

高齢者急性心筋梗塞に対する遅延侵襲的治療は 院内予後と慢性期の左心機能を改善する

牧 尚孝, 軽部 裕也, 石田 純一, 猿原 大和, 内田 文,
木島 豪, 武田 和夫, 桑島 巖, 原田 和昌

高齢者 ST 上昇型急性心筋梗塞 (STEMI) に対する遅延侵襲的治療 (6~24 時間) により, 院内予後と慢性期の左心機能が改善するか否かを明らかにする。STEMI で入院した連続 112 人 (平均 74.9 歳) の患者に対して, 発症 24 時間以内であれば緊急 PCI を行った。これらの患者を早期侵襲的治療群 (6 時間以内), 遅延侵襲的治療群 (6~24 時間), 保存的治療群とに分け, 後ろ向きに比較検討した。遅延侵襲的治療は保存的治療と比較して, 院内死亡率, MACE の発症率を有意に減少させ, 入院期間を短縮した。また, 遅延侵襲的治療群において慢性期の左心機能は有意に改善した。院内 MACE に影響する因子は急性期 EF で, 入院期間に対しては BNP 値であった。一方, 慢性期左心機能の改善に関与する因子は, 糖尿病の既往であった。高齢者 STEMI 症例において, 発症 24 時間以内の遅延侵襲的治療は短期, 長期予後を改善した。

KEY WORDS: late reperfusion, elderly, PCI, ST-elevation-myocardial infarction

Maki H, Karube Y, Ishida J, Saruhara H, Uchida F, Kijima G, Takeda K, Kuwajima I, Harada K: **Late reperfusion with percutaneous coronary intervention improves both short-term clinical outcome and long-term left ventricular function in the elderly patients with acute myocardial infarction.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 105-109

I. はじめに

ST 上昇型急性心筋梗塞 (STEMI) に対する遅延侵襲的治療 (発症 12 時間以上 48 時間以内) は, 梗塞領域の縮小効果をもたらすが, 院内予後の改善効果はないことが最近報告された¹⁾。また, TAMI-6 試験では慢性期の左心機能も改善しないと報告された²⁾。急性心筋梗塞に対する急性期治療はウロキナーゼ, t-PA による血栓溶解療法の時代から経皮的冠動脈形成術の発展により安定した血行再建を行うことができるようになり, 急性期侵襲的治療の適応は拡大している。一方でゴールデンタイムを過ぎた遅延侵襲的治療の予後, 慢性期の心機能に対する効果には議論の余地がある。さらに, 側副血行路が発達しにくいと考えられている高齢者³⁾ に対する遅延侵襲的治療に対しては否定的な意見もあるが, 高齢者の心筋梗塞では症状が特異的でないため来院が遅れることが多いのも事実である⁴⁾。そこで我々は, 高齢者 STEMI に対する遅延侵襲的治療と早期侵襲的治療に関して, 院内死亡率, 予後, 慢性期の左室機能に違いがあるか否かを検証を行った。

II. 対象および方法

1. 対象

2004 年 1 月から 2006 年 1 月までに STEMI で当センター CCU に入院した連続 112 例 (平均年齢 75±10 歳) に対して禁忌がなく発症 24 時間以内であれば原則経皮的冠動脈形成術 (PCI) を施行した。PCI 例の door to balloon 時間は全例 90 分以内であった。これらの症例を 6 時間以内に再灌流が得られた早期侵襲的治療群 (早期群), 6 時間以上 24 時間以内に再灌流が得られた遅延侵襲的治療群 (遅延群), PCI を施行しなかった保存的治療群 (保存群) の 3 群に分け, 院内予後, 在院日数, 慢性期左心機能に関してレトロスペクティブに比較検討を行った。保存的治療の理由は, 主として発症 24 時間以上経過後の入院, 感染症の合併, 高度の貧血などであった。

