

急性心筋梗塞におけるmutant-tPA先行投与量に関する検討

守内 郁夫 大里 和雄 村上 達明 三澤 克史
嶋田 佳文 小門 宏全 水野 清雄

要 旨：utant-tPA (m-tPA) の至適投与量について検討するため、通常量の半分量である80万単位を使用した12例を80群、常量の160万単位を使用した44例を160群として、この2群間で比較検討した。初回冠動脈造影におけるTIMI grade 3の割合は有意に160群で多く認められ、入院当日のインターベンションの割合は低い傾向にあった。脳出血、心破裂、死亡に関して差は認められず、m-tPA先行投与量を半分量に限定する必要はないと考えられた。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 621-626)

Key words: Thrombolysis, Mutant tissue-type plasminogen activator, Acute myocardial infarction

序 言

近年、PACT試験¹⁾で急性心筋梗塞(AMI)において経皮的冠動脈形成術(PTCA)時に低用量の組織型プラスミノーゲンアクチベータ(tissue plasminogen activator: tPA)の先行投与の有効性と安全性が報告されて以来、この両者の併用療法が注目されてきている。本邦でも単回静注が可能なmutant-tPA (m-tPA)が開発されすでに使用されているが、その使用量については各施設ごとの治療方針にまかされており一定していない。

対象と方法

対象は1999年9月から2002年7月までに、発症12時間以内(平均 3.9 ± 5.3 時間)に入院し、m-tPAを静注し冠動脈造影を施行しえたST上昇型のAMI 56例(平均年齢 63 ± 10 歳、男性44例、女性12例)である。なお心原性ショック症例は除外した。m-tPAにはモンテプラーゼを使用し、通常量の半分量である80万単位を使用した12例を80群、通常量の160万単位を使用した44例を160群として、この2群間で臨床成績および長期予後を後ろ向きに比較検討した。CK最高値およびCK-MB最高値は入院直後およびカテーテル検査後6時間ごとの採血により算出した。なお解析にはFisher直接確率法、Mann-Whitney u検定およびunpaired t検定を用い、 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意とした。

結 果

1. 患者背景(Table 1)

80群で若干年齢が高く、低体重かつ低身長症例が多く見られたが、身長以外に統計学的に2群間で差はなかった。

発症から入院までに要した時間(symptom-to-door time)が、80群 3.0 ± 3.1 時間に対し、160群 4.2 ± 5.7 時間と160群で平均約1時間遅かったが、有意差は認めなかった。また今回の対象に心原性ショック症例は除外したが、Killip分類でclass 2以上が80群で4例(33%)、160群で12例(27%)と比較的重症例が多く認められた。

2. 病変背景(Table 2)

梗塞責任血管、病変枝数および初回冠動脈造影時の側副血行には有意差を認めなかった。

3. 初回冠動脈造影所見(Fig.1)

初回冠動脈造影における梗塞責任血管のTIMI-flow gradeとその頻度を示した。全体では2群間に有意差は認めなかったが、TIMI grade 3に限れば160群での割合が多かった(80群; 17% vs 160群; 50%, $p < 0.05$)。

Table 1 Patient Characteristics

	80 group (n=12)	160 group (n=44)	p value
Age (years)	68±12	62±10	ns
SBP (mmHg)	141±43	127±24	ns
DBP (mmHg)	75±27	71±18	ns
HR (beats/minute)	81±37	73±18	ns
Symptom-to-door time (hours)	3.0±3.1	4.2±5.7	ns
Door-to-catheterization time (minutes)	76±37	71±26	ns
Symptom-to-TIMI 3 time (hours)	4.9±3.2	5.8±6.3	ns
Sex (male/female)	7/5	37/7	ns
Height (cm)	157±11	163±8	0.036
Weight (kg)	60±12	65±11	ns
BSA (m ²)	1.6±0.2	1.7±0.2	ns
Killip's classification (1/2/3)	8/2/2	32/8/4	ns
Forrester's subset (1/2/3/4)	10/0/1/1	35/6/2/1	ns

SBP:systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction trial, BSA: body surface area, Values are mean ± SD OR No

Table 2 Lesion Characteristics

	80 group (n=12)	160 group (n=44)	p value
Target vessels			
LAD	5 (42%)	19 (43%)	ns
LCX	1 (8%)	5 (11%)	ns
RCA	6 (50%)	20 (46%)	ns
Time of coronary artery disease			
1 vessel disease	8 (66%)	31 (70%)	ns
2 vessels disease	2 (17%)	7 (16%)	ns
3 vessels disease	2 (17%)	6 (14%)	ns
Collateral			
grade 0 or 1	11 (92%)	39 (89%)	ns
grade 2 or 3	1 (8%)	5 (11%)	ns

