

## 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。

本研究の結果、本邦における急性心筋梗塞症例の医療機関受診までの経緯の実態が明らかになった。Primary PCI 施行施設に救急車による直接搬入を受けた症例の割合ははまだ 35%と十分とはいえず、更なる急性心筋梗塞の予後改善のためには、急性心筋梗塞患者の多くを直接 Primary PCI 施行施設に搬送することができる医療連携システムの構築と今回の検討で明らかになった来院遅延を来すことの多い高齢者や女性患者に対する効果的な患者教育体制の構築が重要であると考えられた。

##### 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關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、医療機関への来院が遅れた症例の患者背景を調査し、急性心筋梗塞発症時に早期医療機関受診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 2 年次となる平成 25 年度では、急性心筋梗塞発症時の来院形態など新たにデータ収集した情報をもとに、急性心筋梗塞発症時における医療機関受診の遅延因子を検討した。

##### C．研究結果

本研究では、登録患者のうち、発症 24 時間以

内の ST 上昇型心筋梗塞症例 3942 例について解析

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/1.73m2)*	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 <sup>4</sup> )	72 (1.8%)
COPD	130 (3.3%)
Liver cirrhosis	91 (2.3%)
Malignancy	319 (8.1%)
Living alone	456 (12%)

を行った。

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。ま

た、全体の 12%が心筋梗塞発症時に独居であった。

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%)
Prehospital variables	
Process of hospital visiting	
Ambulance use	1363 (35%)

<b>Interhospital transfer</b>	<b>1725 (44%)</b>
<b>Walk in</b>	<b>732 (19%)</b>
<b>In-hospital onset</b>	<b>56 (1.4%)</b>
<b>Time of onset</b>	
<b>Regular-hours (8:00-18:00 at weekdays)</b>	<b>1255 (32%)</b>
<b>Off-hours (18:00-8:00 at weekdays)</b>	<b>1315 (34%)</b>
<b>Weekends, holidays</b>	<b>1273 (33%)</b>

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。

来院の経緯については、35% が救急車による直接搬入、44% が他院からの搬送症例、19% が独歩受診であった。また、心筋梗塞発症の時間帯でみると、平日の昼間帯、平日の夜間帯、休祝日がそれぞれ約 3 分の 1 ずつを占めるといった結果であった。

#### 5- 発症早期来院例と遅延例での患者背景の違い

Variables	Onset to Door time	Onset to Door time	p value
	2 hours	>2 hours	
<b>Number of patients</b>	1553	2099	
<b>Age (years)</b>	65.8±12.4	68.8±12.1	< 0.001
<b>Age ≥ 75 years*</b>	401(26%)	730(35%)	< 0.001
<b>Female*</b>	339(22%)	620(30%)	< 0.001
<b>BMI &lt; 25.0*</b>	1106(71%)	1522(73%)	0.39
<b>Hypertension*</b>	1199(77%)	1652(79%)	0.28
<b>Diabetes mellitus*</b>	495(32%)	661(31%)	0.81
<b>on insulin therapy</b>	63(4.1%)	89(4.2%)	0.78

<b>Current smoking*</b>	685(44%)	801(38%)	< 0.001
<b>Heart failure*</b>	514(33%)	633(30%)	0.06
<b>Ejection fraction</b>			
<b>≤ 40%</b>	207(17%)	279(17%)	0.85
<b>Prior MI*</b>	167(11%)	158(7.5%)	<0.001
<b>Prior Stroke</b>			
<b>(symptomatic)*</b>	119(7.7%)	205(9.8%)	0.03
<b>Peripheral vascular disease*</b>	42(2.7%)	71(3.4%)	0.24
<b>eGFR</b>			
<b>&lt;30,without hemodialysis*</b>	55(3.5%)	98(4.7%)	0.09
<b>Hemodialysis*</b>	19(1.2%)	28(1.3%)	0.67
<b>Atrial fibrillation*</b>	153(9.9%)	192(9.2%)	0.47
<b>Anemia (Hb &lt;11.0g/dl)*</b>	114(7.3%)	214(10%)	0.003
<b>COPD*</b>	52(3.4%)	68(3.2%)	0.86
<b>Liver cirrhosis*</b>	37(2.4%)	48(2.3%)	0.85
<b>Malignancy*</b>	121(7.8%)	170(8.1%)	0.73
<b>Process of hospital visiting</b>			
<b>Ambulance use*</b>	923(60%)	371(18%)	<0.001
<b>Interhospital transfer</b>			
<b>Walk in</b>	249(16%)	395(19%)	
<b>Time of onset</b>			
<b>Regular-hours* (8:00-18:00 at weekdays)</b>	490(32%)	645(31%)	0.98
<b>Off-hours (Night, Weekends, Holidays)</b>	1053(68%)	1389(68%)	
<b>Off-hours (18:00-8:00 at</b>	512(33%)	734(35%)	

weekdays)			
<b>Weekends,</b>			
(holidays)	541(35%)	655(32%)	
<b>Living alone*</b>	164(11%)	260(13%)	0.003

