

わが国における急性心筋梗塞のエビデンスとその現状

小島 淳, 小川 久雄

Kojima S, Ogawa H: Evidence of acute myocardial infarction in Japan. J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 147-153

I. はじめに

Evidence-based medicine が意味するところは、科学的根拠に基づく効果的で質の高い患者中心の実践ということである。われわれはこれを目指してこれまでにいくつかの大規模臨床研究を行っており、また現在進行中のももある。以前日本でも大規模臨床試験に裏付けされた事実に基づき、心筋梗塞二次予防に関するガイドラインが作成された¹⁾が、参考とされたものはほとんどが海外のものであった。海外で得られたデータを、人種が異なる日本人においても当てはめることができるのかいささか疑問を感じる点もあり、日本人のためのエビデンスというものが必要であることは以前から多くの臨床の現場で求められていた。欧米を中心に行われた大規模臨床研究結果の蓄積に伴い、ここ数年、虚血性心疾患の治療戦略はエビデンスに基づくものへと変わってきており、わが国でも少しずつではあるが循環器疾患の大規模臨床試験の結果が発表されるなど、わが国独自のエビデンスも生まれつつある。

本章では心筋梗塞に関する日本のガイドラインに反映された大規模臨床試験について、特にわれわれが関与してきた心筋梗塞後の二次予防に関するものを提示するとともに、熊本県における急性心筋梗塞の発症状況および日本における急性心筋梗塞の現状もふまえて概説する。

II. 日本における急性心筋梗塞に対する抗血小板療法のエビデンス Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS)²⁾

・目的

急性心筋梗塞発症 1 か月以内の患者において、抗血小板薬であるアスピリンやトラピジルを内服しないコントロールに対し予後を改善させるか否かを検討する。

・デザイン

PROBE (prospective, randomized, open, blinded-

endpoint), 多施設(日本の 18 都道府県 70 施設)

・期間

登録期間は 1994 年 10 月～1996 年 3 月。平均観察期間は 475 日。

・対象患者

発症 1 か月以内の急性心筋梗塞患者計 723 例。

・方法

入院中にアスピリン 81 mg/日、トラピジル 300 mg/日、抗血小板薬非投与の 3 群にランダムに振り分けられ、その後の心血管イベント(突然死含む心血管系死亡、再梗塞、薬剤抵抗性不安定狭心症、非致死性脳血管障害)を観察した。

・結果

アスピリン群 250 例、トラピジル群 243 例、コントロール群 230 例に振り分けられた。3 群において、年齢(アスピリン群 65.0±0.7 歳、トラピジル群 65.2±0.7 歳、コントロール群 65.5±0.8 歳)、男性(68.8%, 69.1%, 70.9%)、発症から入院までの時間(1.1±0.2 時間、0.9±0.2 時間、1.2±0.2 時間)、緊急冠動脈造影(72.4%, 67.9%, 70.4%)、前壁梗塞(42.0%, 39.9%, 40.4%)、Q 波梗塞(73.2%, 77.8%, 77.8%)、心筋梗塞の既往(7.2%, 8.2%, 5.2%)、再灌流療法(69.6%, 69.1%, 68.7%)、硝酸薬内服(84.0%, 86.4%, 85.2%)、カルシウム拮抗薬内服(80.8%, 79.0%, 79.6%)、 β 遮断薬内服(4.8%, 6.6%, 4.4%)、ACE 阻害薬(32.0%, 32.5%, 37.8%)に有意差は見られなかった。経過観察期間中に、再梗塞はアスピリン群 5 例、トラピジル群 9 例、コントロール群 17 例に発症し、アスピリン群はコントロール群に比べ有意に再梗塞発生率が低下した(図 1 左)が、トラピジル群も低下したものの統計学的に有意差は見られなかった(図 1 右)。心血管イベントはアスピリン群 36 例、トラピジル群 22 例、コントロール群 42 例に認められ、アスピリン群はコントロール群に比べ心血管イベント発生率は低下させなかった(図 2 左)が、トラピジル群において有意に低下させた(図 2 右)。

・考察

急性心筋梗塞後の二次予防にアスピリンの有用性を日本人で初めて示した試験である。統計学的にアスピリンは再

熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学(〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1)