LAD: left anterior descending artery, LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery, Values are No (%)

4. 成績 (Fig. 2)

(1) 入院当日

CCUでm-tPAの単回静脈内投与後冠動脈造影を施行した結果、インターベンション治療が追加された割合は80群が92%, 160群が70%であり、有意差はないものの160群で少ない傾向にあった (Fig. 3)。

(2) 2日目以降

入院2日目以降平均18カ月の観察期間中に80群で1例 (6カ月後), 160群で2例 (3日後と4日後)に冠動

脈バイパス術が施行された。最終的に保存的治療のみとなった症例は、80群で1例 (8%), 160群で7例 (16%)であった。なお、CK最高値は80群が2,931±2,026U/L, 160群が3,121±2,348U/L, CK-MB最高値は80群が294±218U/L, 160群が283±208U/Lでありともに2群間で差がなかった。

5. 出血性合併症

脳出血は両群ともに1例も認められなかった。その

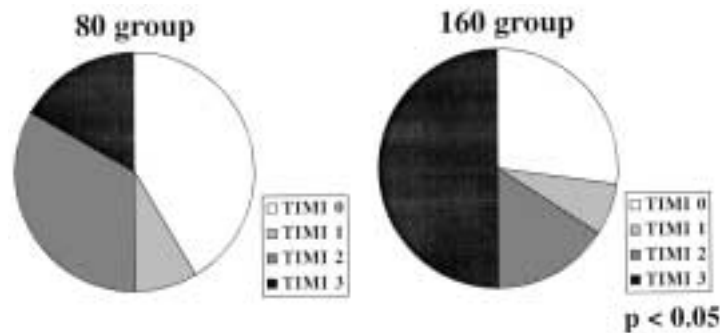


Figure 1 TIMI flow at initial angiography.

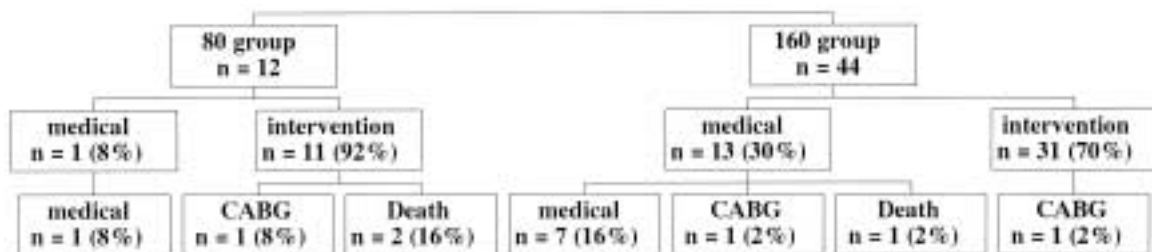


Figure 2 Outcomes
CABG: coronary artery bypass grafting

他穿刺部の皮下出血が両群ともに 1 例ずつ認められたが、治療後に輸血を要した症例は両群ともなかった。

6. 心破裂

m-tPAとの直接的因果関係は不明であるが、心破裂（疑いを含む）が80群で1例（8%）、160群で2例（4%）認められたが、2群間で有意差は認められなかった。

症例 1：75歳男性。入院時著明な肺水腫ありCCUにて気管挿管し、m-tPA80万単位静注後カテーテル室に搬送した。IABP作動下の冠動脈造影所見は重症3枝病変であり、責任病変であるLAD近位部にステントを留置して終了した。しかしながら、血行動態改善なく同日の深夜死亡した。心臓マッサージ下のUCG所見でpericardial effusionが多量に認められたため心破裂と診断した。

症例 2：73歳男性。入院後m-tPA160万単位静注後カテーテル室に搬送した。責任病変はLAD近位部であったが、TIMI grade 3のflowが得られていた。しかしながらLMT病変を伴っていたため、IABPを挿入して終了し

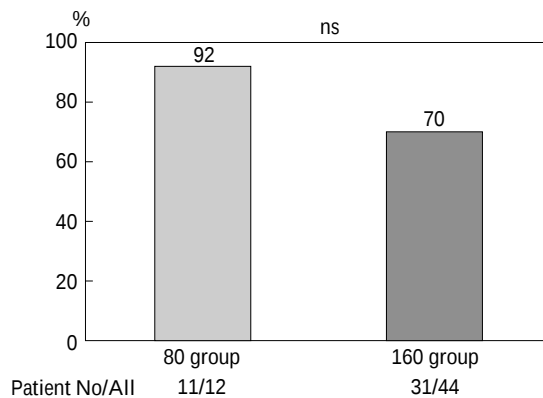


Figure 3 Interventional rate at the acute phase.