来院遅延例は、早期来院例に比較して有意に高齢であり、女性の割合が高かった。また、脳卒中の既往や貧血を合併した症例も有意に多かった。その一方で心筋梗塞の既往例は有意に発症早期来院例に多く含まれていた。

来院の経緯をみると、やはり救急車による直接搬送例が早期来院例では60%と多数を占めていたのに対して、来院遅延例では救急車による直接搬送は18%に留まり、他施設からの転院搬送が62%を占めていた。また、来院遅延例では約2割の症例が救急システムを利用せず独歩受診していた。

5-

来院遅延（発症から2時間以上）因子の検討結果

Variables	Crude			Adjusted		
	HR	(95% CI)	p value	HR	(95% CI)	p value
Age >= 75 years	1.53	1.33-1.77	<0.001	1.34	1.10 - 1.63	0.003
Female	1.50	1.29-1.75	<0.001	1.29	1.06 - 1.57	0.01
BMI <25.0	1.07	0.92-1.23	0.39	0.95	0.80 - 1.13	0.57
Hypertension	1.09	0.93-1.28	0.28	1.00	0.83 - 1.21	0.99
Diabetes mellitus	0.98	0.85-1.13	0.81	0.96	0.81 - 1.14	0.65
Current smoking	0.78	0.68-0.89	<0.001	0.94	0.79 - 1.12	0.50
Heart failure	0.87	0.76-1.005	0.059	1.23	0.98 - 1.53	0.07
Prior myocardial infarction	0.68	0.54-0.85	<0.001	0.72	0.55 - 0.96	0.02
Prior Stroke	1.30	1.03-1.66	0.03	1.06	0.80 - 1.40	0.71
Peripheral vascular disease	1.26	0.86-1.87	0.24	1.26	0.80 - 2.02	0.32
eGFR <30, not	1.33	0.96-1.88	0.09	1.40	0.91 - 2.16	0.13

on dialysis						
Hemodialysis	1.09	0.61-1.99	0.77	0.75	0.39 - 1.50	0.41
Atrial fibrillation	0.92	0.74-1.15	0.47	0.92	0.70 - 1.20	0.53
COPD	0.97	0.67-1.40	0.86	0.88	0.57 - 1.37	0.58
Liver cirrhosis	0.96	0.62-1.49	0.85	0.89	0.54 - 1.47	0.64
Malignancy	1.04	0.82-1.33	0.73	0.95	0.71 - 1.27	0.75
Ambulance use	0.15	0.13-0.17	<0.001	0.15	0.13 - 0.18	<0.001
Off hours	1.00	0.87-1.16	0.98	1.21	1.02 - 1.43	0.02
Living alone	1.24	1.007-1.53	0.04	1.25	0.99 - 1.59	0.06
Cardiogenic shock	0.53	0.44-0.64	<0.001	0.53	0.40 - 0.71	<0.001
Anterior infarction	1.03	0.91-1.18	0.63	0.97	0.82 - 1.13	0.66
Multivessel disease	1.13	0.99-1.29	0.07	1.16	0.99 - 1.36	0.06
Anemia (Hb <11.0g/dl)	1.43	1.13-1.82	0.003	1.04	0.77 - 1.43	0.79

急性心筋梗塞発症から受診までに2時間以上を要した来院遅延の独立因子について、Multiple logistic regression modelによる多変量解析を行ったところ、75歳以上の高齢者、女性、時間外発症（Off hours）が独立危険因子となった。その一方で、心筋梗塞の既往、救急車による搬送、心原性ショックについては早期受診の独立因子であった。

#### 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及び医療機関受診までの経緯の実態が明らかになった。

高齢化社会を反映し、75歳以上の高齢者が31%を占めていた。また、急性心筋梗塞患者の12%が独居患者であった。特に高齢独居患者が今後増加してくることが予想され、今後こうした独居者が急性心筋梗塞のような急性疾患となった際に非独居者と同様の社会的サポートが受けられる体