2. 測定項目

入院時に Killip 分類, 再灌流時間を記録し, 高感度 CRP (hsCRP), ヘモグロビン値 (Hb), 血清クレアチニン (Cr), BNP 濃度, 入院後の最大 CK 値を測定した。侵襲的治療群では心臓カテーテル所見に基づき病変枝数を決定した。左心機能評価は心臓超音波検査にて Simpson 変法による左室駆出率分画を計測し, 入院時と 6 カ月後で比較検討を行った。また, 院内予後としては院内死亡と院内 MACE (major adverse cardiac events: 死亡, 心筋梗塞の再発, 脳血管障害, 重症不整脈), 入院期間について検

東京都老人医療センター循環器科 (〒 173-0015 東京都板橋区栄町 35-2) (本論文の要旨は第 20 回日本冠疾患学会学術集会, 2006 年 12 月・東京にて発表した)
(2007.7.19 受付, 2007.12.29 受理)

討を行った。

3. 統計学的解析

連続変数, 非連続変数ともに平均 ± 標準偏差で表記し, 群間の比較は Mann-Whitney-U-test を用い, $p < 0.05$ を統計的に有意とした. 年齢, 性別などの因子を独立変数として Logistic 回帰分析を行い, 院内死亡と院内 MACE に関する相対危険度を求めた(ver. 15.0J; SPSS Inc., Chicago, USA). また, 多変量解析を行い, 入院期間と慢性期 LVEF の改善度に影響する因子を求めた.

III. 結 果

STEMI 112 例の内訳は早期群 49 例, 遅延群 24 例, 保存群 39 例であった. 3 群の臨床的背景であるが, 保存群は早期群と比較して年齢が有意に高齢であった(72.7±10.4 歳 vs 78.4±7.4 歳)(表 1). 早期群の発症からの平均再灌流時間は 3.8±1.0 時間, 遅延群の発症からの平均再灌流時間は 14.1±6.5 時間であった. 入院時の血液検査所見では保存群は早期群と比較して CRP が有意に高値であり, Hb 値が有意に低かった(表 2). 入院時の心臓超音波検査上の左室駆出率分画は 3 群間に有意な差を認めなかった. その他, 入院時の Cr・BNP も 3 群間に有意な差を認めなかった. 再灌流方法は早期群については 47 例がステント留置, 2 例が血栓吸引により再灌流が得られた. また遅延群については 24 例全例にステント留置を施行した. 血栓溶解療法による再灌流療方法は両群とも施行されなかった. 再灌流療法の成功の定義は病変部位の十分な拡張と定義し, 73 例全例において再灌流療法成功と判断した.

院内死亡は早期群 49 例中 2 例(4.1%), 遅延群 24 例中 0

表 1 患者背景

	早期群 (n=49)	遅延群 (n=24)	保存群 (n=39)
年齢(歳)	72.7±10.4 (43-96)	73.7±12.4 (45-93)	78.4±7.4* (58-92)
男性(%)	71	54	46
Killip 分類	1.3±0.7	1.1±0.3	1.5±0.8
再灌流時間(時)	3.8±1.0	14.1±6.5**	—

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs 早期群

表 2 血液検査結果

	早期群	遅延群	保存群
急性期 LVEF (%)	48.4±9.7	48.7±9.8	46.6±12.7
Peak CK † (IU/l)	3582±2972	2568±1766	1936±2067*
入院時 CRP (mg/dl)	0.48±0.9	1.65±3.8	2.94±5.8**
入院時 Hb (g/dl)	13.1±1.9	12.8±1.9	11.9±2.0**
入院時 Cr (mg/dl)	1.30±1.7	0.98±0.6	1.11±0.6
入院時 BNP (pg/ml)	228±377	393±509	446±535

* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ vs 早期群, †入院後の最大値

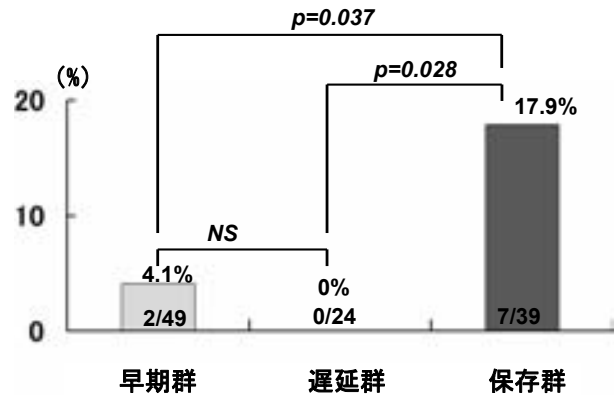


図 1 院内死亡

6 時間以内に再灌流が得られた早期侵襲的治療群(早期群), 6 時間以上 24 時間以内に再灌流が得られた遅延侵襲的治療群(遅延群), PCI を施行しなかった保存的治療群(保存群)の院内死亡率.

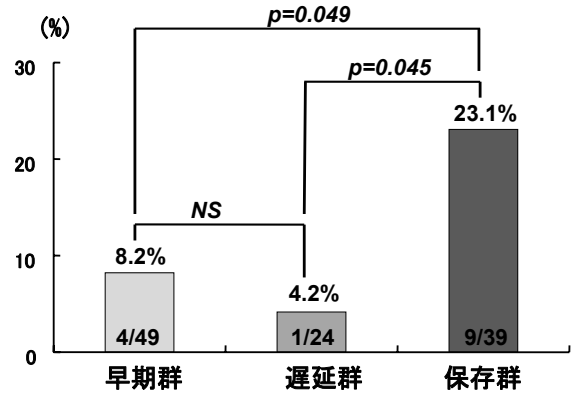


図 2 院内 MACE

6 時間以内に再灌流が得られた早期侵襲的治療群(早期群), 6 時間以上 24 時間以内に再灌流が得られた遅延侵襲的治療群(遅延群), PCI を施行しなかった保存的治療群(保存群)の院内 MACE(major adverse cardiac events).

例(0%), 保存群 39 例中 7 例(17.9%)に認め保存群に比べ早期群・遅延群とも院内死亡率は有意に低かった(図 1). また死亡を含む院内 MACE の発症数は早期群 4 例(8.2%), 遅延群 1 例(4.2%), 保存群 9 例(23.1%)と早期群, 遅延群ともに保存群と比べ院内 MACE 発症率は有意に低かった(図 2). また平均入院期間は早期群で 23.3 日, 遅延群で 25.3 日, 保存群で 30.6 日と侵襲的治療を行った 2 群では保存的治療のみの群より有意に短縮できていた(図 3).

侵襲的治療を行った 2 群について急性期と慢性期(6 カ月後)の左室駆出率分画を比較したところ早期群で急性期の 48.4%から慢性期の 60.9%へと有意に改善を認めたのに対し($p < 0.001$), 遅延群についても急性期の 48.7%から慢性期の 60.7%へと有意に改善を認めた($p = 0.003$)(図 4). さらに慢性期の左室駆出率分画において早期群と遅延群の間に有意な差を認めなかった. 院内 MACE の発症を従属変数とし, 年齢・性別・急性期 LVEF・Peak CK・BNP・入院

時高感度 CRP・入院時 Hb を独立変数として Logistic 回帰分析を行うと急性期の EF 低下のみが院内 MACE の予測因子であった(表 3)。入院期間を従属変数として、入院時 BNP・Killip 分類・血清 Cr・高感度 CRP・入院時 Hb・急性期 LVEF を独立変数として多変量解析を行ったところ

入院時の BNP 値が入院期間に影響を与える独立した因子であった(表 4)。また侵襲的治療 2 群における急性期から慢性期にかけての左室駆出率分画の改善度について多変量解析を行った結果、糖尿病の合併が慢性期の LVEF の改善が悪いことに関係していた(表 5)。

IV. 考 察

本研究の結果として以下のことが明らかとなった。1) 高齢者 STEMI 症例に対する発症 6 時間以内の侵襲的治療と発症 6 時間以上 24 時間以内の侵襲的治療とで院内予後に違いはなく、保存群よりも有意に改善できた。また院内予後は急性期 EF に依存していた。2) 24 時間以内の侵襲的治療により入院期間は有意に短縮した。また、入院期間には入院時の BNP が関与していた。3) 24 時間以内の侵襲的治療は早期、遅延を問わず有意に慢性期の EF を改善したが、慢性期 EF の改善には糖尿病の合併が関係していた。

動物実験において冠血流が途絶して約 6 時間すると心筋梗塞が完成するといわれている。AHA/ACC のガイドラインにおいても血栓溶解療法やバルーンによる PTCA が主流であった時代には侵襲的治療の適応は発症 6 時間以内がゴールデンタイムであった。しかしウロキナーゼ・t-PA を中心とした血栓溶解療法からステント留置というより確実な血行再建療法の確立により最新の 2005 年改訂の AHA/ACC/SCAI のガイドラインでは発症 12 時間以内の STEMI 症例に対しては積極的な PCI が推奨されている⁵⁾。

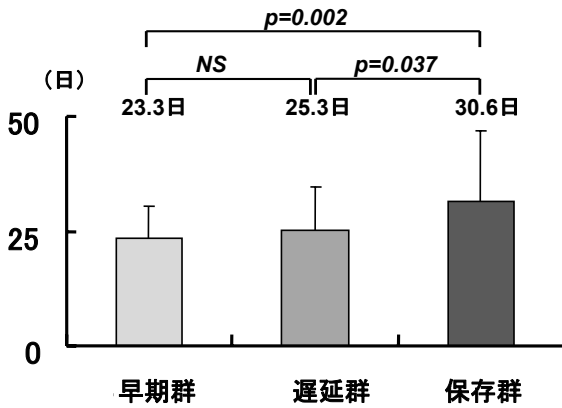


図3 在院日数
6 時間以内に再灌流が得られた早期侵襲的治療群(早期群), 6 時間以上 24 時間以内に再灌流が得られた遅延侵襲的治療群(遅延群), PCI を施行しなかった保存的治療群(保存群)の在院日数。

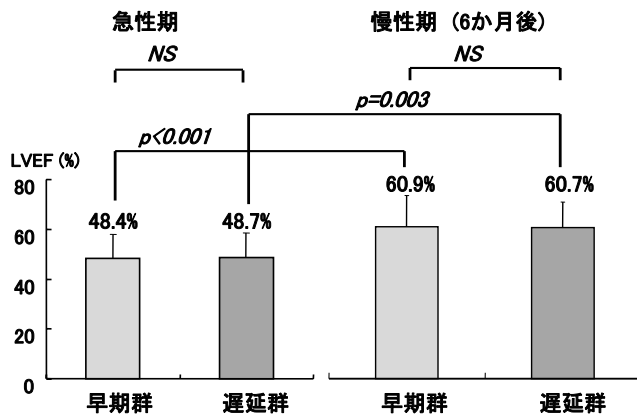


図4 急性期と慢性期の LVEF
6 時間以内に再灌流が得られた早期侵襲的治療群(早期群), 6 時間以上 24 時間以内に再灌流が得られた遅延侵襲的治療群(遅延群)における急性期と 6 カ月後の LVEF。

表4 入院期間に関する多変量解析

変数	b	p 値
BNP	0.324	0.014
Killip 分類	0.175	0.056
入院時 Cr	-0.173	0.150
入院時 hsCRP	0.153	0.159
Peak CK	0.125	0.227
入院時 Hb	-0.126	0.326
急性期 LVEF	-0.083	0.388
年齢	0.035	0.774
性別	0.005	0.965

表3 院内 MACE に関する Logistic 回帰分析

	B	標準誤差	有意確率	Exp (B)	95%信頼区間
年齢	0.085	0.049	0.083	1.086	0.989-1.198
性別	0.246	0.851	0.773	1.279	0.241-6.773
急性期 LVEF	-0.075	0.033	0.023	0.928	0.870-0.990
Peak CK	0.000	0.000	0.101	1.000	1.000-1.000
入院時 BNP	0.000	0.001	0.602	1.000	0.999-1.002
入院時 hsCRP	0.078	0.068	0.254	1.081	0.946-1.236
入院時 Hb	-0.120	0.218	0.581	0.887	0.578-1.359

表5 慢性期 LVEF の改善度に関する多変量解析

	非標準化係数		標準化係数	t	有意確率
	B	標準誤差	b		
年齢	0.126	0.124	0.520	1.015	0.316
性別	-7.067	4.702	-0.332	-1.503	0.141
病変枝数	-2.482	3.011	-0.256	-0.824	0.415
再灌流時間	-0.184	0.251	-0.105	-0.732	0.468
Peak CK	-0.001	0.001	-0.210	-1.321	0.194
入院時 Hb	1.377	0.746	1.013	1.848	0.072
入院時 BNP	0.003	0.005	0.090	0.682	0.499
DM の既往	-10.012	4.084	-0.318	-2.452	0.019
心筋梗塞の既往	5.713	4.079	0.163	1.401	0.169

しかし発症 12 時間以上経過した段階での遅延侵襲的治療が患者の予後や心機能改善に寄与するかどうかについては明確な結論が得られていない。1990 年頃よりいわゆるゴールデンタイムを過ぎた発症 12 時間以上の症例であっても閉塞血管の開存により患者の長期予後が改善するという“open artery hypothesis”が提唱され支持されてきた。しかし BRAVE-2 study では発症 12 時間以降に施行した primary PCI は従来の保存的治療と比較して梗塞範囲の縮小には貢献するものの、30 日以内の短期予後と重大心血管合併症には差がないことが報告され¹⁾、TAMI-6 研究では発症 6~24 時間での t-PA もしくは PTCA は 6 カ月後の左室の拡大やリモデリング予防には貢献するが心収縮能は改善しなかったと報告している²⁾。そして OAT では急性心筋梗塞発症から 3~28 日後の梗塞責任血管が閉塞した安定症例において、PCI による 4 年間の死亡 + 再梗塞 + NYHA 心機能分類 IV 度の心不全に対して抑制効果は認められなかった⁶⁾。これらの結果は亜急性期の安定した STEMI 症例に対しての遅延侵襲的治療の効果を疑問視する結果であった。発症 24 時間以上経過しての遅延侵襲的治療については当センターの AMI での PCI 症例の剖検例においても出血性梗塞の合併が示唆されており、“open artery theory”を支持しない。PCI に対する院内予後についてこれまで PCI までの時間⁷⁾ と心不全の有無が有意に影響を与えることが示されているが⁸⁾、これに対して本研究では PCI 施行群は保存的治療群に対して有意に院内死亡率が低く、また院内 MACE の発症は急性期の LVEF が低いほどリスクが増大することが示され、院内予後に関しては PCI の有無、そして急性期 LVEF が重大であることが示された。早期群と遅延群との間で有意差は認めなかったが全体としては再灌流時間と院内予後には関係がみられており、当センターを含む東京都 CCU ネットワークが勧めているように可及的速やかに再灌流させるべく door to balloon 時間を最短にする努力は必要であると考えられる⁷⁾。さらに、侵襲的治療により入院期間の短縮が示されたことは医療経済上大きな意義があると考えられる。BNP が

これに影響を与えたということは心不全の有無が AMI の院内予後を決めるという報告と矛盾しない⁸⁾。特に高齢者においては在院日数の長期化は ADL 低下・合併症の発症のリスクを増大させることから早期治療・早期退院を実現する意義は大きい。

本研究において侵襲的治療群では早期群、遅延群ともに 6 カ月後の心機能改善が認められたとともに、両群間で心機能の改善率に有意差は認められなかった。Oacis study において高齢者では血管新生の低下、血管内皮機能の鈍化のため梗塞領域への側副血行路の発達が悪く、院内死亡率への影響も示され高齢者においてはより早い再灌流時間が必要であると示唆されたが³⁾、本研究の結果から少なくとも 24 時間以内であれば侵襲的治療は院内死亡、慢性期心機能改善に有利に働くことが示された。また糖尿病患者においては血管内皮機能障害がより高度であることから側副血行の新生に不利であると考えられ、慢性期における心機能の改善に乏しかったものと考察される⁹⁾。侵襲的治療による慢性期の心機能改善については最近の研究ではむしろ否定的な意見も多い。OAT においても AMI 後の安定した症例に対して閉塞血管の開存することは重症心不全の抑制にはつながらず⁶⁾、TOSCA-2 trial では AMI 後安定した症例に対して PCI+薬物治療と薬物治療で 1 年後の左室駆出率分画・左室拡張末期径・左室収縮末期径の改善をそれぞれ比較しているが、両者ともに改善を認めるものの PCI 群と薬物治療群との間に有意差は認められなかった¹⁰⁾。これらの結果は昨今急性心筋梗塞後の治療は禁忌のない限り全例に b ブロッカーや ACE 阻害薬等のエビデンスのある薬剤を使用していることにより、慢性期の心機能改善が成就され PCI による閉塞血管の開存については少なくとも安定している症例については上乘せ効果に乏しいことを示唆するものとする。本研究で、保存群は早期侵襲的治療群と比較してより高齢であり、入院時の CRP、Hb が異なっていたことから、こうした背景因子の違いが慢性期の心機能改善に影響を与える可能性は否定できない。しかし、本研究では保存群に関する慢性期の心機能のデータがない

め、残念ながら保存群と侵襲的治療群の慢性期の心機能改善の違いについての議論はできない。安定冠動脈疾患患者における初期治療として、至適薬物治療にPCIを併用しても、死亡、MI、その他の主要な心血管イベントのリスクは低下しなかったとする COURAGE study の結果もあり¹¹⁾、急性心筋梗塞後の状態の安定している症例についてPCIを行うかどうかは慎重になるべきであるが、本研究により少なくとも高齢者のSTEMI症例において、発症24時間以内の侵襲的治療により院内予後は改善すること、入院期間が短縮できること、早期侵襲的治療と同程度の慢性期左心機能改善が期待できることが示された。

V. Study limitation

保存治療群では平均年齢78.4歳とより高齢であり、女性の割合が54%と高い傾向にあるが、院内MACE発症と入院期間に関する多変量解析の結果から、短期的アウトカムに与えた影響は少ないものと判断した。再灌流時間については当研究における遅延侵襲的治療の定義を血栓溶解療法時代の6時間以上24時間以内としているため、遅延侵襲的治療を12時間以上と定義すると異なる結果となる可能性はある。しかし、12時間以上24時間以内に再灌流施行した症例数が少なく、効果についての比較が困難であったため、本研究では6時間の前後で比較検討を行った。さらに今後症例数を増やした検討が必要であると考ええる。

文 献

- 1) Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A: Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; **293**: 2865-2872
- 2) Topol EJ, Califf RM, Vandormael M, Grines CL, George BS, Sanz ML, Wall T, O'Brien M, Schwaiger M, Aguirre FV: A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-6 Study Group. *Circulation* 1992; **85**: 2090-2099
- 3) Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, Imai K, Hirayama A, Kodama K, Hori M: OACIS Group: Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 28-34
- 4) 長田 淳, 島田和幸: 虚血性心疾患発症と年齢の関係—老若の差異—。動脈硬化予防 2003; **1**: 34-39
- 5) Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; **113**: 156-175
- 6) Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL: Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2395-2407
- 7) McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, Peterson ED, Blaney M, Frederick PD, Krumholz HM; NRMIs Investigators: Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2180-2186
- 8) Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004; **109**: 494-499
- 9) Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH: Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 296-306
- 10) Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, Rankin JM, Mancini GB, Cantor WJ, Carere RJ, Ross JR, Atchison D, Forman S, Thomas B, Buszman P, Vozzi C, Glanz A, Cohen EA, Meciari P, Devlin G, Mascette A, Sopko G, Knatterud GL, Hochman JS; TOSCA-2 Investigators: Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation* 2006; **114**: 2449-2457
- 11) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503-1516