

茨城心血管疾患評価研究  
Ibaraki Cardiovascular Assessment  
Study – Coronary Artery Disease  
(ICAS-CAD) registry における  
急性心筋梗塞に対する  
経皮的冠動脈インターベンションの  
治療戦略

2 0 1 4

筑波大学

安 倍 大 輔

# 目次

第一章	はじめに	5
	I	茨城県における虚血性心疾患の現状と疫学調査
	II	本研究の目的
第二章	茨城心血管疾患評価研究 (Ibaraki Cardiovascular Assessment Study – Coronary Artery Disease (ICAS-CAD) registry) について	7
	I	対象
	II	方法
	III	調査項目
	IV	調査時期
	V	予想される医学上の貢献、および本研究課題の出口
	VI	症例数
	VII	症例数の統計学的根拠
	VIII	研究に参加した場合に被験者の受ける利益・不利益，危険性
	IX	保有する個人情報の開示
	X	登録状況・Registry への貢献度
第三章	緊急冠動脈インターベンションと待機的冠動脈インターベンションを施行さ れた患者における造影剤起因性急性腎障害の臨床的予測因子につい て	11
	I	はじめに
	II	目的
	III	対象と方法
	IV	結果
	V	考察
	VI	小括

第四章	ST 上昇型心筋梗塞患者における責任病変のみへの経皮的冠動脈インターベンションと多枝一期的冠動脈インターベンションの予後比較について	24
I	はじめに	
II	目的	
III	対象と方法	
IV	結果	
V	考察	
VI	小括	
第五章	総合考察	39
第六章	結論	41
参考文献		42
学会発表		49
発表論文		50
謝辞		51

## 第一章 はじめに

### I 茨城県における虚血性心疾患の現状と疫学調査

我が国では生活習慣の欧米化や高齢者の増加により、虚血性心疾患の増加が懸念されている。厚生省疫学共同研究班の結果では、1960年代から少なくとも1980年代後半までは心筋梗塞・突然死発症率に明らかな変動はみられなかった。福岡県久山町の追跡調査でも、1961年から2000年にかけて虚血性心疾患発症率に有意な時代的变化はなかった。しかし、最近の地域登録研究からの報告では心筋梗塞発症が増加傾向に転じていることが懸念される。我が国での2010年の急性心筋梗塞の粗死亡率は人口10万対で、男性38.2、女性29.5、男女で33.7であり、心疾患の42%を占めている。

茨城県においては平成22年の急性心筋梗塞による都道府県別年齢調整死亡率は、男性26.4人（人口10万対）と全国7位、女性11.4人（人口10万対）と全国5位であり、男女ともに全国平均よりも著しく高い。茨城県内の急性心筋梗塞については冠動脈疾患の診断、治療、予後に関する検討を行って、冠動脈疾患患者の予後を改善することは急務である。

とりわけ経皮的冠動脈インターベンション（PCI）中に発生する造影剤起因性急性腎障害は、急性心筋梗塞の予後を悪化させる要因としてきわめて重要であるが、急性心筋梗塞における造影剤起因性急性腎障害についてはこれまでその詳細は十分に解明されていない。

また、冠動脈の多枝に狭窄を有する患者が心筋梗塞を発症した場合、責任病院のみを治療するPCIと多枝病変を一期的に治療するPCIのいずれが優れているか、PCIに携わる医師にとっては重要な課題であるが、現時点のガイドラインにおいては急性期に責任病変のみを治療することが推奨されており、デバイスが進歩した中でも、その課題は今なおPCIに携わる医師を悩ませている。

欧米ではメタアナリシスが可能となるほどの多数の大規模無作為割付臨床試験が施行され、我が国のガイドラインでもそれらが多く反映されてきた。しかし、日本人は冠攣縮が欧米の3倍多く存在する等、欧米のエビデンスをそのまま流用できない可能性があることも問題視されていた。

本邦における冠動脈疾患患者を対象とした疫学研究には、JCAD (Japanese Coronary Artery Disease), CREDO-KYOTO (Coronary REvascularization Demonstrating Outcome study in the Kyoto)などが挙げられ、欧米人とは異なる日本

人における冠動脈疾患患者の特徴が報告された。しかし茨城県内において冠動脈疾患患者の診断、治療、予後に関する大規模な研究報告はない。

## II 本研究の目的

本研究の目的は筑波大学循環器内科とその関連病院における、PCI を施行した虚血性心疾患患者の予後を調査することである。

その中で次の2点のに関して詳細な調査を行った。

- ① 緊急冠動脈インターベンションと待機的冠動脈インターベンションを施行された患者における造影剤起因性急性腎障害の臨床的予測因子について
- ② ST 上昇型心筋梗塞患者における責任病変のみへの経皮的冠動脈インターベンションと多枝一期的インターベンションの予後比較について

## 第二章 茨城心血管疾患評価研究 ( Ibaraki Cardiovascular Assessment Study – Coronary Artery Disease (ICAS-CAD) registry) につ いて

今回我々は茨城県内において、筑波大学病院循環器内科とその関連施設が協力し、冠動脈疾患患者の診断、治療、予後に関する大規模な調査を行った。詳細は下記のとおりである。

### I 対象

経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を施行した20歳以上の冠動脈疾患患者(心筋梗塞、狭心症、陳旧性心筋梗塞など)とする。除外基準は20歳未満の症例、または担当医師が医学上、不相当と判断した患者とする。除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

### II 方法

筑波大学循環器内科の関連病院においてPCIを施行した症例を登録する。調査は施設担当者(医師)がICAS用の専用端末を用いてデータ入力を行う。追跡調査は調査期間の受診あるいは郵送による状況確認とする。各参加施設は登録症例を中央管理番号により匿名化した状態で、事務局へ提出する。提出されたデータは、中央解析施設による解析に用いられる。

### III 調査項目

診断名、基礎疾患の有無、治療の部位、治療方法、内服薬、慢性期予後を調査する。

#### ●PCIを施行した時点での調査項目

診断名(急性心筋梗塞、狭心症、陳旧性心筋梗塞など)

急性冠症候群の発症時間、来院時間、再灌流時間

背景調査(生年月日、性別、診断名、合併疾患、既往歴、冠動脈疾患家族歴)

理学的検査(身長、体重、血圧、心拍数、Killip分類、NYHA分類)

生理検査・画像検査(心電図、心エコー図、冠動脈造影所見)

治療内容(内服薬の種類、PCI治療の手技)

#### ●追跡調査項目

初回登録時から1年毎に下記イベントを調査する。

主要評価項目 全死亡、心血管死亡

副次評価項目 心筋梗塞・脳血管障害・心不全・再狭窄・造影剤腎症・腎不全・出血性合併症・致死的不整脈の有無

### IV 調査時期

症例登録期間は2007年4月～2017年12月31日とする。

### V 予想される医学上の貢献、および本研究課題の出口

得られた結果を論文公表および学会発表する。茨城県における冠動脈疾患の診断、予後の現状を知ることにより、ハイリスク患者の判別や治療介入の必要性など、今後の循環器診療に役立つ情報を得ること、さらに先進的な診断の確立を目指す。

### VI 症例数

目標症例数は約5000例である。筑波大学では年間150例程度のPCIが行われている。他の各施設にて年間100～500例のPCIが行われており、年間1000件前後の症例登録が可能と考えられる。

### VII 症例数の統計学的根拠

先行研究の症例数が5000～10000例であり、参加施設数、登録期間を考慮し、5000例と設定した。先行の研究報告から、主要評価項目の発生率は年間約3-5%と推察される。5000例を登録すると、3年間の経過観察期間で約500例前後のイベント発生が予測される。

### VIII 研究に参加した場合に被験者の受ける利益・不利益，危険性

観察研究であるため、被験者の利益、不利益、危険性ともに認めない。

## IX 保有する個人情報の開示

研究結果の公開の方法は学会発表・論文発表とする。個人情報は研究結果公開の際、被験者を特定できる個人情報等を開示しない。

## X 登録状況・Registry への貢献度

2007年4月～2012年12月の時点での ICAS-CAD の全症例登録件数は 5370 例である。うち茨城県立中央病院に在籍中（2004年4月～2014年3月）に 824 例（15.3%）の登録を行った。

ICAS-CAD registry の立ち上げから関わり、症例の登録・調査項目の立案を行った。



ICAS(Ibaraki **C**ardiovascular **A**ssessment **S**tudy) multi-center registry.

