

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業） 総括研究報告書

大規模コホートをを用いた急性心筋梗塞における早期再灌流療法に向けた医療連携システム構築と効果的な患者教育のためのエビデンス構築に関する研究

研究代表者 木村 剛 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 教授

研究要旨

本研究は本邦における急性心筋梗塞症例の発症から来院までに関する情報を調査するとともに長期予後を評価することで、急性心筋梗塞における発症から来院までの経緯が長期予後に及ぼす影響を評価する目的で計画された。5年臨床追跡の結果では、本邦における急性心筋梗塞の長期治療成績が明らかとなった。急性心筋梗塞発症後1年以後の有害心血管イベント発生率はほぼ一定であり、比較的 low rate ではあったが、5年時には約4分の1の症例で死亡もしくは心不全を発症しており更なる治療成績の改善が必要と考えられた。特に、心原性ショック合併例などでは短期予後を含めた治療成績の改善が必要であり、こうしたハイリスク症例を含めた更なる急性心筋梗塞の予後改善のためには、医療連携システムの構築と効果的な患者教育体制の構築が重要であると考えられる。

A．研究目的

本研究は、CREDO-Kyoto AMI Registry に登録されている患者を対象に発症から来院までに関する情報を調査するとともに長期予後を評価することで、急性心筋梗塞における発症から来院までの経緯が長期予後に及ぼす影響を検討する目的で計画された。具体的には、来院形態や施設間搬送における地理的関係の長期予後への影響を検討し、早期再灌流療法に向けた患者搬送を含む医療連携システムの形成に必要なエビデンスを構築するとともに、救急車による直接搬入を受けなかった症例の患者背景を調査し、救急車による発症早期来院を促す啓発活動の効果的な対象患者を明らかにするものである。

B．研究方法

CREDO-Kyoto AMI Registry は 2005 年から 2007

年の 3 年間に参加 26 施設において発症 7 日以内の血行再建術を受けた急性心筋梗塞症例連続 5429 例を登録した大規模急性心筋梗塞コホート研究である。本研究ではこの CREDO-Kyoto AMI Registry に登録された対象患者に対して、発症から来院までに関する情報を調査するとともに長期予後を評価することで、急性心筋梗塞における発症から来院までの経緯が長期予後に及ぼす影響を検討する。研究初年度では、まず、5 年の長期臨床成績のデータ収集を行い、特に ST 上昇型急性心筋梗塞の治療成績を明らかにした。

C．研究結果

5 年臨床経過追跡対象患者 5429 例のうち、追跡調査の過程で同意撤回のあった 9 例を除く 5420 例を解析対象とした。そのうち本解析では、発症 24 時間以内の ST 上昇型心筋梗塞症例 3942 例につ

Variables	
Number of patients	3942
Age (years)	67.6±12.3 (26 - 101)
Age ≥ 75 years	1227 (31%)
Age ≤ 55 years	648 (16%)
Male	2906 (74%)
BMI	23.4 (21.4 - 25.5)
BMI < 25.0	2852 (72%)
Hypertension	3063 (78%)
Diabetes mellitus	1239 (31%)
on insulin therapy	167 (4.2%)
on oral hypoglycemic agents	758 (19%)
Current smoking	1587 (40%)
Heart failure	1235 (31%)
Ejection fraction	52.9±12.9
Ejection fraction ≤ 40%	517 (17%)
Prior myocardial infarction	353 (9.0%)
Prior Stroke (symptomatic)	349 (8.9%)
Peripheral vascular disease	124 (3.1%)
eGFR (mL/min/1.73m ²)*	68.9 (53.4-85.0)
eGFR <30, without hemodialysis	162 (4.1%)
Hemodialysis	55 (1.4%)
Atrial fibrillation	376 (9.5%)
Anemia (Hb <11.0g/dl)	365 (9.3%)
Thrombocytopenia (PLT<10*10 ⁴)	72 (1.8%)
COPD	130 (3.3%)
Liver cirrhosis	91 (2.3%)
Malignancy	319 (8.1%)

