

心筋梗塞・狭心症の成因と治療に関する研究

小船井良夫、田中寿英、阿部光樹、榊原高之、龍野勝彦
榊原記念病院

1. 目的

榊原記念病院およびその外来部門である榊原記念クリニックで過去8年間実施されてきた虚血性心疾患に対する運動処方を本研究により確立させると同時に、先天性心疾患の手術後の患者についても運動療法の可能性を研究した。

2. 組織

(1) 心筋梗塞・狭心症に対する運動療法の研究—運動処方の開発—

研究者：榊原記念病院心臓リハビリテーション部 浜本紘、北原公一
東京大学教育学部スポーツ科学科 宮下充正、山本義春

(2) 先天性心疾患などの術後患者に対する運動療法の確立

研究者：榊原記念病院 龍野勝彦、高橋幸宏、菊池利夫、村上保夫、森夏彦

3. 計画及び材料と方法

(1) 心筋梗塞・狭心症に対する運動療法の研究—運動処方の開発—

虚血性心疾患患者に対する運動療法については急性心筋梗塞後第3期の患者を対象とした従来の運動処方の在り方が経験的の被験者の最大心拍数の70%程度の負荷をかけることが行なわれてきたが、最近では無酸素性作業閾値(AT)での運動処方が検討されるようになってきた。AT計測は従来の方法は繁雑であったが一呼吸毎に呼気ガス分析を行ない、これをコンピューター上にモニタリングすることによってAT計測が簡単にできる装置を開発した。われわれは自転車エルゴメーター、無酸素性作業閾値のセンサー及びPersonal computer CPC 9801 UM 2を用いて心筋梗塞後の36名の患者についてATを測定しながら運動療法を続けた。そして運動処方を行ううえで、ATの測定がどのように応用できるかを検討した。

(2) 先天性心疾患などの手術後患者の運動療法の確立

先天性心疾患手術後患者に的を絞ってその運動機能の測定および運動療法の開発の研究を行った。まず健康児童の運動能力を測定として、手始めに東京都文京区の文京第5団ボーイスカウトなどに測定を行なった。その後ファロー四徴症心内修復後およびフォンタン手術後患者について順次運動機能の測定を行って、それぞれの間の運動能力の相違について検討を加えた。

子供に対する測定は昭和63年6月19日、第1回の運動機能の測定が行なわれ、平成元年4月までに250回の測定が行なわれた。

(3) ファロー四徴症根治術後の8名の患者については、運動療法の一環としてセブンシティ水泳クラブのプールを使用して水泳中の心電図変化も調べた。

4. 成果

(1) 心筋梗塞・狭心症に対する運動療法の研究—運動処方の開発—

虚血性心疾患患者36名に対し自転車エルゴメーターにより症候限界最大運動負荷を

行い、AT 時および最大運動時の運動強度および心電図変化を検討した。その結果、AT 時に心電図上において明らかな虚血性変化が認められたものは 36 例中 1 例のみであったのに対して、最大運動時では 36 例中 6 例に心電図に虚血性変化が認められた。AT 時心電図に変化を認めた症例はもともと運動療法は禁忌と考えられた症例であり、最大運動時心電図変化のあった症例は運動療法に適格であった症例であった。以上の検討から AT 処方の安全性が確認されたので心筋梗塞患者において AT 処方による定量的運動療法を週 3 回、8 週間おこなった。運動療法終了時の AT は 5MET 前後に改善し、その際心電図上での虚血は認められなかった。

これらの測定結果から、従来行われていた最大心拍数の 70%前後の運動量よりも高いレベルでの運動処方が可能であることが示唆された。また平成 2 年 5 月 24 日、虚血性心疾患の予防と治療に関する運動療法の講演とパネルディスカッションの会をホテルサンルート東京で開催し、約 500 名の聴衆が集まった。この時の講演原稿は、現在印刷の準備中である。

(2) 先天性心疾患などの手術後患者の運動療法の確立

対象の健康児童に 137 回、ファロー四徴症根治術後の子供に 90 回、それにフォンタン手術後の患者に 13 回の合計 250 回の運動機能の測定を行った。健康児童に比べファロー四徴症根治術後の子供では運動耐久時間、最大心拍数、酸素消費量などが有意に劣っており、フォンタン手術後の患者では運動能はファロー四徴症患者よりさらに低い傾向が見られた。しかしファロー四徴症患者の中には健康人以上の酸素脈を有している症例があり、これらの症例では最大運動負荷時の心拍数が正常に比べ極端に少ないなど幾つかの新しい所見が見られた。今後はファロー四徴症手術後患者のこうした異常な運動機能所見について、その原因を調べる必要があると思われる。

