

# Vascular Street

## American Heart Association 2012 レポート — Los Angeles —



はじめに

毎年開催される米国心臓病学術会議 (American Heart Association Scientific Meeting) 2012年のトピックを二つに絞って紹介したい。

### 1) HDL-C は増加すべきか？

#### Late-Breaking Clinical Trials 04

米国コロラド大学 Gregory G. Schwartz 教授から、HDL-C を増加させるコレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 阻害薬のダルセトラピブを使用した dal-OUTCOME の発表があった。数十年前から、HDL-C が高いことは心血管疾患のリスクの低下と関連することは知られているが、治療介入して HDL-C を増加させると、それが本当に心血管リスクの低下に寄与するか否かは未だ明らかではない。治験第2相試験で安全性が確認され HDL-C を約30%増加させたダルセトラピブを、最近発症した急性冠症候群 (ACS) 患者 15,871人 (実薬7,928人、プラセボ7,933人) に投与した無作為ランダム化臨床試験が報告された。一次評価項目は冠動脈死、非致死性心筋梗塞、虚血性脳梗塞などの複合エンドポイントである。年齢45歳以上、中性脂肪は400mg/dL 未満がエントリーされ、HDL-C 値によるエントリーの規制はない。平均追跡期間31ヶ月、参加者の50%は欧州・イスラエル、32%が北米である。97%がス

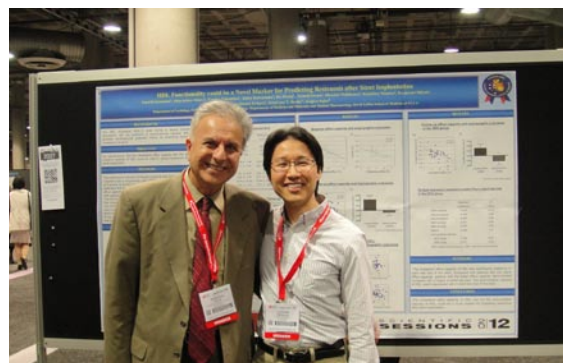
タチンとアスピリンを服薬し、90%以上が冠動脈形成術 (PCI) やバイパス術を受けていた。経過中 HDL-C は実薬群で~30%程度の増加、LDL-C はほとんど変化しなかった。約3年後の一次評価項目は両群に有意差なし、二次評価項目 (総死亡率、血行再建術) にも差がなかった。HDL-C のベースライン値を5分位して解析してみても全く両群のアウトカムに差はなかった。実薬群はプラセボ群に比較して、血圧と CRP がやや高くでいた。いずれにしよ、HDL-C をその程度増加 (~30%) してもイベント発生には影響がなかったことになる。以上の発表について、コロンビア大学の Alan Tall 教授より次のようなコメントがあった。1) 中等度の HDL-C の増加はスタチンで十分に治療されている患者に上乘せ効果がないことは JUPITER 試験などでも証明されていること、2) 約15%の HDL-C を増加させたナイアシンのトライアル AIM-HIGH 研究も同様の結果であった、3) Ex vivo では CETP 欠損患者の HDL はマクロファージからのコレステロール引き抜き作用があるので一概に CETP を阻害することは悪くはない、4) しかし、CETP 阻害がヒト生体のトー

タルのコレステロール逆転送を増加するか否かは不明であること、5)本試験でも血圧がわずかに上昇した(収縮期圧 +0.6mmHg)が、中止になった別の CETP 阻害薬トルセトラピブでは確かに血圧が上がった事、しかし、最近開発(治験中)されているアナセトラピブ、エバセトラピブでは血圧上昇はないことから、多分 CETP 阻害薬のクラス効果ではなさそうである、6)ダルセトラピブが CETP 阻害効果が弱いため、LDL-C やアポ B 値に影響を与えない事もイベント抑制が無かったことと関連がありそうである、7)HDL-C はもっと増加する必要があるのかもしれない。現在、実施中のアナセトラピブ(REVEAL 試験)、エバセトラピブ(ACCELERATE 試験)での結果待ちになる。



