

冠動脈形成術の有用性に関する研究

《研究の概要》

心筋梗塞急性期に閉塞した冠動脈に対する再疎通療法が積極的に行われるようになってきているが、その有用性をみるため、急性期予後と再疎通療法の有無およびその成否とを検討した。その結果、急性期の死亡率は再疎通療法成功例が不成功例および非施行例よりも有意に低くなっていた。一方、長期予後に関しては、非心臓死が確認できた例を除外して再疎通療法の有無およびその成否をみると、死亡率は再疎通療法成功例、不成功例ともに4%で、両者の間には全く差がみられなかった。

また、運動療法の有用性の有無に関して性別、年齢、左室駆出率およびPTCAの関与などから検討してみたところ、男性が女性よりも有利で、年齢的には50才代が最も勝っていることが判明し、駆出率が良好な症例ほど運動能力の獲得が高いことがわかった。さらに、リハビリ経過中にPTCAを行なった群とそうでない群とに分けてみると、PTCA実施群が明かに心機能の急速な改善によると思われる運動能力の短期間の獲得効果のあることが判明した。

次に、現在行われている冠動脈形成術の現状を把握し、経皮的冠動脈形成術(PTCA)施行後10年以上を経過した例に対してアンケート調査、電話によるインタビュー、カルテなどによって長期予後、調べることによってその有用性の有無を検討した。その結果、冠動脈形成術の現状は、対象病変が1枝よりも多枝の方が多くなっており、ステントや経皮的アテローム切除術(Directional Coronary Atherectomy, DCA)などのnew deviceの登場にもかかわらず、バルーンによるものが約4分の3を占めていた。また、PTCA後10年以上を経過した例についてみると、再狭窄や心臓死はなく、その予後は良好のようであるが、1枝病変例が多かったため、今後多枝病変例についての慎重な経過観察が必要と思われる。

冠動脈形成術の方法について、血管内エコー法(IVUS)によるエコー特有の各指標を用いることによって、PTCAに加えて新しい方法であるステントとDCAの拡張のメカニズムと再狭窄に関する研究を行った。その結果、ステント植え込みの場合、再狭窄率と最小血管径や内腔断面積との間に有意な相関が認められたが、その他の手技に関しては明らかな関連はみられなかった。

分担研究者の金子らは、ヒトアネキシンVモノクローナル抗体を作成し、ELISA法でヒト血漿中アネキシンV濃度測定法を開発した。その結果、急性心筋梗塞では初回採血時すでに高値(平均値で正常値の10.3倍)であり、4~7日後の正常化した。また、ラットラングンドルフ法で再灌流によりアネキシンV逸脱が顕著になることを確認した。

研究者名および所属機関

研究者氏名	所属機関および地位	分担研究課題
鈴木 紳	(財)日本心臓血圧研究振興会附属 榑原記念病院 副院長	冠動脈形成術の有用性に関する研究
大滝英二	(財)日本心臓血圧研究振興会附属 榑原記念病院 内科部長	血管内エコー法による冠動脈病変の評価に関する研究
濱本 紘	(財)日本心臓血圧研究振興会附属 榑原記念病院 内科部長	虚血性心臓病における運動療法の有用性の有無に関する研究
金子 昇	東京女子医科大学日本心臓血圧研究所 循環器内科学教室 講師	ヒト心筋アネキシン V モノクローナル抗体による血漿アネキシン V 濃度測定法とその臨床ならびに基礎的研究
細田 瑛一	東京女子医科大学日本心臓血圧研究所 循環器内科学教室 主任教授	ヒト心筋アネキシン V モノクローナル抗体による血漿アネキシン V 濃度測定法とその臨床ならびに基礎的研究

研究報告

I 研究目的

経皮的冠動脈形成術 (PTCA) は、1977 年に Gruntzig らによって臨床応用がなされて以来、冠血行再建術の 1 つとしてほぼ確立された地位を築きあげてきており、その成績は常に冠動脈バイパス術 (CABG) との対比において検討が進められてきた。

わが国においても、1981 年に最初の PTCA が行なわれてから早くも 10 年が経過したことになる。この間、症例数は年々増加しており、技術的な進歩に加えて、バルーンカテーテルやガイドワイヤーなどの器具の改良などによって合併症は減少し、初期成功率は著しく上昇するようになってきた。

