

分担研究報告書

1. 梗塞前狭心症が心筋梗塞患者の長期予後に与える影響に関する研究

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）
分担研究報告書

梗塞前狭心症が心筋梗塞患者の長期予後に与える影響に関する研究

研究分担者 堀江 稔 滋賀医科大学呼吸循環器内科 教授

研究要旨

大規模コホート研究 The CREDO-Kyoto AMI Registry の登録症例を対象として梗塞前狭心症の有無に注目した急性心筋梗塞患者の臨床的背景、予後の調査を行った。

病院到着前 48 時間以内に 30 分以内の胸痛を梗塞前狭心症と定義した。梗塞前狭心症がある心筋梗塞患者の梗塞サイズは有意に減少し、長期予後は総虚血時間に比例せず、良好であった。しかし、梗塞前狭心症がない患者では総虚血時間に比例して長期予後が悪化していた。

急性心筋梗塞におけるより早期の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実施は、梗塞前狭心症のない患者において、より重要である可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究は、緊急冠動脈インターベンション治療を行っている急性期病院で治療を受けた急性心筋梗塞患者の診療実態や予後を調査することによって、さらなる予後改善のための課題を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

The CREDO-Kyoto AMI Registry に登録された症例のうち、発症から 24 時間以内にカテーテルによる緊急冠血行再建術を受け、梗塞前狭心症の有無について情報収集できた 3476 例の急性心筋梗塞（STEMI）患者を対象に、梗塞前狭心症の有無について注目し、その臨床的背景、治療成績、予後の調査を行った。

C. 研究結果

緊急冠血行再建術を受けた The CREDO-Kyoto AMI Registry 登録症例での検討では、平均年齢：梗塞前狭心症あり群 66.1±11.7 歳、梗塞前狭心症なし群 67.5±12.4 歳と、梗塞前狭心症あり群のほうが約 1.4 歳若年であった。発症-治療時間（平均（四分位範囲））が梗塞前狭心症なし群 4.1（2.8-6.9）時間に対して梗塞前狭心症あり群 4.9（3.1-9.1）時間と梗塞前狭心症あり群で有意に長い（ $p<0.001$ ）一方で、病院到着-治療時間は梗塞前狭心症あり群 90（60-132）分、梗塞前狭心症なし群 90（60-132）分と差がないため、発症から治療までの時間の差は、発症からカテーテル治療を行う医療機関に到着するまでの時間の差によ

ると考えられた。患者背景の比較では梗塞前狭心症あり群のほうで心不全既往が少なく（0.6% 対 1.9%, $p=0.02$ ）、心房細動が少なく（5.9% 対 9.9%, $p=0.001$ ）、血管造影時の完全閉塞所見が少なかった（54% 対 60%, $p=0.006$ ）（図 1, 図 2）

急性期の比較では、CPK 最大値にて評価した梗塞サイズ（平均（四分位範囲））は梗塞前狭心症あり群 2141（965-3867）IU/L、梗塞前狭心症なし群 2462（1257-4495）IU/L と、梗塞前狭心症あり群で有意に低く（ $p<0.001$ ）5 年間の累積死亡率は梗塞前狭心症あり群 12.4%、梗塞前狭心症なし群 20.7%と梗塞前狭心症あり群で低く、年齢その他の臨床的背景の違いを補正しても差は有意であった（図 3、図 4）。総虚血時間（発症-治療時間）別で見ると、梗塞前狭心症なし群では、総虚血時間が長くなるほど 5 年死亡率は上昇するが、梗塞前狭心症あり群では総虚血時間に影響されなかった。また、梗塞前狭心症あり群かつ総虚血時間 3-24 時間の死亡率は、梗塞前狭心症なし群かつ総虚血時間 3 時間未満の死亡率と同等であったことから、梗塞前狭心症は梗塞進展に影響を及ぼしていることが示唆された（図 5）。総虚血時間、TIMI flow grade、心原性ショックの有無、心不全の有無、梗塞部位、DM の有無で感受性解析を行ったが、5 年死亡率はいずれの解析でも梗塞前狭心症あり群で良好な結果であった。

(図 1)