た。3日後準緊急的に冠動脈バイパス術が施行されたが、心膜切開にて約300mlの血液が噴出し、LAD領域からのoozing ruptureを合併していたことが判明した。術後経過良好にて、約1カ月後無事軽快退院した。

症例 3：46歳男性。入院時すでにCK4285U/L、K-MB534U/Lと心筋逸脱酵素の上昇を認めたが、胸部圧

Table 3 Dead cases

age	sex	symptom-to-door	m-tPA	target vessel	CVD	cause
73yrs	M	11hrs	800,000IU	LCX	2VD	sudden death
75yrs	M	2hrs	800,000IU	LAD	3VD	cardiac rupture
46yrs	M	11hrs	1,600,000IU	LAD	3VD	cardiac rupture

CVD: coronary vessel disease, LCX: left circumflex artery, LAD: left anterior descending artery

迫感と心電図上前胸部誘導で著明なST上昇を認めたため、m-tPA 160万単位静注後カテーテル室に搬送した。しかし入室直後、突然心肺停止状態に陥った。気管挿管、対外式ペースメーカー、IABPなど使用し蘇生を試みたが反応なく死亡した。心臓マッサージ下のUCG所見でpericardial effusionが認められたため心破裂と診断した。また、心臓マッサージ下の冠動脈造影所見ではLMT90%を伴う重症3枝病変であった。

7. 死亡例 (Table 3)

平均18カ月間の観察期間に80群で2例(16%)と160群で1例(2%)認められたが、2群間で有意差は認められなかった。死亡例は前述した2例(症例1と症例3)と退院4カ月後に自宅にて突然死した80群の1例であったが、いずれも多枝病変であった。

考 察

PACT試験¹⁾はtPAを先行投与させ、必要に応じてインターベンション治療を追加するという戦略であるが、この併用療法によりprimary PTCAと比較してTIMI grade 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、出血合併症の増加は見られなかった。現時点で最も理にかなった方法と考えられるが、ここで使用されたt-PAは、半減期の短い(4.5分)少量(50mg)の遺伝子組換え型組織プラスミノゲンアクチベータ(rt-PA)であり、その使用量の意味については言及されていない。一方当院で使用したモンテプラゼは、半減期が約20分と長いlm-tPAであるためさらに効果が期待され、実際各施設で使用されているがその使用量は一定していない²⁻⁴⁾。当院ではm-tPAの先行投与により、できれば初回冠動脈造影にて責任病変がTIMI grade 3であることが望ましいと考え、可能な限り160万単位を使用してきたが、調べた範囲ではこのm-tPAの使用量に関する検討論文は皆無であった。

AMIに対する治療においては、過去に血栓溶解療法と経皮的冠動脈形成術(PTCA)とは両立しないとの報告⁵⁾、および血栓溶解療法に比しPTCAのほうが臨床的に有効性が高いとの報告⁶⁾があり、インターベンション治療が可能な施設では、direct PTCAが第一選択であった。しかしながら、1997年のGUSTO-IIb⁷⁾によれば、血栓溶解療法に対するPTCAの利点はほかの無作為比較試験で示されたよりも少なく、6カ月後の死亡率に有意差はなかったと報告している。さらにその後の解析⁸⁾で、患者登録からPTCAまでの時間が遅くなると30日後の死亡率が高くなると報告している。Cannonら⁹⁾は来院からTIMI grade 3が得られるまでの時間が長いほど予後は悪くなるとしている。またStoneら¹⁰⁾は、primary PTCA施行前にTIMI grade 3が達成された症例は、TIMI grade 3非達成例に比し6カ月後の死亡率が有意に低いと報告している。すなわち、これらの報告はいかに早期にTIMI grade 3が得られることが、AMI治療のポイントであることを意味している。したがって、初回冠動脈造影にてTIMI grade 3の割合が有意に多く認められた160万単位投与がより良いと考えられるが、TIMI grade 2以上で比較すると2群間で差が認められなかったため、インターベンション治療を前提としている施設では80万単位投与で十分であるとする考えも成立すると思われる。PACT試験のサブ解析¹¹⁾でも、TIMI grade 2患者ではPTCAを施行したことで、虚血性臨床イベントの総合発生率が非施行群の48.6%に比べ27.6%に半減し、すでにTIMI grade 3に達している患者でも、PTCA施行群では虚血性イベントの全発生率が有意に低かった($p<0.01$)と報告している。今回の対象患者では有意差はなかったものの、160群で約1時間入院までに遅れている。これがTIMI grade 2以上の比率で差が生じなかった大きな要因であると考えられた。それにもかかわらず、入院当日インターベンション治療率が低く、さらに最終的に保存的治療のみで経過良好

であった症例が160群で多く認められたことは、AMI症例にはインターベンション治療が不要な症例も存在することを意味しており、その鑑別の意味でも通常量の投与が優れていると考えられた。