急性心筋梗塞に対しても、血栓溶解療法や PTCA などにより発症早期に途絶した冠血流を再開させることが積極的に行われるようになり、再疎通成功例は急性期の管理が容易で、院内予後も良好のように実感されてきた。そこで、心筋梗塞急性期の再疎通療法が果たして急性期予後を改善しているのかどうか、また、長期予後に対する影響はどうかについての検討を行った。

冠動脈形成術には急性冠閉塞や再狭窄などといった短期成績におよぼす影響についてもまだ未解決の問題点が残されていると同時に、遠隔成績においては不明の部分が多いものと思われる。今回は、臨床経過と造影所見の変化との面から遠隔成績を検討してみることにした。また、急性期ならびに遠隔期再狭窄といった問題点を解決すべく数々の新しい器具 (new device) が考案されてきたが、ここでは new device の中で、①経皮的アテローム切除術 (Directional Coronary Atherectomy, DCA)、②冠動脈内ステント (ステント)、③レーザー冠動脈形成術など、PTCA 以外に現在行われている冠動脈形成術の現状

を把握するとともに、血管内エコー法特有の因子を用いて再狭窄について検討した。加えて、PTCA 施行後 10 年以上を経過した例の長期予後を調べることによって、その有用性の有無を検討することとした。

さらに、分担研究者の金子らは、すでにイヌ心筋アネキシン V ポリクローナル抗体を用い、カルシウム結合蛋白質アネキシン V が心筋梗塞の血中で増加していることを報告してきたが、最近ヒト心筋アネキシン V モノクローナル抗体を作製し、より特異性の優れたヒト血漿アネキシン V 濃度測定法 (ELISA 法) を開発した。この方法で正常健康人、急性心筋梗塞例の血漿濃度を測定し、さらに実験的にラットランゲルドルフ法で、虚血再灌流時のアネキシン V 動態を検討した。

II 研究計画及び材料と方法

1 心筋梗塞急性期再疎通療法の有用性に関する検討

急性期予後に関しては 1985 年より 1990 年までの急性心筋梗塞 931 例 (平均 64 歳) について、急性期再疎通療法の有無ならびにその成否と急性期予後を検討した。また、慢性期予後については、急性期死亡をまぬがれて退院し、かつ、手術が行なわれなかった 756 例を対象としてアンケート調査を行い、長期 follow-up における予後を検討した。アンケートの回収率は 72% (548 例、平均 64 歳) であった。

加えて、虚血性心臓病における運動療法の有用性の有無を検討するため、1992 年以降榊原記念病院に入院した心筋梗塞患者 100 例について、発作後 3 週から 3 カ月にわたり、社会復帰を目的とする運動療法を AT 処方により実施し、その運動能力獲得効果を、性別、年齢、左室駆出率および PTCA の関与などから検討した。

2 冠動脈形成術の現状把握と遠隔期予後の検討

1993 年 9 月から 1994 年 8 月までに施行された冠動脈形成術例を対象として、その内容を検討するとともに、1981 年 4 月から 1984 年 6 月までに初回 PTCA を受けた 69 例につき、死亡 (4 例)、冠動脈バイパス術施行例 (4 例) および追跡不能例 (5 例) を除く 57 例についてその長期予後を検討した。心事故発生の有無は、カルテによる調査と電話によるインタビューによって調査し、一部の症例については CAG を行って、PTCA 施行部位の変化を観察した。平均追跡期間は 4.5 年であった。

3 血管内エコー法による冠動脈病変の評価

まず、PTCA、ステントおよび DCA を行なった例について、術後の血管内腔の状態を血管内エコーを用いて対比検討した。さらに PTCA22 例、DCA28 例、ステント 33 例 (palmaz-Schatz21 例、Strecker12 例) の計 83 例について手技施行直後に IVUS を行い、全血管断面積 (内臓と中膜の境界をトレースして得られる面積、VCSA)、病変部位血管断面積 (プラークの血管内腔面をトレースして得られる面積、LCSA) および最小血管径 (内腔の最短径、MLD) を算出し、慢性期再狭窄率との対比検討を行った。使用したエコーカテーテルは CVIS あるいは Boston-Scientific 社製の 30MHz 機械走査型で、できるだけコントラストエコー法を併用して血管内腔面の同定を正確にした。また、3 ないし 6 ヶ月後に CAG を行い、狭窄率の評価は caliper 法を用いて、実測 50% 以上の狭窄が出現した場合を再狭窄とした。