(3) 水泳中の心電図モニター

1988 年 11 月 30 日よりセブンシティ水泳クラブにおいて実施し、現在のところ健康児 1 名とファロー四徴症根治術後患者 12 名に行なった。水泳中の息こらえによる心拍数減少は、健康人とファロー四徴症手術後患者の間で大きな差はなかった。また水泳前に見られた心室性不整脈は水泳中にはほとんど消失し、新たな不整脈の増強も見られなかった。

5. 考察

虚血性心疾患患者の運動療法については、AT 処方は安全性に優れ、Quality of Lifeつまり生活の質を向上させる概念を含んでいることから、従来のように最大運動能力の向上が運動療法の目的ではなく、AT レベルの向上が目的となっていくものと思われた。今後は、非監視型の運動療法についても AT を測定して処方を作成することを目標に研究して行く予定である。

先天性心疾患患者については、今回の研究では運動機能の測定の段階までしか到達できなかったが、今後いろいろな心疾患患者の運動機能を測定して、運動療法のより良いプログラムを作成していくつもりである。ただし小児における運動療法は、成人と異なり最大心拍数や最大酸素消費量のみを参考に決定することは適当ではなく、また AT の測定も必ずしも容易でないため、心機能に慎重に配慮しながら酸素脈や心拍数、呼吸商などの運動

負荷中の変化を見ながら運動処方を決定する必要がある。

最後に水泳中の心電図モニターの結果については、まだ測定人数が少ないため結論的なことは言えないが、従来考えていたより先天性心疾患術後患者に対する水泳負荷は心電図に大きな変化をもたらさないように思われた。

またテレメーターによる心電図モニター装置は水泳中の心電図変化を知るうえで有用であった。運動療法としての水泳負荷は今のところ全くの実験段階で結論はでないが、これから症例を重ねていくつもりである。

6. 発表

- 1) 高橋幸宏ほか：Fontan 手術後の運動機能、第 23 回日本小児循環器学会総会、1987 年 7 月 10 日、電気ホール、福岡
- 2) 高橋幸宏ほか：Fontan 手術後の運動機能、第 40 回日本胸部外科学会総会、1987 年 10 月 6 日、社会教育センター、金沢
- 3) 高橋幸宏ほか：ファロー四徴症心内修復術後の運動機能、第 24 回日本小児循環器学会総会、1988 年 7 月 9 日、日本都市センター、東京
- 4) 龍野勝彦ほか：Fontan 手術一症例別、術式別手術成績と術後経過の検討一、第 41 回日本胸部外科学会総会、1988 年 10 月 5 日、ホテルニューオータニ、東京
- 5) 龍野勝彦ほか：弁なし conduit による静脈心室一肺動脈 extracardiac conduit repair の遠隔成績、日本胸部外科学会雑誌 35(8)：1166-1169、1987
- 6) 浜本紘ほか：虚血性心疾患患者における無酸素性作業閾値 (AT) 測定の意義、第 52 回日本循環器学会総会、1988 年 5 月 12 日、秋田市
- 7) 浜本紘ほか：虚血性心臓病患者における AT 処方による運動療法の効果、第 11 回心臓リハビリテーション研究会、1988 年 9 月 3 日、経団連会館、東京
- 8) 山本義春ほか：換気閾値が最大乳酸定常を与える、第 11 回心臓リハビリテーション研究会、1988 年 9 月 3 日、経団連会館、東京
- 9) 龍野勝彦ほか：Fontan 手術一疾患別、術式別手術成績と術後経過の検討一、第 41 回日本胸部外科学会総会、1988 年 10 月 4 日、東京
- 10) 高橋幸宏ほか：ファロー四徴症心内修復術後およびフォンタン型手術後遠隔期の運動機能の比較、第 19 回日本心臓血管外科学会総会、1989 年 6 月 8 日、札幌市教育文化会館、札幌
- 11) Tatsuno, K. et al : Late results of nonvalved extracardiac conduit repair between the venous ventricle and pulmonary artery, 19th W. C. of international society for cardiovascular surgery, September 6 1989, Toronto, Canada.

1. 目的

本研究は急性心筋梗塞における発症早期の再灌流療法が急性期予後の改善に結びつくか否か、加えて左心機能の改善をもたらせるかを検討することである。

また、長期の血栓溶解療法の成績に関しては未だ不明であり、従来の治療法との比較検討のために長期成績の基礎資料が必要となるので、当院に急性心筋梗塞の診断にて入院した患者の追跡調査を行なった。