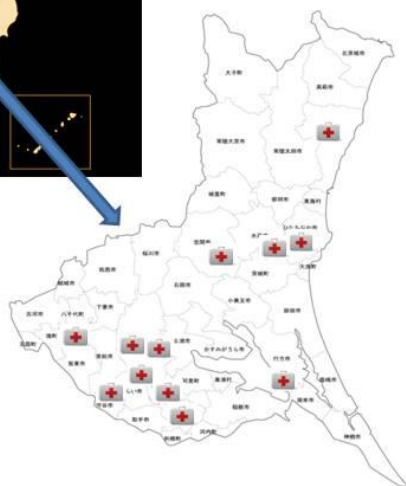


**<Study design>**

Retrospective  
cohort design

**<Source of data>**

consecutive CAD  
patients  
undergoing PCI



Tsukuba University Hp.  
Tsukuba Medical Center Hp.  
Tsukuba Memorial Hp.  
Ibaraki Seinan Medical Center Hp.  
Ushiku Aiwa Hp.  
Moriya Daiichi General Hp.  
Ibaraki Prefectural Central Hp.  
Mito Kyodo Hp.  
Hitachi General Hp.  
Hitachinaka General Hp.  
Namegata District General Hp.  
Ryugasaki Saiseikai Hp

ICAS-CAD Registry 登録施設

## 第三章 緊急冠動脈インターベンションと待機的冠動脈インターベンションを施行された患者における造影剤起因性急性腎障害の臨床的予測因子について

### I はじめに

造影剤起因性急性腎障害（CI-AKI）は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）における問題点のひとつであり、死亡率や医療費増大に深く関与している[1-8]。

CI-AKIは造影剤による腎髄質の低酸素症と急性尿細管壊死がメカニズムとされており、適切な輸液負荷と造影剤量の減量がCI-AKIを回避する手段とされている[9-10]。

CI-AKIを予測する過去の研究としては、Mehranらの提唱したrisk scoreが有用であるが、この研究では急性心筋梗塞の患者は解析に含まれていない[11]。

CI-AKIに関しては、急性冠症候群（急性心筋梗塞・不安定狭心症）の患者を含めたデータは日本には少ない[12]。

### II 目的

本研究の目的は造影剤起因性急性腎障害について、緊急冠動脈インターベンション（ST上昇型心筋梗塞：STEMI、不安定狭心症/非ST上昇型心筋梗塞：UAP/NSTEMI）と待機的冠動脈インターベンション（安定狭心症：SAP）を施行された患者における臨床的予測因子を比較することである。

### III 対象と方法

#### III-1 研究デザイン

茨城県内の12の病院による茨城心血管疾患評価研究（ICAS-CAD）に2007年4月から2010年4月までの間に2657人の患者が登録された。除外基準はPCI後1週間以内の血清クレアチニンのデータがない患者（320人）、PCI後1週間以内に死亡した患者（56人）、PCI前に維持透析を受けていた患者（83人）とした。残った2198人の患者（SAP: 1313人、UAP/NSTEMI: 319人、STEMI: 566人）を解析した（図1）。

**SAP の定義**：7日以内の心筋梗塞の診断がなく、心原性ショック・心停止・ニトログリセリン静注薬の使用・ヘパリン持続静注の治療前使用がない PCI 施行患者とする。

**UAP/NSTEMI の定義**：12誘導心電図で ST 部分の低下、冠性 T 波があり ST の上昇ない PCI 施行患者とする。心筋逸脱酵素の上昇の有無は問わない。

**STEMI の定義**：(1)30分以上持続する胸痛があり発症12時間以内に病院に到着(2)12誘導心電図の ST 部分が連続する2誘導で0.1mV以上上昇している(3)胸痛から12時間以内に心筋逸脱酵素の上昇を認める。上記すべてを満たす PCI 施行患者とする。

**eGFR の計算**： $194 \times (\text{血清クレアチニン値})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287} (\times 0.739 : \text{女性の場合})$ とする[13]。

※eGFR<60の場合、非緊急時は治療12時間前より0.9%生理食塩水を1ml/kg/hrで補液を行い、緊急時は可及的速やかに補液を行うこととした。

**CI-AKI の定義**：造影剤注入から1週間以内に血清クレアチニンが PCI 前に比べ0.5mg/dlか25%上昇したものとした[11]。

患者をさらに造影剤 (CV) /推定糸球体濾過量 (eGFR) の比 (CV/eGFR) でサブグループに群分けした (CV/eGFR low: <2.0、mid: 2.0-2.9、high: ≥3.0)。

STEMI-Low (n=137), UAP/NSTEMI-Low (n=75), SAP-Low (n=374), STEMI-Mid (n=212), UAP/NSTEMI-Mid (n=118), Stable AP-Mid (n=447), STEMI-High (n=205), UAP/NSTEMI-High (n=126), and Stable AP-High (n=492) (図2)

各グループにおいて CI-AKI の発生頻度を調査した。

### III-2 PCI 手技について

経験を積んだインターベンション医が大腿動脈か橈骨動脈を穿刺部位とし冠動脈造影を行った。責任病変部位は心電図と冠動脈造影所見より決定した。治療に際してすべての患者にはアスピリン 100mg/日とクロピドグレル 75mg/日の投与が行われ、緊急症例はクロピドグレル 300mg の初期負荷が行われた。造影剤は低浸透圧性のものを使用した。治療の完結は冠動脈残存狭窄 25%以下かつ TIMI grade III のフローが得られた状態とした。治療不成功は 70%以上の狭窄残存、または TIMI grade II 以下のフローしか得られなかった場合とした。薬剤溶出性ステントを使用した場合、クロピドグレルは1年間継続使用、金属ステントを使用した場合は3か月継続とした。

すべての患者について治療後 30 日、6 か月、1 年毎のイベント調査を行った。

### III-3 統計学的解析について

連続変数は平均値±標準偏差、名義変数はパーセンテージで示した。各グループの名義変数は Kruskal-Wallis 検定で比較を行い、連続変数は one-way ANOVA にて行った。ロジスティック解析は単変量解析を行い、患者背景・病変背景・手技背景・投与薬剤から有意な予測因子を抽出した。CI-AKI における多変量解析には年齢・性別・単変量解析において有意 ( $P<0.05$ ) であり、解析に影響を及ぼすと考えられる因子を用いた。結果はハザード比と 95%信頼区間で表示した。すべての検定は両側検定であり、統計学的に有意な結果は  $P<0.05$  とした。すべての解析は SPSS version 15.0 を使用した。

## IV 結果

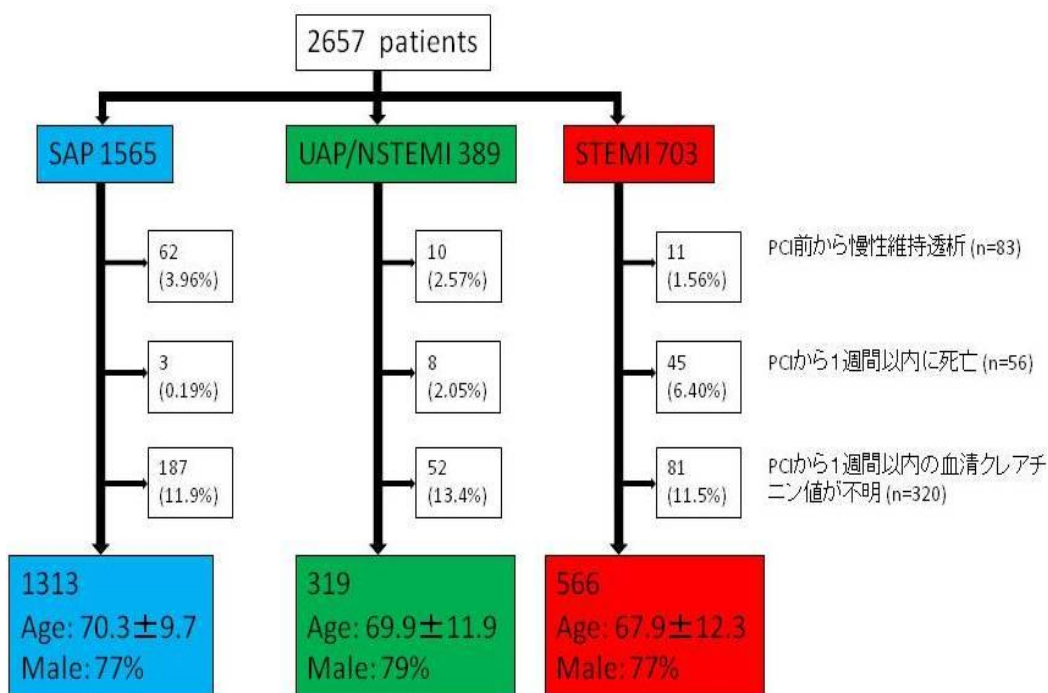
3群の患者背景を表1に示した。性差・家族歴・脳梗塞の既往・左室駆出率 40%以下の頻度・左冠動脈主幹部病変・左前下行枝病変・CV/eGFR は3群間で有意差は認められなかった。STEMI 群では現喫煙者・タイプ B2/C 病変・収縮期血圧 $<100\text{mmHg}$ ・大動脈内バルーンパンピング使用率・ $\beta$ 遮断薬使用率・レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用率が他の2群に比べ有意に高値であった。UAP/NSTEMI 群では多枝疾患の率・LDL コレステロール値が他の2群に比べ有意に高値であった。SAP 群では他の2群より年齢が高く、糖尿病・高血圧・脂質異常症・心筋梗塞の既往・うっ血性心不全の既往・薬剤溶出性ステント使用が多く、造影剤使用量・eGFR 値は他の2群に比べ有意に低値であった。CI-AKI は STEMI 群の患者において最も頻度が高かった (SAP: 4.2%、UAP/NSTEMI: 10.8%、STEMI: 16.9%、 $P<0.01$ ) (図3)。CV/eGFR で群分けしたサブグループにおいても、STEMI 群が最も CI-AKI の頻度が高かった (low 群: 2.68%、10.5%、18.2%、 $P<0.05$ ; mid 群: 3.59%、9.17%、14.2%、 $P<0.05$ ; high 群: 5.92%、12.5%、19.0%、 $P<0.05$ ) (図4)。単変量解析における CI-AKI の予測因子は CV/eGFR、緊急症例、収縮期血圧 $<100\text{mmHg}$ 、多枝病変、大動脈内バルーンパンピング (IABP) の使用、左室収縮能 $<40\%$ 、利尿剤使用、ヘモグロビン $<10\text{g/dl}$  であった。多変量解析の結果、CI-AKI の予測因子は緊急 PCI (オッズ比 3.05、95%信頼区間 2.03-4.60、 $P<0.001$ )、IABP 使用 (オッズ比 2.52、95%信頼区間 1.31-4.86、 $P=0.005$ )、左室収縮能 $<40\%$  (オッズ比 2.00、95%信頼区間 1.24-3.23、 $P=0.005$ ) であった (表2)。

SAP 群に比べ UAP/NSTEMI 群は CI-AKI の危険性は 2.76 倍であり、患者背景で補正後も統計学的に有意に危険性は高かった (2.11 倍)。また SAP 群に比べ、STEMI