いて長期予後を解析した。

5- 患者背景-1

本研究における患者平均年齢は 67.6 ± 12.3 歳であった。そのうち 31%が 75 歳以上の高齢者であり、本邦の高齢化社会を反映する結果であった。また、55 歳以下の比較的若年での発症例も 16%にみられた。糖尿病の合併率は 31%であった。本研究では急性心筋梗塞来院時の高血糖は糖尿病

の診断には用いておらず、また、入院後の糖負荷試験なども義務づけていないため、そうした積極的な診断検査が行われていれば更に糖尿病の合併率は高いものとなる可能性がある。

5- 患者背景-2

Presentation of STEMI	
Hours from onset to presentation	2.5 (1.3-5.4)
Hours from onset to balloon	4.2 (2.8-7.3)
< 3 hours	995 (29%)
3-6 hours	1375 (40%)
6-12 hours	665 (19%)
12-24 hours	413 (12%)
Minutes from door to balloon	90 (60-132)
≤ 90 minutes	1730 (51%)
Territories of STEMI	
Infarct location	
Anterior	1863 (47%)
Inferior	1617 (41%)
Posterior	346 (8.8%)
Lateral	116 (2.9%)
Infarct-related artery location	
LMCA	90 (2.3%)
LAD	1825 (46%)
Proximal LAD	1715 (44%)
LCx	386 (9.8%)
RCA	1621 (41%)
Bypass graft	20 (0.5%)
Hemodynamics	
Killip class 1	2942 (75%)
Killip class 2	321 (8.1%)
Killip class 3	99 (2.5%)
Killip class 4	580 (15%)
Cardiac arrest	134 (3.4%)
Cardiogenic shock at presentation	580 (15%)
Disturbance of consciousness	375 (9.5%)
Intubation	232 (5.9%)
IABP use	649 (16%)
PCPS use	111 (2.8%)

Mechanical Complications and Arrhythmia	
Ventricular septal perforation	8 (0.2%)
Severe mitral regurgitation	18 (0.5%)
Right ventricular infarction	77 (2.0%)
Free wall rupture	26 (0.7%)
AV block	232 (5.9%)
Ventricular tachycardia	434 (11%)
Ventricular fibrillation	264 (6.7%)

BMS only	3168 cases (71.5%)
BMS/DES combined	24 cases (0.5%)
DES only	778 cases (17.6%)
Total number of stents	1.69±1.09
Total stent length (mm)	35.1±24.9
Total stent length >28mm	1534 (43%)
Minimum stent size (mm)	3.04±0.46
Minimum stent size <3.0mm	1142 (32%)

発症から来院までの時間は中央値で2.5時間であった。ガイドラインで推奨されている door to balloon time 90分以内の達成率は51%であった。発症からバルーン拡張までの総虚血時間の中央値は4.2時間であった。本研究では前壁梗塞が約半数の47%を占め、Killip分類 class 4の心原性ショック例も15%含まれていた。機械的合併症の発生率は中隔穿孔8例(0.2%)、左室自由壁破裂26例(0.7%)、重症僧帽弁逆流症18例(0.5%)であった。

手技的背景としては、全体の12%にあたる473例が橈骨動脈アプローチで手技が行われていた。ステントの使用は、3970例(89.6%)、薬剤溶出性ステントのみで治療が行われていた症例は778例(17.6%)であった。また、残存狭窄に対してStaged PCIが887例(23%)に対して行われていた。