2. 組織

(1) 急性心筋梗塞の成因と治療に関する研究（予後に関する研究）

研究者：榊原記念病院 田中寿英、阿部光樹、高山泰雄、鈴木紳、村田 実、
大滝英二、北原公一

(2) 急性心筋梗塞の冠動脈閉塞の血栓溶解剤使用による再開通と再閉塞

研究者：(1)に同じ

(3) 再灌流療法の急性期予後および左心機能に対する影響

研究者：榊原記念病院 鈴木紳、大滝英二、北原公一、大西 哲、永井俊一

3. 計画及び材料と方法

(1) 急性心筋梗塞の成因と治療に関する研究（予後に関する研究）榊原記念病院の 1977 年開院以来 10 年間に入院した急性心筋梗塞 607 例について研究した。これらの症例に対し、急性期予後をカルテを参照して調査するとともに長期予後に関しては手紙によるアンケート調査もしくは電話によるインタビューを行なった。

(2) 急性心筋梗塞の冠動脈閉塞の血栓溶解剤使用による再開通と再閉塞

189 例の血栓溶解療法を行なった急性心筋梗塞のうち冠動脈が完全閉塞していた 144 例を対象として、

①造影上の閉塞形態と再開通成功率の関係

②心筋梗塞発症から血栓溶解療法開始までの時間と閉塞形態との関係を中心に検討を行なった。

(3) 再灌流療法の急性期予後および左心機能に対する影響

①急性期予後

再灌流療法の急性期予後におよぼす影響を検討するため、各年代別に急性心筋梗塞の急性期死亡率を比較検討した。

②左心機能に対する影響

急性心筋梗塞の急性期における再灌流療法が左心機能の改善に結びつくか否かを検討するとともに、責任病変の狭窄改善度の左心機能におよぼす影響を、急性期再灌流療法に成功した左前下行枝を責任血管とする急性心筋梗塞で急性期、1 ヶ月後および 1 年後の造影ができた症例を対象として検討した。

4. 成果

(1) 急性心筋梗塞の成因と治療に関する研究（予後に関する研究）607 例中、入院中に死亡したのは 104 例（17%）であった。その内訳は、(1)心臓死 59 例、(2)悪性腫瘍 9 例

(3%)、脳血管障害 10 例 (2%)、その他 15 例 (2%) と突然死も含めた心臓死が最も多数を占めていた。長期予後に関しては、生存率を年齢別に調べると 70 歳以上のものが予後不良であり、男女別にみると、男性の生存率の方が女性よりも高くなっていた。死因に関しては、致命的再梗塞による死亡が最も多く、非心臓死よりも有意に多くなっていた。また入院中に冠動脈に起因する合併症が出現した症例の生存率はそうでない症例に比して著しく低値であった。

(2) 急性心筋梗塞の冠動脈閉塞の血栓溶解剤使用による再開通と再閉塞、189 例の急性心筋梗塞のうち冠動脈が完全閉塞していた 144 に対して血栓溶解療法を行ない、

①造影上の閉塞形態と再開通成功率の関係は

| 閉塞形態 | 成功 | 不成功 | 成功率 (%) |
|---------|----|-----|---------|
| Taper | 56 | 14 | 80 |
| Dome | 19 | 11 | 60 |
| Cut-Off | 12 | 14 | 46 |

②心筋梗塞発症から血栓溶解療法開始までの時間と閉塞形態との関係

| 閉塞形態 | 平均 (時間) |
|---------|---------|
| Taper | 2.98 |
| Dome | 3.70 |
| Cut-Off | 3.49 |

以上より 1) 閉塞形態が Taper のかたちをとっているものは、心筋梗塞発症早期の症例に多くみられ、その再開通率は高くなっていた。2) これに対し Dome 型と Cut-Off 型のもは、血栓が形成されてから時間が経過し、血栓が積み重なったものと解釈された。3) 再灌流療法の急性期予後および左心機能に対する影響①急性期死亡率：当院における心筋梗塞の急性期死亡率は、再灌流療法の行なわれなかった 1983 年までがおおよそ 10～20%であったに対して、1984 年以降は徐々に下がりはじめ、以下のごとくなっていた。

| 年 | 総数 | 死亡例 | 死亡率 |
|------|-----|-----|------|
| 1984 | 127 | 17 | 13.4 |
| 1985 | 138 | 15 | 10.9 |
| 1986 | 150 | 12 | 8.0 |
| 1987 | 148 | 13 | 8.8 |
| 1988 | 156 | 19 | 12.2 |
| 1989 | 159 | 11 | 6.9 |

このように 1989 年には約 7%の死亡率まで低下せしめることができた。これは薬剤をはじめとする他の治療法の進歩もあるであろうが、かなり積極的に急性期の再灌流療法を行ってきたことが大きな因子を占めているものと思われた。

また血栓溶解剤としては、現在認可されているウロキナーゼが主体であったが、このほかに組織プラスミノゲンアクチベーターやプロウロキナーゼの治験も積極的に行ない、これら新薬の評価も行なった。

