

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (2007.03) 27巻3号:669～673.

急性心筋梗塞に対するPCIバックアップ下でのt-PA先行投与によるコンビ
ネーション治療の有用性について

石井良直

急性心筋梗塞に対するPCIバックアップ下でのt-PA先行投与によるコンビネーション治療の有用性について

Ishii Yoshinao
石井 良直*

はじめに

急性心筋梗塞(acute myocardial infarction : AMI)患者は、致死的不整脈や重症ポンプ失調などのために、発症早期に死亡することが多い。よって、急性期治療の目的は、まずは救命であり、続いて心機能の保持によりもたらされるquality of lifeの向上である。そのためには、可能な限り早期に責任冠動脈の血行を再建することが重要である。AMIに対する代表的な再灌流療法は、血栓溶解療法とprimary PCI(percutaneous coronary intervention)であるが、それぞれに長所・短所があり、どちらがより良い選択かは状況によっても異なり、未だに結論が出ていない。

今回、AMIに対する血栓溶解療法とprimary PCIのコンビネーション治療を中心に概説する。

血栓溶解療法とprimary PCIの比較およびコンビネーション治療

ST上昇型AMIに対して、血栓溶解療法とprimary PCIの優劣を比較した多くの大規模試験の結果では、primary PCIの優位性が証明されている。最近では、23の無作為試験のメタ解析で、primary PCIは血栓溶解療法と比べ死亡率(7% vs 9%)、非致死的心筋梗塞(3% vs 7%)、脳卒中(1% vs 2%)が低率であったと報告された¹⁾。

発症から再灌流までの所要時間は血栓溶解療法でより短い²⁾が、完全再灌流(TIMI3)率は、primary PCIでより高率であることより、両治療法を組み合わせることによってより好ましい効果が期待されたが、1980年代後半に行われた検討^{2,3)}では、血栓溶解療法後のrescue/immediate PCIは無効であり出血性合併症も多いとされ、以来この治療法はあまり顧みられることがなかった。しかし、近年、ステントの導入を含めたPCIの器材や技術の進歩により、出血性合併症を減少すべく通常量の半量のt-PAを先行投与し、ただちに冠動脈造影を施行してTIMI3非達成例にはrescue PCIを施行するPACT試験⁴⁾が報告された。この併用療法により、primary PCIと比較してTIMI3達成時間が40分以上短縮でき、結果として左室機能がより良好で、出血性合併症の増加はみられなかったという結果であった。こうした知見に加えて、同じころわが国では、より半減期の長いパミテプラゼやモンテプラゼといったmutant t-PA(mt-PA)が発売され、これらを先行投与してその後速やかにPCIを行う、いわゆるfacilitated PCIにより良好な治療成績を示した報告がみられるようになった⁵⁾。

AMI発症後は、再灌流療法の種類にかかわらず、可及的速やかに閉塞した冠動脈の血流を再開することが、短期および長期予後に最も重要であることは確立している。特に、発症後1~2時間以内に治療を開始した場合に最も死亡率が低いといわれている^{6,7)}。早い再灌流という点では、治療開始が速やか、かつ簡便に施行可能な血栓溶解療法が有利である。実際、血栓溶解療法を病院収容前に開始する、いわゆるprehospital

*市立旭川病院循環器内科

表1 患者背景の比較(Pre CT群とCT(-)群)

		Pre CT群	CT(-)群	
年齢	(歳)	63±9	62±11	n.s.
男女比	(M:F)	26:9	18:4	n.s.
高血圧症	(%)	49	55	n.s.
糖尿病	(%)	40	36	n.s.
高脂血症	(%)	66	52	n.s.
喫煙	(%)	60	52	n.s.
入院時Killip分類		26:6:2:1	15:3:0:4	n.s.
	(1:2:3:4)			
梗塞部位(前壁/下壁/側壁)		21/12/2	12/8/2	n.s.

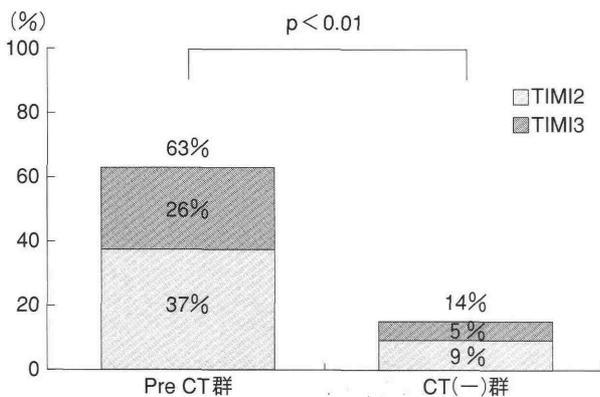


図1 初回冠動脈造影時の梗塞血管開存度

thrombolysisに関する無作為試験のメタ解析では、病院収容前に血栓溶解療法を施行した症例は、収容後に行った症例に比べて治療開始時間が58分早くなり、死亡率も17%減少したと報告している⁸⁾。しかし、わが国ではprehospital thrombolysisがほとんど普及していないのが現状である。

