

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

心臓 (2003.07) 35巻7号:493～499.

離島・山間僻地の一次医療機関における急性心筋梗塞への血栓溶解療法(IVCT)の有効性

竹原有史, 山田豊, 後藤数智, 長谷部直幸, 菊池健次郎

● 研究

離島・山間僻地の一次医療
機関における急性心筋梗塞
への血栓溶解療法(IVCT)
の有効性

竹原有史* 山田 豊** 後藤数智**
長谷部直幸*** 菊池健次郎***

*利尻島国保中央病院循環器内科
(〒097-0401 北海道利尻郡利尻町杵形緑町11番地)
**市立稚内病院循環器内科
(〒097-0022 稚内市中央4-11-6)
***旭川医科大学第1内科
(〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号)

The effect of intra-venous coronary
thrombolysis to acute myocardial infarction
at the hospital in isolated-islands and rural-
area

Naofumi Takehara*, Yutaka Yamada**,
Kazutomo Goto**, Naoyuki Hasebe***,
Kenjiro Kikuchi***.

*Department of Cardiovascular Medicine,
Rishiri National Health Insurance Hospital.

**Department of Cardiovascular Medicine,
Wakkanai Municipal Hospital.

***First Department of Medicine,
Asahikawa Medical College.

(2002.5.31 原稿受領; 2002.7.15 採用)

Key words

AMI
intravenous coronary thrombolysis
t-PA
prehospital thrombolysis

§ 抄録

(はじめに) 離島・山間僻地においては急性心筋梗塞(AMI)患者が発症した場合、患者搬送に多大な時間がかかりより早い冠動脈の再灌流を得ることが困難である。

(目的) 離島・山間僻地の一次医療機関に搬入されたAMI患者に対する経静脈的血栓溶解療法(IVCT)の有効性を検討する。

(対象) 北海道宗谷地区において、1997年から2001年の間、二次医療機関まで搬送に1時間以上を要する地域で発生したIVCT適応のAMI患者21名を対象とした。

(方法) 最初に搬入された一次医療機関でIVCTを施行された群をIVCT(+)群、施行されずに二次医療機関へ再搬送された群をIVCT(-)群とし、発症からIVCT開始までの時間、max CPK、慢性期LVEFを比較検討した。

(結果) 発症からIVCT開始までの時間はIVCT(+)群で短く(196.92±24 vs. 285.6±55 min, p<0.05), max CPKはIVCT(+)群で低値を示した(2011.4±363.9 vs. 3640.3±839.5, p<0.05)。残存心機能の指標としての慢性期LVEFはIVCT(+)群で有意に高値を示した(59.75±2.78 vs. 50.11±4.21, p<0.05)。

(結論) 離島・山間僻地の一次医療機関に搬入されたAMI患者に対して、無治療で再搬送せずに当該一次医療機関にてIVCTを開始することがより有効である。(心臓 35:493~499, 2003)

急性心筋梗塞(AMI)に対する経静脈的血栓溶解療法(intra-venous coronary thrombolysis: IVCT)は既に確立された治療法であり、血栓により閉塞した冠動脈の早期再灌流を得ることにより死亡率の低下、梗塞サイズの縮小、残存左心機能の改善をもたらすことが示されている¹⁾。IVCTは地域の一次医療機関によっても実施可能であること、診断から治療開始までの時間の短縮が図れることが利点である。しかし、従来までの血栓溶解薬による再灌流率の成績がdirect PTCAに比して必ずしも満足のいくものでなかったことや出血性合併症が多いこと等の問題点が懸念されているため、第1選択として積極的な適用はされていないのが現実である。また、本邦では国土面積に比してCCUを保有する循環器専門施設が多いため直接CCUに搬入されるケースはもとより、地域の一次医療機関に搬入されたケースでも再搬送までの時間は比較的短時間で終わるといった認識から、初期診断後もIVCTを行わずにCCUへ再