4 ヒト心筋アネキシン V モノクローナル抗体による血漿アネキシン V 濃度測定法とその

臨床ならびに基礎的研究

ヒト剖検心筋よりアネキシン V を分離精製し、hybridoma technology を用いて、モノクローナル抗体を作成、先に作成し報告したイヌ心筋ポリクローナル抗体で、2 抗体サンドイッチ ELISA 法による血漿アネキシン V 濃度測定法を開発した。この測定系を用い、正常健康人 140 例（年齢 20～70 才、男 96 例、女 44 例）と、発症 6 時間以内に入院した急性心筋梗塞 (AMI) 22 例のアネキシン V を経時的に測定した。さらに雄性ラット (Wistar 系、300～350g) を用い、ランゲンドルフ法で正常灌流群 (95%O₂+5%CO₂、80cmH₂O)、虚血群 (95%N₂+5%CO₂、15cmH₂O で 60 分間灌流)、再灌流群 (虚血 60 分後 30 分間灌流) で左室圧測定下 (記録計は当該研究費で購入) で灌流中のアネキシン V 濃度を経時的に測定した。

III 研究成果

1 心筋梗塞急性期再疎通療法の有用性に関する検討

再疎通療法の成否と急性期予後についてみると、全 931 例の死亡率は 9% で、死因としては心不全と急性期ポンプ失調が最も多く、次いで心破裂と心室中隔穿孔の順となっており、不整脈やそれに関連すると思われる突然死は 10% 以下であった。これら急性期予後と再疎通療法の有無およびその成否とを検討したところ、急性期の死亡率は再疎通療法成功例が 3% で、不成功例の 20% および非施行例の 12% よりも有意 ($p < 0.01$) に低く、再疎通の成功は急性期生命予後を改善させることが示された。

長期予後に関しては、非心臓死を除いて検討した結果、死亡率は再疎通療法成功例が 4% で、不成功例の 4% との間には全く差がみられなかったが、非施行例は 13% 成功例よりも有意 ($p < 0.01$) に高くなっていた。不成功例と非施行例とでは、不成功例で高い傾向があったが有意差はみられなかった。

運動療法の有用性の有無に関しての検討では、男性が女性よりも有利で、年齢的には 50 才代が最も勝っていることが判明し、駆出率が良好な症例ほど運動能力の獲得が高いことがわかった。また、リハビリ経過中に PTCA を行なった群とそうでない群とに分けてみると、PTCA 実施群が明かに心機能の急速な改善によると思われる運動能力の短期間の獲得効果のあることが判明した。

2 冠動脈形成術の現状把握と遠隔期予後の検討

a. 冠動脈形成術の現状

1993 年 9 月から 1994 年 8 月までに延べ 737 例に経皮的冠動脈形成術が行われた。年齢は 63 ± 10 (86～28) 才で、男女比は 582 : 155 例となっていた。待期的に行われたのが 606 例、緊急が 131 例で、このうち 14 例が血栓溶解療法に引き続いて行われた rescue PTCA で、51 例は血栓溶解療法なしの direct PTCA であった。

対象例の障害枝数は、1 枝が 341 例 (46%)、2 枝が 247 例 (33%)、3 枝 149 例 (21%) で、多枝病変が半数以上を占めていた。

また、形成術の内容は、バルーンによる形成術 (Primary old balloon angioplasty, POBA) が 544 例 (74%) と最も多く、次いで、Palmaz-Schatz stent の植え込みが 116 例 (16%)、DCA が 54 例 (7%)、Cordis stent の植え込みが 21 例 (3%) およびレーザー血管形成術 (Excimer laser coronary atherectomy, ELCA) が 4 例 (0.5%) となってい

た。

b. 長期予後に関する検討

初回 PTCA 成功 69 例の中から、死亡、冠動脈バイパス手術、追跡不能例を除いた 57 例について検討した。これらの障害枝数は、1 枝が 46 例（81%）で、続いて 2 枝が 9 例（16%）、3 枝 2 例（3%）と、1 枝が大部分を占めていた。

