

急性冠症候群の診断と治療（総説） JAMA、Feb. 15. 2022

（付けたり：スターリングラード攻防戦の教訓）

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2022年3月 仲田和正

Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes (A Review)

著者

Deepak L. Bhatt, MD, MPH

Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Institute, Harvard Medical School

Renato D. Lopes, MD, PhD

Division of Cardiology, Duke University School of Medicine, North Carolina

Robert A. Harrington, MD,

Department of Medicine, Stanford University, California

JAMA の Feb. 15, 2022 の総説 (Review) が「急性冠症候群の診断と治療」でした。

主著者はインド系のハーバードの医師です。Boston Latin School を主席卒業、MIT で

科学の学位、コーネル大医学部卒業、クリーブランドクリニックで修行したようです。

NEJM, May 25, 2017 と The Lancet, Jan. 14, 2017 にも急性心筋梗塞の総説がありました。

この5年で、さては何か進歩があったのかとあせって読みましたが結論から言うとあまり変化はありませんでした。

ただ従来、女性の ACS は非典型的 (atypical) 症状が多いとされましたが最近、この性差は症状の陳述 (descriptions)、解釈 (interpretations) の違いであって実際の症状の差ではなく、女性の症状はもはや非典型的とは言えないそうです。

ただし「老人、糖尿病での ACS は胸痛よりも息切れを呈することが多い」ことは事実です。

というわけで ACS を疑ったら胸痛だけでなく息切れの確認も重要なようです。

それ以外はこの5年間での進歩はほぼありませんでした。

JAMA 「急性冠症候群の診断と治療」総説の最重要点は下記16点です。

① ST↑は冠動脈閉塞, ST↓は狭窄で troponin 陽性なら NSTEMI, 陰性は不安定狭心症。

② 到着10分以内に ECG, troponin 検査で STEMI, NSTEMI, Unstable angina 鑑別

③ ACS の7割以上に胸痛。女性症状は非典型的ではない。老人・糖尿病で息切れ多い。

④ DM, 腎疾患, COVID でトロポニン高値。2-3日計測し上・下降なければ ACS 可能性低い。

⑤ STEMI は120分内 PCI で死亡率 9→7%。無理ならアルテプラゼで線溶→24h内 PCI。

⑥ NSTEMI-ACS で troponin(+)は NSTEMI→PCI, (-)は不安定狭心症→内科治療。

⑦ 禁煙により ACS 激減! 50歳以下 ACS の10%はコカイン・マリファナが原因、中毒検査せよ。

⑧ ACS 原因: プラーク破裂>プラーク erosion>石灰結節(予後不良)>攣縮, 解離, 塞栓, MINOCA。

⑨ 心筋梗塞は冠動脈50%以下狭窄で突然起こる。安定狭心症は心筋梗塞起こしにくい。

⑩ 5割以上狭窄診断に冠動脈造影 CT は CAG に匹敵。PPV87.9%、NPV90.9%。

⑪ 4,041例の PCI で、全冠動脈 対 単一治療で死亡・MI再発は7.8%対10.5%。

- ⑫ 心カテは大腿動脈より橈骨動脈推奨、圧迫容易、後腹膜出血なく動静脈瘻少ない。
- ⑬ 抗血小板薬：バファリン 81 初回 4T→以後 1T,他にプラビックス,エフィエント,ブリリタ等 DAPT 1 年。
- ⑭ ACS で多い大出血は胃腸出血。PPI 有効。
- ⑮ 抗凝固薬（副作用ワファリン>プラザキサ,エリキュース,リクシアナ,イグザレルト）は Af, 左室血栓, 左室瘤で。
- ⑯ ACS 全例スタチン(リピトール, クレストール) 投与→LDL \geq 50 でゼチア追加→LDL \geq 70 でパチ皮下。
- ⑰ ACS でその他推奨は ACE/ARB, EF \leq 40%でエンレスト, アルダクトン/セララ, β blocker, SGLT2。

1. ST \uparrow は冠動脈閉塞, ST \downarrow は狭窄で troponin 陽性なら NSTEMI, 陰性は不安定狭心症。

捨て身 (STEMI : ST の上昇した心筋梗塞) と言えば小生、スターリングラードでのドイツ軍のパイロット達を思い出します。1942 年スターリングラードに侵攻した 25 万のドイツ機甲師団第 6 軍は冬に入るとソビエト軍 100 万に逆包囲 (Operation Uranus) され孤立します。ドイツ軍パイロット達は「STEMI, 捨て身 (こじつけが強引すぎるかな)」の覚悟で街郊外のグムラク飛行場に強行着陸、食料運搬、傷病者の搬出を行いました。

以前小生 Antony Beevor 著「Stalingrad, Penguin Books, 2011」を読み 2016 年に旧スターリングラード (現ボルゴグラード) を家内と訪れました。

ここは現在紛争中のウクライナ国境から 300 km ほどの、ボルガ川に沿った細長い街です。ここで第二次大戦中、ドイツ軍とソビエト軍の凄まじい戦闘があったのです。

英・独語通訳ガイドのタマーラさんが 2 日間案内してくれました。上記の本を読んでここにやってくる欧米人が多いとのことでした。ボルゴグラードは、ロシアワールドカップの時、日本・ポーランド戦が行われ最後、日本チーム内だけでパスを回して時間を稼いだところです。

今回、ロシア軍がウクライナに侵攻しましたがキエフへのミサイル攻撃はあっても、戦車での市街突入は多分やらないだろうと小生思っていました。1942 年 6 月ドイツ第 6 軍はウクライナを猛スピードで東進 (Blitzkrieg、電撃作戦)、ドン川大屈曲点を渡河するとボルガ川までの 60 km を 1 日で踏破、スターリングラード北方でボルガ河畔に達し

「Die Volga ist erreicht ! ディー ボルガ イスト エアライヒト、The Volga is reached」と報告します。ボルガ川はこの付近で幅 1.5 km ほどで川の向こうは東へどこまでもステップが広がります。川の手前がヨーロッパ、向こうがアジアです。