同じ会場で行われた別のシンポジウムでは、ペンシルバニア大学 Daniel J. Rader 教授からも、HDL 仮説(HDL-C 増加によって心血管疾患のイベントを低下する)に対する発表があったが、1)HDL の量ではなく質をみる事が重要であること、2)HDL を増加する遺伝子変異は必ずしも心血管疾患のリスクの低下と関連しない、3)Endothelial lipase (EL) の遺伝子変異は HDL-C を増加するが、心血管疾患の防御とは関連がないこと、4) ナイアシンを用いて HDL-C を増加した AIM-HIGH 研究、上記 dal-Outcomes もネガティブな結果に終わったこと、従って、HDL 仮説は再考の時期に来ているようである。むしろ、末梢細胞からコレステロールを搬出する cholesterol efflux やコレステロール逆転送をイベントを抑えたとの HDL flux 仮説を証明する事が大切であることが説明された。次に登壇された Alan M. Fogelman 教授からは、HDL-C を増加してもイベントが抑制されなかった事実から、HDL はリスクファクターでなく、単なるマーカーである可能性が示唆されるが、実臨床で HDL の本来の作用(コレステロール引き抜き作用、抗炎症作用など)を証明する測定がまだ十分なされていないことから、HDL-C 増加には、まだ結論を出すべきではないことなどが追加された。また、HDL 中のアポ A-I の模倣ペプチドなど、HDL を少し修飾した

形で体内に应用することの意義などが報告された。下の写真は福岡大学心臓・血管内科学の今泉聡助教と彼の留学中の先生である Mohamad Navab 教授とのツーショットであるが、今泉先生は、HDL 機能が HDL-C の量よりも重要であることを冠動脈ステント治療後の患者血液 HDL を用いた研究を今回の AHA のポスター発表した。新しい HDL 研究の幕開けである。



## 2) 院外心停止に関する様々な発表

AHA2012では心停止、心肺蘇生に関わる報告がなされた。いくつかを紹介したい。

### 心停止患者における低体温療法と入院期間との関係 Vinay Gulati, et al. Univ of Connecticut, Farmington, CT

低体温療法は心停止症例の神経学的予後を改善する標準的治療であるが、入院期間の延長を促すため、医療費高騰の要因になっている。そこで、筆者らは低体温療法患者の入院日数の検討を行った。単施設、後ろ向き研究で、2003.12から2012.6に入院した心停止症例、連続263例を対象とした。症例は低体温療法実施の有無で2群に分けた。入院日数は心停止発症日から退院日までとし、年齢、性別、慢性心不全既往歴、来院時のリズム、自己心拍再開までの時間、血漿クレアチニン、pH、入院時の左室駆出率を評価した。院内死亡例(n=169)は除外した。低体温療法群の平均入院期間は11.78±9.75日であり、非実施群では8.74 ± 7.36日であった(ns)。多重線形回帰を用いた多変量解析では入院時の左室駆出率(0.134, 95% CI:0.037-0.230, P=0.008)、自己心拍再開までの時間(-0.333, 95% CI:-0.49-0.16, P=0.004)が独立した入院日数の予測因子であった。結論：低体温療法は心停止症例の入院日数を増やさなかったが、入院時の左室駆出率と自己心拍再開までの時間が入院日数の予測因子であった。



### AHA ガイドライン変更が及ぼす女性の院外心停止症例に対する来院前除細動の効果

Sunao Kojima et al. The Japanese Circulation Society-Resuscitation Science Study (JCS-ReSS) Group, Japan

