrocytes into the interstitium (hematoxylin-eosin stain; original magnification $\times 25$).

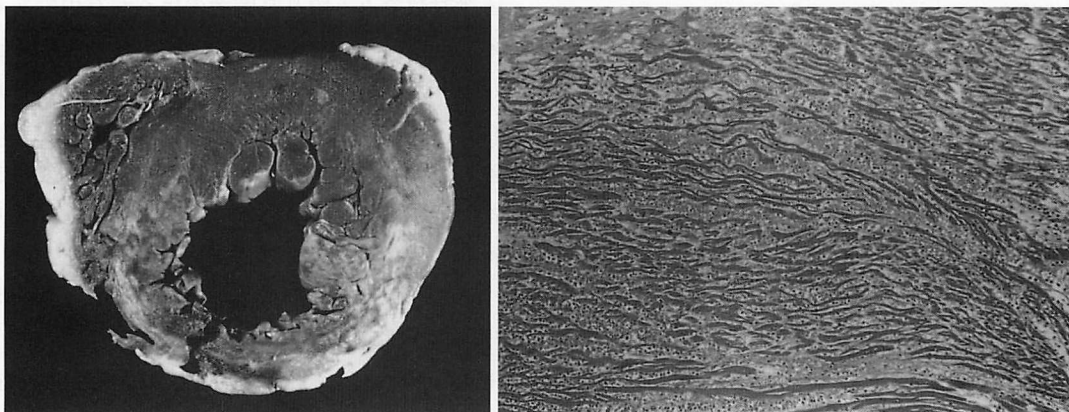


Fig. 5 Macroscopic and histological findings of Case 6

Left: Gross pathologic cross-section specimen from the mid-portion of the left ventricle demonstrating thinning and tearing of the anterior wall with focal hemorrhage.

Right: Histological specimen demonstrating moderate extravasation of erythrocytes into the interstitium (hematoxylin-eosin stain; original magnification $\times 50$).

とSKを比較したGUSTO試験¹⁰⁾ではt-PAのほうがSKに比較して脳出血の頻度が高く(1.55%対1.22%),さらにt-PA投与では加齢とともに脳出血の頻度が増加した。我が国でもt-PA投与で脳出血をきたした症例の多くは75歳以上であり,さらに軽体重,女性,糖尿病合併例などは脳出血の頻度が高い³⁾。我々はt-PAを主に74歳以下の症例に使用し,本対象の血栓溶解療法施行例では脳出血は認めていない。

つぎに危惧すべき問題は心破裂である。その機序として再灌流により生ずる出血性梗塞と血栓溶解薬の直

接作用としての抗凝血作用が,梗塞心筋内出血を助長させ心筋壁の脆弱化をもたらす結果,心破裂を促進する可能性が指摘されている。Peuhkurinenら¹¹⁾は,SKおよびt-PA投与中,投与後の間質コラーゲン合成の測定から血栓溶解薬によって産生されるプラスミンが間質コラーゲンの崩壊を刺激し,心破裂の危険を増大させることを述べている。GISSIやISISの大規模試験においても血栓溶解療法は全死亡率を明らかに低下させるが,24-48時間以内の早期死亡が増加し,その原因として心破裂の増加が推測されている。例えば

t-PA または SK が投与された GISSI-2 試験では剖検例 158 例中、65% は心破裂であり、その頻度は加齢とともに増加した¹²⁾。血栓溶解療法が早期心破裂をもたらすことは、最近の Becker ら^{13,14)} の研究においても報告されている。すなわち発症 6-24 時間以内に t-PA ないしプラセボが投与された LATE study¹³⁾ において、12 時間以内に t-PA が投与された場合、心破裂の頻度が増大する傾向が認められた。

また全米の約 15% の病院に入院した約 35 万人の心筋梗塞例の検討¹⁴⁾ では、血栓溶解療法により院内死亡率の低下が認められるが、24-48 時間以内の心破裂の頻度が高く、多変量解析においても高齢、女性とともに血栓溶解療法が心破裂の独立した規定因子となることが報告されている。我が国においても大石ら¹⁵⁾ は、血栓溶解療法後の再灌流成功は晚期破裂の頻度を低下させるが、早期破裂の予防効果を示さなかったことを報告している。本研究の心破裂例の病理学的検討において、中等度以上の心筋内出血を示した出血性梗塞例は急性心筋梗塞発症から死亡まで 6 時間以上経過した再開通例であり、かつ血栓溶解療法施行例であった。