ドイツ兵の一人がステンカラージンの歌を歌い皆感動で震えたといいます。

スターリングラードなど鎧袖一触、容易に数日で攻略できると考えていました。

8 月 23 日まず急降下爆撃機 ストゥーカで空爆し市内を瓦礫の山にします。そして戦車が市街に繰り出しました。ところが大きな誤算がありました。戦車は平原でこそ圧倒的な強みを発揮しましたが瓦礫だらけの市内では思うに動けずほとんど無力でした。また戦車は砲塔を高く上げることができず上からの攻撃にも弱かったのです。今回の米軍の対戦車砲ジャベリンも上から落下するようです。またビルは砲撃で穴があくと再度砲撃しても爆風が穴から逃げるためフラットにはなりません。このため無数の隠れ場所ができました。

ソ連軍は狙撃兵を多用し瓦礫の隙間からドイツ士官を狙い撃ちしたのです。発射の光が分からぬように暗闇からでなく背景を白い壁にしたり、土管やパイプの中から射撃しました。8人で squad (班) を作り狙撃銃、軽機関銃、手榴弾を多用しました。

一番有名だったのはヴァシーリー・ザイチェフという狙撃兵で 257 名を射殺し「ソビエト連邦英雄」の称号を得、狙撃学校の教官になりその教え子はザイチャタと言われました。スキー二種競技のようにロシアは今でも狙撃競技が強いのです。ザイチェフはアメリカ映画「Enemy at the gates, 国内：スターリングラード」の主役になっています。ザイチェフは 1991 年に死亡、遺言により市内のママエフ・クルガンという丘に埋葬されました。ソ連軍総指揮官ジューコフの墓もここにあります。

現在ママエフ・クルガンには剣を持った「母なる祖国像」という高さ 85m の巨大な女性像が立っておりその下に戦没者慰霊堂があり永遠の灯の前では定時に重厚な音楽と共に衛兵交替式が行われていました。スターリングラード市内の街路樹は 1 本だけ残して全て無くなりましたが、この 1 本残ったポプラの根本には今でも銃弾が残っています。

またソ連軍はドイツ軍と数十メートルの接近戦に持ち込み急降下爆撃機が攻撃できないようにしました。たったひとつのアパートの攻略に取ったり取られたり 40 日以上かかる始末でドイツ兵はこれを Rattenkrieg (ラッテンクリーク、ねずみたちの戦争) と呼びました。このアパートはレーニン広場のすぐ後ろでパブロフの家と呼ばれ現在戦前のままに再建されて人が住んでいます。

激戦となった穴だらけの製粉所の 5 階建て建物が原爆ドームのように現在も保存され、その横にパノラマ展示館があり攻防戦の様子が巨大なパノラマになっています。ザイチェフが使用した狙撃銃も展示されていました。ボルゴグラードは広島と姉妹都市になっており広島から送られた鐘も展示されていました。市内には「ヒロシマ通り」もあります。ボルガ河畔には河から引き揚げられたソ連軍の T31 戦車が記念碑として残されていました。

ドイツ軍がウクライナに侵攻した当初、ウクライナの人々はこれを解放軍として迎えました。それまで人々はスターリンの圧政に苦しんでいたのです。しかしドイツ軍はウクライナで虐殺を始めたため敵対するようになりました。ソビエトもこの戦いは社会主義を守る戦いでなく「大祖国戦争」と名付け国民の団結を呼びかけたのです。

ドイツ軍司令長官パウエルは何度もヒトラーに撤退の許可を求めましたがヒトラーは許しませんでした。スターリンの名を冠したスターリングラードはソビエトを象徴する街だったのです。ヒトラーが市街占領にこだわったことでソビエト軍は戦いを冬まで膠着状態に持ち込み勝機を得たのです。

今回のウクライナ紛争では、ロシア軍もウクライナ軍もスターリングラード攻防戦の教訓を決して忘れていないはずです。市街戦が始まれば紛争は膠着状態となるでしょう。

ウクライナはそこに勝機を賭けているでしょうロシアはそれを恐れていると思います。

ドイツ兵は夏服でしたがやがて厳冬の季節となり 11 月 19 日よりソビエト軍 100 万の大攻勢が始まりました。スターリングラードは完全包囲されドイツ軍は補給も困難になりました。25 万人のドイツ兵の為に 1 日 600 機の飛行機の物資空輸が必要でしたが周囲は平原ですから容易にソビエト軍の標的となりました。ドイツ軍のパイロット達は捨て身 (STEMI) の覚悟でスターリングラードのグムラク飛行場に向かったのです。

STEMI (ST 上昇した心筋梗塞) は冠動脈の完全閉塞であり ACS の 30%です。

Q 波が出たら壊死の完成で PCI は既に手遅れです。

一方、NSTEMI-ACS (ST が上昇しない急性冠症候群) は ACS 残りの 70%であり冠動脈の部分的または間欠的閉塞によります。つまり ST が上昇しないと言う事は血流がまだあるということです。

NSTEMI-ACS が心筋梗塞なのか不安定狭心症かはトロポニンの有無で判断します。トロポニン陽性なら NSTEMI (ST 上昇しない心筋梗塞) ですし陰性なら不安定狭心症 (unstable angina) です。

ですから STEMI か NSTEMI か、或いは unstable angina なのか 3 つの鑑別には初診 10 分以内の ECG とトロポニン測定が必須です。

まとめると ECG で ST 上昇していれば STEMI で冠動脈完全閉塞、Q 波があれば壊死の完了。ST 上昇なければ NSTEMI-ACS (ST が上昇しない急性冠症候群) ですが、トロポニン陽性なら NSTEMI (ST 上昇のない心筋梗塞)、トロポニン陰性なら unstable angina (不安定狭心症) です。病院到着 10 分以内に ECG とトロポニンを調べ鑑別、方針を決めます。

2. 到着 10 分以内に ECG, troponin 検査で STEMI, NSTEMI, Unstable angina 鑑別。

ドイツ傷病兵の収容にはもはや飛行機しかありませんでした。しかし機内にストレッチャーは 4 つしかありません。飛行機が到着するたびに傷病兵は這ったり足を引きずりながら飛行機に群がり翼や脚にしがみつき、飛行機は兵士達を振り落としながら離陸しました。

数百メートルの高さから転落する兵士もいたとのこと。

ドイツ軍では、一日パン一切れなど凄まじい飢餓が始まりました。たまに肉の缶詰などが飛行機で支給されると refeeding syndrome で死亡するほどでした。

25 万人の第 6 軍には軍医 600 名がいましたが野戦病院では治療もできずひどい悪臭でした。

ドイツ軍司令部は百貨店 Univermag (ユニベルマーク) の地下にあり包帯交換所も併設され現在博物館になっています。兵士達は飢えに苦しんでいましたが将官たちはここでワインやシャンパンでクリスマスをお祝いしました。

ドイツ軍医クルツ・ロイバー (医学部卒業後 4 年) は地図の裏にマドンナの絵を炭で描きクリスマスに塹壕の中に飾りました。兵士達はこれを見た途端泣きだしたとのこと。

クルツは負傷した上官が飛行機でドイツに戻る際、頼んでこの絵を家族に届け、自身はソビエトの収容所で亡くなりました。この絵は現在、ベルリンの Kaiser Wilhelm (カイザー・ウィルヘルム) 教会にあり小生 2017 年ベルリンに行った際、数奇な運命のこの絵を見て深く感動しました。思っていたよりずっと大きな絵でした。
ネットで「The Stalingrad Madonna」と入力すると見られます。

グムラク飛行場は現在のボルゴグラード空港のすぐ横です。小生、モスクワへの帰りに飛行機から空港を見下ろして感無量でした。開戦当初、この付近で高校を卒業したばかりの女性兵士たちが対空砲を水平にしてドイツ軍戦車を迎え撃ち全滅したのです。機内からはボルガ川からドン川大屈曲点まで見えました。果てしなく広がる草原でした。

1943 年 2 月 2 日スターリングラードのドイツ軍は降伏、ドイツ国内ではベートーベンの運命がラジオで流されました。ドイツ兵は捕虜となりましたがその扱いは過酷でした。雪の中、長距離歩かされ建物も何もない雪原で夜営させられ、さらに列車でシベリアへ送られましたが貨物列車内での食事は 3 日に 1 回でした。最終的にドイツに帰り着くことができたのは 25 万人のうち 6 千人でした。

小生の父は満州で終戦を迎えカザフスタンのバルハシ湖の捕虜収容所にいましたがドイツ兵もいたとのことでした。
父が感心していたのは、日本兵は容易に共産党に転向、身内の密告をして待遇を良くしてもらっていましたがドイツ兵は決して妥協せず一丸となってハンガーストライキで待遇改善を求めていたようだとのことでした。

2017 年に東ベルリンに行った時、Stasi(シュタージ) (国家保安部、秘密警察) Museum を見学しました。社会主義時代の秘密警察本部が博物館になっているのです。プーチンは KGB でベルリンに勤務していましたからここにも頻回に訪れていたのでしょうか。
東ドイツでは国家保安部に 9 万人が勤務しそれに協力する密告者 18 万人がいてその支部は全国に張り巡らされていました。東ドイツはソビエトと同様、恐るべき密告社会だったのです。

NSTE-ACS (non ST elevated acute coronary syndrome) の ST、T 変化には、ST 低下 (31%)、T 波逆転 (12%)、ST 低下+T 波逆転 (16%)、両者ともいない場合 (41%) があります。

なお心筋梗塞診断には CK や CK-MB などよりトロポニン測定が推奨であり特に Troponin T か I、とりわけ hs-cTnT (高感度トロポニン T テスト) を推奨です。
Troponin T、I は心筋特異性が高く健常人で上昇することはありません (基準値<0.01ng/ml)。
CK (カルバクラインではない) が上昇しない程度の微小心筋障害も確実に検出されます。
ただし発症早期には上昇していないことが多く超急性期の診断には有用性は低いですが確定診断ができます。なお Troponin C は骨格筋にもあるので心筋梗塞診断には使えません。
Troponin T と I が心筋特異的なのです。

当、西伊豆健育会病院にあるトロポニン簡易検査を調べたら「トロップ T センシティブ (ロシュ社)」

という定性検査でした。これは TnT 定性検査でトロポニン T が 0.1ng/ml 以上を検出するもので「トロップ T センシティブ」とは言うものの高感度 TnT ではありません。

ロシュ社の TnT 定量だと 0.01ng/ml を検出でき、更に高感度 TnT (hs-TnT) だと実に 0.003ng/ml 以上を検出できます。高感度 TnT なら発症 2-4 時間以内でも検出できます。

3. ACS の 7 割以上に胸痛。女性症状は非典型的ではない。老人・糖尿病で息切れ多い。

ACS の最も多い症状は胸部不快感 (胸痛) です。122 万 6163 人の ACS で胸痛は男性で 79%、女性で 74% にありました。従来女性 ACS では非典型的 (atypical) 症状が多いとされてきましたが最近のエビデンスではこの性差は症状の陳述 (descriptions)、解釈 (interpretations) の違いであって、実際の症状の差ではないとされます。

というわけで女性の症状はもはや非典型的とは言えません。

ただし胸部不快感以外の呼吸困難 (dyspnea) はわずかに女性に多く (女性 48% 対男性 40%) 胸部不快感とたいてい共存します。

しかし男性の 40%、女性の 48% は胸痛でなく例えば呼吸困難が単独あるいは胸痛と共にあります。

ACS の症状で胸痛以外に多いのは肩甲骨間痛、頸部痛、動悸、顎の痛み、嘔気・嘔吐、疲労感、息切れ、消化不良、めまい、失神、胃痛・上腹部痛、左腕・肩の痛み、発汗などです。