院外心停止症例の生存率は男女別に評価する必要がある。心肺蘇生と緊急心血管治療 AHA ガイドラインは2000から2005へ修正されており、筆者らはこの変更が院外心停止症例の生存率改善と関連しているかを、来院前の除細動をターゲットに検討した。ウツタインレジストリーには、日本における前向き集団観察研究として、現在2005.1.1から2010.12.31までの救急隊によって心肺蘇生された連続院外心停止670,313件の症例があり、118,777件は目撃のある院外心停止症例であった。これらの症例の中で、ガイドライン2005(G2005)で心肺蘇生された症例は63,138症例、ガイドライン2000(G2000)の症例は17,836件、G2000からG2005への移行期間での症例(Transitional period)は37,803件であった。選択バイアスを最小限にするためにGreedy matchingを行い、患者背景を一致させた。G2005の中で来院前に除細動を行った群では、女性のほうが、男性と比較して自己心拍再開率(女性:32% vs. 男性:27%,  $P<0.05$ )と神経学的障害の少ない1ヶ月生存率(20% vs. 15%,  $P=0.0008$ )が有意に高かった。ガイドラインの修正とともに、女性の来院前除細動施行症例では、自己心拍再開率(G2000:20% vs. Transitional period:26% vs. G2005:32%,  $P<0.01$ )、神経学的障害の少ない1ヶ月生存率(11% vs. 12% vs. 20%,  $P<0.0001$ )ともに有意に改善した。結論:ガイドライン2005の中で、女性における来院前除細動の効果が増強された。AHA ガイドラインでは胸骨圧迫の質と回数が結果に寄与するとしているが、女性の臨床結果が改善している事への説明にはなっていない。

### 心室細動による心肺蘇生中の AMSA と心筋酸素消費量との関係

Vesna Borovnik Lesjak, et al. Rosalind Franklin Univ, North Chicago, IL

心室細動(VF)の脈幅と周波数で除細動が成功するか否かが予測できる。Amplitude Spectral Area (AMSA)は脈幅と周波数を組み合わせたものであり、除細動成功の指標として利用されるが、その機序は不明である。筆者らはVF中のAMSAと心筋代謝との関連について、エリスロポエチン(EPO)投与の効果も含めて検討した。方法は、ブタを開

胸下で8分間VFとし、その後体外循環(ECC)を10分間行なった。ECC時に無作為にEPO(5,000 U/kg)を投与する群と生理食塩水を投与する群の2群に分けた。AMSAはVF中には有意に低下し(VF 1min:  $13.5\pm 4.3$  vs. VF 8min:  $7.1\pm 2.1$  mV-Hz;  $p<0.001$ )、ECC下で回復した(ECC 2min:  $12.9\pm 4.5$  mV-Hz, ECC 8min:  $13.8\pm 3.9$  mV-Hz)。AMSAは心筋酸素消費量と相関したが、心筋乳酸量や二酸化炭素分圧とは相関しなかった。EPOを投与した群ではAMSAはECC 2min(EPO:  $14.3\pm 5.2$  vs. 生食:  $11.3\pm 3.4$  mV-Hz;  $p=0.193$ )、ECC 8min( $15.7\pm 4.4$  vs.  $12.0\pm 2.4$  mV-Hz;  $p=0.053$ )と高かったが有意差はなかった。AMSAは心筋酸素消費量と相関しており、EPO投与によって心筋酸素消費量が増加する可能性が示された。

### 心肺蘇生中におけるβエストラジオール投与の心肺蘇生率・生存率への効果

Yang Miao, et al. Rosalind Franklin Univ, North Chicago, IL

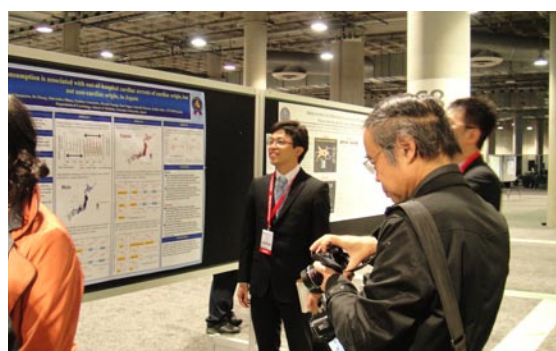
βエストラジオールはラットの外傷・出血モデルにおいて、左室機能を改善し動脈圧と心係数を増加させる。そこで筆者らは、同様の効果が心停止後にもあるかどうか、そして蘇生成功率と生存率を上昇させるかについて、ラットの心室細動(VF)モデルを用いて検討した。VFは電氣的に誘発し8分間持続させ、その後8分間胸骨圧迫と除細動を行なった。ラットは無作為盲検的にβエストラジオール群と生理食塩水群に分け、それぞれ胸骨圧迫開始時に投与した。心肺蘇生開始後180分間観察し自発循環が残るものを生存症例とし、自己脈復帰と動脈圧5mmHgより上のものを生存例と定義した。結果はβエストラジオール群では9匹中7匹心拍再開したが、180分後の生存症例は0匹であった。コントロール群では9匹すべて心拍再開し、180分後も3匹生存していた。両群間での生存率に有意差はなかった。心拍再開後の心機能に関しては心拍再開60分後に、βエストラジオール群3匹、コントロール群6匹を用いて評価し、cardiac work index, cardiac index, mean aortic pressureのいずれも有意差をなかった。VFによる心停止モデルでは短期生存率に対してβエストラジオールの有効性は認めなかった。



