— 綜 説 —

急性心筋梗塞治療の進歩

高野 照夫

日本医科大学内科学第1教室 (集中治療室)

Progress in the treatment of acute myocardial infarction

Teruo Takano

First Department of Internal Medicine, Division of CCU, Nippon Medical School

はじめに

急性心筋梗塞の治療目標は、1. 発症直後に出現する心室細動などの不整脈死対策、2. ポンプ不全への進展防止のための梗塞巣救出、3. CCU 収容後の梗塞拡大 (extension) や梗塞壁菲薄化 (expansion) の防止、さらに、4. 心筋壊死が大きく心機能障害に陥ったものにはその機能の改善である。Fig. 1 のごとく死亡率は著しく減少した。かかる治療は Table 1 のごとく、60 年

代の CCU に始まり、70 年代 Swan-Ganz カテーテル法による心機能評価、80 年代には急性期冠動脈再建術法の普及にいたり、本症の病態解明と治療が進歩した。

Table 1 Progress in the treatment of acute myocardial infarction

1950's	DC cardioversion
1960's	Lidocaine for the treatment of ventricular arrhythmias
63	Pace-maker implantation
67	Institution of CCU/mobile (Tokyo Women's Medical College)
	Thrombolysis with intravenous urokinase
	Ventricular aneurysmectomy
1970's	Introduction of selective coronary angiography
70	CABG
74	IABP
76	Intravenous application of vasodilating agents for congestive heart failure
78	Development of Tokyo Metropolitan CCU network
79	Initiation of clinical trial of nitroglycerin ointment
	Ca antagonists for angina pectoris
1980's	
80	Coronary intervention therapy with PTCA (UK) and PTCA
	Secondary prevention of myocardial infarction with anti-thrombotic agents
82	Standard program for cardiac rehabilitation
84	Clinical implication of LVAD
85	Initiation of clinical trial of thrombolytic therapy with systemic t-PA
87	Endoscopic observation of coronary artery lesions

Fig. 1 Yearly number, mortality, and cause of death of the patients admitted to CCU, Nippon Medical School Hospital.

1. 冠動脈再開通療法

心筋梗塞の発症に関与する冠動脈血栓を溶解する血栓溶解療法は、栄養血管再開通→心筋代謝改善→梗塞巣救出→心機能改善→死亡率低下、を目的とする心筋梗塞の根本的治療である。また、冠動脈血管形成術(PTCA)も発症直後に行われるようになり、primaryあるいはdirect PTCA と呼称され、90%前後の高い開通率がえられている。現在では冠血栓溶解療法(coronary thrombolysis)による閉塞冠動脈の開通率は、streptokinase や urokinase の静注法で50~70%、また tissue plasminogen activator 静注によって81~86%の高い率を認めると報告されている。上記血栓溶解療法もPTCAも時間との戦いで、発症後できるだけ早く、遅くとも6時間以内に行った法が有利であり、“buy time”といわれ、早期診断・早期治療が原則である。

なお、冠動脈再開通時には reperfusion phenomenon として、不整脈が50%の症例にみられ、その内訳は心室性期外収縮が最も多く40%、心室頻拍約8%、房室ブロック、心室細動、洞性徐脈などの致死性不整脈が約25%であり、また血圧低下も約5%の症例に出現するので、これらの対策が必要である。

2. 冠動脈開通療法の成績

Table 2 に、著者らの慢性期の責任冠動脈狭窄度別からみた左室駆出率(EF)の成績を示す。Table 左のごとく、再灌流療法施行群でも再開通がえられず、100%狭窄群は90%以下に再開通した群、再灌流療法非施行群で約1ヵ月後自然開通した群とも有意差をもって低値にあった。すなわち、心機能を改善させた。さらに、最もよく血栓溶解療法が有効か否かを判定す

Table 2 Effect of reperfusion therapy on left ventricular ejection fraction in chronic phase of myocardial infarction, with respect to the grade of stenosis of related coronary artery

	Reperfusion therapy	
	(+)	(-)
100%	45.0±15.7 (n=16)	49.9±12.3 (n=24)
99%	46.0±14.3 (n=11)	53.8±13.2 (n=27)
<99%	55.8±12.0 (n=45)	54.6±14.7 (n=67)

*p<0.05

る死亡率を文献から調べると、Fig. 2のごとく、本治療法は早く行われれば行われるほど急性期死亡率が改善することが示された。

3. 虚血性心筋障害と好中球

抗白血球抗体¹⁾、非ステロイド性抗炎症薬²⁾を用いて好中球の虚血心筋への浸潤を抑制することにより、梗塞量を減少せしめたという実験報告がなされて以来、好中球による虚血心筋障害への関心が高まっている。現在、臨床の場においては血栓溶解療法の有用性が確認されつつあり、かかる問題と reperfusion injury の関係が注目されている。

(1) 好中球による虚血心筋障害の発生機序とその治療

1) 虚血心筋障害とライソゾーム酵素

虚血領域へ浸潤した好中球はライソゾーム酵素を遊離することにより障害をうけた心筋を融解せしめる。この反応は障害組織の修復、瘢痕化に重要であると考えられていたが、最近ではむしろ虚血心筋障害に作用していると考えられている。

著者ら^{3,4)}は急性心筋梗塞で、好中球ライソゾーム酵素の1つである顆粒球エラスターゼ値の経時的な測定

Fig. 2 Decremental benefits of thrombolytic therapy, according to the elapsed time from the onset of infarction to the initiation of the procedure.

を行ったところ、Fig. 3(a)のごとく、早期死亡群と生存群に有意差を認めた。また、この推移をみると、発症後6時間から心筋への白血球浸潤が始まり、2～4日で著明になるという病理学的特徴と一致した。なお、早期死亡群ではFig.のごとく発症後24時間以降で有意の高値を認めた。すなわち、重症例ほど顆粒球エラスターゼは高値を示し、好中球ライソゾーム酵素の虚血心筋障害進展への関与が臨床的に示唆された。

2) 蛋白分解酵素阻害薬の虚血心筋保護作用

虚血心筋障害進展に顆粒球エラスターゼの関与が示唆されたことから、著者ら⁵⁾は心筋梗塞発症早期に蛋白分解酵素阻害薬であるウリナスタチン (U 群) を用い、これが蛋白心筋保護効果を有するか否かを、顆粒球エラスターゼ値、CK および CK-MB 最大値、早期予後を指標として検討した。U 群の顆粒球エラスターゼ値は Fig. 3(b) に示すごとく、対照群に比べ発症後6～48時間の間、有意の低値あるいは低値の傾向を示し

Fig. 3(a) Measurements of polymorphonuclear leukocyte elastase in survivors and non-survivors from acute myocardial infarction.

Fig. 3(b) Measurements of polymorphonuclear leukocyte elastase, in patient groups with acute myocardial infarction treated and untreated by urinastatin.

Fig. 3(c) Effect of proteinase inhibitor complex urinastatin on infarct size, as indicated by CKMB-MAX.

た。Fig. 3(c)のごとく、CK 最大値は両者間に有意差はなかったが、CK-MB 最大値は U 群で有意に低値であった。さらに、発症後6ヵ月以内の早期死亡率は U 群が3.3%であったのに対し、対照群は23.3%と有意の高値を示した。以上よりウリナスタチンは虚血心筋保護薬として有用で、その作用機序はライソゾーム膜安定化作用にあると思われる。

(2) 虚血性心筋障害と活性酵素

再灌流直後に大量の superoxide anion radical (O_2^-) が発生することは、すでに実験的に実証されている。近年、native superoxide dismutase (SOD) が心筋梗塞量を減ずるとの報告もあるが、まだ十分な結果がえられていない。

著者らの血栓溶解療法成功、自然開通例の内因性 SOD と CKmax および左室駆出率 (慢性期) との関係性を調べた成績では、前者が $r = -0.719$ ($p < 0.05$, $n = 8$)、後者が $r = 0.934$ ($p < 0.01$, $n = 6$)、と有意の相関が認められた。かかるごとく、SOD は虚血性心筋障害の軽減と関係があることが示された。また、長期作用型 SOD は梗塞範囲縮小に有用とする報告もあり、今後の検討が必要である。

4. Extension と expansion

急性期治療の要点は、梗塞拡大 (extension) と心室壁菲薄化 (expansion) を防止し、いかにポンプ不全進展を未然に防ぐかである。それらの対策には、発症直後から後負荷軽減—血圧低下が重要で、具体的治療内容としては発症後4日以内における胸痛発作や心不全の積極的治療のため、安静、血管拡張薬、カルシウム拮抗薬、大動脈内バルーンポンピング (IABP) などによる積極的治療が必要である。これらが行われれば、心破裂などの mechanical failure をも防止する可能性

Table 3 IABP in the treatment of intractable angina pectoris

Number of patients : 18 cases(M 14, F 4, range of age ; 45~78)
post-infarction angina (PIA) 14 cases
unstable angina (UA) 4 cases
Period under therapy : 8.4 ± 6.3 days
Disappeared chest pain : 15/18 cases
Recurrence and/or worsening during weaning : 15 cases
Successful weaning : 3 cases
Frequency of anginal attack : pre ; 21 ± 1.9 → post ; 0.3 ± 0.9 /day
Final outcome of 18 cases
Successful weaning from IABP 3 cases (PIA)survived
PTCA 3 cases (PIA 2, UA 1).....survived
CABG 12 cases
11 (PIA 8, UA 3).....survived
1 (PIA).....dead

がある。なお、各種経口薬のほかに nitroglycerin や isosorbide dinitrate (ISDN) 静注を行っても梗塞後狭心症や不安定狭心症が抑制されないものを難治性狭心症と定義したときの IABP の成績を Table 3 に示す。IABP により 18 例中 15 例に発作消失がみられ、頻度は施行前 21 ± 1.9 から 0.3 ± 0.9 回/日と減少、3 例に IABP 離脱ができた。しかし、IABP により発作寛解は可能であったが、PTCA や冠動脈バイパス術(CABG)による冠動脈再建術を 15 例に必要とし、14 例に成功、1 例死亡した。

5. ポンプ不全の治療

ポンプ不全の治療にあたっては、心機能改善と壊死心筋周囲の虚血部救出により梗塞巣をより小さくし、心機能を維持させる減負荷療法が有用である。治療手順を Table 4 に示す。

(1) Killip II の治療

理学的所見では肺ラ音が聴取され、肺毛細管圧が 17 mmHg 以上である。

i) 利尿薬 : furosemide 40~80 mg, bumetanide 1~2 mg, spironolactone 25~75 mg を用いる。利尿薬は循環血流量を減少し、左室充満圧(肺毛細管圧)を低下させ、肺うっ血と低酸素血症を改善する。

ii) 血管拡張薬の使用法 : 肺うっ血を主症状とするものには静脈系容量血管を(Table 4 中 3A), 低心拍出量が主のものには動脈系抵抗血管を(Table 4 中 3B), 両者が存在するものには両方の血管を拡張する薬剤

Table 4 Therapeutic strategy for pump failure in acute myocardial infarction

1. bed rest, O ₂ inhalation
2. diuretics
A. loop diuretics (furosemide, etc.)
B. combination of loop diuretics and spironolactone
3. vasodilators
A. nitroglycerin, isosorbide dinitrate
B. hydralazine
C. prazosin, bunazosin
4. catecholamines : dopamine, dobutamine
5. digitalis (exclusively after 3 in-hospital days or more, and in cases with supraventricular arrhythmias)
6. novel cardiotonic agents

(Table 4 中 3C)を用いることを原則とし、注射薬により至適血行動態をえられるような薬剤の量を用いる。

(2) Killip III (重症心不全の治療)

i) 肺水腫の治療 : 急性肺水腫の治療は鎮静効果と末梢血管拡張作用のある morphine (5~10 mg を 20 ml 生食水に希釈)を用いる。一方、即効性利尿薬(furosemide 1 mg/kg 静注)も有効であるが、効果出現まで約 15 分とやや時間がかかるため、nitroglycerin 舌下 0.3 mg, あるいは 0.1~0.4 mg 1 回静注も有効である。また、Killip III では動脈血酸素分圧が低値であり、PaO₂ 60 mmHg 以下、PaCO₂ 50 mmHg 以上の呼吸性アシドーシスでは人工呼吸器による補助呼吸を必要とする。さらに肺泡が血管外漏出の蛋白質で満たされた状態では positive endexpiratory pressure が有効であり、また colloid osmotic pressure を上げるために albumin 補給は重要である。

ii) 難治性心不全の治療(Fig. 4) : 利尿薬や血管拡張薬、ジギタリスに抵抗性でカテコラミンを必要とするものを難治性心不全と定義する。Dopamine (DA) や dobutamine(DB)と nitroglycerin, あるいは ISDN 注の血管拡張薬との併用は有用で、たとえば DA と ISDN 注の併用は DA 単独よりも 1 回心拍出量増大と肺毛細管圧低下がみられ、ISDN 単独よりも 1 回心拍出量増大がさらに大きく、心機能を改善する。それゆえ、DA や DB 単独で改善されない心不全は併用療法が良い。また、Fig. 4 に示すごとく、PEEP, ECUM (限外濾過法)が有用である。

iii) Killip IV (心原性ショック)の治療 : 心原性ショックではどうしても昇圧しなければならないので、昇圧効果の強い DA を DB より優先して用いる。

Fig. 4 Therapeutic strategy for intractable heart failure

また、DA と DB の併用療法は、DB 単独よりも平均血圧を有意に増大し、肺毛細管圧は DA 単独より低下する。しかし、これらによっても十分昇圧がえられないときは norepinephrine の併用を行う。Fig. 5 に心原性ショックの治療手順を示す。かかる薬物療法でも改善しない場合、とくにショックでは IABP が有用で、薬物治療群に比べ、生存率は 3 倍である。その適応は薬物治療（約 1 時間）によってもチアノーゼ、四肢冷感、冷汗、顔面蒼白、意識障害、乏尿（30 ml/時間以下）などの末梢循環不全の改善しないもの、すなわち 1 回心拍出量係数が $20 \text{ ml/beat} \cdot \text{m}^2$ 以下のものは 70% の中率で死亡する。それゆえ、約 1 時間薬物療法を行い上記症状の改善しないものは、IABP の適応である。また、IABP の限界として前記 1 回心拍出量係数が 20 ml 以上を示さないものは 80% の中率で死亡するゆえ、外科的治療を必要とする。

6. 急性心筋梗塞治療と救急医療体制の将来

Table 5 に、急性心筋梗塞の診断と治療の将来を示す。90 年代にはおそらく本邦第 2 例目の心臓移植が行われるであろう。また、診断法として非観血的な 3 次元エコー法や経静脈冠動脈造影法の確立、さらには虚血性心疾患発生に関して遺伝子や免疫学的方面からの研究成果が明らかにされるであろう。一方、急性心

Fig. 5 Therapeutic strategy for cardiogenic shock

Table 5 Future of the treatment for acute myocardial infarction

1990's	Establishment of noninvasive coronary thrombolysis
	Heart transplantation, the second case in Japan
2000's	Establishment of 3-D echocardiography
	Establishment of transvenous coronary arteriography
	Clinical application of LVAD for cardiogenic shock
2010's	Clinical application of completely implantable artificial heart
2020's	Discovery and understanding of genetic factors of ischemic heart disease

筋梗塞の治療は早期診断、早期治療が重要で、そのために、一般市民は、1) 心肺蘇生法を習得し、突然死に対応する社会体制を作り、2) 本疾患の脅威を知って危険因子を除去する。さらに患者搬送を円滑にするため、1) 中央指令室体制の充実、2) 救急隊員の医療行為の

許可(救急医療大学制度の設置, 認定資格制度の確立), 患者収容体制のより強化のため, CCU 治療後に段階的リハビリテーション可能な後方ベッドの確保, が重要である。なお, 普通の CCU に搬入された心室中隔穿孔, 心原性ショック, 重症心不全などの患者を収容して治療する intensive CCU ネットワークの作成も重要と考える。

おわりに

循環器病学はこの 10 年間に著しく進歩した。それは電子工学や分子生物学などの先端技術の発展に負うところが多い。とくに画像医学, 免疫学および遺伝子工学などの相互組入れが病因・病態を解明し, また診断精度を向上し, さらに治療領域も拡大した。しかし, まだこれらの総合力は結集された段階になく, 各領域において開発・研究がなされているが, 一部の分野でのみ, 病態の解明や治療の本質に迫っているだけである。今後, 上記の分野で開発された英智の有機的な結

合がえられれば, 循環器病学は基より医学全体がさらに発展すると考える。

文 献

- 1) Ranson, J.L., et al.: Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophilic depletion in the dog. *Circulation*, 67, 1016, 1983.
- 2) Miillane, K.M., et al.: Role of leukocytes in acute myocardial infarction in anesthetized dogs; Relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 228, 510, 1984.
- 3) 島井新一郎, 高野照夫: 好中球機能からみた病態とその治療・3 虚血性心筋障害と好中球, 腫瘍と感染, 3, 335, 1990.
- 4) 島井新一郎, 高野照夫, 他: 急性心筋梗塞における顆粒球エラスターゼ値 (α^1 -proteinases inhibitor-elastase complex) 測定の意義, 日内会誌, 76, 383, 1987.
- 5) 島井新一郎, 高野照夫, 他: 蛋白分解酵素阻害薬ウリナスタチンの虚血心筋保護に関する臨床的検討, 特に急性心筋梗塞に対して, 心臓, 21, 1076, 1989.

(受付: 1991年 8 月20日)