Fujiwara ら⁵⁾ は、UK による選択的冠動脈内血栓溶解療法後の 30 例の剖検心臓を急性心筋梗塞発症から死亡まで 15 時間以内 (I 期, 7 例) と 15 時間以後に分けて検討し、出血性梗塞は急性心筋梗塞発症後 15 時間から 11 日の時期 (II 期, 18 例) のみ 83% の高頻度に見られ、かつ心筋内出血が著明な例は全例再開通例であったと述べている。心筋内出血が心筋梗塞発症早期より遅延して出現するのは、責任冠動脈の残存狭窄遠位部への灌流圧低下によるとしている。一方、血栓溶解療法を受けなかった急性心筋梗塞の剖検心では、II 期においても出血性梗塞の頻度は 5% にすぎないことより、出血性梗塞は責任冠動脈の再開通と血栓溶解薬の相加作用によると述べ、また血栓溶解療法を受けた II 期の症例で心破裂が認められたことも報告している¹⁶⁾。このように本研究における心破裂例の出血性梗塞の病理学的所見は Fujiwara ら⁵⁾ の報告と一致し、出血性梗塞には再開通による再灌流障害に加え、血栓溶解薬の影響が大きいことが示唆され、心破裂の危険が増大すると考えられる。

また今回、血栓溶解療法施行例の心破裂の部位は全例、梗塞壊死巣中央という特徴がみられた。従来、心

破裂の部位は心筋壊死と好中球浸潤が最も強い部位、壊死部と正常の境界、壊死部と線維化巣の境界に認められるなどの報告がある。しかし梗塞部位の局所心筋は、出血、断裂、壊死により脆弱化が進展する一方、残った正常心筋は代償的に作動し、さらに心収縮に伴う血圧が心筋傷害部位を伸展させる。この力学的ストレスの状態に応じて心破裂は梗塞巣のいずれの部分にも起こりうるとされている¹⁷⁾。McNamara ら¹⁸⁾ は、出血性梗塞は梗塞中心部に著明であると報告しており、血栓溶解療法施行例では出血性梗塞の中心部で、脆弱、伸展、破裂のサイクルが進行し、特異的な心破裂機序を有すると考えられる。

最近の厚生省長寿科学研究心筋梗塞研究班の調査¹⁹⁾ によると、70 歳以上の高齢者急性心筋梗塞の院内死亡の原因においても心破裂が 4% と最も多く、さらに経静脈的血栓溶解療法施行例の心破裂発生率および死亡率が再灌流療法未施行例や PTCA 例のそれらよりも高い傾向が指摘されている。血栓溶解療法とダイレクト PTCA を比較した PAMI 試験²⁰⁾ では、65 歳以上のダイレクト PTCA 治療群で院内死亡と再梗塞を合わせた心事故が少ないことが示されており、さらに Kinn ら²¹⁾ は、GUSTO 試験と PAMI 試験の比較において PTCA が心破裂の危険を 86% 減少させると報告している。

最近、1 回静注で有効な mutant t-PA (モンテプラーゼ) が発売され、経静脈的血栓溶解療法の治療成績の向上も期待されるが、高齢者急性心筋梗塞では血栓溶解療法後の早期心破裂に対する対策、および PTCA を含めた急性期治療法について再検討を要すると考えられた。

結 語

経静脈的血栓溶解療法は高齢者、とくに 75 歳以上で非施行群に比しポンプ失調を約 1/2 に減らし、院内死亡率を減少させたが、一方で心破裂は施行群で 5 倍に増加した。施行群の心破裂は大型前壁梗塞、早期破裂が多く、剖検例 7 例の破裂口は全例梗塞壊死巣中央であり、かつ梗塞責任血管の再開通例では組織学的に中等度以上の出血性梗塞を認め、通常治療群と比べ心破裂発生機序が異なることが推定された。高齢者急性心筋梗塞では血栓溶解療法が早期心破裂の危険因子の一つとなることに留意すべきである。

要 約

高齢者急性心筋梗塞における経静脈的血栓溶解療法の有用性と安全性を再検討し、さらに本療法が心破裂に及ぼす影響についても検討した。1984-1993年に発症24時間以内に冠疾患集中治療室に収容された65歳以上の急性心筋梗塞298例(男性145例, 女性153例, 平均年齢78歳)を対象とした。対象を65-74歳の前期高齢者88例(A群), 75歳以上の後期高齢者210例(B群), 発症6時間以内の血栓溶解療法施行群70例(UK96×10⁴U投与 57例, t-PA30-40×10⁴U投与/kg 12例, UK+t-PA1例), 非施行群228例に分け臨床所見, 死亡率, 死因を検討した。とくに心破裂例では臨床病理学的検討を行った。