①経過中の心事故

今回対象とした 57 例（平均観察期間 4.5 年）の経過中に発生した心事故は以下のようになっていた。

急性心筋梗塞…1 例（新病変による）

狭心症…16 例

死亡（心臓死）…0 例

再 PTCA…16 例

②冠動脈造影検査による追跡調査

15 例について PTCA 後 10 年以上を経過した時点での冠動脈造影（CAG）再検査を行うことができた。これらの平均観察期間は 10 年 8 ヶ月（最長 13 年 5 ヶ月）で、一人当たりの平均カテ回数は 4.8 回、PTCA 回数は 1.9 回となっていた。これら 15 例の中で再狭窄をきたした例は 1 例もみられなかった。

3 血管内エコー法による冠動脈病変の評価

PTCA では断裂、亀裂といった中膜解離が約 80%にみられたが、DCA ではほとんどみられず、内腔拡大効果も最も大きくなっていた。ステント植え込み直後は周囲に残存プラークが充満しており、経過とともにこれらが内腔側に突出する所見がみられた。

冠動脈造影による各治療法の再狭窄率は、PTCA 群 43%、DCA 群 31%、Strecker 33%、Palmaz-Schatz 14%と、Plamaz-Schatz ステント植え込み例が最も低くなっていた。また、IVUS より得られた各計測値は以下に示すように、MLD、LCSA は Strecker が最も小さく、Palmaz-Schatz はそれぞれ 3.0mm²、8.3mm²と最大であった。一方、残存プラークの全血管面積に対する比（% area stenosis）は Strecker が 62%であったが、他の 3 群はいずれも 50%台であった。

	MLD (mm)	LCSA (mm ²)	P/VCSA (%)
PTCA	2.7±0.3	7.2±1.3	52±8
DCA	3.0±0.6	7.9±3.4	55±14
Palmaz-Schatz	3.0±0.3	8.3±1.8	54±7
Strecker	2.5±0.2	5.8±1.1	62±7

各計測値と再狭窄との関係を検討した結果は以下の表に示すように、PTCA 群では再狭窄をきたした例で MLD、LCSA とともに小さい傾向にあったが、統計学的有意差はみられなかった。それに対し、DCA 群では統計学的有意差はないものの、PTCA 群とは逆に MLD、LCSA とともに大きい例に再狭窄が多い傾向がみられた。ステント群では、MLD、LCSA とともに再狭窄例で有意に（p<0.05）低く、% area stenosis は有意に（p<0.01）高くなっていた。

		MLD (mm)	LCSA (mm ²)	P/VCSA (%)
PTCA	再狭窄群	2.6±0.3	6.7±1.2	55±8
PTCA	非再狭窄群	2.8±0.4	7.5±1.3	50±7
DCA	再狭窄群	3.1±0.6	8.1±3.3	56±11
DCA	非再狭窄群	2.9±0.6	7.9±3.2	55±14
Stent	再狭窄群	2.6±0.3	6.5±1.8	64±7
Stent	非再狭窄群	2.9±0.4	7.6±2.0	55±7

4 ヒト心筋アネキシンVモノクローナル抗体による血漿アネキシンV濃度測定法とその臨床ならびに基礎的研究

ビーグル犬心筋より分子量 32KDa の蛋白質 (32KDa) を分離・精製し、これは心筋細胞の可溶成分に存在し、兎に免役して作成した 32KDa ポリクローナル抗体がイムノブロット法でヒト、イヌ、ラット心筋 32KDa と特異的に交差することを確認した。この蛋白質は心筋虚血障害によりミオグロビンより早く心筋細胞外へ漏出することが動物実験で確認され、さらに ELISA 法でヒト正常者における血清 32KDa 濃度が測定可能となった。

測定結果は、正常健康人 140 人の血漿アネキシン V 濃度は $6.4 \pm 4.6 \text{ ng/ml}$ で男女差は認められなかった。急性心筋梗塞では CPK がまだ正常値の 2 倍以下の初回採血時 (発症後 3.4 ± 1.5 時間) に 22 例中 19 例 (86.4%) で上昇しており、その平均値は $69.2 \pm 38.2 \text{ ng/ml}$ であった。この上昇した値は発症後 3~7 日目に正常値に戻った。