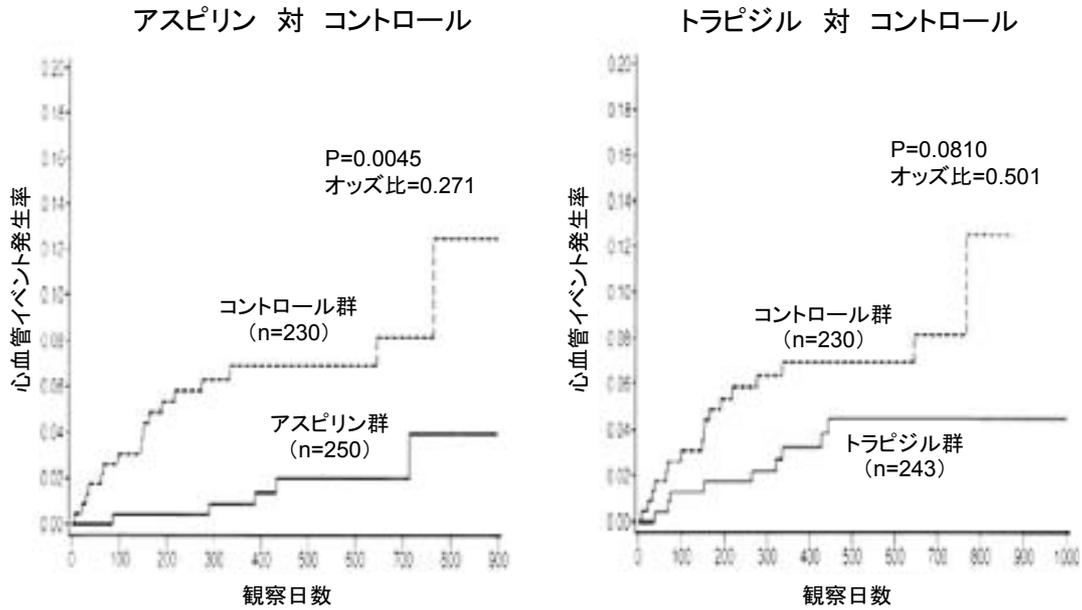


図1 再梗塞発生率

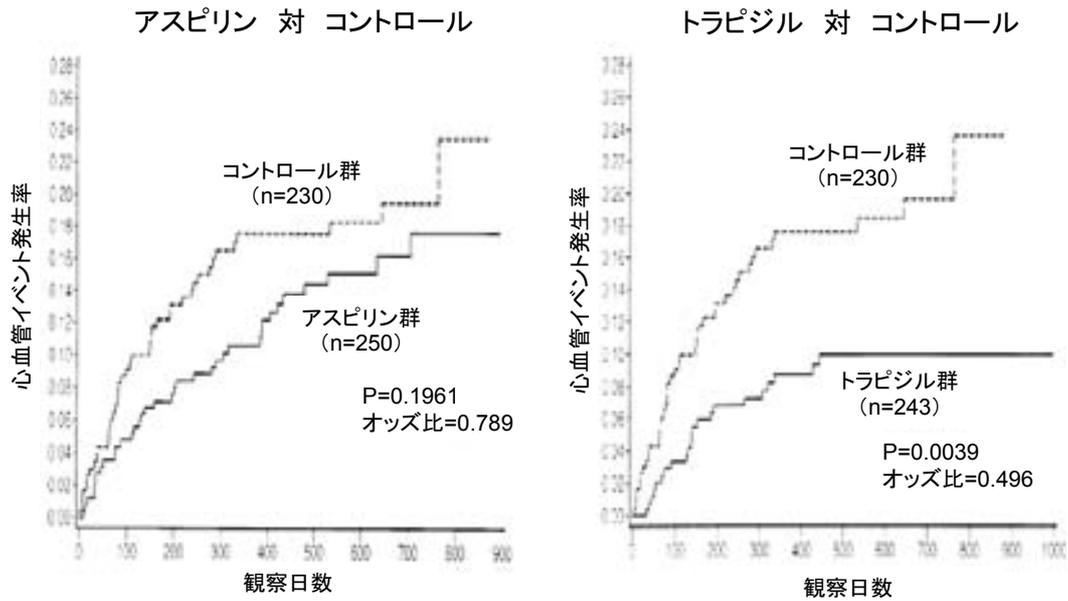


図2 心血管イベント発生率

梗塞を，トラピジルは心血管イベントを抑制した．本研究ではサンプルサイズは有意水準 0.05 の両側検定を用いて 80%の検出力でなされたが，90%の検出力で行えば，アスピリン，トラピジルともに再梗塞や心血管イベントを有意に抑制できた可能性がある．臨床的に心血管イベントの多くは不安定狭心症であり，本研究でトラピジルがイベントを抑制できたのは，抗血小板作用のみならず platelet-derived growth factor (PDGF) を抑制する作用を有していることに起因したのかもしれない³⁾．

III. 心筋梗塞後のイベント抑制に対する b 遮断薬とカルシウム拮抗薬の有効性 Japanese b-blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI)⁴⁾

- ・目的
急性心筋梗塞後の心血管イベント抑制効果を b 遮断薬とカルシウム拮抗薬とで比較する．

- ・デザイン
PROBE (prospective, randomized, open, blinded-endpoint), 多施設(日本の 18 都道府県 90 施設)

・期間

登録期間は1998年12月～2000年10月。平均観察期間は455日。

・対象患者

発症1か月以内の急性心筋梗塞患者計1090例。

・方法

無作為にb遮断薬(アテノロール・ビソプロロール・カルベジロール・ビソプロロール)545例、カルシウム拮抗薬(アムロジピン・マニジピン・徐放性ニフェジピン・ニソルジピン)545例に割り付けられた。具体的な薬剤の選択と投与量は参加医師に一任した。試験期間中のアスピリンや硝酸薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や高脂血症治療薬の投与は可とした。一次エンドポイントを心血管系死亡、非致命的再梗塞、治療抵抗性不安定狭心症(冠攣縮に伴うものも含む)、非致命的脳血管障害と定義した。

・結果

年齢(b遮断薬群 64.0±11.6歳、カルシウム拮抗薬群 64.8±11.3歳)、男性(77.4%、80.6%)、発症から入院までの時間(中央値:3.3時間、3.0時間)、前壁心筋梗塞(53.2%、46.9%)、Q波梗塞(75.1%、73.6%)、Killip分類 class I (85.7%、89.0%)、高血圧(49.2%、54.1%)、糖尿病(28.3%、30.5%)、高脂血症(38.5%、36.2%)、喫煙(59.3%、62.2%)、血栓溶解療法(7.5%、5.1%)、冠動脈形成術(PCI) (77.6%、75.5%)、再灌流成功(TIMI grade≥2)率(95.6%、96.6%)、硝酸薬(70.1%、64.8%)、アスピリン(97.8%、98.0%)、スタチン(25.3%、24.2%)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(62.9%、63.8%)で両群間に有意差はなかったが、退院時の左室駆出率は54.8±12.2% vs 57.8±12.5%とb遮断薬群が低下していた(p=0.002)。

一次エンドポイントはb遮断薬群78例(14.3%)、カルシウム拮抗薬群72例(13.2%)で有意差は見られなかった。心血管系死亡はb遮断薬群9例(1.7%)、カルシウム拮抗薬群6例(1.1%)、再梗塞5例(0.9%) vs 7例(1.3%)、治療抵抗性狭心症60例(11.0%) vs 58例(10.6%)、非致命的脳血管障害4例(0.7%) vs 1例(0.2%)といずれも両群間に有意差は認められなかった(図3)。しかし心不全23例(4.2%) vs 6例(1.1%) : p=0.001 および冠動脈攣縮(1.2% vs 0.2%, p=0.027)はカルシウム拮抗薬群に比べb遮断薬群のほうが有意に多かった(図4)。

・考察

日本人は欧米人と比較して心筋梗塞後の予後は良好であり、心筋梗塞後は必ずしもb遮断薬がカルシウム拮抗薬より有効とはいえない。心筋梗塞後にb遮断薬を投与する場合は投与量などの工夫が必要であると考えられる。

IV. 急性心筋梗塞患者における早期スタチン投与による脂質低下療法の有効性 Multicenter Study for Aggressive Lipid Lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with AMI (MUSASHI-AMI)⁵⁾

・目的

急性心筋梗塞患者に対する早期スタチン投与による心不全を含めた心血管イベント抑制効果を検討する。

・デザイン

PROBE (prospective, randomized, open, blinded-endpoint), 多施設(日本の28都道府県54施設)