## 日本における魚の消費量と心原性院外心停止との関連 Yasunori Suematsu, et al. JCS-ReSS group, Japan

魚の消費量と心原性・非心原性の院外心停止 (OHCA) が関連しているかを検討した。方法は、各都道府県での2000年から2005年までの6年間の魚の消費量の平均と、2005年から2010年までの6年間のOHCA発生率の平均との相関を検討した。OHCA症例は日本ウツタインレジストリーのデータを利用し、魚の消費量に関しては、総務省統計局家計調査のデータを利用した。日本ウツタインレジストリーでは6年間で合計670,313件のOHCA症例が集められ、心原性OHCA369,143件(55.1%)、非心原性OHCA301,170件(44.9%)が含まれ、総務省データは世帯ごとの14種類の魚の消費量が記されており、文部科学省の日本食品標準成分表に基づいて、それらに含まれている各種脂肪酸の含有量も調べた。各都道府県でのOHCA発生率と魚の消費量の間には相関はなかったが、魚の種類によって正に相関するものと負に相関するものがあった。心原性OHCA発生

率と有意に負に相関したものは、あじ・いわし・さば・たい・ぶりの5つであり、正に有意に相関したものは、まぐろ・さけ・さんま・いかであった。これらの魚の種類による消費量は、非心原性OHCA発生率との相関はなかった。さけ、サンマ、いかの摂取は塩の消費量と正の相関があった。脂質、多価不飽和脂肪酸、n3系、n6系多価不飽和脂肪酸、n3系であるEPAとDHA、DHAの摂取量と心原性院外心停止は相関がなかった。日本では魚の消費量は心原性・非心原性の心停止に異なった関与をしていた。



AHAにおいて、心肺蘇生に関するReSS (Resuscitation Science Symposium) Session もかなり興味ある分野である。AHA会場内だけでなく、本会場(LA コンベンションセンター)近くのホテルでReSS Session会場が設けられ、活発な討論が交わされた。そこで発表された症例を紹介したい。

症例1)66歳・女性

既往歴：高血圧症・肥満症、喫煙歴あり。

現病歴：胸痛を主訴に救急隊が要請された。救急隊到着時にVfを認め心停止であった。1回目のshockを行い、自己心拍再開(ROSC：return of spontaneous circulation)後のモニター波形でST上昇を認めた。再びVT/Vfを呈したため、2回目のshockを行うも不成功であったことから、mechanical compressionであるLUCAS導入となり、カテラボ併設病院である当院へと搬送となった。病院到着後、LUCASによる胸骨圧迫下でIABPを留置し、CAG施行した。CAGではLMTの完全閉塞を認め、血栓吸引後にLMTからLAD近位部にかけてステント留置を施行した。この時点で、1時間47分が経過していた。その後より低体温療法を導入し、導入後24時間で終了とした。カテコラミンも術後4時間で離脱でき、IABPサポートも24時間で離脱となった。術後2日目で神経学的所見はすべて正常であった。ただし、退院時の左室駆出率は35%と左室低心機能であった。

コメント：本症例だけでなく、本セッションの多くのケースで機械的ピストン器具であるLUCAS (Lund University Cardiac Arrest System:ルンド大学心停止システム)が用いられていた。LUCASでは、一定した胸骨圧迫の速さと深さが確保される。AHA心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン2010によると、機械的ピストン器具のルーチン使用のエビデンスは不足しているのが現状ではある。今後の現場への普及を期待するためにも、従来のCPRとLUCASとの無作為比較試験での少なくともLUCASの非劣性の証明が待たれるところである(LUCASを以下に示す)。