実験的には、正常灌流液のアネキシン V 濃度は 0 ng/ml で、虚血でわずかに高く ($0.6 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$)、再灌流では $22.5 \pm 13.4 \text{ ng/ml}$ と上昇がみられている。

IV 考察

1 心筋梗塞急性期再疎通療法の有用性に関する検討

急性期予後と再疎通療法の有無およびその成否とを検討したところ、急性期の死亡率は再疎通療法成功例が不成功例および非施行例よりも有意に低く、再疎通の成功は急性期生命予後を改善させることが示された。一方、長期予後に関しては、非心臓死が確認できた例を除外して再疎通療法の有無およびその成否とをみると、死亡率は再疎通療法成功例、不成功例ともに 4% で、両者の間には全く差がみられず、急性期再疎通の有無と長期予後との間には明らかな関連は認められないようであった。

また、現在運動処方として、AT の概念が日常生活における運動能力を最も反映し、しかも安全に運動を行なえることより、従来最大の運動能力の 70% 前後といわれていたものにとって代わろうとしている。しかし、心臓リハビリが患者にどのようなメリットを与えているのか、中でも QOL の改善に果たして役に立っているのかどうか、といった疑問もある。今後はこうした疑問を解決すべくアンケート調査などを行ない、できれば運動療法と長期予後との関係についても検討を加えてみるべきであろう。

2 冠動脈形成術の現状把握と遠隔期予後の検討

PTCA がわが国に導入され、本格的な臨床応用が行なわれるようになってから 10 年以上が経過した。この間、器具の改良や技術的な進歩によって成績は向上し、適応も拡大

されて、PTCAは冠動脈疾患の一治療法としての地位を確立してきた。しかし、一定の頻度で発生する“急性冠閉塞”と“再狭窄”をはじめ、病変が硬いためにガイドワイヤーは通ってもバルーンが通過しない、あるいはバルーンで広げられないといったことが現在でも問題点として残されている。こうした問題点を解決すべく数々の新しい器具(new device)が考案されてきた。

当院でも、バルーン血管形成術(POBA)に加えて、ステント植え込み術、アテローム切除術(DCA)、レーザー血管形成術(ELCA)などの各種new deviceも使用してきた。しかし、近年のdeviceの内訳をみると、POBAが最も多く約4分の1を占めており、ついで、ステントの植え込みの順となっていた。今回は、ステントをはじめとするこれらnew deviceが必要とされる症例はどのようなものなのか、を検討するために、過去10年以上前にPOBAを行った例の長期予後を調査した。

その結果、PTCA成功例で、1年以内に生じる再狭窄を逃れた例の長期予後はきわめて良好であり、心臓死はみられず、また、CAGの再検査が可能であった15例については、再狭窄をきたした例はみられなかった。ただ、初回PTCAが成功し、追跡可能だった57例の中で、16例に狭心症がみられており、これらのほとんどは新病変の出現によるものであるが、造影ができていない例の中には、再狭窄によるものも含まれている可能性がある。

また、長期予後の検討対象では、1枝病変が大多数を占めていたが、1枝病変は内科治療でも予後は良好といわれているので、真の冠動脈形成術の有用性を検討するためには、多枝病変についての検討が必須であり、今後も注意深い経過観察が必要と思われる。

3 血管内エコー法による冠動脈病変の評価

これまで再狭窄に影響する因子についての検討はすでに数多くなされているが、いずれも血管造影法を用いてのものであった。本研究の意義はIVUSを利用することによってのみ計測可能な血管内腔断面積やプラーク面積を用いて検討を行ったことにある。今回対象とした例の再狭窄率については他からも報告のある各手技全体の再狭窄率と大差はみられていない。

今回のデータで他施設からの報告と異なる点は、DCAにおけるMLD、LCSAが小さく、残存プラーク面積比が大きい方が再狭窄率が低かった点である。大きく削りすぎることが血管内膜を刺激し、平滑筋細胞の増生に結びつくことも考えられるが、これに関しては、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

ステントに関しては、拡張時のステント径やバルーン径の設定が再狭窄に影響することを示すことができた。Palma-Schatzステントは、植え込み後も拡張径を大きくすることができるのは再狭窄予防の点からはきわめて有利に働いているものと思われる。一方、Streckerステントはあらかじめ径の減少を見越して大きめのバルーンで拡張するようになっており、このステントは拡張しにくく、再狭窄率も高いことに結びついているものと考えられる。