当院におけるmt-PA先行投与によるfacilitated PCIの治療成績

そこで今回、遠隔地発症のST上昇型AMI患者に対して、mt-PAを投与してからPCI施行可能な当院に搬送するprehospital thrombolysisの有用性について検討した。

1. 対象と方法

対象は、80歳未満で発症12時間以内の初回ST上昇型AMI症例で、当院搬送までに1時間以上を要する遠隔地施設の収容例であり、血栓溶解療法禁忌例を除外した57例(男性44例、女性13例、平均年齢63歳;38~79歳)である。これらの症例を2000年10月以降prehospital thrombolysisを施行したPre CT群35例と、それ以前

の施行しなかった時代のCT(-)群22例とに分けて比較検討を行った。

方法として、Pre CT群では、ヘパリン5,000単位およびアスピリン162~200mgを前投与後、体重と年齢に応じてmt-PAであるモンテプラゼ80万単位、もしくは160万単位を静脈内投与し、医師同乗で当院に搬送し、冠動脈造影を行った。そこで再灌流の有無を確認し、再灌流(TIMI3)が得られていない場合はrescue PCIを、または再灌流が得られていても残存狭窄の程度に応じてimmediate PCIを施行した。一方、CT(-)群ではprimary PCIを施行した。

2. 結果

表1⁹⁾に示すように、年齢、性別、冠危険因子、梗塞部位、入院時Killip分類では両群間に差を認めなかった。

初回冠動脈造影時の梗塞責任血管の開存度を図1⁹⁾に示す。良好な血流が得られたTIMI3と、造影遅延を伴うが末梢まで造影されるTIMI2を合わせたTIMI2以上はCT(-)群14%に対してPre CT群は63%と有意に良好な開存が得られた。臨床所見の比較では、緊急PCI施行率、ステント使用率、緊急冠動脈バイパス術(CABG)移行率は両群間に差を認めなかったが、心不全と定義されるForrester分類2以上はCT(-)群で有意に高率であり、亜急性期の左室造影より求めた左室拡張終期容積係数(LVEDVI)はPre CT群で低値を示し、リモデリングが抑制されていることが示唆された。また、peak CPKがPre CT群で低い傾向を認め、PCI後の最終造影でTIMI3が得られた割合もPre CT群でやや高い傾向が認められた(表2)⁹⁾。

合併症の比較では、CT(-)群で梗塞責任血管の末梢塞栓を有意に高率に認めたほか、ST上昇かつ胸痛の増強で評価した再灌流障害も同群が有意に多かった。no reflowやslow flowも同群で多い傾向にあったが有意差はなく、その他では梗塞責任血管の再開塞や出血

表2 臨床所見の比較(Pre CT群とCT(-)群)

	Pre CT群	CT(-)群	
緊急PCI施行(%)	89	86	n.s.
ステント使用(%)	90	89	n.s.
緊急CABG(%)	3	0	n.s.
PCI後TIMI 3 が得られた割合(%)	91	73	p=0.06
Forrester 2 以上(%)	37	77	p<0.01
peak CPK (IU/L)	3,469±2,383	4,843±2,935	p=0.06
peak CK-MB (IU/L)	387±281	472±309	n.s.
亜急性期LVEF(%)	60±15	55±11	n.s.
亜急性期LVEDVI (mL/m ²)	63±25	81±25	p<0.05

表3 合併症の比較(Pre CT群とCT(-)群)

(%)	Pre CT群	CT(-)群	
PIA/再梗塞	0	0	n.s.
no reflow/slow flow	6	20	n.s.
distal embolism	3	40	p<0.01
梗塞責任血管再閉塞	3	0	n.s.
出血性合併症	0	5	n.s.
頭蓋内出血	0	0	n.s.
再灌流障害(ST上昇かつ胸痛)	6	50	p<0.01

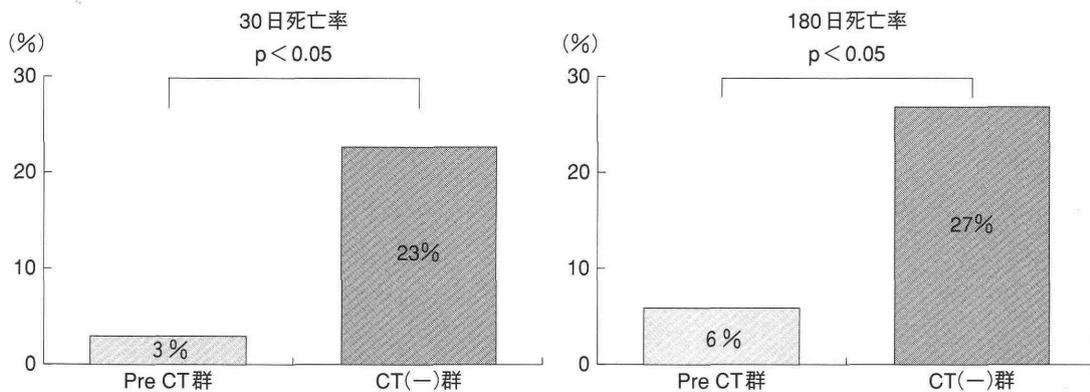


図2 生命予後の比較(Pre CT群とCT(-)群)

性合併症に群間差は認められなかった(表3)⁹⁾。両群の生命予後の比較を図2⁹⁾に示す。30日死亡率, 180日死亡率ともにCT(-)群で有意に死亡率が高いという結果であった。

まとめると, 遠隔地のため来院までに時間を要するST上昇型AMI症例においては, PCIバックアップ下でmt-PAを先行投与するprehospital thrombolysisは, 従来のprimary PCIに比べ早い再灌流が期待でき, 心不全への進展を抑制し, 左室機能保持に有効であり, 生命予後にも好影響をもたらすことが示唆された。

再灌流療法の時間因子とガイドライン

2002年のCAPTIM試験¹⁰⁾では, 発症6時間以内のST上昇型心筋梗塞例に対して, mobile ICUで開始されるprehospital thrombolysisとprimary PCIとの有益性の比較がなされた。両群間で30日後の死亡率, 心血管イベントに差を認めなかったが, 発症2時間以内に治療を開始できた症例では, prehospital thrombolysis群の30日死亡率が2.2%であり, primary PCI群の5.7%と比べ低い傾向を示し, 発症早期であればprehospital

パミテプラゼ260万IUを10mLの生理食塩水または注射用水で溶解し、0.5バイアル(5mL)、1バイアル(10mL)、1.5バイアル(15mL)に調整する。

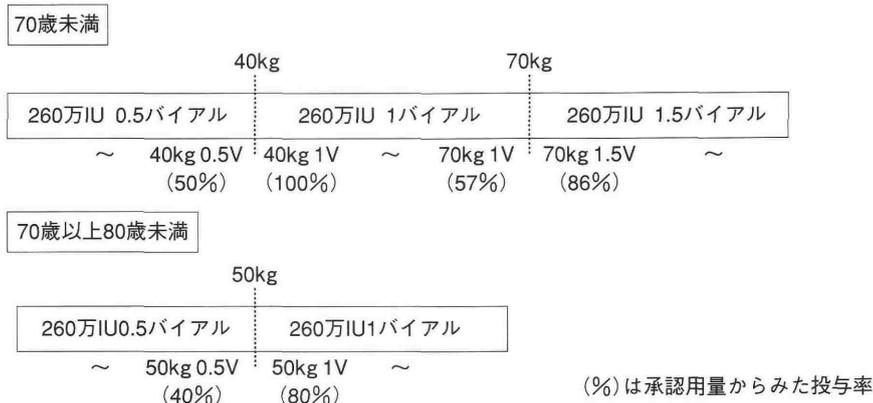


図3 パミテプラゼ投与のプロトコール

thrombolysisがprimary PCIに優ることを示した。前述した23の無作為試験のうち21を用いたメタ解析では、血栓溶解療法と比べprimary PCIで死亡率が低率であるという所見がPCI施行までの時間と関連があるか検討された。PCI施行時間が遅れるほど血栓溶解療法に対するPCIの優位性は低下していき、62分遅れるとPCIの優位性は消失した¹¹⁾。

これらの結果を踏まえ、ST上昇型AMIに対する2004年のACC/AHAのガイドライン¹²⁾では、到着までの経過時間が3時間未満であり、侵襲的治療の実施に遅延がない場合は、血栓溶解療法とPCIのどちらの治療も優先されないとし、時間の重要性が強調されている。それによれば、搬送に時間がかかったり、施設や術者に問題があったりして血栓溶解療法開始とPCI開始までの時間の差が1時間以上ある場合であれば、血栓溶解療法が優先される。これに対して、血栓溶解療法開始とPCI開始までの時間の差が1時間以下で、外科のバックアップがある熟練したPCIチームがあり、リスクの高い症例に対しては侵襲的治療が優先されることになる。

Facilitated PCIの問題点とmt-PA投与量

しかし、2006年に発表されたASSENT-4 PCI試験¹³⁾では、ST上昇型AMIの治療において、PCIの1～3時間前に血栓溶解薬であるテネクテプラゼを十分量投与するfacilitated PCIは、primary PCI例に比べ有意に入院中死亡率が高く、また出血性脳卒中も多く、ACC/AHAのガイドラインの推奨とは異なる結果であった。

この結果に対してStoneらは、facilitated PCIが従来のprimary PCIと比べて有効であるかについて、比較的高リスクでdoor to balloon timeが1～4時間と予想される患者を対象に、FINESSE試験が現在進行中であり、その結果が待たれるとしている¹⁴⁾。ASSENT-4 PCI試験では、通常量の血栓溶解薬を用い、また対象年齢に上限がない試験であり、これらの点が血栓溶解薬投与後の出血性脳卒中が多いことにつながり、facilitated PCI例の成績に不利に働いた可能性が考えられる。

われわれの施設では、前述したモンテプラゼに関しては、体重58kgの患者で通常量の半量となる80万単位を試験開始当初には一律に投与したが、重篤な出血性合併症が皆無であった。そのため、体重が60kg以上かつ70歳未満の例に限り160万単位を使用する方法に変更したが、出血性脳卒中の発生は1例もない。現在はパミテプラゼも使用しているが、体重換算式に従う方法では人手の少ない施設では使用が煩雑であると考え、年齢と体重から通常量よりも少ない投与量のプロトコールを作成し(図3)、prehospital thrombolysis時に使用している。この方法でパミテプラゼ130万単位～390万単位を用いた20例の成績は、出血性脳卒中や輸血を要するような出血性合併症はなく、初回冠動脈造影時の梗塞責任血管の開存度はTIMI3が40%で、TIMI2を合わせたTIMI2以上は85%と良好であった。やはり、安全性を第一に考え、かつ効果を得るためのポイントは通常量の半量もしくは少し多い量で通常量を超えない量を用いるべきと考える。さらに、チェックリストを作成し、血栓溶解薬投与前に投与の可否や投与量を検討し、脳を含めた出血性合併症の回避に十分配慮することが肝要である。

おわりに

血栓溶解療法とPCIのコンビネーション治療は, facilitated PCIとして脚光を浴びつつあるが, 出血性合併症という残された問題点を解決しなければ, 広くは普及しないであろう. しかし, 当院での遠隔地との病連携の取り組みでは, facilitated PCIは明らかに有効であり, PCIまでの時間を考慮して血栓溶解療法を選択肢として常に念頭に置くことが, さらなるAMI症例の予後の改善に重要であると考えらる.

文 献

- 1) Keely EC, Boura JA, Grines CL : Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003 ; **361** : 13-20.
- 2) Topol EJ, Califf RM, George BS, et al : 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.
- 3) Rogers WJ, Baim DS, Gore JM, et al : Comparison of immediate invasive, delayed invasive, and conservative strategies after tissue-type plasminogen activator. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II-A trial. *Circulation* 1990 ; **81** : 1457-1476.
- 4) Ross AM, Coyne KS, Reiher JS, et al : 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. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; **34** : 1954-1962.
- 5) 塚原健吾, 木村一雄, 臼井 孝ほか : 急性心筋梗塞症における経皮的冠動脈形成術バックアップ下での低用量改変型組織型プラスミノゲン活性化因子先行投与の有用性. *J Cardiol* 2001 ; **37** : 143-150.
- 6) De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al : Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; **42** : 991-997.
- 7) De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al : Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction : every minute of delay counts. *Circulation* 2004 ; **109** : 1223-1225.
- 8) Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al : Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction : A meta-analysis. *JAMA* 2000 ; **283** : 2686-2692.
- 9) 石井良直 : 血栓溶解剤 (mt-PA) を用いた病・病連携による急性心筋梗塞の治療成績. *THERAPEUTIC RESEARCH* 2005 ; **26** : 1032-1041.
- 10) Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovics A, et al : Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction : a randomized study. The CAPTIM trial. *Lancet* 2002 ; **360** : 825-829.
- 11) Nallamothu BK, Bates ER : Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction : is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003 ; **92** : 824-826.
- 12) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al : ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary : a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 2004 ; **110** : 588-636.
- 13) Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators : Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI) : randomised trial. *Lancet* 2006 ; **367** : 569-578.
- 14) Stone GW, Gersh BJ : Facilitated angioplasty : paradise lost. *Lancet* 2006 ; **367** : 543-546.