A, B両群において梗塞部位, Killip分類, 発症6時間以内の収容率, 血栓溶解療法の施行率に差はなかった。院内死亡率はA群24%, B群43%とB群で高く($p < 0.01$), 主要死因であるポンプ失調(ショック, うっ血性心不全), 心破裂による死亡率はB群でA群の約2倍であった。血栓溶解療法施行により院内死亡率はA, B両群とも20%減少した(A群: 施行群20%, 非施行群25%, B群: 施行群36%, 非施行群45%)。死因別ではポンプ失調による死亡率はB群の血栓溶解療法施行群で約1/2に減少したが(施行群13%, 非施行群30%), 心破裂(施行群11例, 非施行群7例)による死亡率はA, B両群の施行群で5倍に増加した(A群: 施行群8%, 非施行群1.6%, B群: 施行群20%, 非施行群3.6%)。施行群の心破裂11例中8例は梗塞発症より12時間以内の早期破裂であり, 剖検例7例の破裂口は全例梗塞壊死巣中央であった。また施行群の梗塞責任血管の再開通例では組織学的に中等度以上の出血性梗塞を認め, 通常治療群と比べ心破裂発生機序が異なることが推定された。

経静脈的血栓溶解療法は急性心筋梗塞の高齢者, とくに75歳以上でポンプ失調による院内死亡率を減少させたが, 一方で早期心破裂の危険因子の一つとして留意すべきである。

J Cardiol 1999; 33(3): 153-161

文 献

- 1) Sakai M, Matsushita S, Ueda K, Kuramoto K: Intravenous short-term coronary thrombolysis by a high-dose urokinase in aged patients with acute myocardial infarction. *Jpn J Geriatr* 1987; **24**: 354-360(in Jpn with Eng abstr)
- 2) Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith EE Jr, Weaver WD: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1328-1428
- 3) 厚生省薬務局: 血栓溶解剤t-PAと脳出血. 医薬品副作用情報 1992; **116**: 2-6
- 4) Becker AE, van Mantgem JP: Cardiac tamponade: A study of 50 hearts. *Eur J Cardiol* 1975; **3**: 349-358
- 5) Fujiwara H, Onodera T, Tanaka M, Fujiwara T, Wu DJ, Kawai C, Hamashima Y: A clinicopathologic study of patients with hemorrhagic myocardial infarction treated with selective coronary thrombolysis with urokinase. *Circulation* 1986; **73**: 749-757
- 6) 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
- 7) 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; **II**: 349-360
- 8) Sherry S, Marder VJ: Mistaken guidelines for thrombolytic therapy of acute myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 1237-1238
- 9) 上松瀬勝男: 老年者における急性心筋梗塞の初期治療. *日老医学会誌* 1994; **31**: 210-212
- 10) The GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **329**: 673-682
- 11) Peuhkurinen K, Risteli L, Jounela A, Risteli J: Changes in interstitial collagen metabolism during acute myocardial infarction treated with streptokinase or tissue plasminogen activator. *Am Heart J* 1996; **131**: 7-13
- 12) Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E, Tognoni G, the Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI-2): Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1442-1448
- 13) Becker RC, Charlesworth A, Wilcox RG, Hampton J, Skene A, Gore JM, Topol EJ, the Late Assessment of Thrombolytic Efficacy Investigators: Cardiac rupture associated with thrombolytic therapy: Impact of time to treatment in the Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 1063-1068
- 14) Becker RC, Gore JM, Lambrew C, Weaver WD, Rubison

- RM, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Bowlby LJ, Rogers WJ, the National Registry of Myocardial Infarction Participants: A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1321-1326
- 15) Ohishi F, Hayasaki K, Honda T: Effect of thrombolysis on rupture of the left ventricular free wall following acute myocardial infarction. *J Cardiol* 1996; **28**: 27-32 (in Jpn with Eng abstr)
 - 16) Fujiwara H, Onodera T, Tanaka M, Fujiwara T, Wu DJ, Kawai C, Hamashima Y: Macroscopic hemorrhagic infarction following selective coronary thrombolysis in acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1985; **49**: 649-652
 - 17) Lautsch EV, Lanks KW: Pathogenesis of cardiac rupture. *Arch Pathol* 1967; **84**: 264-271
 - 18) McNamara JJ, Lacro RV, Yee M, Smith GT: Hemorrhagic infarction and coronary reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; **81**: 498-501
 - 19) Sumiyoshi T, Hosoda T, Oka T, Tamura K, the Japanese Acute Myocardial Infarction in the Elderly Study (JAMIES) Group: Effects of interventional therapy on the outcome of acute myocardial infarction in the elderly. *in A Multicenter Collaborative Study in Japan: Cardiovascular Diseases in the Elderly* (ed by Kawashima Y, Omae T, Lakatta EG). Churchill Livingstone, Tokyo, 1996; pp33-46
 - 20) Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, Hartzler GO, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra R, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW: Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 370-377
 - 21) Kinn JW, O'Neill WW, Benzuly KH, Jones DE, Grines CL: Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; **42**: 151-157