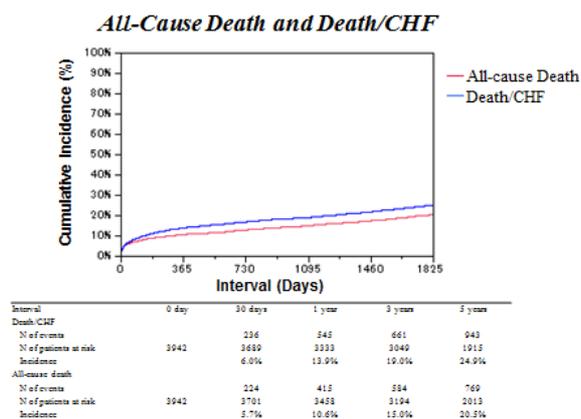
5- 手技背景

Variables	
Arterial access	
Femoral	3241 (83%)
Radial	473 (12%)
Brachial	178 (4.6%)
Arterial sheath (French)	7 (6 - 7)
Staged PCI	887 (23%)
Number of target vessels	1.30±0.54
Number of target lesions	1.39±0.71
Target of proximal LAD	2140 (54%)
Target of LAD	2246 (57%)
Target of RCA	1901 (48%)
Target of LCX	760 (19%)
Target of unprotected LMCA	138 (3.5%)
Target of CTO	125 (3.2%)
Target of bifurcation	1023 (26%)
Side-branch stenting	120 (3.0%)
Stent use	3970 cases (89.6%)

5- 結果

・総死亡率、及び総死亡/心不全の5年追跡結果

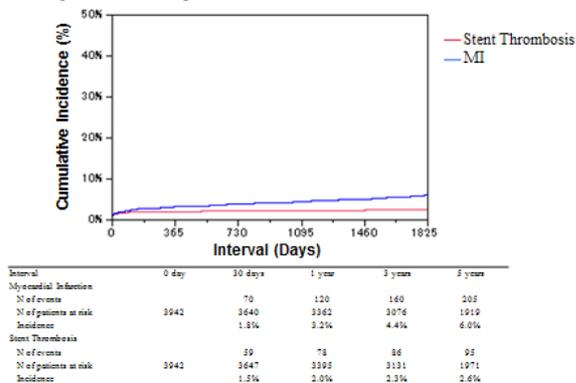
Primary PCI within 24 hours after symptom onset



・心筋梗塞及びステント血栓症 (AMI Culprit 以外も含む) の5年追跡結果

Primary PCI within 24 hours after symptom onset

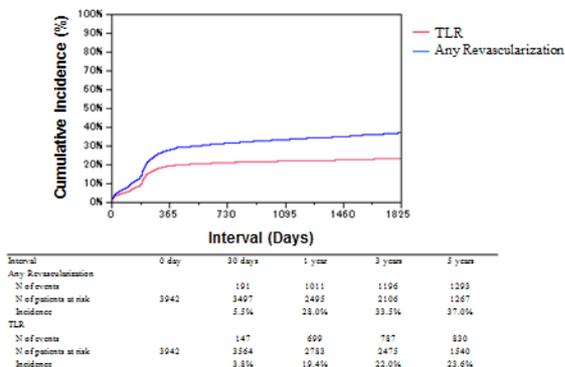
Myocardial Infarction and Stent Thrombosis



- 血行再建 (TLR 及び Any Coronary Revascularization) の5年追跡結果

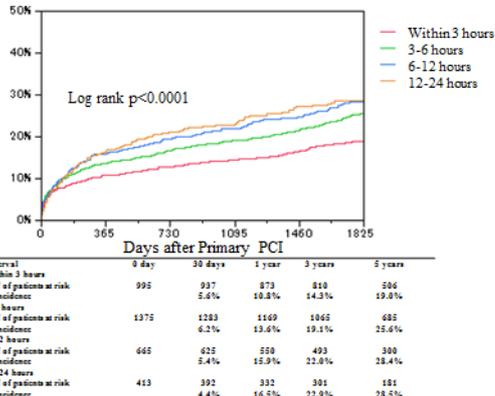
Primary PCI within 24 hours after symptom onset

TLR and Any Revascularization



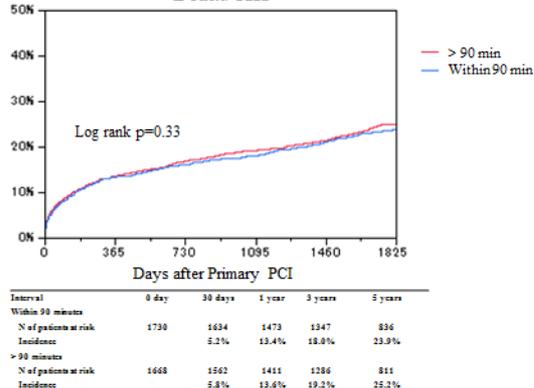
- 総虚血時間 (Onset to Balloon time) と死亡/心不全の5年成績

Onset to Balloon Time and Clinical Outcome

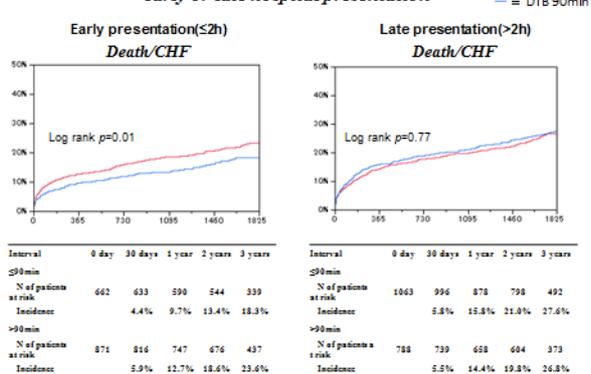


- Door to Balloon time と死亡/心不全の5年成績

Door to Balloon Time and Clinical Outcome

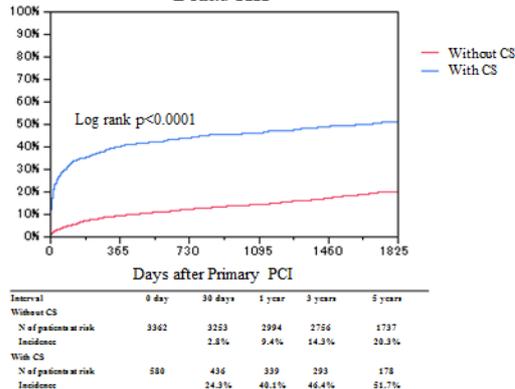


Door to Balloon Time and Clinical Outcome



- 心不全合併の有無による死亡/心不全の5年追跡結果の違い

Clinical Outcome in Patients with Cardiogenic Shock



D . 考察

本研究結果から本邦における急性心筋梗塞患者の特徴と長期予後が明らかとなった。具体的には、本邦の急性心筋梗塞患者の特徴として高齢化社会を反映し 75 歳以上の高齢者の割合が高いことが明らかとなった。今後も本邦において、ますます高齢化社会が進んでいくであろうことを考えると、こうした高齢者の急性心筋梗塞症例の予後をいかに改善していくかということも今後の急性心筋梗塞治療の課題の1つとなると考えられる。

また、本研究では糖尿病患者の割合は全体の31%に留まったが、他の報告などを鑑みると糖負荷試験など積極的な検査及び診断を行った場合には、更に糖尿病の合併率は高くなることが予想され、糖尿病患者における治療成績の改善が望まれるほか、糖尿病患者をはじめとしたハイリスク患者に対して急性心筋梗塞に関する患者教育を行っていくことが急性心筋梗塞の予後改善に寄与する可能性があることが考えられる。

5年の長期臨床成績では、死亡率や心筋梗塞の再発といったいずれのエンドポイントでも1年以降のイベント発生率はほぼ一定であり晩期に特別な上昇を認めないことが分かった。しかしながら、死亡/心不全の複合エンドポイントでみると5年時の発生率は24.9%であり、急性心筋梗塞発症後5年で約4分の1の症例が死亡もしくは心不全を発症していることが明らかになった。本研究でも示されているように、現代の再灌流療法を受けた急性心筋梗塞患者の30日予後は5%前後まで改善しているが、長期的には心筋梗塞後の低心機能による心不全発症のリスクなども考慮すると依然として更なる改善が必要であると考えられる。

先行研究で報告された発症からバルーンまでの時間(Onset to balloon time:総虚血時間)と臨床成績の関連が今回の5年追跡でも確認された。また、ガイドラインで推奨されている Door to balloon time 90分以内の効果は発症早期来院例に限られることも改めて確認され、病院前救護体