老人、糖尿病では胸痛よりも息切れを呈することが多いようです。

ACS を疑ったら胸痛だけでなく「息苦しくないか」聞くのが重要なようです。

特に心筋梗塞を見逃しやすいのが顎の痛み、上腹部痛です。

4. DM, 腎疾患, COVID でトロポニン高値。2-3 日計測し上・下降なければ ACS 可能性低い。

冠動脈疾患+糖尿病の 2,285 例でトロポニン値は 39.3% で baseline が高値 (≥ 14 ng/L) であり ACS の迅速診断を難しくしています。またトロポニンは腎排泄なので特に腎不全末期で高くなります。Troponin を 2-3 日に渡り計測して上昇、下降がなければ ACS の可能性は低くなります。
なお COVID でも上昇することがあります。

なお ACS がなくても troponin 高値は心血管イベントの高リスクなのだそうです。

5. STEMI は 120 分内 PCI で死亡率 9→7%。無理ならアルテプラーゼで線溶→24h 内 PCI。

当、西伊豆健育会病院で心筋梗塞を疑った場合、標高 500m程の峠を越えて 3 次病院へ転送しなければなりません。昼はヘリが使えますが夜間は救急車で 1 時間 15 分から 1 時間 40 分程かかります。受診後 PCI は 2 時間以内に開始しなければなりませんから夜は全く時間的余裕がないのです。速攻で ECG、トロポニン検査して即座に救急車で出発です。

以前、大動脈解離のお婆さんの転院に研修医が添乗したのですが、峠を越えるあたりから研修医が嘔吐し始め、お婆さんに「先生！大丈夫ですか！」と御心配頂きました。

ACS を疑ったら来院 10 分以内に ECG とトロポニン検査を行い STEMI と NSTEMI、Unstable angina の 3 つを鑑別します。

STEMI なら 120 分以内の PCI (percutaneous coronary intervention) により死亡率は 9% から 7%に減少します。120 分以内に PCI が出来ぬ場合は alteplase (アチバシ、ゲルトパ), reteplase, tenecteplase (いずれも国内にない) による線溶療法を行います。

その後、PCI 可能な施設に転送し 24 時間以内の PCI を行います。

長男が以前奄美大島の病院にいたので心筋梗塞には tPA を投与しているのか尋ねたところ 県立大島病院で心カテをやって下さっているとのことで大変驚きました。僻地で少ない人員で献身的に頑張られているのだなあと本当に頭が下がりました。

この総説によると tPA は 75 歳未満では full dose、75 歳以上では半量を投与するというのですが、国内の alteplase (ゲルトパ, アチバシ) 添付文書では心筋梗塞の場合、29 万から 43.5 万国単位 (0.5mg/kg から 0.75mg/kg) を静脈投与。総量の 10% は 1-2 分で急速投与、残りを 1 時間で投与ということになっており、国内では 75 歳で投与量を分けてはいません。

この総説ではコストが問題なら streptokinase の full dose を使用すると書いてあり後進国では行われているのかもしれませんが。

6. NSTEMI-ACS で troponin(+) は NSTEMI→PCI, (-) は不安定狭心症→内科治療

治療の流れは ACS 疑いなら 10 分以内に ECG とトロポニンを調べ、ST 上昇 (STEMI) の場合は抗血小板薬+抗凝固薬を投与、2 時間以内に心カテ可能なら冠動脈造影を行い閉塞が有ればそのまま PCI、drug eluting stent 留置です。

STEMI では 2 時間以内に PCI を行うことにより死亡率は線溶治療に比して 9%→7%と 2%減少します。

デンマークで 16 年間に STEMI 1,572 例で線溶療法 対 primary PCI で心疾患死亡率は 22.7%対 18.3%でした。

2時間以内の心カテが無理なら tPA で線溶 (alteplase: ゲルトパ、アチバシ) 、コストが問題なら streptokinase を使いますが tPA の方が成績は優れます。
心カテで閉塞がなければ「冠動脈閉塞なしの心筋梗塞」であり内科治療とリスク因子除去です。

NSTE-ACS (ST 上昇のない急性冠動脈症候群) でハイリスク患者では 24-48 時間以内に冠動脈造影→PCI/手術を行うことにより死亡率を 6.5%から 4.9%に減らせます。
NSTE-ACS (ST 上昇なしの急性冠動脈症候群) では抗血小板薬+抗凝固薬投与します。

NSTE-ACS は 3 時間以内に高感度トポニ陽性なら「NSTEMI」診断となり、心カテ、必要なら PCI です。3 時間以内の高感度トポニ陰性なら「不安定狭心症;unstable angina」診断で内科治療、リスク因子除去となります。不安定狭心症であってもリスクが高い場合 (心不全、ECG 変化、バیتال不安定) は心カテ、必要なら PCI を行います。

7. 禁煙により ACS 激減! 50 歳以下 ACS の 10%はコカイン・マリファナが原因、中毒検査せよ。

副大統領だった Dick Cheney はヘビースモーカーで 37 歳から 5 回の狭心症発作を起こし、このような重要職に就くのは不適切と言われ 2012 年にはなんと心移植を受けています。
意外だったのは欧米の先進国では 1980 年代中頃から MI は減少しているというのです。
心血管疾患死亡の 80%は中-後進国 (ブラジル、ロシア、インド、中国) だそうです。

ACS のうち 30%が STEMI (ST 上昇した心筋梗塞) 、70%が NSTE-ACS (ST 上昇のない急性冠動脈疾患) です。ACS のリスク因子は加齢、現時点での喫煙、糖尿病、高脂血症、血圧、BMI などです。

デンマークの 1984-2008 の 25 年間の研究では 10 万人あたりの ACS 発生はなんと女性で 37%減 (209→131) 、男性で 48%減 (410→213) で、これは特に喫煙の減少によると思われるのだそうです。

コロラド州プエブロでは禁煙により MI は 27%も減っています (257→187/10 万人年) 。
喫煙ってそれほど重要な心筋梗塞のリスクなのかと大変驚きました。

一方 ACS は若年者では増加しています。1995-2014 年で 35 歳から 54 歳の AMI は 27→32% 増加しました。

50 歳以下の ACS で従来のリスク因子が無い場合、なんと毒物スクリーンを勧めています。
この年代で ACS の 10%はコカイン、マリファナが誘因だというのです! マジすか!

マリファナ喫煙 60 分以内の発症が多く、マリファナ喫煙による ACS 患者 124 例で 29.8%は発症 24 時間以内に喫煙、7.3%は 1 時間以内に喫煙していたそうです。

ACS 歴がある患者ではマリファナを禁じます。

西伊豆で ALT (assistant language teacher) をやっていたカナダ女性が 18 年振りに来日、我が家に子供さんと数泊しました。驚いたのはカナダではマリファナは合法で近所でも普通に喫煙しているというのです。マリファナは心筋梗塞の明らかな原因なのになぜ合法になったのか不思議でなりません。

長女が小学校を卒業する時、この女性がランドセルを欲しいというのであげました。そしたら彼女の息子さんがカナダの小学校で、この赤いランドセルを通学に使っていたのにはたまげました。その動画を見せてくれました。ランドセルの留め金が 1950 年代風でカッコいいとか言っていました。

彼女が西伊豆にいた時、空手道場に通っていました。そこに寄って師範に挨拶した後、お好み焼き屋で一緒に食べていたところ空手の先生が子供達を連れて駐車場に駆けつけ空手型（空手形ではない）「燕飛（えんぴ）」の見事な集団演武を見せてくれて涙ぐんでいました。

ACS は老人に多く ACS による死者の 85% は 65 歳以上、米国の ACS による入院患者の 60% は 65 歳以上です。

また ACS は米国の田舎で多いのだそうです。2017 年米国で ACS の年齢調整死亡率は地方で 251.4 人/10 万人、都市部で 208.6 人でした。病院へのアクセスの問題なのでしょうか？なお年齢調整死亡率というのは、高齢者の多い地方では当然死亡率が高く、若年者の多い都会では低くなります。地域間で比較ができるように、モデル人口の年齢分布を決め、それと同じ分布にした時の死亡率を計算するのだそうです。

8. ACS 原因：プラーク破裂 > プラーク erosion > 石灰結節（予後不良） > 攣縮, 解離, 塞栓, MINOCA。

ACS の 5% は退院前に死亡します。

ACS の 60% はプラーク破裂 (rupture) で脂質を含むプラーク (lipid-laden plaque) が薄い線維膜 (fibrous cap) で覆われているのですが炎症により膜が破れ脂肪の核に血小板豊富なフィブリン血栓 (platelet-rich thrombosis) ができることによります。血栓で完全に閉塞すれば STEMI が起こり、血流があれば NSTEMI です。

ただし 完全閉塞で必ず STEMI が起こるわけでもなく、特に左室側壁を灌流する LCA（左回旋枝）や LADA（左前下行枝）から出る diagonal artery（対角枝）の閉塞では ST 低下を起こすこともあるそうです。

プラーク破裂の次に多いのは線維内膜プラークの plaque erosion で ACS の 25% です。これは乱流で血管内膜表面が剥がれて (denude) プラーク表層の線維性被膜が破綻し血小板血栓が形成されて冠動脈を塞ぎます。女性に多い（女性 37.4%、男性 18.5%）ようです。

まとめるとプラークが破裂して中身の脂肪に血栓が付着するのが「プラーク破裂」、プラーク表面のかすり傷でそこに血栓ができるのが「プラークびらん」です。

9. 心筋梗塞は冠動脈 50%以下狭窄で突然起こる。安定狭心症は心筋梗塞起こしにくい。

総合診療のメーリングリスト TFC(Tasaka Family Clinic, または Total Family Care)を創始された田坂佳千(よしかず)先生は42歳の時、北海道のニセコスキー場で突然の心筋梗塞で倒れ、第1発見者が上から滑ってきた現在八戸市民病院院長の今明秀先生でした。即座に心肺蘇生を開始、スキーパトロールを呼び交代で40分間息も絶え絶えになりながらCPR、ヘリで北大病院へ転送されましたが自発循環再開(ROSC)はありませんでした。

小生、以前広島へ行った時、田坂先生に「2人で飲みませんか」と誘われたのですが子どもたちに原爆資料館を見せようと家族で行っていたため断わってしまいました。今でもずっと後悔しております。

小生驚いたのは心筋梗塞の70%は冠動脈の50%以下の狭窄で起こるというのです。

(Acute Myocardial Infarction, Review Article, NEJM, May 25, 2017)

小生、今まで心筋梗塞は冠動脈がプラークでだんだん狭くなって最後に心筋梗塞が起こると思込んでいたのですが、そうではなく、冠動脈のまだ50%以下の狭窄の時に、田坂先生のように青天の霹靂で梗塞が起こるのです。つまり予兆がないということです。

一方、安定狭心症を起こすには冠動脈の70%以上の高度狭窄が必要で、何とこのような安定狭心症を起こすような症例は普通、心筋梗塞を起こさないのです。

安定狭心症の狭窄はfibrous capで覆われ破綻しにくく、また側副循環が形成されているからです。安定狭心症はそれほど慌てなくてよさそうです。

石灰化性結節(calcific nodules)はACSの5%でプラークが石灰化してそれが血管内に飛び出しそこに血栓ができます。

この場合PCIによるアウトカムは心イベント(57.0%対8.8%)、ACS再発(37.0%対3.4%)が多く予後が悪いそうです。中央値1,304日間のフォローで病巣部の再血管化(46.0%対5.3%)が多いようです。

ACSのその他原因として冠動脈スパズム(1-5%)、冠動脈解離(1-4%)、塞栓(1-3%)、その他非閉塞性冠動脈疾患による心筋梗塞(MINOCA: MI with Nonobstructive coronary arteries)があります。

冠動脈スパズム (Coronary spasm) は1-5%で局所的に平滑筋がスパズムを起こし完全に近く閉塞します。血栓ができたり多発性のこともあります。血管内皮損傷があるとスパズムが起こりやすいようです。

Spontaneous dissection (解離、1-4%) が冠動脈でも起こるとするのは小生知りませんでした。血管内皮が破れて偽腔ができ血腫により冠動脈狭窄を起こします。左前下行枝の中間から遠位で多く多発性のこともあります。

塞栓 (embolism) は1-3%で心臓あるいはその他臓器からの塞栓です。心房細動、左室血栓、弁血栓、静脈血栓などから ASD、VSD を経ての奇異血栓で起こります。

MINOCA (MI with Nonobstructive coronary arteries) とは急性心筋梗塞で troponin が何度かの測定で一度は正常上限の 99%以上になり臨床的に梗塞であるにも関わらず血管造影で閉塞が見つからず原因不明という不思議なものです。MI の 5-6%が MINOCA だと言います。

MINOCA は女性で多く女性 14.9%対男性 3.5%で非白人は 1.5 倍多い (非白人 14.9%対白人 10%) とのこと。

MINOCA の場合、診断確定のため造影 MRI や冠動脈造影推奨です。

トロポニン_Tは心筋梗塞でなくても頻脈性不整脈 (tachyarrhythmia)、心不全、心筋炎でも上昇しますから、トロポニン_T上昇は臨床所見が虚血性心疾患、ACS で妥当であることが必要です。

10. 5割以上狭窄診断に冠動脈造影 CT は CAG に匹敵。PPV87.9%、NPV90.9%。

NSTE-ACS 1023 例で CAG と冠動脈造影 CT、CTA で冠動脈 50%以上閉塞を r/o できるかのスタディ (VERDICT trial)があります。50%以上の閉塞は CTA で 68.9%、CAG で 67.4%で確認できました。CTA の negative predictive value (陰性的中率：陰性の時、真に陰性である確率) は 90.9%、Positive predictive value (陽性的中率：陽性の時、真に陽性である確率) 87.9%、感度 96.5%、特異度 72.4%でした。

11. 4,041 例の PCI で、全冠動脈 対 単一治療で死亡・MI 再発は 7.8%対 10.5%。

次に PCI を単独冠動脈だけでよいのか複数やるべきかの問題です。これは複数やるべきのようです。COMPLETE trial では STEMI の 4,041 例で、狭窄している全冠動脈を PCI 治療した場合と、主犯 (culprit) の冠動脈のみを治療した場合で比較しました。中央値 3 年のフォローで「心血管疾患死亡率または新たな MI 発症率」は全冠動脈治療群で 7.8%、主犯冠動脈治療群で 10.5% (HR0.74, 95%CI, 0.60-9.91, P=0.004) でした。

しかし主犯でない冠動脈の治療時期ははっきりしません。

なお心原性ショック +STEMI の場合は主犯冠動脈のみの治療とします。それ以上広げると危険とのことです。

NSTE-ACS でトロポニン値が上限の 99%以上の場合 NSTEMI で、治療は保存的内科療法か血管造影+PCI (drug eluting stent) になりますが、NSTEMI で冠動脈造影を行った患者の 60%が PCI を受け 10%が CABG、30%が保存治療のみでした。

7 トライアルの meta-analysis 8,375 人で 24-48 時間以内の PCI と保存治療 (抗血小板剤+抗トロンビン剤) の比較で死亡率は 4.9%対 6.5%でした。

12. 心カテは大腿動脈より橈骨動脈推奨、圧迫容易、後腹膜出血なく動静脈瘻少ない。

NSTEMI での心カテは大腿動脈よりも橈骨動脈からのアクセスを推奨です。

橈骨動脈は容易に圧迫でき後腹膜出血はないし動静脈瘻などの合併が少ないのです。

8,404 例で大出血は radial access で 1.6%、femoral access で 2.3%。

30 日間の全原因死亡率は前者で 1.6%、後者 2.2%です。

13. 抗血小板薬：バファリン 81 初回 4T→以後 1T, 他にプラビックス, エフェント, フリリンタ等 DAPT 1 年。

経口抗血小板剤 (aspirin, P2Y12 inhibitor) や抗凝固剤 (未分化ヘパリン、低分子ヘパリン、direct thrombin inhibitors, Factor Xa inhibitors) は治療が侵襲的だろうと保存的であろうと ACS 初期治療に推奨です。抗血小板剤 2 剤の DAPT (dual antiplatelet therapy) 1 年間投与は aspirin 単独より心血管死、MI、脳卒中予後が良好です。

【Aspirin (バファリン 81 mg/錠)】

アスピリンは胃の中で溶けるバファリン 81 (uncoated aspirin) を使用すること。バファリン

(100 mg/錠) は腸溶錠なので噛み砕く。初診時全員に。まず 325 mg、以後 81 mg/日。

効果は 5 週後のアスピリン対プラセボで心血管死亡率：9.4%対 11.8% (P<0.001) ,

非致死性 MI 再発：1.0%対 2.0%、非致死性脳卒中 0.3%対 0.6%。

アスピリンは cyclooxygenase 依存性血小板活性化を阻害し、thromboxane A2 合成を抑制。

禁忌はアスピリンアレルギー、合併症は大出血：アスピリン、プラセボ共に 0.4%、小出血：アスピリンで 0.6%

(P<0.01)。内服期間は生涯、胃腸出血リスクあれば PPI 併用。世界で一番多いのはアスピリン単独内服。

【P2Y12 receptor antagonists (プラビックス、エフェント、フリリンタ)】

冠動脈造影後の全患者、初療後心カテまで 24 時間以上ある時に適応。

Platelet adenosine disphosphate P2Y12 受容体拮抗により血小板活性化と凝集を阻害。

Clopidogrel、prasugrel は血小板と不可逆的に結合するが ticagrelor は可逆的。

内科治療あるいは PCI の患者は最低 12 ヶ月使用するが出血リスクが低く虚血リスク高い場合はより長期投与。

・ Clopidogrel (プラビックス 25, 75mg/錠) は初期量 600 mg (国内 300 mg) の後、維持量 75 mg (国内 75 mg) 。大出血は clopidogrel 対プラセボで 3.7%対 2.7%, P<0.001。

・ Prasugrel (エフィエント 2.5, 3.75, 5, 20mg/錠) : 初期量 60 mg (国内 20 mg) の後、維持量 10 mg (国内 3.75 mg) 、脳卒中歴がある場合は脳出血起こす可能性あり。
prasugrel 対 clopidogrel で大出血 2.4%対 1.8% (P=0.03) 、致死性出血 0.4%対 0.1%(P=0.002)。

・ Ticagrelor (ブリリタ 60, 90mg/錠) 初期量 180 mg (国内同じ) の後、維持量 90mg2 回/日 (国内同じ)。
1 年以上使う場合は 60 mg 2 回/日に減量。呼吸困難を悪化させることがある。Ticagrelor 対 clopidogrel
で CABG に無関係の大出血は 4.5%対 3.8% (P ≤0.03) , 全体の大出血比は 11.6%対 11.2% (P=0.43)。

Clopidogrel+aspirin12 ヶ月で心血管死、MI、脳卒中は 11.4%→9.3% (P<0.001)

Prasugrel+aspirin15 カ月で心血管死、MI、脳卒中は 12.1%→9.9% (P<0.001)

Ticagrelor+aspirin12 ヶ月で心血管死、MI、脳卒中は 11.7%→9.8% (P<0.001)

というわけで ACS 後、DAPT (抗血小板剤 2 剤併用) は aspirin 単独より心血管死、MI、脳卒中予後が改善します。

14. ACS で多い大出血は胃腸出血。PPI 有効。

現在、ACS で最も多い大出血は胃腸出血です。Aspirin + clopidogrel の 3,761 例で胃腸出血は 180 日間で omeprazole 群 1.1%、プラセボ群 2.8%でした。

ACS 25,086 例で aspirin 300-325 mg と 75-100 mg の比較で胃腸出血のリスクは 0.4%対 0.2% (P<0.001) でした。

ACS の 5-10% で Af があり以前は DAPT (dual antiplatelet therapy) +経口抗凝固剤が投与されましたが、この 3 者併用は大出血リスクが 5.5%、2 者併用 (DAPT) で 2.5%です。

15. 抗凝固薬 (副作用ワ-ファリン>プ-ラザキサ, エリキウス, リクシア, イグザレト) は Af, 左室血栓, 左室瘤で。

心房細動や左室血栓に Warfarin, NOACs (New/Novel oral anticoagulant : apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban) を投与しますが、脳卒中や全身塞栓イベントは NOACs 対ワ-ファリンで中央値 1.8 年から 2.8 年のフォローで 3.1%対 3.8% (P<0.001) で NOACs が優れ、脳出血 0.7%対 1.5% (P<0.001) で NOACs が少なく、胃腸出血は 2.6%対 2.0% (P<0.043) で逆に NOACs が多いという具合です。

ワ-ファリンの機序は VK 拮抗で vitamin K epoxide reductase complex 1 を競合阻害して VK 活性化を阻害します。VK はいくつかの凝固因子合成に必要な因子です。

Dabigatran (プ-ラザキサ) はトロンビンの競合阻害、apixaban (エリキウス) , edoxaban (リクシア), rivaroxaban (イグザレト) は FactorXa の競合阻害です。

左室血栓では画像診断で血栓の有無を確認しつつ最低3ヶ月投与します。

左室瘤がある場合は生涯投与です。

腎障害のある時はNOACsにより量の調整が必要です。

16. ACS 全例スタチン(リピートル, クレストル)投与→LDL \geq 50 でゼチア追加→LDL \geq 70 でパサ皮下。

ACSの全患者に high-intensity statins を投与すべきです。

3,086例のMIRACL trialではACS後24時間から96時間でatorvastatin(リピートル5, 10mg/錠)80mg/日が投与されましたがprimary end pointを死亡、非致死性急性MI、CPRを伴う心停止、入院を要するMI再発としたとき、atorvastatin群14.8%、プラセボ群17.4% (relative risk0.84, 95%CI, 0.70-1.00) でした。

しかし驚くのは米国でのスタチン投与量の多さです。

Atorvastatin(リピートル)なんとやけっぱちの40-80mgなのです。リピートルは国内では5, 10mg/錠、使用量は高コレステロール血症で10-20mg、家族性高コレステロール血症10-40mgです。

Rosuvastatin(クレストル)も米国では驚きの20-40mgです。一方、国内では2.5、5mg/錠、2.5-20mgです。

スタチン十分量でもLDL \geq 50mg/dlの時にはEzetimibe10mg/日(ゼチア10mg/錠:国内10mg/日)追加です。スタチンに追加した場合、7年間で心血管死、MI、不安定狭心症、脳卒中が34.7%→32.7%に減ります(P=0.016)。肝障害、筋関連副作用はありません。

スタチンとezetimibe十分量でもLDL \geq 70mg/dlの時は更にPCSK9阻害剤追加です。

PCSK9阻害剤(evolocumab, パサ:2週に1回140mg皮下注)はLDL受容体に結合してLDLと共に分解されます。その機序は肝細胞のLDL受容体が安定して血漿内LDLが減少することによります。

中央値2.8年のフォローで冠動脈血管死亡、MI、脳梗塞、不安定狭心症を11.1%→9.5%(P<0.001)に減らします。死亡率は4.1%→3.5%(P=0.03)。

Icosapent ethyl(EPA:イコサペント酸エチル:エパテール300, 600, 900mg/C、イコサペント酸エチル)は必須脂肪酸で中性脂肪を下げます。ギリシャ語でイコサは20、ペンタは5です。炭素が20、二重結合が5つという意味のようです。小生、ギリシャに行ったのが21歳でしたが、年齢を聞かれてイコシエナ(21)と答えました。EPAは炎症、酸化を抑制、細胞膜を安定化します。

EPA使用はスタチン最大量使用しても非空腹時TG \geq 135mg/dlの時というのですが何と2g2回/日なのです。過敏症では禁忌です。EPAは魚油ですが魚アレルギー、甲殻類アレルギーの際どうなのかは不明です。

へーと思ったのはEPAで心房細動、心房粗動が2.1%→3.1% (P=0.004) と増えるというのです。
重症出血 2.1%→2.7% (P=0.06) です。

6.2年間でicosapent 対プラセボで心血管死、MI、脳卒中、不安定狭心症 22.0%→17.2%に減。
心血管死は5.2%→4.3% (P=0.03) でした。

17. ACSでその他推奨はACE/ARB, EF≤40%でエンスト, アルダクトン/セララ, β blocker, SGLT2.

ACS+左心不全/糖尿病では退院前にACEまたはARBを処方すべきです。

ACE, ARBいずれが優れているというわけでもないそうです。

EF≤40%の場合は血圧とcreatinineが良ければACEよりもsacubitril-valsartan(エンスト50, 100, 200mg/錠、それぞれ65.7円, 115.2円, 201.9円、1日2回最大400mg/日)が高価ですが好まれます。HFREF(駆出率減少した心不全)の外來心不全患者8,442例でsacubitril-valsartan27カ月投与はenalapril(レニベ-ス)投与との比較で死亡率19.8%から17.0%に減りました。

ところがPARADISE-MI trial (NEJM 2021, 1845-1855) ではMI+HFREFの5,661例でsacubitril-valsartanとramipril(ACE, アルテ-ス)との22カ月投与の比較で差はありませんでした。
小生、エンストは使ったことがありません。

左室不全ではβ-ブロッカーを投与すべきですが冠動脈治療後、左室機能正常の患者でのRCTで有意差はなく長期使用でもありませんでした。

左室不全+ACS患者でmineralcorticoid receptor antagonists即ちspironolactone(アルダクトンA)、eplerenone(セララ)投与は死亡率、罹患率を減らしました。

収縮不全2,737例でeplerenone(セララ)とプラセボ投与でeplerenoneは心血管死亡、心不全による入院は中央値21カ月で18.3%対25.9%でした。

最近小生、脳出血既往の原発性アルドステロン症の男性にアルダクトンを投与していたところ、女性化乳房を起こしネットで調べてきて「セララに変更して欲しい」と言われて変えました。

研修医のとき腹部手術の前立ちをやっていたら外科部長が入ってきて「おっ、この人gynecomastia(女性化乳房)があるな」と言ったところナースが「先生、この人女性です」と怒っていました。

SGLT-2はHFREFでACSでない患者での2つのRCTのmeta-analysisでプラセボより心血管死亡を低下させました。

・EMPEROR-Reduced; empagliflozin(ジヤテ-イアンス)対プラセボ (NEJM2015)

10.8%→10.0% HR 0.92, 95%CI, 0.75-1.12

・DAPA-HF; dapagliflozin(フォシ-ガ)対プラセボ

11.5%→9.6%, HR 0.82, 95%CI, 0.69-0.98

上記の両者結合するとHR, 0.86, 95%CI, 0.76-0.98, P=0.027 となります。

最近はなんと「2型DMで心血管疾患あるいは、そのリスクのある場合や腎障害ではA1cの値に関わらずSGLT-2阻害薬（ジヤディアス、カケル、フォシガ）やGLP-1受容体作動薬（ビクトザ、センプック、トルシイ）を投与せよ」ということになってきました。ガーン！！

「A1cの値に関わらず」というのが驚きです。

(Glucose-Lowering Drugs to Reduce Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Clinical Practice, NEJM, April 1, 2021)

それではJAMA「急性冠症候群の診断と治療」総説の最重要点16点の怒涛の反復です。

- ① ST↑は冠動脈閉塞, ST↓は狭窄でtroponin陽性ならNSTEMI, 陰性は不安定狭心症。
- ② 到着10分以内にECG, troponin検査でSTEMI, NSTEMI, Unstable angina鑑別
- ③ ACSの7割以上に胸痛。女性症状は非典型的ではない。老人・糖尿病で息切れ多い。
- ④ DM, 腎疾患, COVIDでトロポニン高値。2-3日計測し上・下降なければACS可能性低い。
- ⑤ STEMIは120分内PCIで死亡率9→7%。無理ならアルテプラゼで線溶→24h内PCI。
- ⑥ NSTEMI-ACSでtroponin(+)はNSTEMI→PCI, (-)は不安定狭心症→内科治療。

- ⑦ 禁煙によりACS激減！50歳以下ACSの10%はコカイン・マリファナが原因、中毒検査せよ。
- ⑧ ACS原因：プラーク破裂>プラークerosion>石灰結節（予後不良）>攣縮, 解離, 塞栓, MINOCA。
- ⑨ 心筋梗塞は冠動脈50%以下狭窄で突然起こる。安定狭心症は心筋梗塞起こしにくい。
- ⑩ 5割以上狭窄診断に冠動脈造影CTはCAGに匹敵。PPV87.9%、NPV90.9%。
- ⑪ 4,041例のPCIで、全冠動脈対単一治療で死亡・MI再発は7.8%対10.5%。

- ⑫ 心カテは大腿動脈より橈骨動脈推奨、圧迫容易、後腹膜出血なく動静脈瘻少ない。
- ⑬ 抗血小板薬：バファリン81初回4T→以後1T, 他にブラビックス, エフィエント, プリント等DAPT1年。
- ⑭ ACSで多い大出血は胃腸出血。PPI有効。
- ⑮ 抗凝固薬（副作用ワファリン>プラザキサ, エリキウス, リクシアナ, イグザレルト）はAf, 左室血栓, 左室瘤で。
- ⑯ ACS全例スタチン(リピトール, クレストール)投与→LDL \geq 50でゼチア追加→LDL \geq 70でレパ→皮下。
- ⑰ ACSでその他推奨はACE/ARB, EF \leq 40%でエンレスト, アルダクトン/セララ, β blocker, SGLT2。