制づくりの必要性が高まる可能性があると考えられる。

また、発症時間帯でみると、約3分の2の症例が平日夜間もしくは休日の時間帯に発症し、急性疾患である急性心筋梗塞治療においては、夜間休日の診療体制の充実が重要となることが改めて示唆された結果であった。

発症から来院までの経緯については、参加施設の多くが地域の機関病院であったことも一因と考えられるが、救急車による直接搬送例は35%に留まり、他院からの転院搬送例が44%を占めていた。病院間の患者搬送が心筋梗塞発症からPrimary PCIまでの時間の遅延因子となることはこれまでも報告されており、より多くのSTEMI患者がPrimary PCI施行施設へ直接搬送されるシステム作りと患者への心筋梗塞発症時に救急車を利用した早期受診を促す啓発活動の重要性が改めて示唆されたと考えられる。

発症から来院までの遅延因子（発症～来院まで2時間以上）を検討した結果、高齢者、女性、時間外発症が独立危険因子であった。高齢者や女性は、先行研究でも急性心筋梗塞発症時における医療機関受診の遅延因子として報告されており、特に早期受診を促す啓発活動の対象とすべきであると考えられた。また、高齢者の受診の遅れについては、患者自身への啓発活動のみならず、高齢者が急性疾患を発症した際に迅速に医療機関を受診することができるような医療システムの構築も重要であると考えられる。一方で、心筋梗塞の既往例では、医療機関への受診が遅延する症例は少ないという結果であり、心筋梗塞の症状などに関する患者教育を含めた啓発活動の重要性が示唆された結果であると考えられる。また、救急車による直接搬送を受けなかった症例では来院までの遅延が多くことから、いかにSTEMI患者を救急車によってPrimary PCI施行施設に直接搬送する割合を高くすることが、今後の更なる急性心筋梗塞治療の予後改善に重要であると考えられた。

## E．結論

本研究により、本邦における急性心筋梗塞症例の医療機関受診までの経緯の実態が明らかとなった。Primary PCI施行施設に救急車による直接搬送を受けた症例の割合はいまだ十分とはいえ、更なる急性心筋梗塞の予後改善のためには、より多くの急性心筋梗塞患者を直接Primary PCI施行施設に搬送することができる医療連携システムの構築と来院遅延を来すことの多い高齢者や女性患者に対する効果的な患者教育体制の構築が重要であると考えられた。

## F．健康危険情報

該当なし

## G．研究発表

### 1. 論文発表

(1) Kawaji T, Shiomi H, Morimoto T, Tamura T, Nishikawa R, Yano M, Tazaki J, Imai M, Saito N, Makiyama T, Shizuta S, Ono K, Kimura T. Long-term Efficacy and Safety Outcomes after Unrestricted Use of Drug-Eluting Stents in Patients with Acute Coronary Syndrome: Mortality and Major Bleeding in a Real World Population. *Circ J*. 2014 In press.

### 2. 学会発表

(1) Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Nakatsuma K, Watanabe H, Ono K, Shizuta S, Makiyama T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Kimura T. Prognostic Impact of the Staged PCI Strategy for Non-culprit Lesions in STEMI Patients with Multivessel Disease Undergoing Primary PCI. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23 March 2014, Tokyo, Japan.

- (2) Taniguchi T, Toyota T, Shiomi H, Nakatsuma K, Watanabe H, Makiyama T, Shizuta S, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Preinfarction Angina Predicts Better 5-Year Outcomes in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23 March 2014, Tokyo, Japan.
- (3) Nakatsuma K, Shiomi H, Watanabe H, Morimoto T, Taniguchi T, Toyota T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Lack of Association between Living Alone and 5-year Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Who Had Percutaneous Coronary Intervention. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23, March 2014, Tokyo, Japan.
- (4) Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Nakatsuma K, Watanabe H, Ono K, Shizuta S, Makiyama T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Horie M, Kimura T. Prognostic Impact of the Staged Percutaneous Coronary Intervention Strategy for Non-culprit Lesions in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Patients with Multi-vessel Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. ACC.14, 29-31 March 2014, Washington DC, U.S.A.
- (5) Taniguchi T, Toyota T, Shiomi H, Nakatsuma K, Watanabe H, Makiyama T, Shizuta S, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Preinfarction Angina Predicts Better 5-Year Outcomes in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary

Intervention. ACC.14, 29-31 March 2014, Washington DC, U.S.A.

H . 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし