

専門医トレーニング問題 I

問1 急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法の禁忌例はどれか。

- 1) 75歳以上の例。
 - 2) 脚ブロックのため ECG 上の ST 変化が明確でない例。
 - 3) 頭蓋内腫瘍が確認されている例。
 - 4) 大動脈解離の疑いのある例。
 - 5) 心原性ショック例
- a (1, 2) b (1, 5) c (2, 3) d (3, 4) e (4, 5)

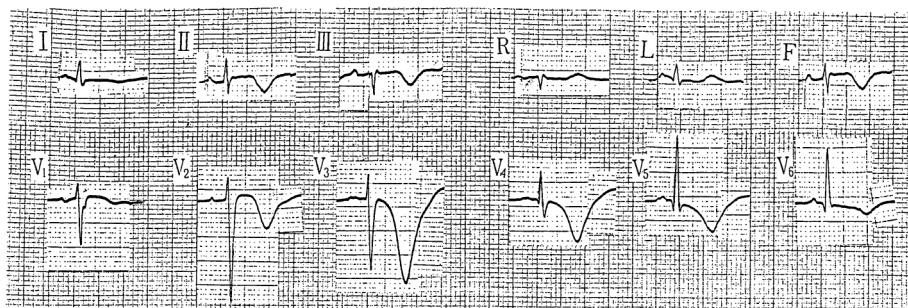
問2 血栓溶解療法後の再閉塞予防のための後療法（補充療法）について正しいのはどれか。

- 1) IABPを併用する。
 - 2) 抗血小板膜抗体の投与。
 - 3) ヘパリンやアスピリンの投与。
 - 4) 冠動脈内超音波で確認する。
 - 5) 75歳以上の高齢者に対しては後療法は行わない。
- a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問3 62歳，男性．3 ヶ月ほど前より，月に1～2回，駅の階段で軽い胸部圧迫感を自覚するようになり精査希望で来院した．最近の発作は3日前で持続時間は2分程度であった．

外来での心電図は下に示したとおりで，CPK をはじめとする血液生化学的検査では異常を認めなかった．

待機的に冠動脈造影を行ったところ，左前下行枝近位部に90%の高度狭窄が存在した．左心室造影では前壁～心尖部の壁運動の高度低下が認められた．他日，同部にPTCAを施行し成功した．退院後心電図は正常化した．3 ヶ月後の冠動脈造影では再狭窄は認めず，左室造影上の壁運動異常も消失した．



この症例について正しい記述はどれか。

- 1) 深い陰性 T 波は心筋梗塞を伴わない心筋虚血では出現しない。
 - 2) 壁運動低下部位では hibernating myocardium の存在が考えられる。
 - 3) 壁運動低下部位で ^{123}I -BMIPP 心筋シンチグラフィでの取り込み低下を認めた。
 - 4) 壁運動低下部位では PET で Rb と FDG の取り込みに解離が認められる。
 - 5) ドプタミン負荷心エコーでの hibernating myocardium の評価は不可能である。
- a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問 4 狭心症に対する冠動脈形成術 (PTCA) に関して誤った記述はどれか。

- a. パルーン拡張後の急性冠閉塞に対する緊急 CABG はステントの普及以降減少した。
- b. ステントの再狭窄予防効果は主として新生内膜増殖の抑制による。
- c. DCA (directional coronary atherectomy) の再狭窄率は冠動脈内超音波検査 (IVUS) の併用下に十分な粥腫切除を行うことで低下した。
- d. 高度石灰化病変では高速回転型粥腫切除術：ロータブレータが最も有効と考えられる。
- e. 大伏在静脈グラフト (SVG) 病変には多量の血栓が存在することが多く、吸引型粥腫切除術 (TEC : transluminal extraction catheter) の良い適応となる。

問題 I 解答と解説

問 1 正解 d

解説 現在急性心筋梗塞治療の主体となっているのは再灌流療法で、血栓溶解療法と PTCA の 2 つの方法が実施されている。1996 年発表された ACC/AHA の新しいガイドラインでは、経静脈投与方法による血栓溶解療法が第 1 選択とされている。direct PTCA は、血栓溶解療法の禁忌例が対象とされ、血栓溶解療法の適応がある例に実施する場合は厳しい条件がついている。これは、本邦と違い欧米では国土も広く搬送に時間がかかる上に冠動脈造影検査が実施できる施設が広く分散している社会環境を考慮した選択と思われる。しかし、本邦では、direct PTCA を選択する施設が多く血栓溶解療法を実施する場合でもより確実な冠動脈内投与方法が多く実施されている。現時点では、どちらの方法であれ副作用なく早く確実に責任冠動脈を再開通させ保持することが一番大切と考える。FTT Collaborative Group は、9 つの大規模試験を集計し、再灌流療法の効果は発症から実施までの時間に比例し時間の経過とともにその差が少なくなってくる」と報告している。AHA/ACC の新しいガイドライン

では、6 時間以降の late reperfusion でも心筋 リデリングの予防や死亡率の減少に有効とする報告が認められるようになり、その適応も 12 時間まで拡大されてきている。

最近では優れた血栓溶解薬 (tPA・pro-UK) が開発され静脈投与でも高い再開通率が得られるようになってきた。とくに 1998 年 4 月からは、mutant-tPA が登場し 1 回静脈投与でも従来の血栓溶解薬と同等ないしはそれ以上の治験成績が得られ期待されている。

血栓溶解療法における最大の問題点は、出血性合併症と再閉塞と考えられる。ACC/AHA のガイドラインでも血栓溶解療法の禁忌項目は、ほとんど出血に関係するものである。本邦では、血栓溶解薬の使用量が少ないためか (日本人は欧米人に比べ約 1/2 の投与量ではほぼ同等の再灌流成功率が得られるとされている) 欧米に比べて脳出血の合併率は少なく、tPA でも 0.3% 前後と報告されている。参考として 1996 年の ACC/AHA の急性心筋梗塞に対する静注法による血栓溶解療法のガイドラインを示した (表 1)。

表 1 急性心筋梗塞に対する静注法による血栓溶解療法の適応と禁忌 (ACC/AHA 1996年版)

適	応	禁	忌
Class I (その処置または治療法が有益、有用かつ効果的であることを示す報告事実があり、それが一般的に認められている) 1) ST 上昇*, 75歳未満, 発症12時間以内 2) 脚ブロックおよび急性心筋梗塞を示唆する病歴		絶対的禁忌 1) 発症時間を問わず脳出血の既往: 1年以内の脳出血以外の脳卒中, 脳血管障害 2) 既知の頭蓋内腫瘍 3) 活動性内出血 (生理出血は除く) 4) 大動脈解離の疑い	
Class II a (報告事実, 見解の大半が有用性, 有効性を支持) 1) ST 上昇*, 75歳以上, 12時間以内		相対的禁忌 1) コントロールできない高血圧 (180/110 mmHg 以上) 2) 脳血管障害の既往あるいは絶対的禁忌に示す以外の既知の脳内病変 3) 治療量 (INR** $\geq$ 2~3) の抗凝固薬の使用: 既知の出血性素因 4) 最近の外傷 (2~4 週以内), 頭部外傷あるいは胸部損傷あるいは遷延した (10分以上) CPR あるいは大手術 (3 週以内) を含む 5) 圧迫困難な血管穿刺 6) 最近 (2~4 週以内) の内出血 7) ストレプトキナーゼ/アニストレプラーゼの以前 (とくに5日~2年以内) の使用歴あるいはアレルギー歴 8) 妊娠 9) 活動性消化性潰瘍 10) 慢性重症高血圧の既往	
Class II b (報告事実, 見解から判断すると, 有用性, 有効性が未確立) 1) ST 上昇*, 12~24時間 2) 血圧180/110 mmHg 以上のハイリスク心筋梗塞			
Class III (有用性, 有効性が認められず, 場合によっては有害) 1) ST 上昇*はあるが24時間以上経過し, 現在胸痛が消失 2) ST 低下のみ			

* ST 上昇については, 隣接する 2 誘導以上で0.1 mV 以上

** INR (international normalized ratio)

●文 献

- 1) ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1328-1428
- 2) Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative over-

view of early mortality and major morbidity results from all randomised trial of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-322

- 3) LATE Study Group: Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. Lancet 1993; 342: 759-766

問 2 正解 a

解説 血栓溶解療法では, 冠血行を再建させてもほとんどの場合は梗塞責任冠動脈に90%以上の高度狭窄が残る。このために早期に再閉塞をきたし, 予後の悪化をきたす危険性が高いとされている。とくにtPAは, 従来のUKやSKなどに比較して再閉塞を生じやすいと報告されている (UK 単独群の再閉塞率7%, tPA 単独群の再閉塞率12%)。その理由として, (1)半減期が短いこと, (2)血小板機能の亢進, (3)線溶阻

止因子であるPAIの上昇, などが指摘されている。そこで, この対策として多くの施設では, ヘパリンやアスピリンの補完療法やtPA+UKまたはSKのcombination therapyが行われている。しかし, その効果は不十分とされ, より強力なhirudinや血小板膜表面のGPIIb/IIIaに対する拮抗薬が開発され現在臨床試験中である。

最近は薬剤以外にIABPが同様の目的で使用され注目されてきている。本来IABPは, 血行動態の維

持や持続する虚血の改善を目的として使用されきたが再閉塞の予防に対しても有効とされている。そこで、急性心筋梗塞に対する direct PTCA の後に IABP を予防的に施行することが有用か否かを大規模前向き試験にて検討された。この成績からは、過去の報告と異なり否定的な成績でありまだに結論は得られていない。

冠動脈内超音波は PTCA や STENT 留置後の形態観察には非常に有効であるが、冠動脈内皮細胞の障害を招く可能性も考えられ血栓溶解療法後の再閉塞予防目的では積極的には行われていない。

問 3 正解 d

解説 外来で心電図を記録したところ、前回認められなかった陰性 T 波が出現していて驚かされることがある。理論上深い陰性 T 波は心筋の再分極の相対的遅延があれば出現しうる。しかし実際は主要冠動脈の狭窄あるいは攣縮に伴う一過性かつ貫壁性の虚血で出現することが多い。この変化は梗塞の有無にかかわらず出現し、臨床上是梗塞の存在が証明できない場合も多い。この症例のように多誘導で認められる深い陰性 T 波では左前下行枝近位部の高度狭窄の存在が予想され慎重な対応が求められる。

stunned myocardium (気絶心筋) は一過性の高度心筋虚血の後に血流再開後も心収縮能の低下が遷延する状態で、hibernating myocardium は持続性の高度

急性心筋梗塞症に対する治療には血栓溶解療法と PTCA が実施され、大規模試験でもその優劣はつけられておらず、両治療の長所短所を十分考えた上で選択することが現状では最善と考える。

●文 献

- 1) Califf RM et al: Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction: Results of Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-Phase 5 randomized trial. *Circulation* 1991; **83**: 1543-1556

虚血により可逆性の心収縮能の低下をきたした状態に用いられる。したがって臨床経過よりこの症例では hibernating myocardium の存在が考えられる。

診断は CABG や PTCA での虚血の改善による心収縮能の回復で確診されるが、hibernation は stunning の繰り返しの結果と解釈する報告もみられ、二者の鑑別は時に困難なこともある。

虚血部における脂肪酸代謝の低下を反映する ^{123}I -BMIPP 心筋シンチグラフィでの可逆性の取り込み低下、PET (positron emission tomography) で血流を反映する Rb (rubidium) の取り込み低下とブドウ糖代謝を反映する FDG (^{18}F -fluorodeoxyglucose) の取り込みの亢進、ドプタミン負荷心エコーでの反応性の有無などが参考となる。

問 4 正解 b

解説 バルーン血管形成術(POBA)は冠動脈への応用後20年の歴史を数え、有力な治療法の1つとして確立された。近年はいわゆる new device の時代となり、これらが爆発的に普及し、早くもそれぞれの device の長所短所が明らかになりつつある。急性冠閉塞の多くはバルーン拡張後に生じ、主要原因が冠動脈解離であることからステントの留置が効果的である。一部のステントで POBA に比し再狭窄率低減効果が明らかになったが、その主な機序は慢性期血管リ

モデリングの抑制である。しかし、ステント内再狭窄に対する PTCA の再々狭窄率は依然高率である。Optimal Atherectomy Restenosis Study (OARS) での IVUS ガイド下 DCA の再狭窄率は29.6%であった。ロータブレードが保険適用となり、今のところ高度石灰化病変に対しては最有力な device と考えられる。SVG に対しては TEC は有効であるが長期成績は不良で、病変自体が PTCA に不向きである可能性があら

[出題と解説 日本大学第2内科 上松瀬勝男]

専門医トレーニング問題Ⅱ

問1 心筋梗塞症例におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）の投与について、正しいものはどれか。

- 1) ACE 阻害薬は心不全症例だけでなく、急性心筋梗塞患者においても生存率を改善する。
 - 2) 急性心筋梗塞発症後、24時間以内は血行動態が不安定なため ACE 阻害薬を投与すべきではない。
 - 3) 急性心筋梗塞発症後、早期に ACE 阻害薬を静注で開始する。
 - 4) ACE 阻害薬は心筋梗塞再発に対して予防効果はない。
 - 5) 急性心筋梗塞発症後、早期の ACE 阻害薬開始は約 1 ヶ月後から生存率を改善させる。
- a (1, 2) b (1, 5) c (2, 3) d (3, 4) e (4, 5)
-

問題Ⅱ 解答と解説

問 1 正解 b

解説 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) は1980年代後半に、心不全の治療薬として中心的な役割を占めるにいたったことは周知の事実であるが、1990年代に入り、急性心筋梗塞症例に対しても有効であることが多数の多施設共同研究により明らかとなった。

1992年、北米の研究グループより報告された The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Trial¹⁾では、急性心筋梗塞後 3～16日の間に EF 40% 以下で明らかな心不全や心筋虚血のない症例において ACE 阻害薬の 1 つである captopril の死亡率と主な心血管イベントの発症率に及ぼす効果をプラセボとの比較で検討している。その結果では captopril 投与群では平均42ヵ月の観察期間中全死亡率、心血管イベントに基づく死亡率を有意に減少 (全死亡は19%、心血管死は21%の減少)、心血管イベントの発症率も有意に軽減させ (重症心不全は37%、入院を要する心不全は22%、心筋梗塞再発は25%の減少)、急性心筋梗塞に対しての比較的早期の ACE 阻害薬投与の有用性が示された。

一方で、同時期に北欧のグループから発表された The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS II)²⁾においては、対照的な結果が報告された。この研究では胸痛出現後24時間以内の急性心筋梗塞症例に対してプラセボを対照として、enalapril の生体内活性型である enalaprilat を6時間静注後、内服の enalapril に切り替え、生存率を比較検討しているが、全死亡率に差は認められず (6ヵ月でプラセボは10.2%、enalapril は11.0%の減少)、逆に有意差はないものの enalapril 群で高い傾向にあったことから、心筋梗塞の急性期の ACE 阻害薬投与は否定的に考えられた。

しかしながら、その後の大規模多施設共同研究はこの考え方が正しくないことを示した。1994年、イタリアで大規模に行われた Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-3)³⁾の結果が報告された。これは発症より24時間以内の症例に対し、lisinopril 内服群、glyceryl trinitrate (GTN) 群 (GTN を24時間静注後、経皮吸収剤型に変更)、両者の併用群、およびコントロール群に割り付け、6週間の死亡率を検討したところ、GTN 群ではコントロール群より若干減少したものの有意差は認め

られなかった (オッズ比0.94, 2p=0.28) が、lisinopril 群ではコントロール群に比べ有意に減少させた (オッズ比0.88, 2p=0.03)。翌1995年には多数の国の施設が参加した Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4)⁴⁾の結果が報告された。ここでは発症24時間以内の急性心筋梗塞症例を対象に、初期より captopril 内服群とプラセボ群に割り付け、1ヵ月投与し5週後の死亡率を比較しているが、5週後ですでに captopril 群で死亡率の有意な減少を認めた (7%の危険率減少, 2p=0.02。1,000人につき4.9人の減少)。これより少し前に発表された The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) study⁵⁾でも zofenopril が同様に短期間の死亡率を減少させるとともに、1年間の死亡率も有意に減少させたことを報告しており、静注ではなく内服薬により開始すれば、心筋梗塞発症初期の投与が有効であることが示された。

ACE 阻害薬には問題となる副作用として血圧の低下と腎機能の悪化がよく知られており、とくに前者は冠灌流圧の低下につながり、虚血性心疾患患者においては不利と考えられる。これらの副作用は、前述したいずれの論文においても ACE 阻害薬投与群で発現率が高いと報告されているが、同時にその副作用の発現が死亡率に影響を与えるものではなかったとも報告されている (CONSENSUS II を除いて)^{1,3～5)}。

以上の結果から急性心筋梗塞においても ACE 阻害薬は生命予後および QOL の改善に有効であり、積極的に投与すべき薬剤の 1 つとしてほぼ地位を確立したといっていよい。その投与方法としては CONSENSUS II²⁾と GISSI-3³⁾、ISIS-4⁴⁾、SMILE⁵⁾などとの比較から、少量の内服薬により開始し緩徐に血中レベルを増加させ、副作用の発現に注意しながら漸増し、しかも JN Cohn も述べているように⁶⁾、できる限り高用量の投与を維持することが望ましいと考えられる。

しかしながら、なお未解決な問題も残されている。その第一は投与開始時期の問題である⁷⁾。過去の研究は CONSENSUS II²⁾、GISSI-3³⁾、ISIS-4⁴⁾、SMILE⁵⁾など、患者選択をほとんど行わず心筋梗塞発症直後より ACE 阻害薬を開始するものと、SAVE¹⁾や The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study⁸⁾、The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study⁹⁾など、心筋梗塞発症より数日から十数日後に左室機能不全、あるいは心不全が確認された症例に対

象に ACE 阻害薬を開始するものに分かれるが、両者を単一の研究で直接比較した報告はなく、一概にどちらの方法が優れているか断定はできない。しかし GISSI-3 では lisinopril 治療群で治療 1~2 日目ですでに生存曲線に差があると報告しており³⁾、現時点においては発症後なるべく早期に開始すべきであろう。第二はいかなる症例にいかなる効果が期待できるかという点である。一般的には、ISIS-4⁴⁾で心筋梗塞の既往歴や心不全の合併例でより有効であると述べているように、重症度が高くなるほど有用であると考えられている。しかしながら SAVE¹⁾では Killip I 型での有効性について言及されており、また突然死や再梗塞の予防効果についても結果は個々の研究によりさまざまで、はっきりとした結論は得られていないのが現状であり、今後明らかにしていく必要があろう。

●文 献

- 1) The SAVE investigators: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; **327**: 669-677
- 2) The CONSENSUS II study group: Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II. *N Engl J Med* 1992; **327**: 678-684
- 3) Gruppo Italiano per Lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; **343**: 1115-1122
- 4) The Survival of Myocardial Infarction after Anterior Myocardial Infarction (SMILE) study investigators: The Effects of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; **332**: 80-85
- 5) ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; **345**: 669-685
- 6) Cohn JN: The prevention of heart failure: A new agenda. *N Engl J Med* 1992; **327**: 725-727
- 7) Ball SG, Hall AS et al: Who should be treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction? *Am Heart J* 1996; **132**: 244-250
- 8) The Acute Ramipril Efficacy Study (AIRE) Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; **342**: 821-828
- 9) The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group: A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1670-1676

〔出題と解説〕 京都大学大学院循環病態学
宮本忠司, 松森 昭]