群は CI-AKI の危険性は 4.41 倍であり、患者背景で補正後も有意に危険性が高かった (3.10 倍) (表 2)。SAP 群のサブグループにおいて、CI-AKI の頻度は徐々に増加していた (low: 2.68%、mid: 3.59%、high: 5.92%、 $P<0.05$ ) (図 4) が、UAP/NSTEMI と STEMI においてはその傾向がみられなかった。

とくに SAP 群において  $CV/eGFR \geq 3.0$  は患者背景補正後の CI-AKI の独立予測因子となったが (オッズ比 2.12、95%信頼区間 1.12-4.02、 $P=0.022$ )、UAP/NSTEMI、STEMI 群では予測因子とならなかった。SAP 群における  $CV/eGFR$  以外の独立危険因子は IABP 使用、貧血 (ヘモグロビン  $<10\text{g/dl}$ )、UAP/NSTEMI では多枝疾患と利尿剤投与、STEMI では左室収縮能  $<40\%$  と左前下行枝責任病変であった (表 3)。

&lt; 図 1 &gt;

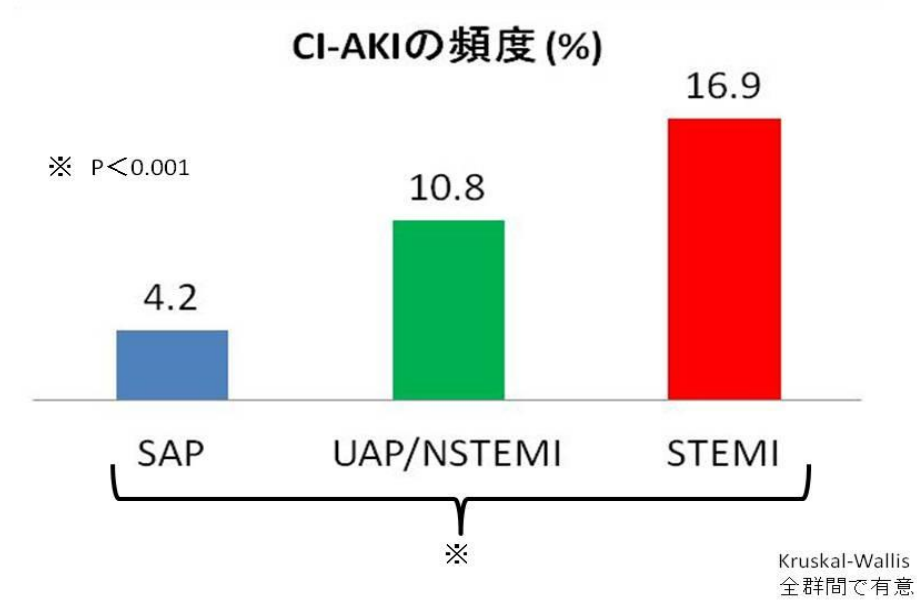


&lt; 図 2 &gt;

3 subgroups on the basis of  $\frac{\text{Contrast media volume (ml)}}{\text{e-GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)}} \text{ ratio (CV/GFR)}$

Low CV/GFR < 2.0	Stable AP Low (N=374)	UAP/NSTEMI Low (N=75)	STEMI Low (N=137)
Mid CV/GFR: 2.0-2.9	Stable AP Mid (N=447)	UAP/NSTEMI Mid (N=118)	STEMI Mid (N=212)
High CV/GFR ≥ 3.0	Stable AP High (N=492)	UAP/NSTEMI High (N=126)	STEMI High (N=205)

&lt;図3&gt;



&lt;図4&gt;

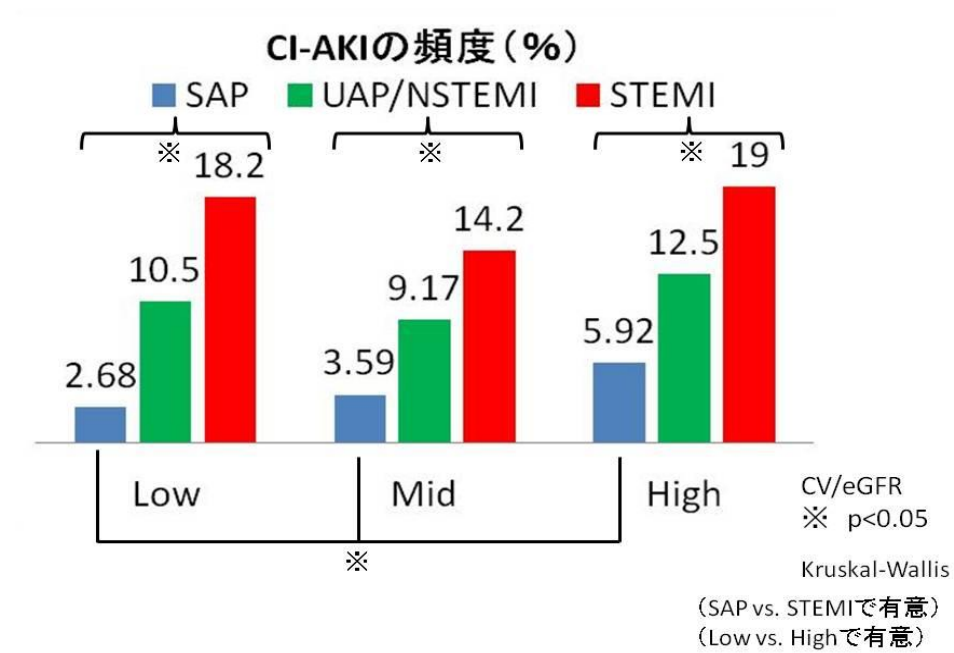


表 1. 患者背景

	SAP	UAP/NSTEMI	STEMI	p Value
	n=1313	n=319	n=566	
年齢, (歳)	70.3±9.7	69.9±11.9	67.9±12.3	<0.0001
男性, (%)	76.9	79.0	76.6	0.68
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.6±3.3	23.9±3.1	24.1±3.5	0.0005
糖尿病 (%)	43.5	31.8	31.8	<0.0001
高血圧 (%)	75.3	68.8	57.9	<0.0001
脂質異常症 (%)	61.8	52.5	47.5	<0.0001
喫煙 (%)	19.5	31.5	38.1	<0.0001
家族歴 (%)	10.5	7.1	9.4	0.18
心筋梗塞の既往 (%)	18.9	11.7	8.1	<0.0001
心不全の既往 (%)	8.3	2.2	0.9	<0.0001
脳梗塞の既往 (%)	8.9	9.6	7.7	0.586
多枝病変 (%)	28.2	38.3	32.7	0.001
EF <40% (%)	7.0	6.8	9.6	0.138
TypeB2/C 病変 (%)	40.9	42.3	50.1	0.0014
収縮期血圧<100mmHg	2.8	3.4	10.5	<0.0001
IABP (%)	0.6	3.4	6.2	<0.0001
LMT 病変 (%)	5.3	6.2	3.7	0.233
LAD 病変 (%)	44.3	45.9	44.9	0.866
DES 使用 (%)	81.4	71.6	51.8	<0.0001
<治療時投与薬剤>				
β遮断薬 (%)	41.9	50.0	61.7	<0.0001
ACEI/ARB	55.8	61.7	66.7	0.0001
利尿剤	18.2	10.8	18.3	0.0045
ヘモグロビン (g/dl)	13.4±1.8	13.8±1.8	13.9±1.9	<0.0001
LDL (mg/dl)	108.3±29.8	121.1±31.8	117.6±28.0	<0.0001
CV (ml)	173±67	188±63	183±58	<0.0001
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	65.7±18	69.6±19	70.0±23	<0.0001



CV/eGFR 2.86±1.5 2.97±1.5 2.91±2.4 0.498

SAP = stable angina pectoris; UAP = unstable angina pectoris; NSTEMI = non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction; BMI = body mass index; EF; left ventricular ejection fraction; IABP = intra-aortic balloon pumping; LAD = left anterior descending artery; DES = drug-eluting stent; ACEI = angiotensin convert enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; LDL = low-density lipoprotein; CV = contrast volume; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

**表 2. Contrast-Induced Acute Kidney Injury の予測因子**

	単変量		多変量	
	オッズ比 (95%信頼区間)	P Value	オッズ比 (95%信頼区間)	P Value
75 歳以上	1.28 (0.94-1.74)	0.12		
男性	0.93 (0.65-1.34)	0.72		
CV/eGFR	1.13 (1.03-1.23)	0.006	1.09 (0.99-1.12)	0.07
糖尿病	0.94 (0.69-1.28)	0.69		
緊急症例	3.87 (2.79-5.38)	<0.001	3.05 (2.03-4.60)	<0.001
収縮期血圧<100 mmHg	2.24 (1.30-3.87)	0.004	1.18 (0.65-2.12)	0.59
多枝病変	1.66 (1.09-2.51)	0.02	1.11 (0.70-1.75)	0.65

IABP 使用	5.67 (3.11-10.3)	<0.001	2.52 (1.31-4.86)	0.005
EF<40%	2.95 (1.94-4.49)	<0.001	2.00 (1.24-3.23)	0.005
利尿剤	1.75 (1.23-2.49)	0.002	1.41 (0.93-2.13)	0.10
ヘモグロビン <10g/dl	2.18 (1.18-4.02)	0.01	1.67 (0.84-3.32)	0.14
 <SAP を Reference としたときの相対危険度>				
SAP	1.0	(ref.)	1.0	(ref.)
UAP/NSTEMI	2.76 (1.78-4.30)	<0.001	2.11 (1.28-3.46)	0.003
STEMI	4.41 (3.11-6.25)	<0.001	3.10 (2.04-4.71)	<0.001

