

急性心筋梗塞の治療法と予後との関連に関する研究

所属機関 (財) 日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院
研究者名 小船井 良夫

《研究の概要》

研究1. 急性心筋梗塞の治療法と予後との関連

心筋梗塞の急性期予後は冠動脈再疎通療法を始めとする各種治療法の進歩、急性期の集中管理などにより著しく改善されてきた。しかし、LMT 梗塞、再梗塞、高齢者心筋梗塞、心原性ショックを伴った心筋梗塞など未だ予後不良で臨床上大きな問題となっている。

心筋梗塞急性期再疎通療法の有用性についてはほぼ確立し、広く施行されるようになった。しかし冠動脈血栓溶解療法の施行は欧米に比し本邦では低率であると言われている。direct PTCA に比し広く施行でき、近年心筋梗塞のプレホスピタルケアが注目されるようになり病院にたどり着くまでに、血栓溶解剤を静注し早期に再疎通を図る試みもなされている、血栓溶解療法の有用性と問題点を改めて検討する必要があるものとおもわれる。

研究2. 運動療法

運動療法については、平成6年度、狭心症患者の運動療法の積極的な導入を目的とした研究が行なわれ、以下に示す、狭心症患者のフォローアップのためのチャートを試作し、更に平成7年度においては、心筋梗塞患者の社会復帰後の、日常生活における運動療法を追跡し、日常生活面での運動指導のあり方につき検討した。

2年間で得られた成果は、虚血性心疾患における、日常生活面での管理において医療サイド、患者サイドに両者において有意義な研究となった。

研究者氏名及び所属機関

| 研究者氏名 | 所属機関及び地位 | 分担研究課題 |
|--------|----------------------------------------------|----------------------|
| 濱本 紘 | (財)日本心臓血圧研究振興会 附属 檜原記念病院 心臓リハビリテーション部長 | 運動療法の研究 |
| 北原 公一 | 同上 内科副部長 | |
| 上田 みどり | 東京女子医科大学助手 | |
| 北岡 正雄 | 同上 内科医長 | 急性心筋梗塞の治療法と予後との関連の研究 |

研 究 報 告

I. 研究目的

* 研究(1)急性心筋梗塞の治療法と予後との関連

1997年当院開設以来の急性心筋梗塞患者数(発症72時間以内)は、1995年12月までに2672症例であった。このうち、75才以上の高齢者患者は年々漸増し、1994年1年間で27%と10年前に比し10%増加した。再疎通療法は1982年より施行し1994年度は70%の症例に対して施行した。院内死亡は1980年後半から10%をきり、最近5年間では4~7%となっている。

死因別では心原性ショックを除く心不全及び不整脈による死亡率は低下したが、心原性、ショック、心破裂などの機械的損傷を合併した患者の死亡率は依然として高値である。本研究の目的は未だ予後不良で難治であるLMT梗塞、再梗塞、高齢者心筋梗塞、Killp4型に焦点をあてこれらの病態と治療について検討することと心筋梗塞急性期治療法として有用性がほぼ確立された再疎通療法の問題点と長期予後について検討することにある。

* 研究(2)運動療法

本研究の目的は、上記に示す表題のごとくであるが、特に虚血性心疾患の予後に関して、後療法としての運動療法の定着が望まれるところであり、心筋梗塞のリハビリテーションを契機として、積極的な運動療法の必要性は論じられているとはいえ、その具体的なマニュアルはない。

そこで、本研究においては、狭心症患者の運動療法を積極的に検討すべく、先ず初年度は、狭心症における運動療法を考慮した外来フローチャートを試作し、さらに外来での具体的な運動マニュアルを試作する前段階として心筋梗塞患者の運動能力の経時的変化を次年度に検討した。

II. 研究方法

* 研究(1)急性心筋梗塞の治療法と予後との関連

1. 1977年当院開設以来当施設に急性心筋梗塞で入院した全患者についてデータベースを作成しカルテよりデータ収集を行なった。

2. 1. の結果未だ難治である LMT 梗塞、再梗塞、高齢者心筋梗塞、Killip 型に焦点をあてこれらの病態と治療について検討すること及び当施設で数多く施行されている冠動脈血栓溶解療法の有用性と問題点について検討するとする計画を立てた。
3. 難治性心筋梗塞の検討について 1977 年当院開設以来当施設に急性心筋梗塞で入院した全患者についてデータベースを作成しカルテよりデータを収集するとともに予後調査として外来カルテ、郵送、電話にて退院後の情報の収集を行なった。
4. 冠動脈血栓溶解療法の有用性と問題点についての検討ではカルテからの情報収集とともにシネフィルムから定量的冠動脈解析法 (QCA) を用いて冠動脈病変の評価を行なった。

* 研究 (2) 運動療法

I. 狭心症患者の運動療法

虚血性心疾患の運動療法につき、狭心症がその対象となるべきであることに対し、肯定こそあれ否定はない。しかし、その実施についてのソフトはいまだ無い。

一方では、近年 PTCA 等による冠動脈狭窄への直接拡大治療による効果への興味が強く、運動療法に対する関心が遠のいていることは否めない。これらは、医師の立場からの考えであり、必ずしも患者の希望するところを満足しているとは考えにくく、しかも最近では PTCA 等の長期予後に関する報告が出始め、必ずしも万能ではないという報告もあり、改めて運動療法についての再考が求められつつある。

狭心症の運動療法には 2 つの異なった意義がある。我々医師が関心を持つ、冠動脈狭窄に対する冠血流の改善であり、他方は患者の有する日常生活における運動能力の向上、或いは安全域の拡大である。著者の以前における研究成果からは、狭心症患者の抗狭心症剤併用による監視型運動療法が日常生活の運動耐容能の改善と虚血出現までの安全域（虚血出現時から安静時を差し引いたデルタ二重積値）の拡大から、患者の QOL への寄与を示唆する所見を得ている。

II. マネージメントチャート

以上の諸点から、図の如く狭心症患者の運動療法を考慮したマネージメントチャートを試作した。すなわち、従来 of 狭心症患者に対する薬物療法に加え、日常生活面における QOL の概念を取り入れ、特に運動療法の併用を考慮して作成されたものである。虚血性心臓病における運動療法の効果が、その直接効果、間接効果にとらわれず有効であるという状況が揃っている現状では、運動療法が積極的に考慮されてしかるべきであろう。しかし一方では、過度な運動療法はときとして危険を招くことがありうる運動療法の確立がいまだなされない現状では、運動療法が、禁忌となるべき低運動耐容能である重症例は事前にチェックしなければならず、その手段として、核医学検査 (RI)、冠動脈造影法 (CAG) による検索を行ない、その重症度をさらに詳細に調べ、図に示すステージごとに、運動療法の必要性の有無、あるいはその禁忌について検討することも意図している。

このチャートは 4 つの stage からなり、stage1 は狭心症の同定期であり、まず狭心症症状の把握に始まり、既往症のチェックが主となるが、特に不安定狭心症であるか否かを確定することが最も重要である。さらに冠動脈硬化危険因子の把握である。次のステップは

運動耐容能の測定であり、安全性に優れ、さらに確定率の高い多段階負荷法がよい。運動負荷にてチェックすべき諸点は、心電図上における虚血変化の出現と症状であるが、無症候性虚血性心臓病が含まれることを、忘れてはならない。以上から、狭心症がほぼ確定されたことになるが、薬剤投与のみならず、積極的な治療手段が予想される場合には、まず核医学によるさらなる精査が講じられる。

stage2 は、日常生活面における運動耐容能の把握である。ここでは、ホルター心電図を用い、日常生活面での狭心症出現の頻度、狭心症症状の頻度、また虚血関与の不整脈出現の有無がチェックされるが、特にこれらの症状出現時の心拍数がその大きなチェックポイントとなる。一方では、日常生活面の運動能力を把握する目的で、呼気ガス分析により酸素摂取量を測定する。測定事項は、症候限界最大負荷法で行ない、自転車エルゴメーターにより、6秒ごとに1ずつのランプ負荷法で行なう。

チェックポイントは症候限界出現時の心電図上虚血出現時および AT (anaerobic shreshold; 無酸素性作業閾値) 時となる。以上の諸計測から著しい運動能力の低下が認められ、以下の stage3 へ移行する以前にさらに積極的な治療の適応が予想される場合には、前述の RI のほかに冠動脈造影などの検査が考慮されることになる。

通常では、AT レベルが 4.5MET の運動強度を有すれば日常生活面での支障がないとされているが、狭心症患者の AT 値における虚血出現の有無が大きく影響し、AT よりも著しく低い運動強度において虚血出現することがある。著者は、AT 出現前の 3MET 程度で虚血出現が存在する場合には、RI、CAGなどを考慮することになっている。

stage3 は治療期である。治療は従来からの薬剤投与がその主体となるが、ほかに運動療法との併用、さらには患者教育も考慮されるべきであろう。

著者らの経験からは、薬剤投与と運動療法の併用は、薬剤投与に比べ、運動耐容能および虚血出現までの安全域の増大が認められた。

さらに治療期の概念として加えられるべきものに、危険因子を考慮する患者教育があげられるが、生活様式の改善などを含めた運動療法と併行して行なえば、その成果は大きい。狭心症の治療に抗、その予後が悪化する場合がある。特に、運動療法との併用時にはむしろ運動療法は禁忌となる。このような場合には、積極的な治療法を考慮し、RI、CAGなどの精査を考慮すべきである。

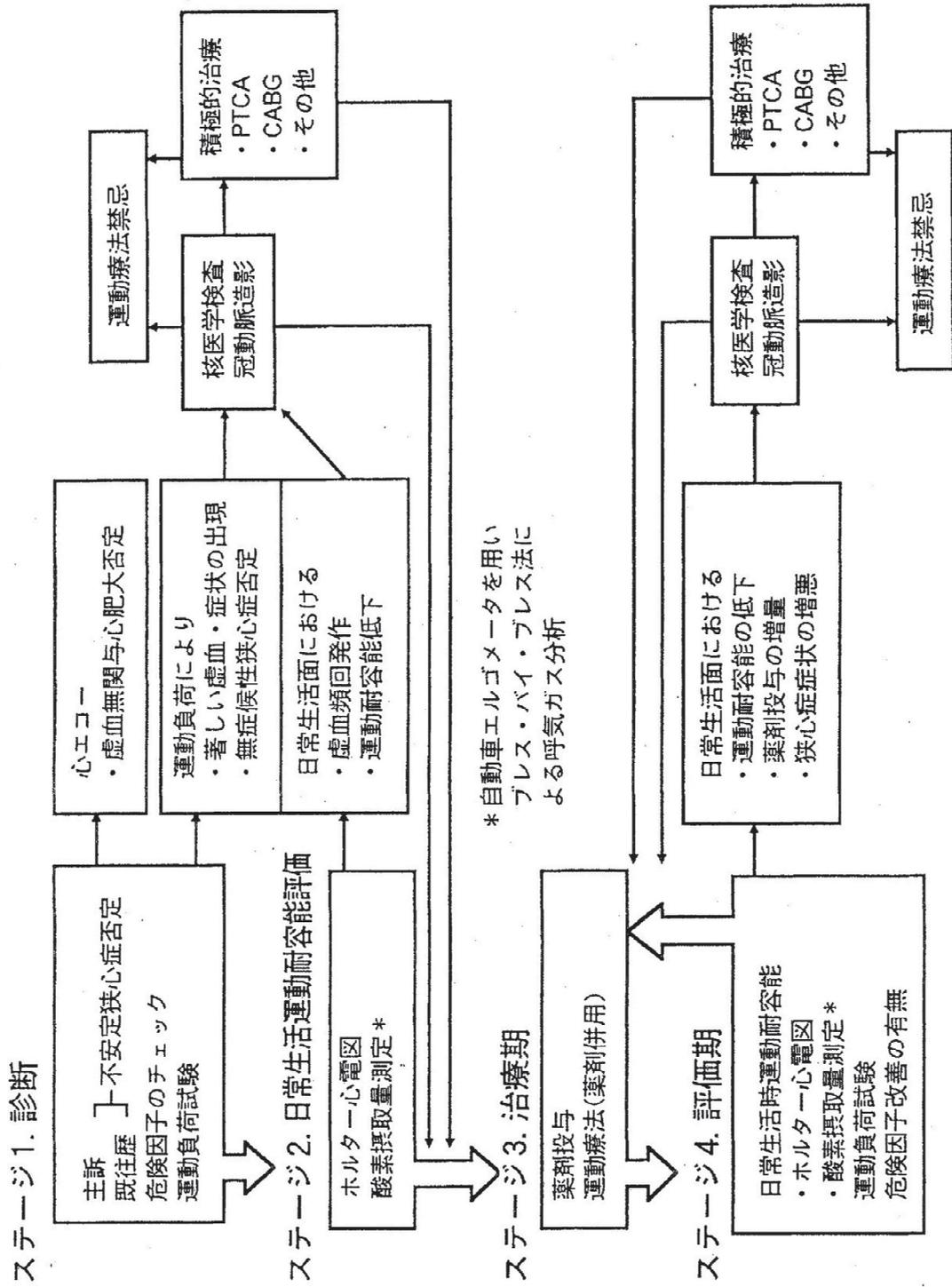
stage4 は、評価期とこれの繰り返しである。すなわち、治療効果を常に日常生活面に呼応してとらえ、薬剤投与量の増減はいうに及ばず、日常生活活動面においてもその指導を欠かすことはできない。したがってこれらの効果は、ホルター心電図、運動負荷(トレッドミル)さらには酸素摂取量測定などが定期的に繰り返し行なわれるべきであり、これらの治療法に限界が生じた場合には、積極的な治療を考慮する。以上のチャートは、狭心症患者の薬剤投与と運動療法を基準としたものであるが、経過中においてそれらの効果に限界が生じた際には、RIさらには観血的な CAG を考慮することをすすめている。そこには、狭心症患者の冠動脈病変が多枝にわたっていることがその大きな1つの理由である。一方では、治療に抗する場合には、その病態を詳細に把握すべく観血的な検索が行なわれて、積極的な治療法が講じられるべきである。特に狭心症患者における CAG 適応の基準にはつきりしたものはないが、いたずらに当初から実施することには疑問が生じる。

1996年5月までに、当院にて急性期、慢性期運動療法を行ない、社会復帰後も、2年間

その運動耐容能および生活様相を追跡し得た心筋梗塞後患者のうち、多枝病変を有さない、比較的順調に経過した男性9名、40才代（平均41才）、50才代（平均51才）、60才代（平均62才）の各々3名である。冠動脈所見は、60才代の1例に2枝病変が認められた以外、すべて1枝病変であり、駆出率は40才代、50才代、60才代の各々は $59\pm 6\%$ 、 $55\pm 9\%$ 、 $54\pm 8\%$ である。

運動能力の指標は、呼気ガス分析下、自転車エルゴメータによる6秒毎に10ワットの漸増負荷を症候性限界まで行ない、経過中に出現するAT時および症候性限界時における、心拍数、メッツ、ボルグ指数であらわした。これらの指標の選択理由は、心拍数は日常生活時の具体的心拍数の把握であり、メッツは日常生活面に行ない得る運動強度と運動種目から、各々の運動能力に適した運動を選択することが出来、ボルグ指数は、日常生活における労作、運動の強さを主観として捉え、ある一定以上の指数「ややきつい」レベルを越えないように指導する、などの日常生活に密着した諸量と成り得るからである。諸量の計測は、慢性期心臓リハビリテーション時の開始時、終了時、社会復帰後の維持期における、発症後6ヶ月後、1年後、2年後である。

狭心症患者の運動療法を考慮したフローチャート



到達心拍数(1分)の経時変動

| | | 慢性期監視型 | | 維持期非監視型 | | |
|--------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | 開始 | 終了 | 6ヶ月後 | 12ヶ月後 | 24ヶ月後 |
| ATレベル | 40代 | 118 ± 5 | 122 ± 7 | 128 ± 4 | 135 ± 11 | 132 ± 13 |
| | 50代 | 98 ± 6 | 101 ± 5 | 101 ± 11 | 102 ± 15 | 104 ± 6 |
| | 60代 | 92 ± 7 | 100 ± 9 | 105 ± 5 | 104 ± 5 | 106 ± 8 |
| MAXレベル | 40代 | 164 ± 9 | 177 ± 9 | 176 ± 9 | 181 ± 5 | 180 ± 7 |
| | 50代 | 123 ± 11 | 144 ± 11 | 141 ± 7 | 149 ± 4 | 149 ± 8 |
| | 60代 | 113 ± 8 | 133 ± 4 | 135 ± 7 | 132 ± 7 | 137 ± 14 |

平均±標準偏差, 各年代各々3例, 年代間の統計処理はしていない

運動強度(MET)獲得の経時変動

| | | 慢性期監視型 | | 維持期非監視型 | | |
|--------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 開始 | 終了 | 6ヶ月後 | 12ヶ月後 | 24ヶ月後 |
| ATレベル | 40代 | 4.5 ± 0.8 | 5.2 ± 1.0 | 5.4 ± 1.0 | 5.3 ± 0.6 | 4.8 ± 0.7 |
| | 50代 | 3.8 ± 0.1 | 4.0 ± 0.3 | 4.1 ± 0.1 | 4.3 ± 0.2 | 4.1 ± 0.3 |
| | 60代 | 3.5 ± 0.1 | 3.8 ± 0.3 | 4.2 ± 0.4 | 4.2 ± 0.5 | 4.1 ± 0.7 |
| MAXレベル | 40代 | 7.3 ± 1.5 | 8.7 ± 1.7 | 8.5 ± 1.3 | 8.2 ± 1.0 | 8.0 ± 1.3 |
| | 50代 | 5.4 ± 0.3 | 6.5 ± 0.9 | 7.2 ± 0.8 | 7.4 ± 0.7 | 6.5 ± 0.4 |
| | 60代 | 5.2 ± 0.4 | 6.0 ± 0.9 | 6.3 ± 0.6 | 6.0 ± 0.7 | 6.3 ± 1.0 |

平均±標準偏差, 各年代各々3例, 年代間の統計処理はしていない

主観的運動強度(Borg's 指数)の経時変動

| | | 慢性期監視型 | | 維持期非監視型 | | |
|--------|-----|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 開始 | 終了 | 6ヶ月後 | 12ヶ月後 | 24ヶ月後 |
| ATレベル | 40代 | 12.7 ± 1.2 | 12.7 ± 0.5 | 13.7 ± 0.5 | 14.3 ± 0.6 | 14.3 ± 0.6 |
| | 50代 | 13.0 ± 1.4 | 12.7 ± 1.2 | 13.7 ± 0.5 | 14.3 ± 0.5 | 14.3 ± 0.5 |
| | 60代 | 12.7 ± 1.7 | 12.7 ± 1.7 | 13.0 ± 0.8 | 13.3 ± 1.0 | 12.7 ± 1.7 |
| MAXレベル | 40代 | 17.0 ± 3.8 | 18.3 ± 2.4 | 18.7 ± 1.2 | 19.0 ± 0.8 | 18.7 ± 0.9 |
| | 50代 | 16.7 ± 1.7 | 17.3 ± 1.7 | 18.7 ± 0.5 | 18.7 ± 0.9 | 19.7 ± 0.5 |
| | 60代 | 17.3 ± 2.1 | 18.0 ± 1.6 | 17.3 ± 2.1 | 17.3 ± 2.1 | 17.3 ± 2.1 |

平均±標準偏差, 各年代各々3例, 年代間の統計処理はしていない

Ⅲ. 研究成果

* 研究（１）急性心筋梗塞の治療法と予後との関連

1. 難治療心筋梗塞の病態と治療について

最近 6 年間の LMT 梗塞 11 例（急性心筋梗塞患者全体の 0.9%）での検討では右冠動脈に高度狭窄を有する例、側副血行の不良な例で特に予後不良であることが判明した。

最近 5 年間に再心筋梗塞で入院した 189 例（心筋梗塞全体の 21%）のうち冠動脈造影を施行し得た 99 例での検討では、初回梗塞責任血管が完全閉塞の例で特に予後が不良であることが明らかとなった。最近 5 年間の高齢者（76 才以上）心筋梗塞 58 症例についての再疎通療法の安全性と有用性の検討では、再疎通療法に伴う合併症は認められず安全に施行することが十分に可能であることが判明した。また遠隔期予後についても再疎通療法例で有意に良好であったが入院日数、CCU 滞在期間、入院費用に関しては再疎通施行の有無に差はないことも同時に明らかにされた。1980 年から 1995 年までに当施設に入院した Killp4 型の心筋梗塞 88 例についての検討では、カテコラミンまたは IABP が有効であった群と無効であった群との間で予後の差があり Killp4 型においても重症度に差があることが判明した。重症後別の再疎通療法の検討ではその効果は病態により異なる可能性が示唆された。

2. 血栓溶解療法の有用性と問題点

血栓溶解療法不成功例に対して引き続き施行される、rescuePTCA の最近 9 年間の検討はその成功率は 84%と directPTCA に比し低い、血栓溶解療法の結果を含めた再開通率では directPTCA に匹敵する効果があることが判明した。しかし同時に silent occlusion 及び再狭窄率が高率であることも明らかとなった。最近 5 年間に急性期冠動脈血栓溶解療法を施行し成功した例でのその後の冠動脈病変の退縮と狭心症歴との関連についての検討では狭心症歴が 7 日以内の例では有意に冠動脈病変の退縮が認められた

* 研究（２）運動療法

1. 狭心症患者の運動療法を考慮した新しい概念による、外来フォローアップチャートを試作した。
2. 心筋梗塞后患者の運動能力を年齢別に経年的に検討することにより、日常生活面での安全面での向上が期待される。

Ⅳ. 考察

* 研究（１）急性心筋梗塞の治療法と予後との関連

1. 難治性心筋梗塞の病態と治療について

再梗塞の検討では、院内死亡例全例で初回または再梗塞責任血管が LDA であった。初回梗塞責任血管が完全閉塞していた場合は院内死亡群で 90%、生存退院した群で 52%と院内死亡群で有意に高率であった。梗塞責任血管の開存の有無が左室機能とは独立して心筋梗塞の長期予後に関与するとする報告がある。梗塞責任血管の開存が梗塞後の長期予後に有利に作用する理由として、左室 Rsmoeling・梗塞部 Expansion の予防、Hibernating 心筋に対する十分な血流の確保、電気生理学的安定性を増すことがいわれている。我々の検討では、これらに加え再梗塞発症時においても初回梗塞責任血管の下位開存は、その予後に有

利に作用しているものと思われる。

しかし、Kim らも指摘しているように、冠開存確認のため初回梗塞時冠動脈造影を、ルーチンに施行することが現実的かどうか、左室機能の改善が期待されない、いわゆる golden time を過ぎた late reperfusion をどのような症例に対しても施行することが果たして、正当性を持つかどうかは議論の多いところである。今後さらに大規模な prospective study での検討が望まれる。一方で救命された再梗塞患者の長期予後は不良で、いかにすれば再梗塞が予防されるかの検討も、今後更に進展することが望まれる。高齢者心筋梗塞に対する再疎通療法の安全性と有用性の検討では一般成人に施行される場合とほぼ同等の安全性と良好な予後の改善が認められたが入院日数、CCU 滞在期間、入院費用に関しては再疎通施行の有無に差はなく、患者のもつ余命を考慮に入れた場合侵襲的な検査、治療がどの程度までなされるべきか今後も更に検討の要するところであると思われる。

心筋梗塞 Killp4 型の検討では再疎通療法が必ずしも全例で有効とは結論されず、予後改善のためショックからの離脱のための治療の追加が必要と思われる。今後の研究が待たれる。同時に我々は 1980 年からの、連続 88 症例で検討したが、retrospective-study であった。Killp4 型の心筋梗塞での prospective study は人道上の問題が多く今後この方面の方法論を含めた研究のあり方が大きな問題となるものと思われる。

2. 血栓溶解療法の有用性と問題点について

急性心筋梗塞に対する再疎通療法として血栓溶解療法と direct PTCA のどちらが有用であるかの結論は未だ得られていない。direct PTCA は心臓外科手術が可能な施設であることなど限られた条件の整った施設においてのみ施行される治療であり、血栓溶解療法は今後も数多くの症例の施行される治療であるとおもわれる。rescue PTCA にはまだいくつかの問題点が残されているが、silent occlusion、再狭窄の問題に対しては最近急性心筋梗塞に対する治療として有用性が報告されているステントなどの治療が今後検討されていくものと思われる。血栓溶解療法成功後の冠動脈病変退縮と狭心症歴との関連の検討では、最近注目されてきている冠動脈粥腫破裂による急性閉塞の病態を支持する結果を得た。今後狭心症歴のないまたは短い症例に対して血管内超音波法などによりこうした病変の直接の証明が進むことが期待される。

* 研究（2）運動療法

1. 狭心症患者の運動療法を考慮した、外来フォローアップチャートを試作し、これに従った指導により、日常生活面での安全性が改善することが期待される。
2. 一方、心筋梗塞后患者の日常生活面における運動指導面において、具体的な循環動態（心拍数、血圧、二重積）、運動強度（メッツ）および主観的運動強度（ボルグ指数）の経時的変動を検討し、これにより年令別の日常生活面での指導が容易に出来ることが期待され、さらに、これらの指標は前記 1. の狭心症患者の日常指導面においても役立つと考える。

V. 研究成果の発表

1. 北岡正雄 ;
Acute coronary syndrome 症例での冠動脈病変退縮は狭心症歴から予想しうるか—急性期血栓溶解療法に成功した例での検討発表—
1996. 3. 21 第 60 回日本循環器学会
2. 北岡正雄 ;
再心筋梗塞の急性期病態と治療についての検討
1996. 7. 4 第 5 回日本心血管インターベンション学会
3. 北岡正雄 ;
高齢者の急性心筋梗塞に対する再疎通療法に関する検討
1996. 7. 4 第 5 回日本心血管インターベンション学会
4. 北岡正雄 ;
来院時心静止又は心室細動であった急性心筋梗塞例の検討
1996. 7. 13 第 16 回心筋梗塞研究会
5. 北岡正雄 ;
心筋梗塞 Killp4 型の急性期治療と予後についての検討
1996. 9. 25 第 44 回心臓病学会
6. 北岡正雄 ;
急性心筋梗塞のプレホスピタルケア（心肺蘇生法の住民への啓蒙）
1996. 11. 30（予定）
7. 濱本紘 ;
高齢者の運動療法
1996. 3. 20 第 60 回日本循環器学会
8. 濱本紘 ;
心筋梗塞後患者の運動耐容能の長期観察
1996. 8. 29 第 7 回心臓病フォーラム
9. 濱本紘 ;
狭心症の運動療法を考える
1996. 8. 31 第 2 回心臓病リハビリテーション学会

発表論文

1. 濱本紘 ; 我が国における心臓リハビリテーションの変遷とその啓発
心臓リハビリテーション 1 巻 1 号 : 17、1996
2. 濱本紘 ; 狭心症患者の積極的な運動療法を考える
心臓リハビリテーション 1 巻 1 号 : 39、1996
3. 上田みどり、濱本紘ら ; Late potential からみた心筋梗塞回復期運動療法の効果と長期予後への影響
心臓リハビリテーション 1 巻 1 号 : 76、1996
4. 濱本紘 ; 心筋梗塞患者の運動能力の経時的変動
循環器科学 16 巻 10 号 : 962、1996

5. 濱本紘；心不全改善後の生活指導
medicina33 巻 5 号：953、1996
6. 大滝英二、北岡正雄；心臓領域における IVR の現状と問題点
映像情報 MEDICAL VOL. 28NO. 2 143-149 1996
7. 大滝英二、北岡正雄；循環器症候群Ⅳ 心破裂 日本臨床社
8. 北岡正雄ら；Predictors of Inhospital Mortality in Patients With Myocardial
Reinfarction:
Importance of Patency of the index Infarct-Related Coronary Artery.
Japanese Journal of Intervention Cardiology (投稿中)
9. 北岡正雄ら；心筋梗塞 Killp4 型の病態と再疎通療法の問題点
JOURNAL of CARDIOLOGY. (作成中)

研究報告集

1. 平成 7 年度．厚生省術環器病経時研究委託 5 公-3
循環器疾患のリハビリテーションに関する研究、175 頁