搬送され primary PTCA/ステント留置術による血行再建術を施行されることが多い。

しかしながら、本邦といえども離島・山間僻地のよう一次医療機関搬入後、二次医療機関への再搬送にあたり移送時間が1時間以上を有する地域も少なからず存在し、かかる地域でAMI患者が発症した場合の対処・治療法については地域もしくは担当医により対処は異なり、標準的な対処法が確立されているとは言い難い。多くの一次医療機関では循環器専門医が不在であり、AMIの診断、血栓溶解療法の方法、適応の判断に対する認識が充分であるとは言い難い現実があるため、1時間以上もの時間を費やして血栓溶解療法を行わないままCCUまで再搬送されるケースが少ないものと推察される。

北海道は広大な面積を有し、またCCUを保有する病院が大都市に集中する地域である。今回我々は、その北海道の中でも特に道央圏から離れ、半径100km以内に循環器専門医の常駐する二次医療機関が一つしか存在しない宗谷地区において、二次医療機関へ再搬送に1時間以上かかる離島・山間僻地で発症したAMI患者を対象に、一次医療機関における血栓溶解療法の有効性を検討した。

§ 対象

対象患者の分布を示す(図1)。1997年から2001年までの5年間に、北海道宗谷地域で血行再建術が施行可能な二次医療機関である市立稚内病院まで、患者搬送に1時間以上を要する利尻島・礼文島の離島と豊富・天塩地区等の山間部僻地において47名のAMI患者が発生した。このうち、ACC/AHA Task Force Report²⁾のClass Iに該当し、重篤な心合併症(重症心不全、ショック、多枝病変等)をもたない初回梗塞患者21名を対象とした。そのうち最初に搬入された一次医療機関で血栓溶解療法を受けた群をIVCT(+)群12例、一次医療機関で診断されるも無治療で再搬送されたもの、もしくは診断不能で再搬送され市立稚内病院でIVCTもしくはPTCR(percutaneous transluminal coronary reperfusion)を受けた群をIVCT(-)群9例とした。IVCT(+)群は、一次医療機関でIVCTを受けた後に2週間以内に市立稚内病院

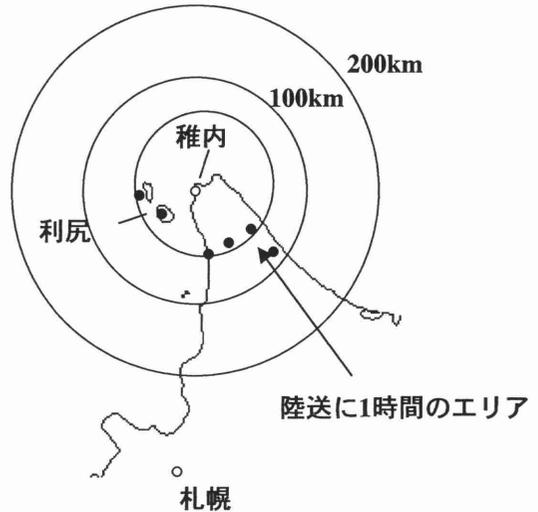


図1 対象患者の分布
北海道宗谷地域で稚内市まで患者搬送に1時間以上を要する利尻島・礼文島の離島と豊富・天塩地区等の山間部僻地の地域を示す。
●は患者の分布、○は二次医療機関の存在地を示す。

へ搬送もしくは転院され、治療効果の判定は両群とも、市立稚内病院循環器内科で慢性期(2~4週)に行われた心臓カテーテル検査によってなされた。

§ 方法

両群間で年齢、性別その他危険因子の有無、急性期死亡の有無、病変枝数・部位、再灌流性不整脈を含めた合併症の頻度、出血性合併症の頻度を比較検討した。血栓溶解療法の治療開始時間と有効性の関連を検討するために、発症から血栓溶解療法実施医療機関までの搬入時間(搬入時間)、発症からIVCT開始までの時間(治療開始時間)を比較した。また、血栓溶解療法の効果を比較するために、梗塞サイズの指標としてmaxCPKを、慢性期の残存心機能の指標として左室造影における左室駆出率(LVEF)を比較検討した。統計にはstudent-t検定を用いた。

§ 結果

1. 患者背景(表1)

2群間で患者背景を比較した。年齢、性差、そ

表 1 患者背景

	IVCT(+)	IVCT(-)	
年齢	60.0±3.3	57.2±3.8	ns
性(男:女)	11:1	7:2	ns
危険因子(%)			
高血圧	58.3	33.3	ns
高脂血症	50.0	22.2	ns
糖尿病	41.7	55.5	ns
喫煙	83.3	55.5	ns
病変血管			
右冠動脈:左冠動脈	9:3	5:4	ns
1枝:2枝:3枝	10:2:0	6:2:1	ns
合併症(%)			
完全房室ブロック	41.7	0	p<0.05
心室性不整脈	91.7	44.4	p<0.05
出血性合併症	0	0	ns

対象となった21名で、IVCT(+)群とIVCT(-)群で患者背景を比較した。

の他危険因子に両群間で有意な差は認めなかった。また、両群ともに死亡例はなく、Killip分類、病変枝数・部位、出血性合併症の頻度に差異はなかった。しかし、発症時の完全房室ブロックの頻度(41.6% vs. 0%, p<0.05)、再灌流療法に伴う心室性不整脈の頻度(91.6% vs. 44.4%, p<0.05)はIVCT(+)群で有意に多く認めた。

2. 発症から治療までの時間(図2)

血栓溶解療法の開始時間による有効性を検討するために、搬入時間と治療開始時間を比較した。搬入時間はIVCT(+)群で短く(90.0±17.4 vs. 224.4±54 min, p<0.05)、治療開始時間においても明らかにIVCT(+)群で短かった(196.92±24 vs. 285.6±55 min, p<0.05)。

3. 血栓溶解療法の有効性(図3~5)

血栓溶解療法の有効性を検討するために、慢性期に行われた心臓カテーテル検査により、罹患血管の再疎通の有無をTIMI gradeにより比較した。TIMI grade II以上の再疎通が得られたものを成功と定義すると、IVCT(+)群83.3%(12例中TIMI II・III 0例, 90%以下10例)、IVCT(-)群66.6%(9例中TIMI II 0例, TIMI III 2例, 90%以下4例)と有意差こそ認めなかったが、IVCT(+)群において高い再疎通率を認めた(図

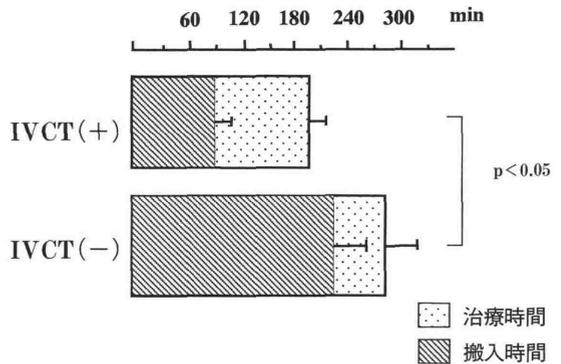


図 2 発症から治療までの時間

胸痛が出現してから血栓溶解療法実施施設に来院するまでの時間(hospital time)、胸痛が出現してから血栓溶解療法が実施されるまでの時間(therapy time)を比較した。

3)。さらに、梗塞サイズの指標としたmax CPK(IU/l)はIVCT(+)群で有意に低く(2011.4±363.9 vs. 3640.3±839.5, p<0.05)(図4)、慢性期の残存心機能の指標としての左室造影によるLVEF(%)はIVCT(+)群で有意に高い値が保たれていた(59.75±2.78 vs. 50.11±4.21, p<0.05)(図5)。

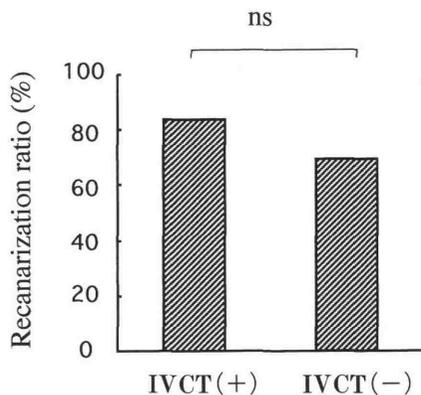


図3 罹患血管の再灌流の有無 (recanalization ratio)

慢性期に行われた心臓カテーテル検査において罹患血管の再灌流の有無をTIMI gradeにより比較し、TIMI grade II以上の再灌流を得られたものを再灌流療法の成功とした。

§ 考察

AMI患者の死亡率の低下は、1980年代から開発された血栓溶解療法の普及によるものが大きく、1990年代初頭に相次いで報告されたGUSTO trial³⁾やTIMI II trial⁴⁾では血栓溶解療法による急性期死亡率の低下が報告されている。しかし、急性心筋梗塞の治療法はその後、急性期の心臓カテーテル検査の普及に伴い、より出血性合併症が少なく直接的な梗塞責任冠動脈の再疎通が期待できるdirect PTCAを中心とした血行再建術へと変遷し、さらなる死亡率の低下、残存心機能の改善へとより高度な目標をめざし発展してきた。現在ではcoronary stentの出現もあり、再灌流療法後の再閉塞などの問題も改善しつつある。

本邦では、AMI患者の発生状況において、direct PTCA施行可能な二次医療機関への搬送に1時間以上の多大な時間を要する地域は多くはない。その理由として、国土面積の問題と、血行再建術施行可能な二次医療機関が数多く配置されている医療事情がその背景にあると思われる。したがって、本邦においては一次医療機関に搬入され急性心筋梗塞と診断された後も、血栓溶解療法を施行せずに二次医療機関への搬送を選択される症例が大部分で、prehospital thrombolysisの有効性が証明されている現在もその普及率はいまだ

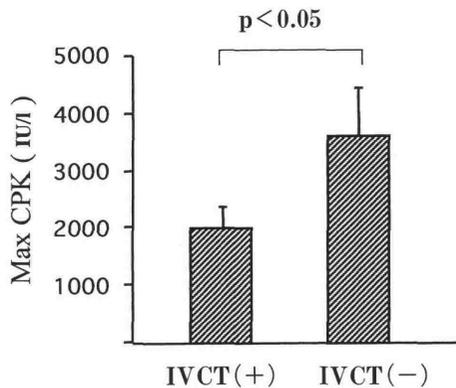


図4 梗塞サイズの指標(max CPK)

梗塞サイズの指標として、発症してからのmax CPKを比較した。

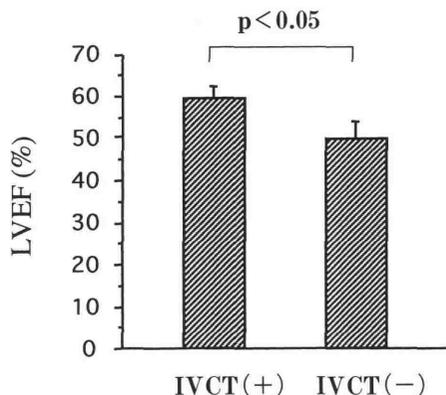


図5 残存心機能の指標(LVEF)

残存心機能の指標として、慢性期に行われた左室造影におけるLVEFを比較した。

充分ではなく、実際に血栓溶解薬を投与される症例は少ないと思われる。しかし、東京都CCUネットワークの報告⁵⁾にも見られるように、急性心筋梗塞発症後、他病院すなわち一次医療機関を経由したことによるphysician delayは1982年では6時間38分、1989~1991年では6時間16分、1994~1996年で5時間4分と短縮されているものの、発症から医療機関受診までのdecision timeを加えると、再灌流療法のgolden timeである6時間を超えているのが現実で、まして沖縄や北海道のような広大な面積を要する地域の都市部以外でAMI患者が発症した場合、またそれ以外の地域でも離島や山間僻地で患者が発症した場合、全

ての症例で血栓溶解薬を投与することなく再搬送を行い、二次医療機関に収容後血行再建術を行うのが最適とは考えにくい。

北海道は札幌などの都市部では医療環境の整備が著しく、患者搬送もきわめて短時間で終わっており、本邦の他の地域と比べても全く異なることはない。しかし、本検討のごとく北海道北部の宗谷地域では二次医療機関のある稚内市まで1時間以上かかる地域にも町村は群落し、さらに離島ともなると稚内市まで行くのにでさえ3時間以上を要し、またかかる地域の人口も4万人以上と決して少なくない。そして、高度医療機関の存在する名寄市までは180 km、札幌市までは400 kmと広大な距離的・時間的隔離を受けており、急性心筋梗塞への対処が医療機関の充実した地域と同じ指針では問題があると思われる。しかしながら、本邦にはこのような地域は決して少なくないにもかかわらず、現在まで一次医療機関における血栓溶解療法の有効性の是非に関する検討は数少なく、それゆえ標準的な急性心筋梗塞への対応が困難で、その地域おのおの現場での判断にゆだねられているのが現実であろう。

今回、我々の検討では二次医療機関までの再搬送に、1時間以上かかる地域において発症した、ACC/AHA Task Force Report²⁾のClass Iに該当し重篤な心合併症(重症心不全、ショック、多枝病変など)をもたない急性心筋梗塞患者を対象とした。そのため、5年間で21例と決して多いとはいえない症例数にもかかわらず、明らかに最初に搬入された一次医療機関で血栓溶解療法を受けた患者には梗塞サイズの縮小と残存左心機能の改善が認められた。もちろんこの結果は、搬入された一次医療機関と稚内市の距離関係や罹患血管の閉塞部位によって様々な修飾を受けるものであり、また症例数も少ないことから確定的な結論とするのは難しい。また、当然ながら全47症例のうち、適応とならなかった26症例にはKillip III以上の重症心不全や血行動態の保てない広範前壁梗塞、多枝病変が想定されるものなどで最初から緊急搬送の適応とした症例もあり、全てがIVCTの適応ではなく症例に応じた対応が必要なのはいうまでもない。しかし、このような重篤な合併症をもたないAMI患者においては、二次医療機関までの

長時間、責任冠動脈を閉塞させたまま搬送するより、一次医療機関においてより早い時間で血栓溶解療法に踏み切った方が再疎通率も高く、梗塞サイズを縮小させ残存左心機能を改善させる可能性が高い有効な手段であると思われる。

現在、本邦でも院外血栓溶解療法としてprehospital thrombolysisの有効性が検討されている⁹⁾。1990年代前半に相次いで報告されたprehospital thrombolysisのstudy^{7)~10)}のうち、血栓溶解薬の投与時期が入院前と後での成績を比較したEMIP trial(European Myocardial Infarction Project)⁷⁾では、入院前治療群では心室細動とショックが増加するものの急性期心死亡は減少、全死亡率には差が認められなかったとされた。しかし、これを血栓溶解薬による治療開始時間が入院後治療群に比べ90分以上早期であった群では、全死亡率も減少すると早期投与の有効性を認めている。また、MITI trial(The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial)⁸⁾では院外投与と院内投与の間に死亡率、梗塞サイズ、ejection fractionの有意な差は認められなかったとしても、発症してから70分以内の投与であればいずれの要因においても明らかな有効性が認められたとし、それは必ずしも循環器専門医による治療ではなく、パラメディックが専門医とコンタクトをとりながらの投与においても有効であったとしている。さらに、Morisonら¹⁰⁾によって行われたこれらprehospital thrombolysisのメタ解析では、血栓溶解薬の投与時間は入院後の血栓溶解療法の162±16分に比してprehospital thrombolysisでは104±7分と約60分の時間短縮が図られ、結果としてあらゆる原因の院内死亡が有意に低下することを認めている。そして、これらの結果は循環器専門医による投与に限らず、一般家庭医やパラメディカルスタッフによっても同様な結果であったことを述べている。欧米でのこれらの成績や、本邦でもSeoら¹¹⁾や高橋ら¹²⁾による検討によりprehospital thrombolysisの有効性は明らかであるにもかかわらず、広く標準的に行われていない原因は、やはり適応の選定が困難であること、地域の一次医療機関や一般家庭医と二次医療機関の病診連携の不足が問題にあると思われる。

Morisonら¹⁰⁾のメタ解析からも示されている

ように, prehospital thrombolysis の有効性が確認されるのは, 二次医療機関での治療開始まで 60 分以上の時間的ロスを生じる場合とされており, 本邦の多くの地域のように 1 時間以内で二次医療機関に搬入され catheter intervention が受けられる状況ではその有用性は必ずしも高くない。実際, ACC/AHA Task Force Report²⁾でも初診医による血栓溶解療法は class IIb(確実な証明は充分ではないが有効性/有用性はある)とされており, 絶対適応ではない。しかし, 今回の我々の検討のように二次医療機関まで 60 分以上も搬送だけで要する地域にとっては, 一次医療機関における血栓溶解療法は選択されるべき治療と考えられる。

Prehospital thrombolysis は, 一次医療機関で薬剤投与の後, ただちに再搬送して心臓カテーテル検査および血行再建術が施行される治療であり, 若干今回の我々の検討とは異なる。Prehospital thrombolysis を行う上で重要なのは, 搬送移動の際の再灌流不整脈への対応であり, EMIP trial⁷⁾では prehospital thrombolysis 群で心室細動の増加が報告され, 今回の検討でも IVCT(+)群において再灌流不整脈の出現が多い。すなわち, 医師が同乗して不整脈管理をしつつ搬送する必要性があり, 離島・僻地においては医師不足により医師の救急車への同乗が困難であったり, 初療医が専門外であることで搬送中の不整脈に関する対応不備を懸念して, 結局は血栓溶解薬投与を行い難くしている可能性は否定できない。

今回の我々の検討で, IVCT 後直ちに搬送を行えなかった症例は前者の問題があったことと, 一次医療機関で血栓溶解薬の投与が行われなかった症例では後者の問題があった。今後, 密接な病診連携¹³⁾とともに, mobile-CCU¹⁴⁾や積極的なドクターヘリの導入による循環器専門医同乗による搬送を可能にし, 離島・僻地における標準的な prehospital thrombolysis の確立を図る必要がある。

§ 結論

離島・山間僻地の一次医療機関に搬入された AMI 患者に対して, 無治療で再搬送を選択せずに

IVCT を行うことは, 梗塞サイズの縮小, 残存心機能の保持に対して有効である。このことから, prehospital thrombolysis も含めた, 離島・山間地における急性心筋梗塞への標準的な対応の確立を図る必要があると思われる。

§ 文献

- 1) White HD, Van de Werf FJJ : Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998 ; **97** : 1632
- 2) Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al : ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; **28** : 1328-1428
- 3) The GUSTO investigators : An international randomized trial comparing from thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; **329** : 673-682
- 4) Timm TC, Ross R, Mckendall GR and TIMI investigators : Left ventricular function and early cardiac events as a function of time to treatment with t-PA—a report from TIMI II (abstract). *Circulation* 1991 ; **84** : 230
- 5) 高野照夫, 太田眞夫, 馬淵浩輔, ほか : 急性心筋梗塞における prehospital care の進歩—東京都 CCU ネットワーク(1982 年~1998 年)における検討. *心臓* 2000 ; **32** : 763-772
- 6) 本宮武司 : プレホスピタルケアでの t-PA 投与は必要か—その適応と問題点. *日本医師会雑誌* 2001 ; **125** : 675-678
- 7) The European Myocardial Infarction Project Group : Prehospital thrombolytic Therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; **39** : 383-389
- 8) Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al : Prehospital-Initiated vs Hospital-Initiated Thrombolytic Therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993 ; **270** : 1211-1216
- 9) Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group : Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction : Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994 ; **343** : 311-322
- 10) Morison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et

- al: Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. A Meta-analysis. *JAMA* 2000; **283**: 2686-2692
- 11) Seo H, Kawai K, Hamashige H, et al: On-site thrombolysis versus transfer for angioplasty in patients with acute myocardial infarction in rural Japan. *Jpn Circ J* 1999; **63** Suppl.1: 123
- 12) 高橋孝典, 宇良 敬, 平良正昭, ほか: 離島における急性心筋梗塞治療の検討—県立宮古病院における血栓溶解療法施行例において—. 日内会誌 1999; **88** 臨時増刊号: 239
- 13) 上嶋権兵衛, 笹尾健一郎: CCU ネットワークと病診連携. 日内会誌 2001; **125**: 697-702
- 14) Roth A, Barbash GI, Hod H, et al: Should thrombolytic Therapy be administered in the mobile intensive care unit in patients with evolving myocardial infarction? A pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 932-936