制を含めた総虚血時間の短縮が重要であると考えられる。さらに急性心筋梗塞の短期予後が改善した現在においても来院時に心原性ショックを合併した症例では死亡/心不全の発生率は、30日 で24.3%、1年で40.1%、5年で51.7%と極めて高率であり、こうしたハイリスク症例の予後改善が急性心筋梗塞全体の予後改善につながる可能性が示唆された。

このように、研究初年度に行った5年臨床経過の追跡調査により、本邦における急性心筋梗塞患者の5年に渡る長期成績とその特徴が明らかになった。次年度以降では、心筋梗塞発症から病院到着までの情報収集を行うことで、来院形態や施設間搬送における地理的関係の長期予後への影響などを評価するとともに、今回明らかとなったハイリスク症例に対する効果的な治療法を検討する。また、それらを通じて、早期再灌流療法に向けた患者搬送を含む医療連携システムの形成に必要なエビデンスを構築するとともに、救急車による直接搬入を受けなかった症例の患者背景を調査し、救急車による発症早期来院を促す啓発活動の効果的な対象患者を明らかにしていく予定である。

E . 結論

本研究により、本邦における急性心筋梗塞の5年長期治療成績が明らかとなった。急性心筋梗塞発症後1年以後の有害心血管イベント発生率はほぼ一定であり、比較的低率ではあるが、5年時には約4分の1の症例で死亡もしくは心不全を発症していることを考えると、更なる治療成績の改善が望まれる。特に、現代でも心原性ショックを合併した症例などでは短期予後を含めた治療成績の改善が必要であることが明らかとなった。こうしたハイリスク症例を含めた更なる急性心筋梗塞の予後改善のためには、医療連携システムの構築と効果的な患者教育体制の構築が重要であると考えられる。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- (1) Toyota T, Furukawa Y, Ehara N, Funakoshi S, Morimoto T, Kaji S, Nakagawa Y, Kadota K, Iwabuchi M, Shiomi H, Yamamuro A, Kinoshita M, Kitai T, Kim K, Tani T, Kobori A, Kita T, Sakata R, Kimura T; on behalf of the CREDO-Kyoto Investigators. Sex-Based Differences in Clinical Practice and Outcomes for Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J*. 2013 Mar 5. [Epub ahead of print]
- (2) Shiomi H, Nakagawa Y, Morimoto T, Furukawa Y, Nakano A, Shirai S, Taniguchi R, Yamaji K, Nagao K, Suyama T, Mitsuoka H, Araki M, Takashima H, Mizoguchi T, Eisawa H, Sugiyama S, Kimura T: Onset-to-Balloon and Door-to-Balloon Time with Long-term Clinical Outcome in patients with ST Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: an observational study. *BMJ* 344: e3257, 2012.
- (3) Bao B, Ozasa N, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Iwabuchi M, Shizuta S, Shiomi H, Tada T, Tazaki J, Kato Y, Hayano M, Natsuaki M, Fujiwara H, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Kita T, Kimura T, on behalf of the CREDO-Kyoto AMI registry investigators. Beta-blocker therapy and cardiovascular outcomes in patients who have undergone percutaneous coronary intervention after ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Interv*

and Ther. 2013 Apr;28(2):139-47

2. 学会発表

- (1) H Shiomi, T Morimoto, Y Furukawa, Y Nakagawa, T Kimura. Long-term Clinical Outcome in Patients with Acute Myocardial Infarction Complicating Cardiogenic Shock: Insight from the CREDO-Kyoto AMI Registry. ACC2013 62nd Annual Scientific Session and TCT@ACC-i2 2013, 9th March, San Francisco, USA.
- (2) Ide Y, Furukawa Y, Kim K, Kitai T, Ehara N, Kobori A, Kinoshita M, Kaji S, Yamamuro A, Tani T, Kita T, Sakata R, Kimura T, CREDO-Kyoto Investigators. Risk Factor Profiles and Prognostic Factors of Young Japanese Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Scientific Sessions of the American Heart Association 2012, November 3-7, 2012, Los Angeles, CA.
- (3) Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, Kimura T. Renal Function and Effect of Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Coronary Revascularization: An observation from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2. Scientific Sessions of the American Heart Association 2012, November 3-7, 2012, Los Angeles, CA.

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし