

緊急冠動脈インターベンションが高齢急性心筋梗塞例の 予後に及ぼす影響

石神 賢一, 上村 史朗, 中嶋 民夫, 山本 広光, 堀井 学, 川田 啓之,
竹田 征治, 岩間 一, 岡山 悟志, 染川 智, 尾上 健児, 竹本 康宏,
斎藤 能彦

65歳以上の高齢者に対する緊急PCIの有用性を検討した。【方法】対象は1982年から1998年の間にAMIと診断されて当院で治療を受けた連続1150例(平均年齢63.0歳)であり、対象を65歳未満の比較的若年者群と65歳以上の高齢者群に分類した。さらに高齢者群を急性期に緊急PCIが施行された群(PCI群)と血栓溶解療法あるいは保存的治療が施行された群(C群)に区分し、MACEおよび長期予後との関連性を検討した。【成績】1)院内MACEは、経年的に改善した。2)高齢者群の院内MACE率はPCI群が13.7%、C群が37.4%であり、C群に比してPCI群で有意に低値であった。3)高齢者群での長期生存率は、C群に比してPCI群で有意に高かった。さらに、80歳以上の超高齢者群においてもPCI群で長期生存率が有意に高かった。【まとめ】急性期のPCIは、80歳以上の超高齢者を含めた高齢AMI例の短期および長期予後を改善することが示唆された。
KEY WORDS: acute myocardial infarction, prognosis, aged-patient

Ishigami K, Uemura S, Nakajima T, Yamamoto H, Horii M, Kawata T, Takeda Y, Iwama H, Okayama S, Somekawa S, Onoue K, Takemoto Y, Saito Y: **Impact of primary percutaneous coronary intervention on prognosis in the elderly patients with acute myocardial infarction.** J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 94-98

I. はじめに

急性心筋梗塞(AMI)に対する治療戦略は、発症早期における不整脈の監視と治療を目的として1960年代後半から冠動脈疾患集中治療室(CCU)が整備され始めたこと、さらに急性冠症候群の発症機序に冠動脈内の血栓形成が一義的に関与することに基づいて1970年代後半からの冠動脈血栓溶解療法が導入されたことによって画期的に進歩してきた¹⁾。さらに1980年代後半からは、緊急冠動脈形成術(緊急PCI)が積極的に施行されるようになり、AMI患者の院内における短期予後および長期の生命予後はさらに改善してきている²⁾。本邦をはじめ、海外での多くの臨床研究の成績から、AMIに対する緊急PCIは、65歳未満の比較的若年層のAMI患者の院内および長期予後を有意に改善することが明らかになっている³⁻⁵⁾。本邦においても緊急PCIはすでにAMIのスタンダード治療として積極的に適用されているが、高齢者、特に80歳以上の超高齢AMI患者に対する緊急PCIの有効性および予後に及ぼす影響に関する報告は未だ少ないのが現状である。

今回、著者らは当院でCCUが開設された1982年以降に入院治療を行ったAMI患者を対象として、高齢、特に80歳以上の超高齢者を含むAMI患者の院内死亡と心血管イベントおよび長期の生命予後に及ぼす緊急PCIの効果を後ろ向きに検討した。

II. 対象と方法

1. 当院でのAMI治療戦略の変遷

当院では、1982年にCCUが開設され、以後AMIはほぼ全例CCUでの集中治療が行われている。血栓溶解療法はCCU開設当初から施行され、1980年代に92例、1990年代に入ってから97例に対して実施された。狭心症に対する冠動脈インターベンションは1987年に第1例目を施行し、1989年からはAMIに対し緊急PCIを積極的に適用してきた。

2. 対象

対象は、1982年から1998年の間に当院でAMI急性期に治療を受けた連続1150例(男性864例、女性286例、平均年齢63.0歳)であり、対象を65歳未満の比較的若年者群(618例、平均年齢54.7歳)と65歳以上の高齢者群(532例、平均年齢72.7歳)に区分した。さらに、高齢者群の亜群として80歳以上の患者を超高齢者群(69例、平均年齢83.1歳)とした。本研究では、対象患者を入院時の治療法に応

奈良県立医科大学第1内科(〒634-8522 橿原市四条町840)(本論文の要旨は第19回日本冠疾患学会学術集会、2005年12月・大阪で発表した)

(2006.7.5 受付, 2007.3.10 受理)

じて、緊急冠動脈形成術を施行した群 (PCI 群) と保存的または血栓溶解療法を行った群 (C 群) の 2 群に分類した。80 歳以上の超高齢者群においても同様に 2 群に分類し、後ろ向きに検討した。

3. AMI の診断

AMI の診断は、30 分以上続いている胸痛があり、かつ心電図上少なくとも 2 つの隣接した誘導の ST 上昇とした。心電図での AMI 診断が確定的でない症例では、CK-MB またはトロポニン T の血清濃度の上昇、心エコーでの asynergy 所見を参考にし、総合的に診断した。

4. 治療法の適応と方法

1987 年以降に入院した症例に関しては、1) 発症 24 時間以上経過した症例、2) 脳内出血、出血性素因のある患者や DIC 等で全身状態の不良な患者で緊急冠動脈造影検査の適応がないと判断された症例、および、3) 患者あるいは家族の同意が得られない症例、を除いて積極的に緊急冠動脈造影を行い、責任冠動脈の閉塞あるいは高度狭窄が認められた場合には PCI を実施した。なお、1) の症例は重急性心筋梗塞患者として研究対象からは除外した。PCI 群ではヘパリン 10,000 単位を静注した後、症例ごとの病変形態に応じて、経皮的冠動脈バルーン拡張術 (POBA) あるいは冠動脈ステント留置を施行した。術後は全例 CCU に収容して循環管理を行った。

一方、C 群は主に当科で緊急 PCI が始まった 1987 年以前に入院した症例、およびその時期以降では上記 2) ~ 3) の PCI 未施行例である。C 群に対しては血栓溶解療法として、経静脈的あるいは経冠動脈的血栓溶解療法が選択されている。しかし、脳内出血、出血性素因のある患者に対しては、血栓溶解療法は選択されず保存的に加療された。硝酸薬、抗血小板薬、昇圧薬、降圧薬、抗不整脈薬は両方の群で必要に応じて使用された。

5. イベントの定義

短期の予後は、院内死亡と院内心血管イベント (MACE: major adverse cardiovascular events) で評価した。院内 MACE は、左室自由壁破裂、心室中隔穿孔、うっ血性心不全による CCU への再入室、致死的不整脈とした。一方、長期予後のエンドポイントは、心血管死を含めた全死亡とした。なお、退院後の予後の確認は、カルテ調査もしくは電話での聞き取り調査で行った。

6. 解析方法

統計的手法として、2 つの名義変数の関連性には χ^2 検定を用い、独立した 2 群間の比較は t 検定を用いた。長期予後のエンドポイントは、心血管イベントを含めた全死亡とし、Kaplan-Meier 法で比較した。統計結果の評価はいずれも $p < 0.05$ をもって有意とした。

III. 成 績

1. 院内イベントの経年的な変化

AMI 患者の年齢構成の経年的変化を図 1 に示す。1982

年から 1998 年にかけての各年で 65 歳以上の高齢者および比較的若年者の構成比はほぼ半数で、この傾向に経年的な変化はなかった。

院内死亡率は、1980 年代においては高齢者群で 18% から 50% で推移し、比較的若年者群では 10% 前後で推移していた。各年度において、AMI 患者の院内全死亡率は経年的に低下しており、89 年以降の 10 年間では比較的若年者群で 2.2%、高齢者群で 10.0% であり、高齢者群では比較的若年者群に比して院内死亡率は有意に高かった ($p < 0.0001$) (図 2)。院内死亡の原因で心不全死が各年度で死亡原因の多くを占めているが、左心室自由壁破裂と心室中隔穿孔などの機械的合併症による死亡は 1982 年が 32%、1998 年が 8% であり、有意に減少した ($p < 0.05$)。

a. 高齢者と比較的若年者との比較

比較的若年者と高齢患者とにおける院内イベント発生率を比較した。17 年間で平均した院内 MACE 発生率は比較的若年者群 5.7%、高齢者群 19.2% であり、高齢者は比較的若年者の約 4 倍の発生率となっている。一方、MACE イベント内容では高齢者群で心不全が多い傾向にあった (図 3)。

高齢者の院内 MACE 発生率の治療法別の比較では、PCI 群の MACE 率が 13.7% に対し、C 群では 37.4% であり、インターベンション治療は院内 MACE 率を有意に低

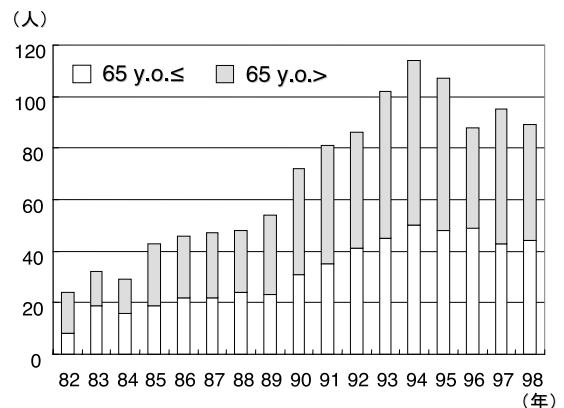


図 1 1982 年から 1998 年の当院における急性心筋梗塞患者の年齢構成の経年的変化

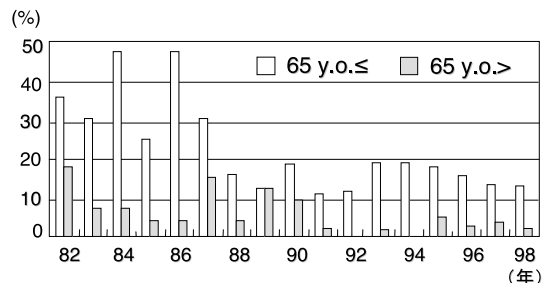


図 2 1982 年から 1998 年の当院における急性心筋梗塞患者の院内死亡率の経年的変化

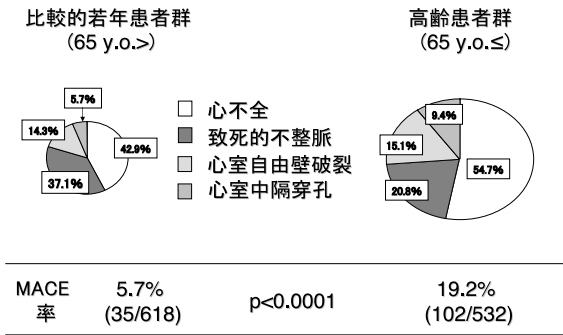


図3 高齢患者(65歳以上)と比較的若年患者(65歳未満)の院内MACE率の比較

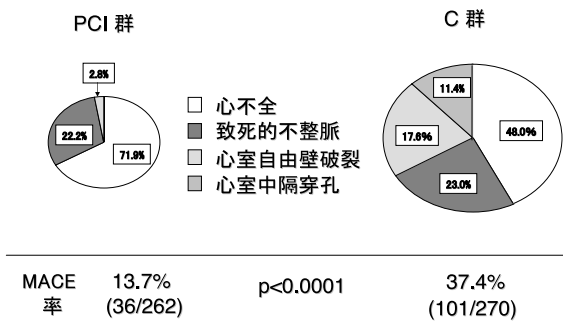


図4 高齢患者(65歳以上)の院内MACE発生率の治療法別の比較

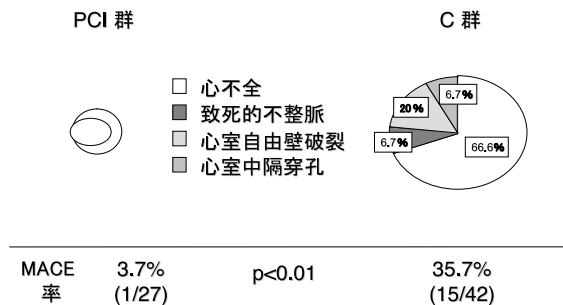


図5 超高齢患者(80歳以上)の院内MACE発生率の治療法別の比較

下させていた(p<0.0001)。さらに、インターベンション治療は心室自由壁破裂や心室中隔穿孔などの機械的合併症の発症率を有意に減少させた(p<0.0001)(図4)。

b. 超高齢者の成績

超高齢者群の院内MACE発生率を同様に比較した。MACE率は、PCI群で3.7%、C群で35.7%であり、インターベンション治療は保存的治療と比較してMACE発生率、特に機械的合併症を有意に低下させた(p<0.01)(図5)。

2. 高齢者および超高齢者の長期予後

高齢AMI患者の長期予後を治療法別にKaplan-Meier法で比較した。追跡率84.5%、平均観察期間4.92年、心血管

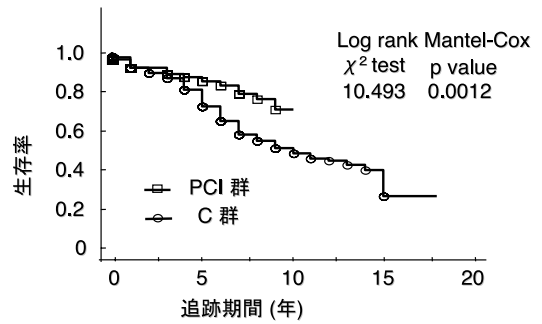


図6 高齢患者(65歳以上)の急性心筋梗塞後の長期生存率

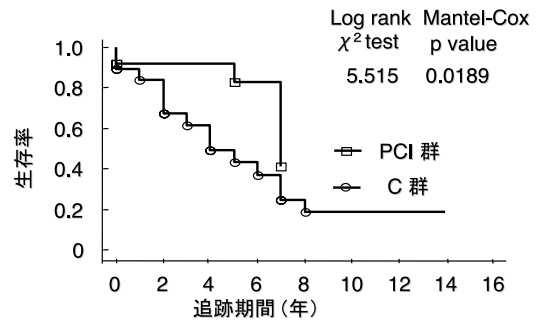


図7 超高齢患者(80歳以上)の急性心筋梗塞後の長期生存率

死の割合は80.4%で、C群と比較し、PCI群で長期の生存率が有意に高かった。さらに、AMI患者の長期生存率は、インターベンション療法を受けた群では年間3.3%、保存的治療を受けた群では年間5%の割合で減少した(図6)。

同様に80歳以上の超高齢AMI患者の長期予後と比較した。追跡率74.5%、平均観察期間4.16年、心血管死の割合は50%であった。PCI群で超高齢AMI患者の長期予後を改善する傾向を認め、さらにC群では超高齢AMI患者の長期生存率は、年間約10%の割合で低下した(図7)。

IV. 考 察

現在本邦は平均寿命の伸びと少子化の進行に伴って急速な高齢化社会に直面し、高齢者人口の伸びに比例して医療費も増加の一途を辿っている。高齢者は比較的若年者と比べて、糖尿病、高血圧、高脂血症などの冠危険因子の保有率が高く、より複雑な冠動脈疾患、腎硬化症、および大動脈疾患を高率に発症する⁶⁾。欧米における複数の臨床研究ではAMI患者全体に占める80歳以上の症例の割合は、およそ7.6~8.1%程度とされている^{7,8)}。本研究においてはその割合は約6%であったが、今後この割合は上昇していくことが予測され、循環器疾患に対する治療、特に高齢者に対するPCIを含めた高度な医療の適用にも、その根拠と妥当性を示していく必要があると考えられる。

高齢AMI患者に対する治療として、PCIが血栓溶解療法に比べて予後を改善したとの過去の報告はあるもの

の⁹⁾、PCIを含む侵襲的治療は高齢患者において高率に出血性合併症を認めることから¹⁰⁾、すべての症例に対する積極的なPCIの適用には議論の余地がある。一方、超高齢者は潜在的な合併症の有病率が高く、保存的治療が行われた場合、30日以内の院内死亡率が30%との報告もあり¹¹⁾、救命と退院後の心機能の温存を目的とする場合には、侵襲的治療の必要性は高いと考えられる。本研究の成績では、80歳以上の超高齢者の院内MACE発生率がC群で35.7%、PCI群で3.7%であったことから、PCIは超高齢者においても院内での短期的な予後を改善させることが示唆された。

高齢者の院内予後を規定する因子として、機械的合併症と心原性ショックの合併が重要であり、保存的治療およびPCI治療の有無にかかわらず、これらの症例では高い死亡率を示すという報告が多数ある^{12,13)}。一方、心原性ショック例を保存的に治した場合の院内死亡率は80~90%に達するが、緊急的にPCI治療を行うことにより、死亡率が30~50%に低下したとの報告もある¹⁴⁾。本研究の成績では、PCI治療が導入される以前の高齢症例においては機械的合併症と心不全イベントの発症が予後に大きな影響を及ぼしており、緊急PCI治療の導入がその割合を有意に減少させることが明らかになった。高齢者における心不全の発症と機械的合併症の発症を最小限にとどめるためには、AMIの早期診断、治療可能施設へ速やかな搬送を徹底することは必須であるが、著者らの成績は禁忌のない症例に対しては積極的にPCIを行うことの重要性を示すと考えられる。

V. 本研究の限界

1) 今回の検討は、後ろ向き研究であり、PCI群は主に1990年代に、C群は主に1980年代の症例が中心であった。したがって、冠動脈病変に対して直接的な治療法以外の要因(大動脈バルーンポンピング、経皮的心肺補助等の補助循環装置やACE阻害薬、hANPなどの薬剤の使用)が予後に影響を及ぼした可能性は否定できない。

2) 保存的治療を選択された症例のなかには、重症であるためにPCIができなかった症例や、出血性疾患のため、PCIもしくは血栓溶解療法ができなかった症例が含まれており、当然の結果として、それらの予後は不良であったと考えられた。

VI. 結 論

急性期のインターベンション治療は、80歳以上の超高齢者を含めた高齢急性心筋梗塞例の短期および長期予後を改善した。この所見は、今後高齢者においても全身状態および合併症などを十分検討したうえで、積極的に緊急PCI治療を行う根拠になると思われる。

文 献

- 1) Mannucci PM: Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 2806-2807
- 2) Urasawa K, Tsutsui H: PCI for the patients with acute coronary syndrome. *Nippon Rinsho* 2006; **64**: 709-714
- 3) Shiraishi J, Kohno Y, Yamaguchi S, Arihara M, Hadase M, Hyogo M, Yagi T, Shima T, Sawada T, Tatsumi T, Azuma A, Matsubara H; on behalf of the AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study Group: Acute myocardial infarction in young Japanese adults. *Circ J* 2005; **69**: 1454-1458
- 4) Larosa C, Infusino F, Sgueglia GA, Aurigemma C, Sestito A, Lombardo A, Niccoli G, Crea F, Lanza GA: Effect of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis on ventricular arrhythmias and heart rate variability in acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 2005; **6**: 629-633
- 5) Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM: Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41,021 patients. *Circulation* 1995; **91**: 1659-1668
- 6) Uddin SN, Begum F, Malik F, Rahman S: Coronary artery disease in young patients: clinical review and risk factor analysis. *Mymensingh Med J* 2003; **12**: 3-7
- 7) Rask-Madsen C, Jensen G, Kober L, Melchior T, Torp-Pedersen C, Hildebrand P: Age-related mortality, clinical heart failure, and ventricular fibrillation in 4259 Danish patients after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; **18**: 1426-1431
- 8) Antonucci D, Valenti R, Santoro GM, Bolognese L, Moschi G, Trapani M, Taddeucci E, Fazzini PF: Systematic primary angioplasty in octogenarian and older patients. *Am Heart J* 1999; **138**: 670-674
- 9) O'Neill WW, de Boer MJ, Gibbons RJ, Holmes DR, Timmis GC, Sachs D, Grines CL, Zijlstra F: Lessons from the pooled outcome of the PAMI, Zwolle and Mayo Clinic randomized trials of primary angioplasty versus thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 1998; **10**: 4A-10A
- 10) Milkovich G, Gibson G: Economic impact of bleeding complications and the role of antithrombotic therapies in percutaneous coronary intervention. *Am J Health Syst Pharm* 2003; **60**: S15-S21
- 11) Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Hang CL, Fang CY, Hsieh YK, Yang CH, Chen CJ, Yeh KH, Chua S, Fu M, Chen MC: Comparison of primary angioplasty and conservative treatment on short- and long-term outcome in octogenarian or older patients with acute myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2002; **43**: 463-474
- 12) Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Osganian V, de Groot J, Bade J, Chen Z, Frid D, Dalen JE: Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1117-1122
- 13) Zielinska M, Bolinska H, Kaczmarek K, Krekora J, Kuczborski M, Kosmider M, Koniarek W: Acute myocardial infarction in the elderly. Is primary coronary angioplasty the treatment of choice? In-hospital follow-up results. *Kardiol Pol* 2004; **60**: 95-103

- 14) Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, Voigtlander T, Gottwik M, Berg G, Altmann E, Rosahl W, Senges J: Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1827–1835