

AMCoR

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

臨床医のための循環器診療 (2003.03) 1号:42～44.

市立旭川病院を中心とした急性心筋梗塞症に対する遠隔地ネットワーク
の試み

—Prehospital thrombolysisの有用性—

石井良直, 上北和実, 山田豊, 平澤邦彦, 舘田邦彦

市立旭川病院を中心とした急性心筋梗塞症に対する遠隔地ネットワークの試み —Prehospital thrombolysisの有用性—

石井 良直, 上北 和実, 山田 豊, 平澤 邦彦, 舘田 邦彦
(市立旭川病院内科)

● はじめに

急性心筋梗塞症 (AMI) に対する再灌流療法は、発症早期に行うほど有効である。また最近、再灌流療法として経皮的冠動脈インターベンション (PCI) と血栓溶解療法のそれぞれの特徴を生かして両者を組み合わせることが模索されており、PCIバックアップ下での低用量t-PA先行投与の有用性がPACT試験 (Plasminogen-Activator Angioplasty Compatibility Trial; 1999年) で報告され、有益なコンビネーション治療法として見直されている¹⁾。また、近年発売されたmutant t-PA (mt-PA) は単回静注が可能となり、従来のt-PAに比べて早期に良好な再灌流率が得られるとされる²⁾。

本研究では、遠隔地発症のAMI患者に対し、低用量mt-PAを投与してからPCI施設に搬送する、いわゆるprehospital thrombolysis (preCT:入院前血栓溶解療法) の有用性について、当院での施行例と非施行例を比較して検討した。

● 方法

対象は、80歳未満で、当院搬送までに1時間以上を要する遠隔地施設 (図1) に収容された発症12時間以内の初回ST上昇型AMI患者で、血栓溶解療法の禁忌例を除外した46例 (平均年齢63±10歳、男性35例、女性11例) である。対象をprehospital

thrombolysisを施行した24例のpreCT群、prehospital thrombolysisを施行しなかった22例のCT (-) 群の2群に分類した。

PreCT群におけるprehospital thrombolysisとしては、ヘパリン5000単位静注およびアスピリン162~200mg内服後、mt-PAであるモンテプラゼ80万IUを静注した。そして、救急車に医師同乗で患者を当院に搬送し、到着後ただちに冠動脈造影 (CAG) を行い、原則として再灌流 (TIMI 3) 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 (-) 群に対してはprimary PCIを施行した。

● 結果

両群間で、年齢、男女比、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙などの冠危険因子、梗塞部位、入院時Killip分類に差を認めなかった。



図1 心筋梗塞症の遠隔地ネットワーク

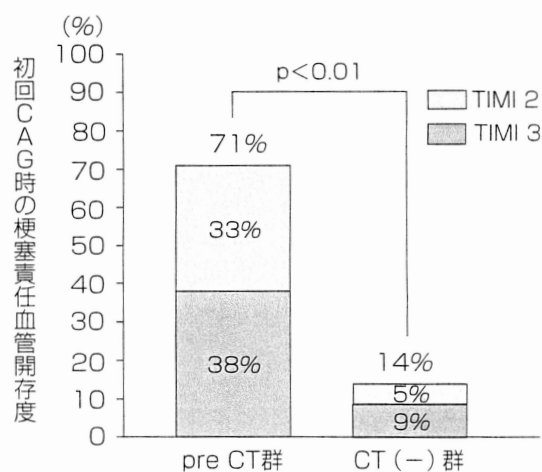


図2 初回CAG時の梗塞責任血管開存度

初回CAG時の梗塞責任血管の血流がTIMI 3の例はpreCT群38%、CT (-) 群9%であり、TIMI 3とTIMI 2をあわせたTIMI 2以上はそれぞれ71%および14%と、preCT群において有意 ($p < 0.01$) に良好な開存度が得られた (図2)。PCI後の最終的なTIMI 3達成率は両群間で差はない

表1 臨床所見の比較

	pre CT群	CT (-) 群	
緊急PCI施行 (%)	83	86	n.s.
Stent 使用 (%)	95	89	n.s.
緊急 CABG (%)	4	0	n.s.
TIMI 3 after PCI (%)	88	82	n.s.
Forrester 2 以上 (%)	29	77	p<0.01
Peak CPK (IU/L)	3,502±2,582	4,843±2,935	n.s.
Peak CK-MB (IU/L)	408±314	477±309	n.s.
亜急性期LVEF (%)	61±14	55±11	n.s.
亜急性期LVEDVI (mL/m ²)	58±20	79±26	p<0.05