---

OR = odds ratio; CI = confidence interval; CV = contrast volume;  
 UAP = unstable angina pectoris; NSTEMI = non-ST-segment  
 elevation myocardial infarction; SAP = stable angina pectoris;  
 STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction; BP =  
 blood pressure; EF = left ventricular ejection fraction; IABP =  
 intra-aortic balloon pumping; Hb = hemoglobin; CV = contrast  
 volume; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

表 3. 各群における CI-AKI 発症の補正されたオッズ比 (CV/eGFR 比)

多変量	オッズ比	95%信頼区間	p Value
[Stable AP] *			
CV/eGFR <2.0	1.00	(reference)	N/A
CV/eGFR $\geq$ 2.0	1.17	0.57-2.43	0.670
CV/eGFR $\geq$ 3.0	2.12	1.12-4.02	0.022
(他の CI-AKI 独立危険因子)			
IABP 使用	8.26	1.39-49.0	0.020
ヘモグロビン<10g/dl	2.99	1.17-7.59	0.022
[UAP/NSTEMI] **			
CV/eGFR <2.0	1.00	(reference)	N/A
CV/eGFR $\geq$ 2.0	0.76	0.28-2.05	0.580
CV/eGFR $\geq$ 3.0	1.01	0.42-2.42	0.970
(他の CI-AKI 独立危険因子)			
多枝病変	2.12	1.00-4.49	0.004
利尿剤	2.78	1.02-7.55	0.045
[STEMI] ***			
CV/eGFR <2.0	1.00	(reference)	N/A
CV/eGFR $\geq$ 2.0	0.70	0.39-1.27	0.240
CV/eGFR $\geq$ 3.0	1.37	0.80-2.35	0.250
(他の CI-AKI 独立危険因子)			
EF<40%	2.92	1.47-5.82	0.002
左前下行枝病変	1.76	1.07-2.88	0.026

CI-AKI = contrast-induced acute kidney injury; CV = Contrast volume; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Hb=hemoglobin; MVD= multi-vessel disease; EF= left ventricular ejection fraction

\*CI-AKI に関しては下記の因子で補正した; 75 歳以上, 男性, 糖尿病, EF <40%,  
ヘモグロビン <10g/dl, IABP, 心不全既往 (単変量にて有意であった因子).

\*\*CI-AKI に関しては下記の因子で補正した; 75 歳以上, 男性, 糖尿病, EF <40%,  
ヘモグロビン <10g/dl, 多枝病変, IABP, 利尿剤 (単変量にて有意であった因子).

\*\*\* CI-AKI に関しては下記の因子で補正した; 75 歳以上, 男性, 糖尿病, EF  
<40%, ヘモグロビン <10g/dl, 左前下行枝病変 (単変量にて有意であった因子).

## V 考察

この研究の主な結果は、CI-AKI の頻度は緊急 PCI の症例において有意に頻度が多いということである。CV/eGFR の各サブグループにおいても CI-AKI の頻度は上昇していた。多変量解析の結果、CI-AKI の有意な独立危険因子は緊急 PCI、IABP 使用、左室収縮能低下 (EF<40%) であった。CV/eGFR の比が上昇する毎に CI-AKI の頻度が高率になるのは SAP に限ったことであり、UAP/NSTEMI と STEMI に関しては相関が得られなかった。CI-AKI の病態別独立危険因子は、SAP : CV/eGFR $\geq$ 3・IABP 使用・Hb<10g/dl、UAP/NSTEMI : 多枝病変と利尿剤使用、STEMI : EF<40%と左前下行枝責任病変であった。

過去の文献として、CI-AKI を回避するために造影剤量 (CV) /CCC (クレアチニンクリアランス) の比が PCI を行う上で有用であるという報告がある[14]。比を 3 以下にすることが必要であるとか、3.7 が感度と特異度が高いなどの報告がある[15]。また STEMI の患者は治療前の GFR の値に関わらず CI-AKI の危険因子であるという報告[16-19]もある。既存の報告では緊急症例 (STEMI/NSTEMI) に関しても CI-AKI に関して造影剤の dose dependency を認めた[15]が、本研究では認めなかった。

本研究の結果から CI-AKI の発生と緊急症例における周術期の血行動態の間に重要な関連があることが示唆された。

緊急 PCI 後の腎障害は治療前腎機能や造影剤の絶対量だけでなく、病態として血行動態の不安定や末梢低還流など多因子が関連することを示唆する。おそらく血液凝固因子の活性、カテコラミンの活性、血管内皮障害、血管の炎症などが関与しているものと思われる。緊急症例においては PCI 前に CI-AKI を回避するために十分な輸液負荷が出来ていないことも要因になっていると思われる。腎機能を勘案し造影剤量を減らす努力は待機的 PCI においては有用であった。

CI-AKI を回避する他の手段として、N アセチルシステイン・重曹の使用などがあるがこれらの有用性に関しては未だ確証はない[20-24]。また等張性造影剤・アスコルビン酸・ANP・予防的血液透析などに関しても一定の見解はでない[25-27]。

本研究は CI-AKI のリスク評価に日本人における CV/eGFR を用い解析に有用であったことを示した初めての報告である。また UAP/NSTEMI や STEMI に関する CI-AKI の独立危険因子の報告はこれまでなく、本研究が初めて明らかにしたものである。我々の研究を元にして、CI-AKI を回避するための治療戦略を事前に練ることができると思

われる。すなわち、SAP においては造影剤量を減らすこと・IABP が必要になる状況を回避すること・貧血を補正すること、緊急症例においては造影剤量よりも血行動態の安定化を最優先すること、である。CV/eGFR は簡便で有用な指標であり、過去の研究は体格の違う欧米のデータのみであるため、本研究が日本の PCI に携わる循環器医にとつての参考になるものと思われる。

本研究の限界は、後ろ向きの観察研究であること、測定していない因子が結果に影響している可能性が否定できないこと、除外基準で全登録患者の 15%以上が除外されていること、PCI 後 1 週間以内ではコレステロール塞栓症による腎障害の患者を診断できないこと、である。

## VI 小括

待機的冠動脈インターベンションを施行された患者において、CV/eGFR の値は CI-AKI の危険因子であり、eGFR の値によって造影剤量を減らすことは、SAP 患者の CI-AKI の危険を減らすことにおいて有用と考えられた。一方、緊急冠動脈インターベンションを施行された患者における臨床的予測因子は、CV/eGFR の値ではなく、患者背景因子そのものである可能性が示唆された。ゆえに、UAP/NSTEMI と STEMI の患者では、CI-AKI を回避するために血行動態を安定化させることが CV/eGFR の値に注意することよりも有用であると考えられた。

## 第四章 ST 上昇型心筋梗塞患者における責任病変のみへの経皮的冠動脈インターベンションと多枝一期的インターベンションの予後比較について

### I はじめに

STEMI に対する急性期経皮的冠動脈インターベンション (PCI) は現在広く一般化された治療法である[28]。STEMI の患者が多枝病変であった場合、心血管死の確率は上昇しその頻度は 40-65%とも報告されている[29-30]。欧米のガイドラインでは、多枝病変のある STEMI は心原性ショックの場合を除いて責任血管にのみ急性期に血行再建を行うよう推奨されている[31-32]。しかしその根拠となっているものは、欧米のエビデンスレベルの低い観察研究や症例数の少ない前向き研究のみであり[33-34]、日本人独自の報告は少ない。

また多枝病変を有する STEMI における PCI の適切な管理に関しては、薬剤溶出性ステントを使用する時代 (2004 年～) となつてから未だ明らかではない[35]。

### II 目的

本研究の目的は冠動脈の多枝に狭窄を有する ST 上昇型心筋梗塞に対し、急性期に責任病変のみに PCI を施行した患者と非責任病変に同時に PCI を施行した患者においての臨床転帰を調査し、治療デバイスの進歩によって多枝一期的 PCI が責任病変のみの PCI と比較し許容される新たな治療法であるかを検証することである。

### III 対象と方法

#### III-1 研究デザイン

ICAS に 2007 年 4 月から 2010 年 8 月までの間に ST 上昇型心筋梗塞 727 人が登録された。そのうち責任病変のみの 1 枝病変の患者 453 人が除外され、多枝病変を有する ST 上昇型心筋梗塞 274 人を対象とした。心外膜側の冠動脈主要血管に 70%以上の狭窄を認めるものを有意狭窄とした。

**STEMI の定義**：(1) 30 分以上持続する胸痛があり発症 12 時間以内に病院に到着した患者(2)12 誘導心電図の ST 部分が連続する 2 誘導で 0.1mV 以上上昇している(3)胸痛から 12 時間以内に心筋逸脱酵素の上昇を認める。上記すべてを満たす PCI 施行患者とする。

### III-2 PCI手技について

経験を積んだインターベンション医が大腿動脈か橈骨動脈を穿刺部位とし冠動脈造影を行った。責任病変部位は心電図と冠動脈造影所見より決定した。責任病変のみにPCIを施行された群とは、心筋梗塞急性期にPCIを施行しその他の血管には急性期に治療を加えないことを意味し後日改めて追加治療することも含まれる。非責任病変同時治療とは、心筋梗塞急性期に責任血管を治療し、同じセッションで他の部位の治療（冠動脈狭窄70%以上）を術者が必要と判断した場合に行うことを意味する。

治療に際してすべての患者にはアスピリン100mg/日とクロピドグレル75mg/日の投与が行われ、緊急症例はクロピドグレル300mgの初期負荷が行われた。造影剤は低浸透圧性のものを使用した。治療の完結は冠動脈残存狭窄25%以下かつTIMI grade IIIのフローが得られた状態とした。治療不成功は70%以上の狭窄残存、またはTIMI grade II以下のフローしか得られなかった場合とした。薬剤溶出性ステントを使用した場合、クロピドグレルは1年間継続使用、金属ステントを使用した場合は3か月継続とした。

すべての患者について治療後30日、6か月、1年毎のイベント調査を行った。フォローの血管造影はPCI後6-12か月の間で施行された。

### III-3 臨床転帰と定義

臨床転帰は院内死亡、複合心血管脳血管イベント(MACCE)と定義した。MACCEは原因によらない全死亡、心筋梗塞(MI)、治療血管の再血行再建(TVR)、脳血管障害(CVA)のいずれかの発生と定義した。TVRはPCI治療血管の再治療・新たな冠動脈バイパス手術が発生した場合と定義し、症状の再燃・再梗塞・負荷試験で虚血が証明された場合をTVRの対象とした。カルテ上や電話調査にてイベント発生の有無を確認した。またステント血栓症の頻度、CI-AKIの頻度についても調査を行った。

**CI-AKIの定義**：造影剤注入から1週間以内に血清クレアチニンがPCI前に比べ0.5mg/dlか25%上昇したものとする[11]。



### III-4 統計学的解析について

連続変数は平均値±標準偏差、名義変数はパーセンテージで示した。2群間の名義変数は $\chi^2$ 検定またはフィッシャーの検定を行い、連続変数は対応のないステューデントT検定を行った。イベント発生曲線に関しては Kaplan-Meier 法を用い、2曲線の有意差はログランク検定を行った。また過去の文献で行われているように、退院時を基準としたランドマーク解析を追加した[36]。

ロジスティック解析は単変量解析を行い、患者背景・病変背景・手技背景・投与薬剤から有意な予測因子を抽出した。院内死亡・全死亡・MACCEにおける多変量解析には年齢・単変量解析において有意 ( $P<0.05$ ) であり、解析に影響を及ぼすと考えられる因子を用いた。結果はハザード比と 95%信頼区間で表示した。すべての検定は両側検定であり、統計学的に有意な結果は  $P<0.05$  とした。すべての解析は SPSS version 15.0 を使用した。

## IV 結果

### IV-1 患者背景

多枝病変を有する STEMI は 274 例で平均年齢は  $63.9 \pm 11.8$  歳であった。212 例 (77%) が男性であった。責任病変のみに PCI を施行された群 (OCL : 220 人、80.3%) と非責任病変に同時に PCI を施行された群 (NCL : 54 人、19.7%) の臨床転帰を調査した (図 5)。

OCL 患者 220 人のうち、53.6% が二期的に PCI を施行された。表 4 に患者背景を示す。患者背景では性差・BMI・冠危険因子・3 枝病変の頻度・PCI 前の左室収縮率・前下行枝責任病変・薬剤溶出性ステント使用率・造影剤使用量は 2 群間で有意差を認めなかった。NCL 群は OCL 群に比べ、より高齢であり、Killip class が有意に高く、推定糸球体濾過量 (eGFR) が有意に低く、左冠動脈主幹部病変が多く、大動脈内バルーンパンピングの使用頻度が高く、透視時間が長く、血栓吸引の施行率が低く、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用頻度が低く、ヘモグロ빈は有意に低かった。図 6 に責任病変と非責任病変の分布を示した。

### IV-2 臨床転帰

中央値 374 日の追跡の中で 41 人 (15%) の患者が死亡した。MI・TVR・CVA・ステント血栓症・CI-AKI は両群間で有意は認められなかった (OCL 対 NCL、MI : 4.1% 対 7.4%、 $P=0.30$ 、TVR : 14.1% 対 12.9%、 $P=0.82$ 、CVA : 2.3% 対 1.9%、 $P=0.85$ 、ステント血栓症 : 5.5% 対 11.1%、 $P=0.13$ 、CI-AKI : 14.5% 対 22.2%、 $P=0.17$ )。院内死亡・全死亡・MACCE は OCL 群の方が NCL 群に比べ有意に少なかった (院内死亡 : 5.45% 対 20.4%、 $P<0.05$ 、全死亡 : 10.9% 対 31.5%、 $P<0.05$  ; MACCE : 27.7% 対 46.2%、 $P<0.05$ ) (表 5)。

Kaplan-Meier 解析においても NCL 群は OCL 群より MACCE と TVR において有意にイベント発生が多かった (MACCE :  $P<0.001$ ; TVR:  $P=0.04$ ) (図 7A, B)。院内死亡を除いた退院後のランダム解析においては MACCE と TVR は両群間で有意差を認めなかった (MACCE :  $P=0.39$ ; TVR:  $P=0.51$ ) (図 8A, B)。

#### IV-3 院内死亡・全死亡・MACCEに関する2群の単変量・多変量解析

OCL 群に比べ、NCL 治療は院内死亡に関して危険性が 5.43 倍有意に高かった ( $P<0.001$ )。年齢・eGFR $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> で補正後も有意に危険性は高かった ( $P=0.001$ )。

OCL 群に比べ、NCL 治療は全死亡に関して危険性が 3.75 倍有意に高かった ( $P<0.001$ )。年齢・収縮期血圧 $<100$ mmHg、eGFR $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> で補正後も有意に危険性は高かった ( $P=0.001$ )。

OCL 群に比べ、NCL 治療は MACCE に関して危険性が 2.25 倍有意に高かった ( $P=0.009$ )。年齢・収縮期血圧 $<100$ mmHg、左冠動脈主幹部病変、3 枝病変、大動脈内バルーンパンピング、ヘモグロビン $<10$ g/dl、eGFR $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> で補正後は両群での有意差が消失した (オッズ比 1.95、95%信頼区間 0.94-4.08、 $P=0.07$ ) (表 6)。

#### IV-4 CI-AKI の発生と全死亡の危険度

OCL 群と NCL 群の間に、CI-AKI の発生頻度に有意差は認めなかったが、CI-AKI の発生そのものは全死亡の有意な独立危険因子であった (補正前オッズ比 3.03、95%信頼区間 1.41-6.46、 $P=0.004$ 、補正後オッズ比 3.07、95%信頼区間 1.34-7.04、 $P=0.008$ )。

#### IV-5 退院時 Land-mark 解析群における全死亡・MACCE の危険度

院内死亡を除いた退院後患者の集団では、NCL 治療は全死亡・MACCE に関する独立危険因子とはならなかった (全死亡: オッズ比 2.10、95%信頼区間 0.66-6.69、 $P=0.21$ 、MACCE : オッズ比 1.36、95%信頼区間 0.63-2.94、 $P=0.44$ ) (表 7)。

表 4 患者背景

	OCL (n=220)	NCL (n=54)	P value
年齢, 歳	68.6±11.7	72.0±11.7	0.031
男性, %	77.3	77.8	0.93
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.3±3.5	24.5±3.2	0.69
糖尿病, %	43.2	50.0	0.37
高血圧症, %	65.9	62.9	0.69
脂質異常症, %	52.7	48.1	0.55
喫煙, %	60.0	57.4	0.73
心筋梗塞の既往, %	12.3	7.4	0.31
CABG の既往, %	0.45	1.85	0.28
脳梗塞の既往, %	8.1	14.8	0.14
3 枝病変, %	31.8	33.3	0.83
PCI 前の LVEF, %	51.4±12.5	49.2±15.6	0.36
PCI 前の e-GFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	70.9±27	63.4±33	0.040
ヘモグロビン濃度, g/dl	13.8±2.0	13.1±2.2	0.012
Killip class ≥3, %	12.7	25.9	0.020
IABP, %	8.6	24.1	0.002
LAD culprit, %	38.6	29.6	0.22
LMT culprit, %	1.8	31.5	<0.001
責任病変に DES 使用, %	55.9	57.4	0.84

血栓吸引, %	63.2	35.1	<0.001
造影剤使用量, ml	186±41	187±21	0.06
透視時間, min	28.2±3.5	38.2±4.2	<0.001
入院後の内服薬剤			
スタチン, %	72.3	62.9	0.18
β 遮断薬, %	50.0	38.9	0.14
RAS inhibitor, %	64.5	48.1	0.003
二重抗血小板療法, %	98.1	100	0.32

OCL, only the culprit lesion group; NCL, non-culprit lesion group; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; LVEF; left ventricular ejection fraction; e-GFR, estimated glomerular filtration rate; BP, blood pressure; IABP, intra-aortic balloon pumping; LAD, left anterior descending artery; LMT, left main trunk; DES, drug-eluting stent; RAS, rennin-angiotensin system; Hb, hemoglobin; DAPT, dual anti-platelet therapy.

表 5 臨床転帰発生率

転帰	OCL group	NCL group	P value
院内死亡	5.45	20.4	<0.001
MACCE	27.7	46.2	0.008
全死亡	10.9	31.5	<0.001
心筋梗塞	4.1	7.4	0.30
脳血管障害	2.3	1.9	0.85
TVR	14.1	12.9	0.82
ステント血栓症	5.5	11.1	0.13
CI-AKI	14.5	22.2	0.17

OCL, only the culprit lesion group; NCL, non-culprit lesion group; MACCE, major adverse cardiac cerebrovascular event.

表 6

## 院内死亡・全死亡・MACCE の危険度 (単変量と多変量)

NCL (vs. OCL)	補正前相対危険度		補正後相対危険度	
	(95% 信頼区間)	P value	(95%信頼区間)	P value
院内死亡*	5.43 (2.24-13.1)	<0.001	4.65 (1.85-11.7)	0.001
全死亡**	3.75 (1.83-7.66)	<0.001	3.74 (1.66-8.42)	0.001
MACCE***	2.25 (1.22-4.14)	0.009	1.95 (0.94-4.08)	0.07

\* 75 歳以上, e-GFR <60ml/min/1.73m<sup>2</sup> で補正

\*\* 75 歳以上, 収縮期血圧<100mmHg, e-GFR <60ml/min/1.73m<sup>2</sup> で補正

\*\*\* 75 歳以上, 性別, 収縮期血圧<100mmHg, LMT 病変, 3 枝病変, IABP 使用, ヘモグロビン<10g/dl, e-GFR <60ml/min/1.73m<sup>2</sup> で補正

OCL, only the culprit lesion group; NCL, non-culprit lesion group; e-GFR, estimated glomerular filtration rate; LMT, left main trunk; IABP, intra-aortic balloon pumping

表 7

退院時 Land-mark 解析群における全死亡・MACCE の危険度 (単変量と多変量)

NCL (vs. OCL)	補正前相対危険度		補正後相対危険度	
	(95% 信頼区間)	P value	(95%信頼区間)	P value
全死亡*	2.04 (0.69-6.06)	0.20	2.10 (0.66-6.69)	0.21
MACCE**	1.43 (0.69-2.95)	0.34	1.36 (0.63-2.94)	0.44

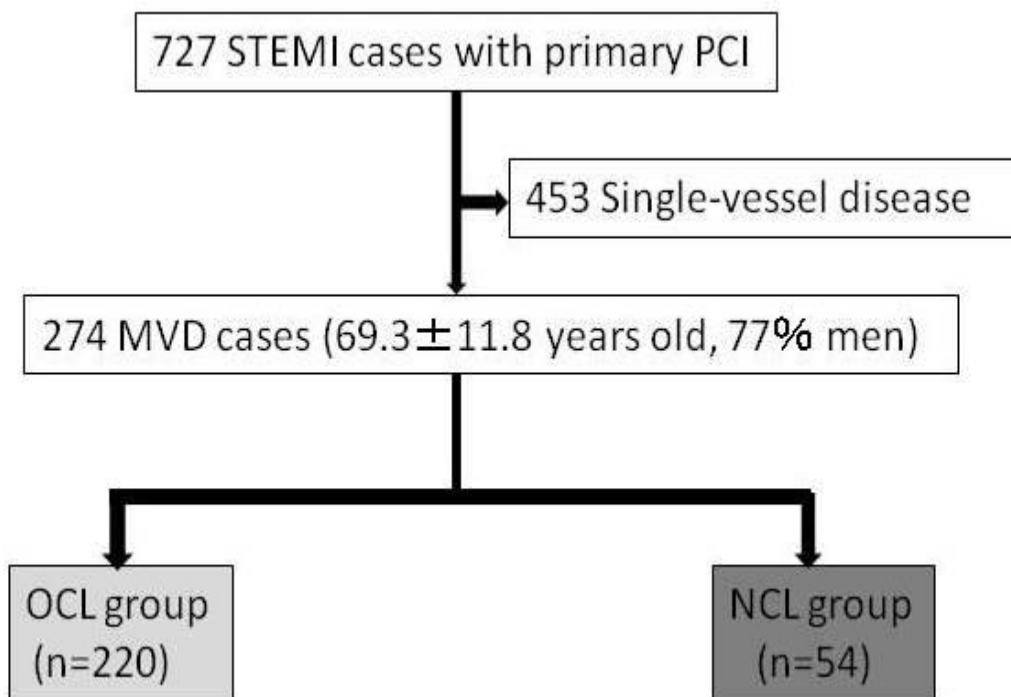
\* 75 歳以上, 収縮期血圧<100mmHg, e-GFR <60ml/min/1.73m<sup>2</sup> で補正

\*\* 75 歳以上, 性別, 収縮期血圧<100mmHg, 3 枝病変, ヘモグロビン<10g/dl, e-GFR <60ml/min/1.73m<sup>2</sup> で補正

OCL, only the culprit lesion group; NCL, non-culprit lesion group; e-GFR, estimated glomerular filtration rate; LMT, left main trunk; IABP, intra-aortic balloon pumping

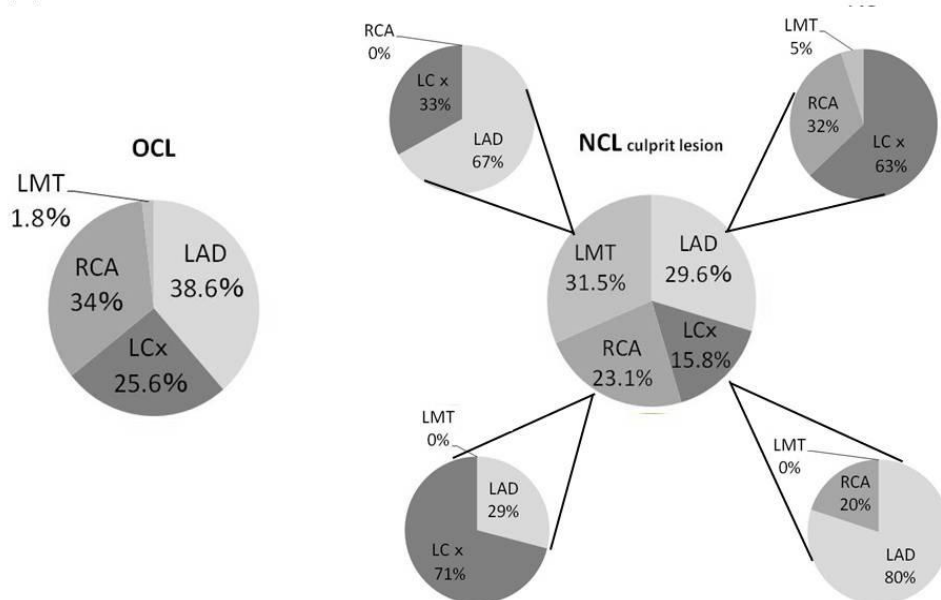


< 図 5 >

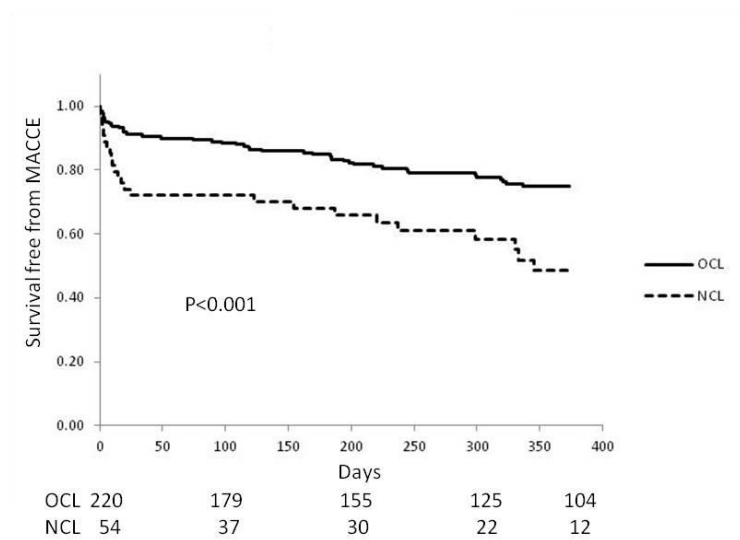


< 図 6 >

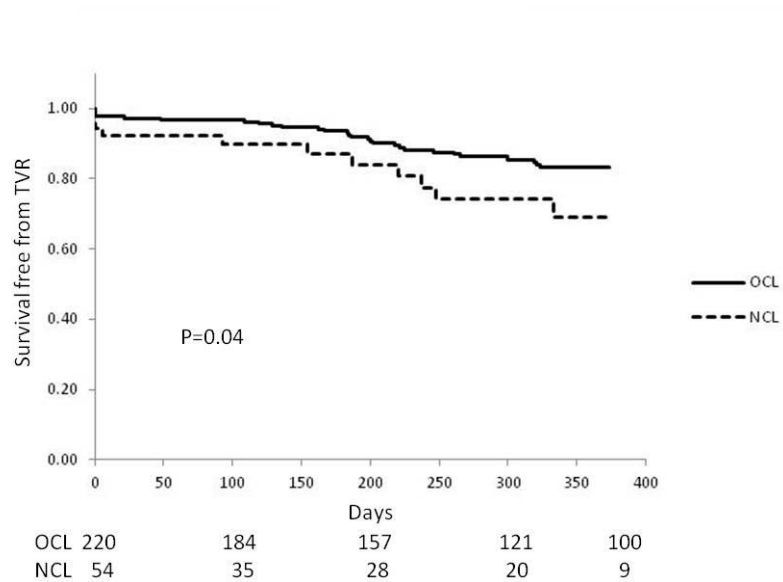
図6



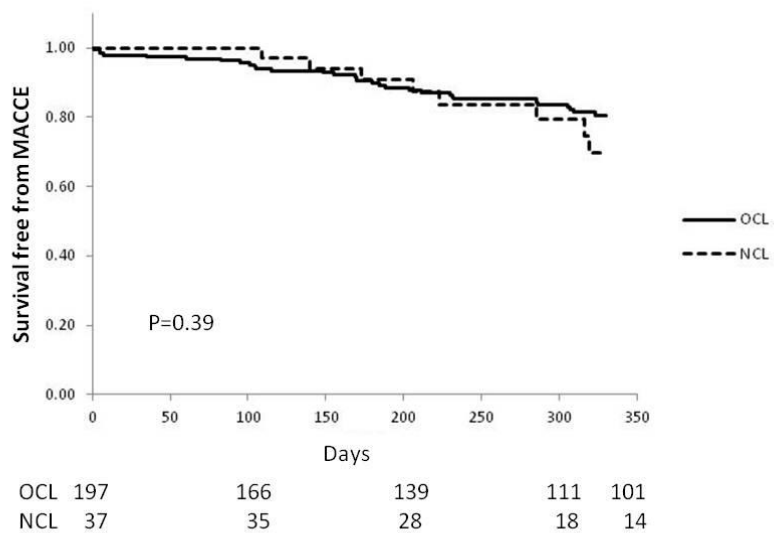
< 7 (A) >



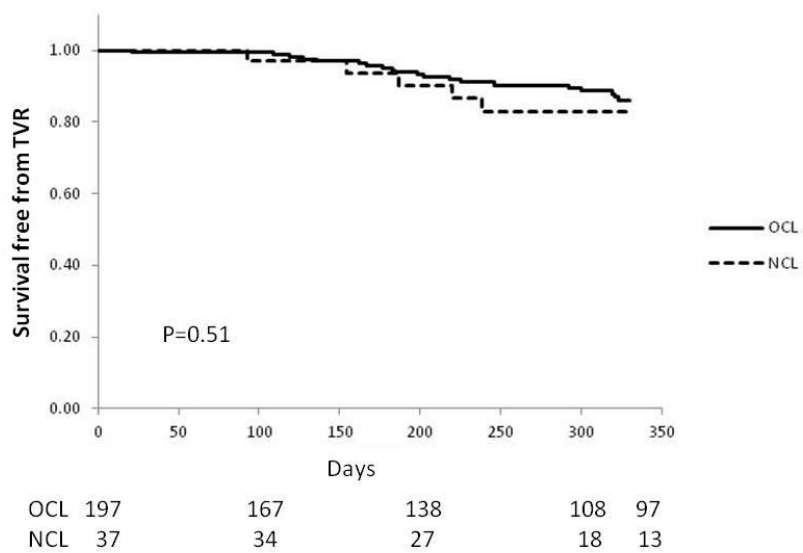
< 7 (B) >



< 8 (A) >



< 8 (B) >



## V 考察

本研究の結果より、中央値 374 日の追跡観察において、多枝に狭窄のある ST 上昇型心筋梗塞患者に対し非責任病変に同時に PCI を施行することは、責任病変のみに PCI を施行することに比べ、院内死亡・全死亡を有意に増加させた。MACCE に関しては患者背景を含めた多変量解析において有意差は減じられることから、イベントの発生は治療方法の選択よりも患者背景による影響が高いことが示唆された。また両群間で CI-AKI の発生頻度に有意差はないものの、NCL 群で高い傾向にあり、CI-AKI の発生は全死亡の独立危険因子であった。

速やかに多枝に PCI を施行しなくてはならない状況は存在する。心原性ショックをきたした症例においては、心筋の再還流を速やかに行うことが左室の収縮を最大限に守る方法である。いくつかの報告で言われているように、心筋梗塞を発症した患者には冠動脈に不安定プラークが多数存在し、それが狭心症の再燃や急性冠症候群につながり、非責任病変にも血行再建を繰り返さなくてはならない状況に陥る[37-38]。しかし最新のガイドラインによると PCI は責任病変のみに行うべきとされている。またこのガイドラインを支持する論文も散見され、非責任病変への PCI は死亡率を増加させるとするものもある[39]。緊急治療の急性期においては側副血行路の供給源となっている血管に関しては特別な配慮を有する。つまり冠動脈末梢の塞栓症やスロウフロー、ノーフロー現象の頻度が高まる。これらは急性期ではなく患者が安定している状態では発生率は低下する。また責任病変のみの治療は手技時間の延長、造影剤過量による造影剤腎症の発生、放射線被曝の増加を回避できると報告されている[33,40-41]。本研究では 2 群間で造影剤腎症の発生に有意差はなかったが、腎症の発生は死亡率と密接な関係があった。

一方で、近年 PCI のデバイスは改良され多枝疾患に対する予後も以前より改善されてきた[42-48]。ガイドラインと反対の結果を有する報告も散見されはじめ、多枝同時 PCI の安全性と有効性を示唆するものがみられる[49]。その大きな要因は再血行再建の減少によるところとされている。多枝疾患に対して、二期的に PCI を施行する群と一期的に PCI を施行する群では心血管イベントに差がないと報告するものもある[49-51]。これらの研究は多枝病変を有する STEMI における新たな治療戦略として検討されるものである。

本研究において 2 群の臨床転帰の違いは、PCI の治療方針の選択によるものより、患者背景によるところが大きいと思われ、また CI-AKI も 2 群間で有意差を認めなかった

が、少なくとも一期的多枝治療が優位性を示すことはなかった。Bangalore らは 61,764 人を対象としたメタ解析において、多枝病変を有する STEMI に対する一期的完全血行再建は 30 日後のイベント発生が増加する、という結論をもたらしている[52]。最も有効な治療は残存狭窄を後日別のセッションで治療する二期的な PCI と考えられるが、今後大規模な無作為化多施設研究により本研究の結果が支持され、最新の推奨が示されることが望まれる。

ICAS レジストリーにはいくつかの限界がある。後ろ向きの観察研究であること、サンプルサイズが小さいことである。治療手段はその時の担当医に委ねられており無作為化されていない。また測定されていない未知の因子が結果に影響している可能性は否定できない。しかしながら死亡・心筋梗塞などのハードエンドポイントに関してバイアスは少ないと考えられる。またスタチンと $\beta$ 遮断薬の内服率が既存の研究に比べ少ないことが挙げられる。

## VI 小括

ST 上昇型心筋梗塞において、急性期に責任病変のみに PCI を施行した患者と非責任病変にも同時に PCI を施行した患者における臨床転帰を調査したところ、非責任病変（多枝）にも同時に PCI を施行した患者の院内死亡率と全死亡率が有意に高値であった。ゆえに多枝一期的 PCI がより優れた治療法とは言えなかった。

## 第五章 総合考察

経皮的冠動脈インターベンション（PCI）は、機器の進歩と手技の確立により治療成績が向上してきており、近年薬剤溶出性ステントの使用に伴い、冠動脈疾患における治療の中心として重要な位置を占めている。PCIで確立された手技は末梢動脈疾患にも応用され、多岐に渡る治療の基本的手技となっている。一方でインターベンションは術者の力量に頼られることが多く、これまで経験に基づく医療（Experienced-Based Medicine）が中心であった。その後患者の問題点整理から実際の診療行為を行うにあたり科学的な根拠を示す（Evidence-Based Medicine：EBM）という概念が浸透し、PCIの領域でも認識が高まり今日に至っている。しかしこれまでは欧米での大規模臨床試験の結果をもとに日本人に転用し診療の根拠としていることが多く、日本人独自の国民性・人種特性などを考慮されてはいない状況であった。虚血性心疾患、特に急性心筋梗塞は生命を脅かす重篤な疾患であり、腎障害は生命予後に最も影響する因子のひとつと考えられる。日本人独自のエビデンス、とりわけ心筋梗塞の死亡率の高い茨城県でエビデンスを構築することは重要なことであり、地域の健康を維持するために欠かせないプロセスと考えられる。

今回、生命予後に大きく影響する腎障害の中でも造影剤起因性急性腎障害に焦点を絞り解析を行った。造影剤起因性腎障害そのものはPCIに関連する合併症であり、治療する医療者側が細心の注意を払って予防すべき事象である。しかし急性心筋梗塞においては、腎障害に影響する因子は血行動態であるため、造影剤量を懸念して不十分な治療を行うことなく、血行動態を安定化させ確実な治療を行っていくことが重要であることが本研究の結果として明らかになった。

ここで大動脈内バルーンパンピング（IABP）について述べる。Mehranらの報告においてIABPはCI-AKIの強力なRisk Factorとして挙げられている[11]。IABPは下行大動脈内に留置し心周期にあわせて拡張と収縮を繰り返す循環補助装置である。このデバイスには2つの相反する側面があり、左心室の後負荷軽減と冠動脈の灌流圧増加という循環補助の作用と、下行大動脈内のプラークに接触するためプラークが塞栓子となり腎循環に悪影響を呈する作用が考えられる。よってもともと治療前に循環動態が安定しているSAPに対して予防的にIABPを留置することは、前者の作用の有用性よりも後者の悪影響の方が前面にでる可能性があり、SAP患者に対する予防的IABP留置は推奨されない。反対にSAPの術中合併症で血行動態が不安定になった場合や緊急症例

においては、術後腎機能の悪化は血行動態に左右されることを本研究が明らかにしたため、循環補助作用を優先し、必要な事態であれば禁忌のないかぎり IABP を留置することを躊躇ってはならないと考える。

また近年動脈硬化進行の背景から、単一の冠動脈の狭窄（1 枝病変）の患者だけでなく、多枝に狭窄を認める患者が増加しており、心筋梗塞を発症した場合予後不良の因子のひとつとなる。これらの患者への急性期治療のストラテジーに関して明確なエビデンスを構築することは急務であり、治療の標準化を早急に行う必要があるものと考えられる。少なくとも責任病変以外の病変への一期的治療に優位性はなく、血行動態の安定化を理由に残存狭窄を同時に治療することは推奨されない。

本研究は PCI 施行患者を対象とした「観察研究」であり、治療医師の独自の判断が加味されておりバイアスがかかってしまうという欠点がある。今後は患者背景を揃えた「前向き研究」でエビデンスレベルの高い発信を世界に向けてし続けることが重要と考えられる。

## 第六章 結論

急性心筋梗塞に関する経皮的冠動脈インターベンションの治療戦略として、腎機能を基準とした造影剤使用量を懸念するよりも、責任病変の確実な血行再建を行うことが重要であり、他に残存する非責任病変に関しては急性期には保存的に加療することが重要である。



## 参考文献

1. **Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berqer PB, Ting HH, Best PJ, et al.** Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; **105**: 2259–2264.
2. **Gupta R, Gurm HS, Bhatt DL, Chew DP, Ellis SG.** Renal failure after percutaneous coronary intervention is associated with high mortality. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; **64**: 442–448.
3. **Liss P, Persson PB, Hansell P, Lagerqvist B.** Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or lowosmolar contrast media. *Kidney Int* 2006; **70**: 1811–1817.
4. **Barrett BJ, Parfrey PS.** Clinical practice: Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; **354**: 379–386.
5. **Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al.** The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 1542–1548.
6. **Pannu N, Wiebe N, Tonelli M;** Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; **295**: 2765–2779.
7. **Subramanian S, Tumilin J, Bapat B, Zyczynski T.** Economic burden of contrast-induced nephropathy: Implications for prevention strategies. *J Med Econ* 2007; **10**: 119–134.
8. **Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al.** Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 13–19.
9. **Solomon R, Werner C, Mann D, D’Elia J, Silva P.** Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1416–1420.
10. **Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Shimshak TM, et al.** High-dose contrast agent administration during complex coronary

- angioplasty. *Am Heart J* 1990; **120**: 533–536.
11. **Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al.** A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1393–1399.
  12. **Abe M, Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Kita T.** Incidence of and risk factors for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Japanese patients. *Circ J* 2009; **73**: 1518–1522.
  13. **Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al;** Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; **53**: 982–992.
  14. **Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, et al;** NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: A pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 584–590.
  15. **Gurm HS, Dixon SR, Smith DE, Share D, Lalonde T, Greenbaum A, et al;** BMC2 (Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium) Registry. Renal function-based contrast dosing to define safe limits of radiographic contrast media in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 907–914.
  16. **Chong E, Poh KK, Liang S, Soon CY, Tan HC.** Comparison of risks and clinical predictors of contrast-induced nephropathy in patients undergoing emergency versus nonemergency percutaneous coronary interventions. *J Interv Cardiol* 2010; **23**: 451–459.
  17. **Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY.** Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1296–1305.
  18. **Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, et al.** Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; **108**: 2769–2775.

19. **Wilson S, Foo K, Cunningham J, Cooper J, Deaner A, Knight C, et al.** Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 1051–1054.
20. **Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS.** Sodium bicarbonate- based hydration prevents contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *BMC Med* 2009; **7**: 23.
21. **Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, et al.** Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004; **117**: 938–947.
22. **Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA, et al.** A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: Unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007; **5**: 32.
23. **Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB.** Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1584–1592.
24. **Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim TH, et al.** Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Circ J* 2012; **76**: 2255–2265.
25. **Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS.** The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; **2**: 645–654.
26. **Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC.** Metaanalysis: Effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; **148**: 284–294.
27. **Morikawa S, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, et al.** Renal protective effects and the prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 1040–1046.
28. **Ishikawa T, Mutoh M, Nakano Y, Endo A, Kubota T, Suzuki T, Nakata K, Murakami A, Miyamoto T, Sakamoto H, Okada H, Imai K, Yoshimura M.**

- Retrospective comparison of clinical and angiographic outcomes after primary stenting using sirolimus-eluting and bare-metal stents in nonrandomized consecutive 568 patients with first ST-segment elevated myocardial infarctions. *J Cardiol* 2011; **57**: 44–52.
29. **Muller DW, Topol EJ, Elis SG, Sigmon KN, Lee K, Califf RM.** Multivessel coronary artery disease: a key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *Am Heart J* 1991; **121**: 1042–1049.
  30. **Jaski BE, Cohen JD, Trausch J, Marsh DG, Bail GR, Overlie PA, Skowronski EW, Smith SC Jr.** Outcome of urgent percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: comparison of single-vessel versus multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 1992; **124**: 1427–1433.
  31. **Webb JG, Lowe AM, Sanborn TA, White HD, Sleeper LA, Carere RG, Buller CE, Wong SC, Boland J, Dzavik V, Porway M, Bergman G, Hochman JS.** Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1380–1386.
  32. **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.** 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.
  33. **Roe MT, Cura FA, Joski PS, Garcia E, Guetta V, Kereiakes DJ, Zijlstra F, Brodie BR, Grines CL, Ellis SG.** Initial experience with multivessel percutaneous coronary intervention during mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; **88**(170–173): A6.
  34. **Di Mario C, Mara S, Flavio A, Imad S, Antonio M, Anna P, Emanuela P, Stefano**

- DS, Angelo R, Stefania C, Anna F, Carmelo C, Antonio C, Monzini N, Bonardi MA.** Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEpacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent* 2004; **6**: 128–133.
35. **Song YB, Lee SY, Hahn JY, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Hong HP, Park JE, Gwon HC.** Complete versus incomplete revascularization for treatment of multivessel coronary artery disease in the drug-eluting stent era. *Heart Vessels* 2012; **27**: 433–442.
36. **Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA.** Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; **297**: 159–168.
37. **Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O’Neill WW.** Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; **343**: 915–922.
38. **Ambrose JA.** In search of the “vulnerable plaque”: can it be localized and will focal regional therapy ever be an option for cardiac prevention? *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1539–1542.
39. **Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O’Neill WW, Holmes DR Jr, Hamm CW, Granger CB, Armstrong PW, Investigators APEX-AMI.** Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insight from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010; **31**: 1701–1707.
40. **Corpus RA, House JA, Marso SP, Grantham JA, Huber KC Jr, Laster SB, Johnson WL, Daniels WC, Barth CW, Giorgi LV, Rutherford BD.** Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; **148**: 493–500.
41. **Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR Jr, Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Sharma S, King SB 3rd.** Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for STsegment elevation myocardial infarction patients with multivessel

- disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; **3**: 22–31.
42. **De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ.** Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; **293**: 1759–1765.
43. **De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Biondi-Zoccai G, Kastrati A, Chiariello M, Marino P.** Coronary stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-regression analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008; **126**: 37–44.
44. **De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Murphy S, Maioli M, Noc M, Zeymer U, Dudek D, Arntz HR, Zorman S, Gabriel HM, Emre A, Cutlip D, Biondi-Zoccai G, Rakowski T, Gyongyosi M, Marino P, Huber K, van't Hof AW.** Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2008; **94**: 1548–1558.
45. **De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F.** Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; **29**: 3002–3010.
46. **De Luca G, Valgimigli M, Spaulding C, Menichelli M, Brunner-La Rocca HP, van der Hoeven BL, Di Lorenzo E, de Diaz la Llera LS, Pasceri V, Pittl U, Percoco G, Violini R, Stone GW.** Short and long-term benefits of sirolimus-eluting stent in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis* 2009; **28**: 200–210.
47. **De Luca G, Stone GW, Suryapranata H, Laarman GJ, Menichelli M, Kaiser C, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Dirksen MT, Spaulding C, Pittl U, Violini R, Percoco G, Marino P.** Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2009; **133**: 213–222.
48. **Bauer T, Moßmann H, Zeymer U, Hochadel M, Nef H, Weidinger F, Zahn R, Hamm CW, Marco J, Gitt AK.** Multivessel percutaneous coronary intervention

- in patients with stable angina: a common approach? Lessons learned from the EHS PCI registry. *Heart Vessels* 2012; **27**: 453–459.
49. **Navarese EP, De Servi S, Buffon A, Suryapranata H, De Luca G.** Clinical impact of simultaneous complete revascularization vs culprit only primary angioplasty in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2011; **31**: 217–225.
  50. **Qarawani D, Nohir M, Abbound M, Hazanov Y, Hasin Y.** Culprit only versus complete coronary revascularization during primary PCI. *Int J Cardiol* 2008; **123**: 288–292.
  51. **Politi L, Squra F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, Bursi F, Sangiorgi GM, Modena MG.** A randomized trial of target-vessel versus multi-vessel revascularization in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2010; **96**: 662–667.
  52. **Bangalore S, Kumar S, Poddar KL, Ramasamy S, Rha SR, Faxon DP.** Meta-analysis of multivessel coronary artery revascularization versus culprit-only revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Am J Cardiol* 2010; **107**: 1300–1310.

## 学会発表

- 1) **Abe Daisuke, Hoshi Tomoya, Sato Akira, et al.** Clinical predictors of contrast-induced nephropathy in the patients undergoing emergent versus elective percutaneous coronary interventions – European Society of Cardiology Congress 2012, Munich
  
- 2) **Abe Daisuke, Hoshi Tomoya, Sato Akira, et al.** Clinical Value of Drug-Eluting Stent over Bare-Metal Stent in large coronary arteries in the patients with ST-segment elevation myocardial infarction – European Society of Cardiology Congress 2013, Amsterdam
  
- 3) **Abe Daisuke, Hoshi Tomoya, Sato Akira, et al.** Prognostic Impact of Renin-Angiotensin System Inhibitors: Propensity Score Analysis from ICAS Registry – American Heart Association 2013, Dallas
  
- 4) **Abe Daisuke, Hoshi Tomoya, Sato Akira, et al.** Prognostic Impact of Contrast volume on the basis of renal function regardless of SYNTAX Score in patients with Coronary artery disease – European Society of Cardiology Congress 2014, Barcelona



## 発表論文

- 1) **Abe Daisuke, Hoshi Tomoya, Sato Akira, et al.** Initial culprit-only versus initial multivessel percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Ibaraki Cardiovascular Assessment Study registry. *Heart Vessels* 2014; **29**: 171-7.
- 2) **Abe Daisuke, Hoshi Tomoya, Sato Akira, et al.** Clinical predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing emergency versus elective percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2013; **78**: 85-91.
- 3) **Abe Daisuke, Hoshi Tomoya, Sato Akira, et al.** Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents in Large Coronary Arteries of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Findings From the ICAS Registry. *J Cardiol* 2014 [Epub ahead of print]

## 謝辞

本論文の作成に当たり、御指導・御校閲を賜りました佐藤明准教授・青沼和隆教授に深謝いたします。また、今回のICASレジストリーのデータ収集・調査にあたって多大なる御協力・御指導いただいたすべての筑波大学病院循環器内科教室の方々に深謝いたします。