・期間

登録期間は2002年2月～2004年9月。追跡期間は24か

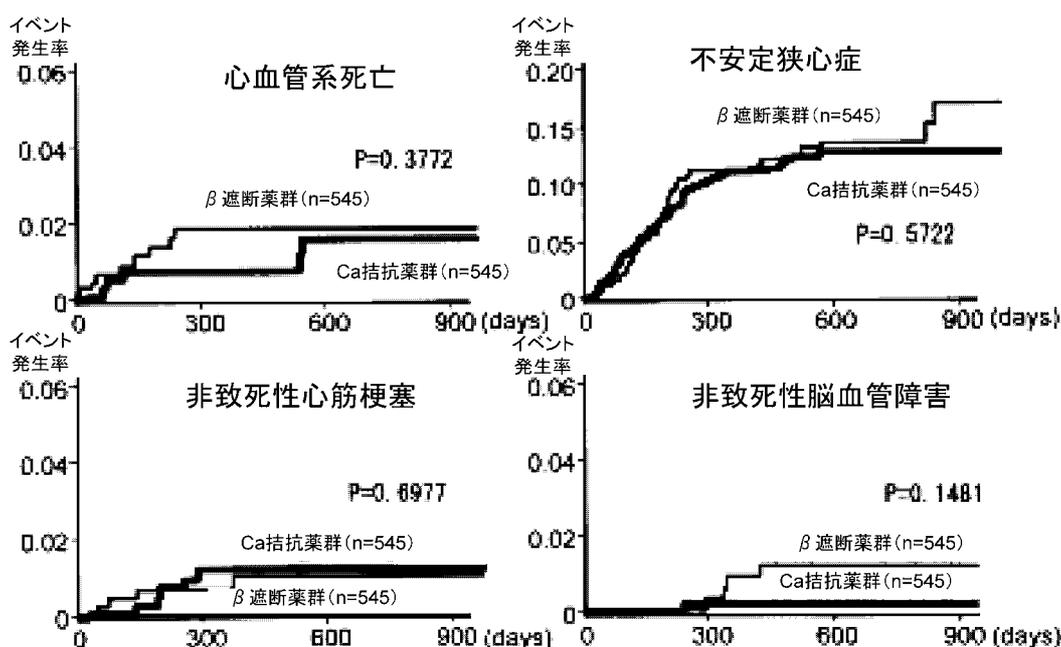


図3 心血管イベント発生率

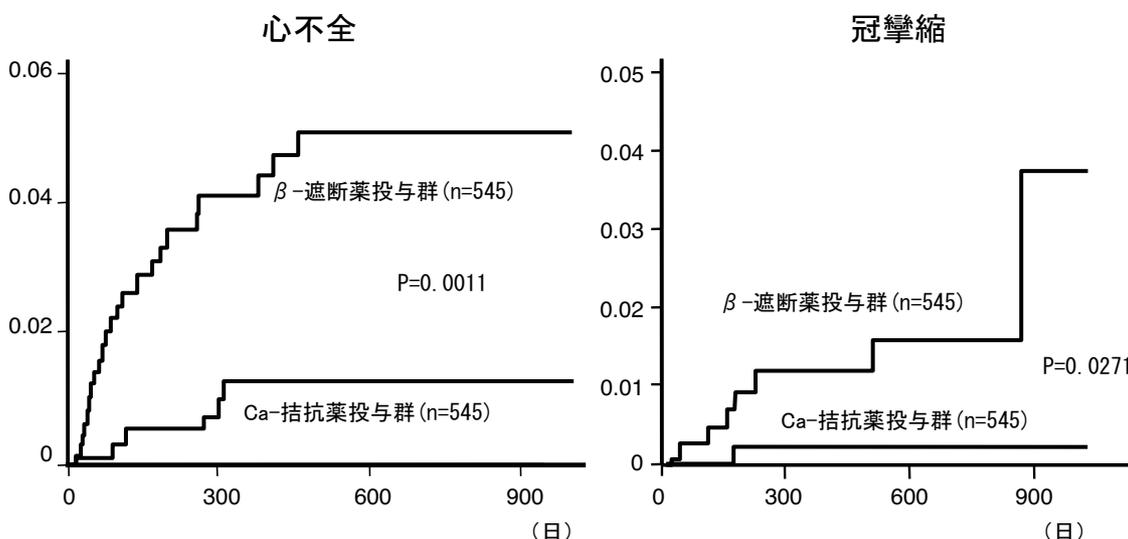


図4 心不全・冠攣縮発生率

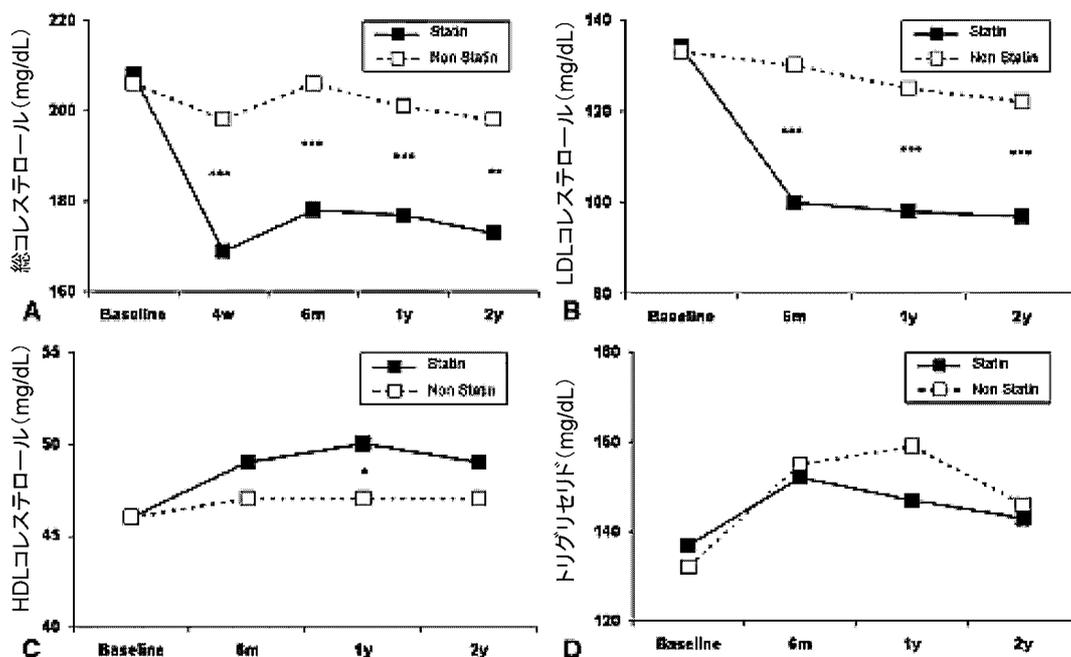


図5 脂質レベルの推移

月。

・対象患者

急性心筋梗塞患者計 486 例。

・方法

急性心筋梗塞発症 96 時間以内に無作為にスタチン+標準療法(スタチン群)と標準療法のみ(スタチン非投与群)とに割り付けられた。スタチン群に割り付けられた場合、薬剤の選択(プラバスタチン・アトルバスタチン・フルバスタチン・シンバスタチン・ピタバスタチン)は参加医師に一任した。試験期間中に必要に応じてスタチンの用量変更や他のスタチンへの切り換えは可能としたが、スタチン以外の脂質低下薬の使用は禁止した。一次エンドポイントを

心血管系死亡、緊急入院を要する症候性心筋虚血の再発や心不全、非致死性脳血管障害の複合エンドポイントとした。また二次エンドポイントは冠動脈バイパス術、新規病変に対する冠動脈インターベンション(PCI)施行、梗塞関連または非関連病変の再狭窄に対する再 PCI 施行とした。

・結果

発症から 7 日以内に発生した左室自由壁破裂などの致死的な合併症を除外したスタチン投与群 237 例、スタチン非投与群 244 例において、年齢(スタチン投与群 63±11 歳、スタチン非投与群 65±12 歳)、男性(80%, 79%)、発症から入院までの時間(6.0±8.7 時間、6.3±10.1 時間)、心筋梗塞の既往(4%, 6%)、高血圧(63%, 58%)、喫煙(55%, 53

%), 糖尿病(35%, 25%), 総コレステロール(208±17 mg/dl, 206±17 mg/dl), LDL コレステロール(134±23 mg/dl, 133±20 mg/dl), HDL コレステロール(47±12 mg/dl, 46±12 mg/dl), 中性脂肪(138±96 mg/dl, 132±77 mg/dl), 前壁心筋梗塞(47%, 55%), Killip 分類 II-IV 型(11%, 13%), ST 上昇型心筋梗塞(88%, 90%), 新規 Q 波の出現(68%, 74%), アスピリン(96%, 92%), チクロピジン(74%, 72%), シロスタゾール(11%, 15%), ヘパリン(99%, 98%), 血栓溶解薬(19%, 20%), b 遮断薬(28%, 23%), カルシウム拮抗薬(34%, 31%), アンジオテンシン変換酵素阻害薬(47%, 42%), アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(40%, 43%), 緊急冠動脈造影(98%, 97%), PCI による再灌流療法(91%, 90%), 冠動脈ステントの使用(82%, 81%)であり, 硝酸薬(27%, 39%, $p < 0.05$)を除いて両群間に有意差は見られなかった。

ベースラインにおける血清脂質レベルは両群間でほぼ同等であった(図 5)。スタチン投与群は総コレステロール値および LDL コレステロール値が無作為化 6 か月後にはそれぞれ 13% および 24%, 1 年後には 14% および 27%, 2 年後には 17% および 25% 低下した。血清 C 反応性タンパクレベルについて, スタチン投与群は非投与群に比べて 6 か月後, 1 年後, 2 年後において有意に低下した(図 6)。

追跡期間中, 一次エンドポイントについてスタチン投与群では 15 例(6.3%), スタチン非投与群では 29 例(11.9%) 発生した(図 7 左上)。それぞれの心血管系死亡, 非致死性再梗塞, 脳血管障害発生率については, 両群間に有意差は認められなかったが, スタチン投与群では緊急再入院を要するうっ血性心不全の発生率(図 7 右上)や不安定狭心症の

発生率が有意に低下した(図 7 下)。その結果, 再血行再建数はスタチン投与群(18 例)よりも非投与群(24 例)で増加したが統計学的な有意差は見られなかった。

・考察

これまでのスタチンを用いた臨床試験と比較すると, 本研究では, 急性心筋梗塞発症後まもなくスタチンが投与された点, 対象症例のほとんどが ST 上昇型心筋梗塞であり, PCI による再灌流療法を受けた点, また日常臨床を反映させるために利用可能なすべてのスタチンの使用を許可した点が異なる点である。その結果, 日本人において心血管イベントのなかでもうっ血性心不全と不安定狭心症を減少させた。特にスタチンによる心不全発生率は有意に低く, 心筋梗塞後の左室機能を保持することが示唆された。

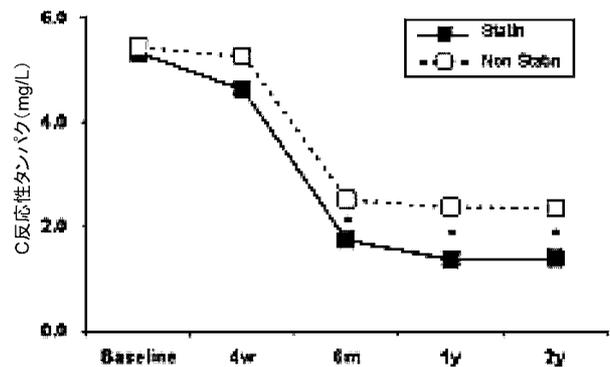


図 6 C 反応性タンパクレベルの推移

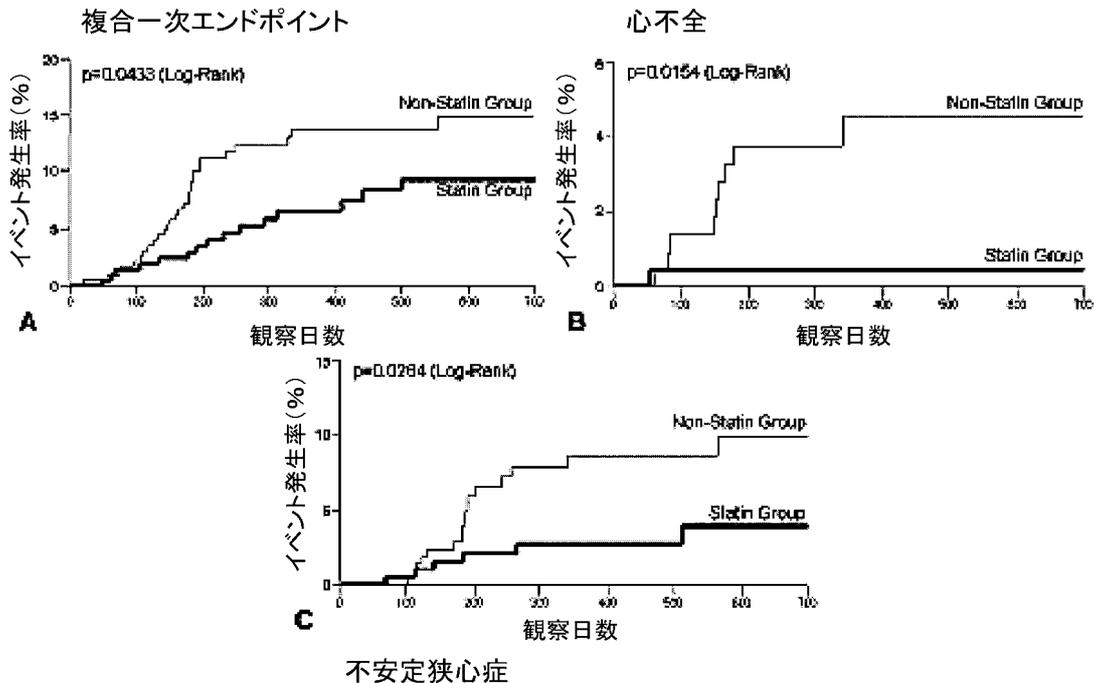


図 7 イベント発生率

V. 急性心筋梗塞の発症状況について

わが国独自のエビデンスを構築するためには、日本における大規模臨床研究を成功させることが必要である。心筋梗塞患者を対象とした大規模臨床研究を行うにあたり、何が臨床の現場で求められているのか、何がわかっていないのかということを考える必要はあるが、さらに重要なポイントとして、現在の日本における心筋梗塞の現状を十分に把握し、現状に即した、また数年先を見据えた研究内容にする必要がある。われわれは現状を把握するために熊本県内の急性心筋梗塞発症状況に関する臨床研究を行った (Kumamoto AMI Study)。熊本県内の場合、心筋梗塞と診断がつけば患者は必ず心臓カテーテル検査が可能な施設に搬送されるため、熊本県内で心臓カテーテル検査が施行可能な施設における心筋梗塞患者数をカウントすることで、県内における心筋梗塞の発症数をほぼ正確にカウントできると考えられた。熊本県内で緊急 PCI を含む心臓カテーテル検査が施行可能な 19 施設を対象として、2004 年から 2005 年の 2 年間にわたる後ろ向き調査を行った。その結果、2004 年には 1083 例 (男性 715 例 [平均年齢 67.3 歳]、女性 368 例 [平均年齢 76.1 歳])、2005 年には 1055 例 (男性 737 例 [平均年齢 67.8 歳]、女性 [76.5 歳]) 発症しており、熊本県内では少なくとも 1 年間に 1000 例を超える心筋梗塞の発症が見られることが確認された (熊本県人口 10 万人に対し 58.5 人の発症率である)。さらにこの 2 年間にわたる心筋梗塞患者の院内予後について調査したところ、院内総死

亡率は 8.7%、院内心血管死亡率は 7.5% であった。この Kumamoto AMI Study は県内 19 施設に搬送された心筋梗塞患者のみがカウントされており、搬送されずに亡くなった患者や死亡後に搬送され原因不明の突然死となった患者 (このなかには急性心筋梗塞が原因で亡くなった患者が混じっていると思われる) などは考慮されていないため完全とはいえないが、患者のダブルカウントはなされておらず、ほぼ正確な数値を出しているものと考えている。

またわれわれは全国の急性心筋梗塞の現状を知るために 2001 年から 2003 年までの 3 年間にわたる、特に PCI を積極的に行っている全国 35 施設に入院した急性心筋梗塞連続 5,325 例の Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) の登録データを持っている (表 1)。JACSS のように後ろ向き試験ではありながらも 5,000 例を超える症例数を集まると、表 1 に示す患者背景はまさに日本の AMI の現状を如実に表していると考えられる。例えば治療を見ると、バルーン形成術およびステント留置術といった PCI が 80% の AMI 患者に急性期に施行されており、現在の AMI に関する研究は一昔前のものとは異なり PCI 時代におけるものであることを再認識すべきである。このような時代背景において予後を見てみると、院内死亡 8%、院内心血管死亡が 7% であり、Kumamoto AMI Study での予後とほぼ同等であり、熊本県内の心筋梗塞に対する治療は全国と変わらず積極的に行われていることが示唆された。

今後日本においても心筋梗塞に関する大規模臨床研究が行われていくことが予想され、日本人のためのよりよい治

表 1 急性心筋梗塞症患者の予後に関する後ろ向き研究

対象：2001 年 1 月 1 日から 2003 年 12 月 31 日までに発症 48 時間以内に入院した患者 (n=5,325)

年齢	68±12 歳 (22~103 歳)	発症から病院搬入 までの時間	6.5±8.6 時間
性別：男性	71%	Q 波梗塞	71%
高血圧 (SBP≥140 mmHg and/or DBP≥90 mmHg)	57%	梗塞前狭心症 なし (突然発症)	69%
糖尿病 (FBS 126 mg/dl or 75g OGTT 2hr 値 200 mg/dl)	32%	労作性狭心症 安静狭心症	14% 17%
高脂血症 (TC≥220 mg/dl and/or TG≥150 mg/dl)	34%	入院時 ST-T 変化 ST 上昇 ST 低下	88% 12%
喫煙 (現在喫煙中 or 2 年以内の喫煙)	47%	Killip 分類 1 2 3 4 不明	78% 7% 4% 8% 3%
肥満 (BMI≥25 kg/m ²)	30%		
心筋梗塞症の既往	13%		

厚生労働省循環器病研究委託費研究班 14 公-4

急性心筋梗塞症患者の予後に関する後ろ向き研究

急性期		・ 治療後 TIMI (n=4,419)	
・ 病変枝数 (n=4,827)		0	5%
0 枝	1%	1	1%
1 枝	54%	2	6%
2 枝	29%	3	88%
3 枝	16%	・ 左室駆出率 (n=2,022) 51±12%	
・ 梗塞責任病変狭窄度 (n=4,707)		慢性期	
AHA£75%	3%	・ 左室駆出率 (n=2,602) 55±13%	
90%	10%	・ 梗塞責任病変狭窄度 (n=3,404)	
99%	25%	AHA£90% (£50%) 90% (79%)	
100%	62%	予後 (n=5,302)	
・ 治療 (n=5,268)		入院中死亡 8%	
保存的	15%	入院中心血管系死亡 7%	
血栓溶解療法単独	4%	心血管イベント (入院中を含む) 17%	
バルーン形成術	13%	心血管系死亡 9%	
(血栓溶解 + バルーン)	(3%)	再梗塞 2%	
ステント留置術	67%	不安定狭心症 2%	
(血栓溶解 + ステント)	(8%)	虚血性心不全 3%	
バイパス術	1%	脳卒中 1%	
・ CK 最高値 (n=4,916) 2,896± 2,938 IU/l			

厚生労働省循環器病研究委託費研究班 14 公-4

療法を画策しながらガイドラインが改訂されていくものと思われる。そのためにもわれわれは心筋梗塞の現状を十分に把握しておく必要がある。医療内容も日々刻々と変わっていくものであり、それらが心筋梗塞の診断や治療に最適なものであるのか常に検討していきながら、最終的には日本人のための大規模臨床研究のデータがガイドラインに反映され、日本の臨床の現場に還元されていくことを期待する。

文 献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1998-1999年度合同研究班報告): 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン. Jpn Circ J 2000; 64: 1081-1127
- 2) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, Ishikawa K, Masuda Y, Yamaguchi T, Motomiya T,

Tamura Y: Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 83: 1308-1313

- 3) Ohnishi H, Yamaguchi K, Shimada S, et al: A new approach to the treatment of atherosclerosis and trapidil as an antagonist to platelet-derived growth factor. Life Sci 1981; 28: 1641-1646
- 4) The Japanese b-blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators: Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. Am J Cardiol 2004; 93: 969-973
- 5) Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, Sakaino N, Kitagawa A: Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. Am J Cardiol 2006; 97: 1165-1171