表2 合併症, 予後の比較

(%)	pre CT群	CT (-) 群	
PIA/再梗塞	0	0	n.s.
No-reflow/slow flow	9	10	n.s.
Distal embolism	4	44	p<0.01
梗塞責任血管再開塞	0	0	n.s.
出血性合併症	0	5	n.s.
頭蓋内出血	0	0	n.s.
30日死亡	4	23	p=0.06

PIA: 梗塞後狭心症

が, 収容からTIMI 3達成確認までの時間はCT(-)群での77分に比して, preCT群では56分と有意 (p<0.01) に短縮した。

臨床所見を比較すると(表1), 緊急PCIの施行率やステント使用率, 緊急冠動脈バイパス術(CABG)への移行率に両群で差はなかったが, Forrester 2以上の心不全例の比率はpreCT群でCT(-)群よりも有意 (p<0.01) に低かった。また, CPK最高値や約3週後の亜急性期の左室造影より求めた左室駆出率(LVEF)に有意差はなかったが, 亜急性期の左室拡張終期容積指数(LVEDVI)はpreCT群のほうが有意 (p<0.05) に低値であった。

合併症, 予後を比較すると(表2), 再梗塞や再開塞は両群とも皆無で, no-reflow/slow flowの発生率は同等だ

が, 末梢塞栓の発生率はpreCT群のほうが有意 (p<0.01) に低く, 30日死亡率も低い傾向にあった(4% vs 23%, p=0.06)。なお, 頭蓋内出血は両群とも皆無で, 他の出血性合併症も差を認めなかった。

● 考案

AMIに対する再灌流療法は発症早期に行われるほど予後が良好であり, 特に発症後1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^{3,4)}。また, t-PA投与が早ければ早いほど血栓もよく溶け, 再灌流しやすいことが知られ, そのため, 血栓溶解療法を病院収容前に開始する, いわゆるprehospital thrombolysisが救命率をさらに改善すると期待された。MITI (Myocardial Infarction Triage and Intervention) 研究

では, 360例のAMI患者が無作為に入院前血栓溶解薬投与群と病院到着後投与群に割り付けられ, ともにt-PAの投与を受けた。入院前治療群では到着後治療群に比べて治療開始時間が33分短縮されたが, 死亡率, 左室駆出率, 梗塞サイズに両群間で差がみられなかった。しかし発症後70分以内に治療を開始された患者群では有意に死亡率が低率であった³⁾。入院前の血栓溶解療法に関する無作為試験をメタアナリシスしたWhiteらやMorrisonらは, 入院前に血栓溶解療法を施行した群は, 対照群に比べて治療開始時間が約60分短縮し, 死亡率も17%減少したと報告している^{4,5)}。これらの結果より, AMI発症後早期で, かつ治療開始までに60分以上かかる場合は, 入院前の血栓溶解療法の効果が期待できる。米国のガイドラインでは入院前にt-PAを使用する条件として医師が立ち会っている場合またはCCU搬送に60分以上時間を要すると考えられる場合を挙げている³⁾。しかし, 院外での心電図診断の正確性や禁忌例への薬剤投与の可能性, 治療効果の判定方法が確立していないこと, 再灌流不整脈への対処が十分でないといった多くの問題があり, 使用にあたっては, その適応を慎重に検討する必要がある。さらに本邦では, 医師法などにより救急救命士が薬物投与を行うことはできないため, 本症発症現場での血栓溶解薬の投与は不可能である。実際には, 専門施設受診前の初療医がその適応を決定することになる。これら多くの問題点を抱えた本邦におけるprehospital thrombolysisは普及しているとはいえず, 専門施設への早期転送を考えるべきとする意見が多いのが現状であると思われる。しかし, PCI可能施設までの搬送時間が60分以上を要する遠隔地の施設で, 循環器専門医が常勤してい

るため心電図診断の正確性が高く、救急車への医師の同乗が可能で搬送中の再灌流不整脈などに対処できるという条件が揃っている施設であれば、prehospital thrombolysisは十分実施可能と考え、これらの条件を満たした施設と協議したうえで今回の検討を試みた。さらに最近発売されたmt-PAは、単回静注が可能で従来のt-PAに比べて簡便であるため、人手の少ない施設であっても使用しやすいと思われる。

ST上昇を伴うAMIの治療において、血栓溶解療法とprimary PCIを比較した、1997年までに行われた無作為化試験のメタアナリシスでは、死亡、心筋梗塞再発、脳卒中、頭蓋内出血の明らかな減少がprimary PCI群において示され、死亡率に関してはprimary PCI群で相対的に34%の低下であり、血栓溶解療法に比べてprimary PCIの優位性が示された⁶⁾。しかし、約27,000例のprimary PCI施行患者の解析では、来院からバルーン拡張までの時間（door-to-balloon time）が1時間未満と比較して2時間以上かかった場合に死亡率が41～62%上昇したという結果であり、primary PCIの優位性が治療時間の遅れによって減弱することを示すものである⁷⁾。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、完全再灌流（TIMI 3）率は、primary PCIでより高率であることにより、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^{8, 9)}では、このrescue/ immediate PTCAは無効であり出血性合併症も多いとされ、それ以降は捨て去られた治療法の感があった。しかし、近年、PTCAの器具、技術の進歩やステントの導入でPCIの安全性が高まっており、出血性合併症を減少すべ

く通常量の半量t-PAを先行投与し、直ちに冠動脈造影を施行してTIMI 3非達成例にはrescue PCIを施行するPACT試験が報告された¹⁰⁾。この併用療法によりprimary PCIと比較してTIMI 3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。その後、本邦でも、より半減期の長いmt-PAが発売され、PCIバックアップ下にこれを先行投与して良好な成績を示した報告がみられる¹⁰⁾。本検討においては、これらの報告に準じて、体重58kgの患者で常用量の半量となる80万IUのモンテプラゼを一律に投与したが、輸血を要するような重篤な出血性合併症はみられず、初回冠動脈造影時TIMI 2以上が71%と高率で、30日死亡率もprimary PCI例に比べ低い傾向であった。症例数が少ないにもかかわらずこのような好結果を生んだ要因としては、逆にprimary PCIを施行できない遠隔地施設収容例での転送後のprimary PCIでは治療開始が遅れ梗塞サイズが大きくなり、予後の悪化に繋がることが一因と考える。また、上記の血栓溶解療法とPCIの利点を組み合わせたコンビネーション治療の報告¹⁰⁾では、病院到着後にt-PAを投与開始しても良好な成績が得られたが、本検討では病院到着より少なくとも60分以上前にt-PA投与がなされることになり、非投与例に比べてより有効性が明確になるものと考えられた。

●まとめ

遠隔地発症のAMI患者に対するPCIバックアップ下でのprehospital thrombolysisは、従来のprimary PCIに比べ、より早い再灌流が得られ、心不全への進展を抑制し左室機能保持に有効であり、生命予後にも好結

果をもたらすと考えられた。また、mt-PAを低用量に抑えることにより、重大な出血性合併症を回避できる。したがって、遠隔地例にこそ、より積極的にmt-PAを使用すべきだと思われる。当院における遠隔地ネットワークをより一層拡大し、充実させたいと考える。

文献

- 1) Ross AM, 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. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 1954-1962.
- 2) Kawai C, Yui Y, Hosoda S, et al : A prospective, randomized double-blind multicenter trial of a single bolus injection of the novel modified t-PA E-6010 in the treatment of acute myocardial infarction : Comparison with native t-PA. J Am Coll Cardiol 1997 ; 29 : 1447-1453.
- 3) Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al : Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy : The Myocardial Infarction Triage and Intervention trial. JAMA 1993 ; 270 : 1211-1216.
- 4) White HD, Van deWerf FJJ : Thrombolysis for acute myocardial infarction. Circulation 1998 ; 97 : 1632-1646.
- 5) Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al : Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction : A meta-analysis. JAMA 2000 ; 283 : 2686-2692.
- 6) Weaver WD, Simens RJ, Betriu A, et al : Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy of acute myocardial infarction : A quantitative review. JAMA 1997 ; 278 : 2093-2098.
- 7) Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al : Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. JAMA 2000 ; 283 : 2941-2947.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 塚原健吾, 木村一雄, 白井 孝, 他 : 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効性. J Cardiol 2001 ; 37 : 143-150.