本研究の問題点

本来ならば本剤の承認用量である27,500IU/kgを使用すべきであるが、緊急時に煩雑であるため当院では体重60kgに相当する160万単位か、その半量である80万単位を使用している。本研究は投与量が主治医の判断にまかされており、かつ少数例の後ろ向き検討であるため、症例のランダム化がなされていない点に問題があるが、2群間で患者背景および病変背景に大きな差がなかったことより妥当な検討であると考えられた。

今回の検討において、心破裂(疑いを含む)が80群で12例中1例(8%)、160群で44例中2例(4%)と比較的頻度が高かった。この点に関して3例中2例(前述の症例1と症例2)が70歳以上であったこと、および3例中2例(前述の症例1と症例3)が発症から入院まですでに10時間以上経過していた点に問題が残った。しかし、3例とも初回冠動脈造影にてTIMI grade 2以上のflowが得られており、また全例入院時のKillip分類がclass 2以上でかつ重症3枝病変を有する症例であったことから、m-tPAの先行投与が直接心破裂を助長したかどうかを言及することは困難であった。

結 論

初回冠動脈造影においてTIMI grade 3の割合が160群で多く、これにより入院当日のインターベンション施行率が80群より低率であった。また当初危惧された脳出血、心破裂、死亡の発生率にも差を認めなかったことより、m-tPA先行投与量を半分量に限定する必要はないと考えられた。

文 献

- 1) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al for the PACT investigators: 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) Kimura K, Tsukahara K, Usui T et al: Low-dose tissue plasminogen activator followed by planned rescue angioplasty reduces time to reperfusion for acute myocardial infarction treated at community hospitals. *Jpn. Circ. J*, 2001, **65**: 901-906.
- 3) Nagano K, Hayashi N, Kanmatsuse K et al: An early and complete reperfusion strategy for acute myocardial infarction using fibrinolysis and subsequent transluminal therapy: The FAST trial. *Circ. J*, 2002, **66**: 576-582.
- 4) Okuda J, Kimura K, Kosuge M et al: Significance of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade 2 flow early after thrombolysis followed by immediate percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Circ. J*, 2003, **67**: 238-242.
- 5) Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G et al: Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation*, 1994, **90**: 2280-2284.
- 6) Crines L, Browne KF, Marco J et al: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1993, **328**: 673-679.
- 7) The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO II b) angioplasty substudy investigators: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1997, **336**: 1621-1628.
- 8) Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr et al: Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in acute coronary syndromes (GUSTO-II b) trial. *Circulation*, 1999, **100**: 14-20.
- 9) 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**: 2686 - 2692.
- 10) Stone GW, Cox D, Garcia E et al: Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*, 2001, **104**: 636-641.
- 11) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al: Very early PTCA of infarct arteries with TIMI 3 flow is associated with improved clinical outcomes (abstract). *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**: Suppl: 403 A.

The Comparison of Half-dose and Full-dose Mutant Tissue-type Plasminogen Activator for Acute Myocardial Infarction

Ikuo Moriuchi, Kazuo Ohsato, Tatsuki Murakami, Katsushi Misawa,
Yoshihumi Shimada, Hiromasa Kokado, and Sumio Mizuno

Department of Cardiology, Fukui Cardiovascular Center, Fukui, Japan

Key words: Thrombolysis, Mutant tissue-type plasminogen activator, Acute myocardial infarction

The PACT trial suggested the usefulness of a combined therapy using thrombolysis with angioplasty for acute myocardial infarction (AMI), but the dose of mutant tissue-type plasminogen activator (m-tPA) remains unclear. We studied 56 patients (a mean age 63 ± 10 years, male 44, female 12) who admitted to our hospital within 12 hours (3.9 ± 5.3 hours) after the onset of AMI from 1999 to 2002. All patients were performed intravenous coronary thrombolysis (IVCT, Alteplase 800,000-unit or 1,600,000-unit bolus) before angiography. The 800,000-unit group (80 group=11) and the 1,600,000-unit group (160 group=29) were enrolled in this study. There were no differences in base-line data between two groups. The 160 group had a higher rate of TIMI 3 flow at initial angiography compared to the 80 group (160; 50% vs 80; 17% $p < 0.05$). Therefore the interventional rate of the 160 group at the acute phase was lower than that of the 80 group (160; 70% vs 80; 92% $p = 0.076$). At 18-month follow-up, there were no differences in the rate of cerebral bleeding (80; 0 % vs 160; 0 %), cardiac rupture (80; 8 % vs 160; 4 %) and death (80; 16% vs 160; 2 %). This study suggests that the bolus injection of full-dose m-tPA before angiography is superior to that of half-dose m-tPA for AMI.

(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 621-626)