4 ヒト心筋アネキシンVモノクローナル抗体による血漿アネキシンV濃度測定法とその臨床ならびに基礎的研究

金子らはビーグル犬心筋から分子量32kDaの蛋白質を分離・精製し、部分アミノ酸配列より、この蛋白質がカルシウム結合蛋白質、アネキシンVであることを同定した。こ

れを用い、抗イヌアネキシンVウサギ抗体を作成、ラットランゲルドルフ法により心筋内局在を調べると、アネキシンVは細胞質で、横紋を形成して存在することと、虚血により早期に細胞外へ逸脱することを確認した。そこで、ELISA法でアネキシンVの蛋白濃度を測定する方法を開発し、急性心筋梗塞患者におけるアネキシンVの血中濃度測定を試みた。さらに、イヌ心筋ポリクローナル抗体を用いて心筋アネキシンVの細胞内局在と急性心筋梗塞患者における血中アネキシンV濃度測定法を開発し、急性心筋梗塞患者でアネキシンVはCK値よりも先だつて上昇しており、アネキシンVの血中濃度測定は発症早期の急性心筋梗塞の診断に有用であると考えられる。また、現在、虚血後のアネキシンV発現を調べるため、細胞培養系（当該研究費により購入）を確立し、心筋細胞ならびに平滑筋細胞で検討を行っている。

V 研究成果の発表

- 1 鈴木 紳，他：チソキナーゼ．老化と疾患 6：1348，1993
- 2 鈴木 紳，他：急性心筋梗塞に対するPTCAの役割．Medical Practice 11：315，1994
- 3 鈴木 紳，他：経皮人工心肺（PCPS）下のPTCA．コロナリー 11：63，1994
- 4 鈴木 紳，他：急性心筋梗塞治療薬の選択．メディチーナ 31：1417，1994
- 5 鈴木 紳，他：冠動脈の臨床—新しい診断・治療体系—（上巻）PTCAの適応基準．日本臨床 52：838，1994
- 6 鈴木 紳，他：冠動脈の臨床—新しい診断・治療体系—（下巻）急性心筋梗塞に対するPTCA—分類，適応および効果—．日本臨床 52：805，1994
- 7 鈴木 紳，他：心筋梗塞の初期治療：t-PAの適応と合併症．臨床医 20：68，1994
- 8 鈴木 紳，他：不安定狭心症．メディチーナ 31：2140，1994
- 9 鈴木 紳，他：t-PAとProUK．研修医ノート，永井良三，診断と治療社，1994
- 10 鈴木 紳，他：冠動脈狭窄（レーザー，アテレクトミー，血栓溶解療法．新しいIVRの実際．中外医学社，1994
- 11 鈴木 紳，他：冠動脈内ステント．冠動脈造影を活かす，土師一夫，文光堂，1994
- 12 大滝英二，他：血管内エコー法による冠動脈ステントの評価．超音波医学 20：103，1993
- 13 大滝英二，他：アテレクトミー直後の血管内エコー所見—PTCAとの対比—．心血管 8：311，1993
- 14 大滝英二，他：Palma-Schatz stent 植え込み例の剖検所見—血管内エコー所見との比較—．心血管 8：433，1993
- 15 大滝英二，他：冠動脈ステント，アテレクトミーと再狭窄—血管内エコー法による検討—．心血管 9：25，1994
- 16 大滝英二，他：PTCA，DCA，ステントの遠隔成績に影響する因子—血管内エコー法による検討—．心血管（投稿中）
- 17 Kaneko N, et al: Purification of cardiac annexin V from the beagle dog heart and changes in its localization in the ischemic rat heart. Heart and Vessels 9:148, 1994
- 18 濱本 紘，他：心筋梗塞回復期：合併症のない症例の運動処方とその実施．J of Clin

Rehabil 2 : 115, 1993

- 19 濱本 紘, 他 : 狭心症薬投与下のスポーツ. 臨床スポーツ医学 10 : 503, 1993
- 20 Hamamoto H, et al : Summary of a hundredcases of supervised phase two cardiac rehabilitation in patients with post myocardial infarction : Analysis of relating factors to the physical effects prescribed by anaerobic threshold. Jap Heart J (in press)