今後さらに、アンケート調査などを行なって長期予後におよぼす影響についても検討を加える予定である。

②急性期再灌流療法の左心機能におよぼす影響についての検討

急性期再灌流療法に成功した左前下行枝 1 枝障害の急性心筋梗塞で 1 ヶ月後および 1 年後にも責任血管が開存していた 30 例（平均 57 歳）を対象とし、局所壁運動（WM）の変化を検討した。その結果、WM は急性期と 1 ヶ月後では改善、1 ヶ月ごと 1 年後では不変であった。また急性期の有意狭窄を残さなかった群の方が 1 ヶ月後の WM は良好であったが、1 年後には有意狭窄を残した群との間に差はなくなっていた。

5. 考察

急性心筋梗塞の急性期死亡率は血栓溶解療法の導入以来大きく低下したが、長期予後に関しては今回の研究からはまだ十分に把握することができなかった。特に再発予防に関しての危険因子との関係やその他の要因に関しては今後も追求を続けていく予定である。

また、急性期才疎通療法に関しても、その方法論に関しては血栓溶解療法がよいか direct PTCA が良いのかまだ結論はでていないと思われる。

この点に関しても今後は当院の特徴を活かした研究を進めたいと思う。

6. 発表

- ①鈴木紳 他：PTCR における再灌流現象の出現について、第 53 回日本循環器学会総会、1989 年 5 月 31 日、名古屋
- ②鈴木紳：急性心筋梗塞に対する reperfusion therapy、第 37 回日本心臓病学会、1989 年 10 月 31 日、京都
- ③永井俊一 他：心筋梗塞急性期再灌流療法の長期左心機能におよぼす影響、第 38 回日本心臓病学会、1990 年 10 月 4 日、広島
- ④鈴木紳 他：急性心筋梗塞における血栓溶解剤静注療法の検討、医学と薬学、20：1003、1988
- ⑤鈴木紳 他：PTCR 施行時の問題点—いわゆる Reperfusion Phenomenon の出現について—、コロナリー、6：73、1989
- ⑥鈴木紳 他：急性心筋梗塞の最新療法、日本医事新報、3387：26、1989
- ⑦鈴木紳：再開通療法の心筋救出効果と reperfusion injury、Tokyo Heart Journal、10：40、1990

1. 目的

心臓外科において、術後紅皮症はながらく原因不明の予後不良な合併症として知られてきた。これが輸血後 GVHD (graft-versus-host-disease) であることが解明された。

輸血後 GVHD は免疫能低下のある患者におきることが知られている。本当に輸血後 GVHD がおこり、患者のリンパ球が供血者のものにかわるのか。

また開心術後に免疫能力低下がおきることは知られているが、本当にそれが供血者のリンパ球とのキメラ状態を引き起こしうるかどうかを知らせてみた。

また、もしそのようなキメラ状態が存在すれば、これが逆に人工心肺の使用材質によってかわりうるか否かを検討し、逆に適正な素材の検定法たりうる可能性があるかも調査した。

2. 組織

榑原高之、維田隆夫、万納寺栄一、川瀬光彦

3. 計画及び材料と方法

当院における成人病開心輸血使用症例につき、術前、術後 3 日、術後 7 日の 3 回末梢血リンパ球 HLA 型を調べその変化の有無を検討した。

当日採血新鮮血使用 20 例中 3 例において患者リンパ球の HLA 型が術後 3 日目に判定不能となり、術後 7 日目に術前と同様にもどる結果を得て開心術後しばらく分製能を持つ供血者のリンパ球が存在しうることを示した。

しかるに本症予防の目的にて使用血液を自家血、放射線照射新鮮血、保存血のみに限定してからは、このような現象は一切見られず、それ以上の検討はできなかつた。

4. 成果

- ・開心術後に供血者のリンパ球がしばらく生存しうることを確認した。しかしこれが輸血後 GVHD を引き起こすことは証明できなかつた。
- ・自家血、放射線照射血の使用が輸血後 GVHD の予防に有用であることを確認した。
- ・それ以上の検討はできなかつた。

5. 考察

現在、当院では自家血、放射線照射血のみを使用しているので本研究は中止している。しかし患者血液を凍結して術後 1 ヶ月間は必らず保存し、万が一にも輸血後 GVHD がおきればすぐに術前の HLA と術後の HLA を確認できる態勢をとり続けている。また同一患者のリンパ球の HLA 型が術前または発症前と発症後で変化することは京都大学において確認され、本研究の目的としていたことは達成した。

6. 発表

Post-transfusion graft-versus-host disease following open heart Surgery, report of six cases. T. Sakakibara, T. Ida, E. Mannouji, T. Kikuchi, K. Tatsuno, M. Kawase, M. Imai, Journal of Cardiovascular surgery vol.30, P687, 1989