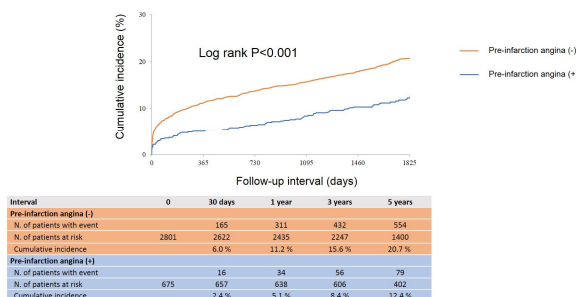
	Pre-infarction angina(+)	Pre-infarction angina(-)	P value
No. of patients	675 (19%)	2801	
Age(years)	66.1±11.7	67.5±12.4	0.008
Male	492 (73%)	2036 (73%)	0.92
Body mass index(kg/m ²)	23.5±3.4	23.7±3.5	0.26
Diabetes	196 (29%)	878 (31%)	0.24
Hypertension	539 (80%)	2163 (77%)	0.14
History of heart failure	4 (0.6%)	53 (1.9%)	0.02
Atrial fibrillation	40 (5.9%)	277 (9.9%)	0.001

(図 2)

	Pre-infarction angina (+)	Pre-infarction angina (-)	P value
Hours from onset to presentation	3.1 (1.3-7.4)	2.3 (1.1-4.9)	<0.001
Hours from onset to balloon	4.9 (3.1-9.1)	4.1 (2.8-6.9)	<0.001
Minutes from door to balloon	90 (60-132)	90 (60-132)	0.66
TIMI flow grade 0	367 (54%)	1687 (60%)	0.006
Hemodynamics			
Killip class 1	567 (84%)	2061 (74%)	<0.001
Killip class 2	48 (7.1%)	227 (8.1%)	
Killip class 3	7 (1.0%)	79 (2.8%)	
Killip class 4 (Cardiogenic shock)	53 (7.9%)	434 (15%)	

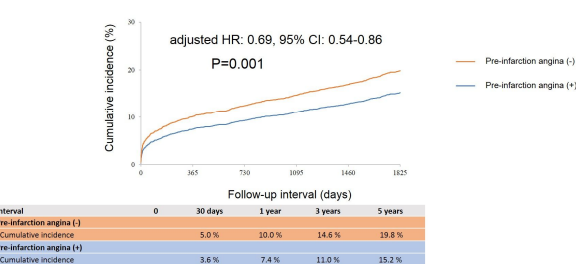
(図 3)

All cause death (unadjusted)



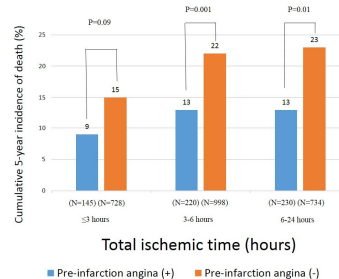
(図 4)

All cause death (adjusted)



(図 5)

5-year survival according to total ischemic time



D . 考察

The CREDO-Kyoto AMI Registry 登録症例全体での解析結果から、梗塞前狭心症あり群では、梗塞サイズの減少ならびに、長期予後も良好であることが示された。梗塞前狭心症があると、梗塞進展に影響を及ぼす影響があり、心保護効果があると思われた。従来総虚血時間が短くすることが予後改善につながるとされ、総虚血時間の短縮に注力されてきたが、総虚血時間に影響されない患者群がいるのは興味深い。

一方で、梗塞前狭心症がない群では、総虚血時間に比例して5年死亡率が上昇していることから、急性心筋梗塞に対する治療のさらなる改善を目指すためには、梗塞前狭心症がない患者におけるより早期の治療開始が解決すべき重要な問題であることを示している。

梗塞前狭心症は医療介入できないものであるが、昨今 Ischemic Conditioning 領域では、Remote Ischemic Post-conditioning(RIPC)という概念が注目を集めている。STEMI 患者の救急搬送中に上腕圧迫で心筋梗塞サイズが減少するという RCT が発表された(参考文献 Crimi G, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(10):1055-63.)。これは、ST 上昇かつ前壁梗塞の心筋梗塞患者 100 人を対象に、PCI+RIPC か PCI のみかの 2 群に割り付けし、CPK area under curve による梗塞サイズを比較したものである。RIPC の具体的な方法は、下肢の圧迫/解放を 5 分/5 分で 3 サイクル行うものである。結果は、PCI + RIPC 群で PCI のみ群に比較して 12% の梗塞サイズ減少であった。予後に及ぼす影響までは検討されていないが、もし予後改善効果が期待できるのであれば、心筋梗塞発症後であっても介入できること、救急搬送中より開始できることは大変興味深い。胸痛患者を搬送する救急車内で

心電図を記録、データを医師に転送し、心筋梗塞と判定したならば、血行再建可能な病院に搬送する段階から、下肢圧迫を施行しながら搬送し、PCI を迅速に行うというシステム構築は、急性心筋梗塞患者の予後を改善させる可能性があると考えられる。

E . 結論

急性心筋梗塞の治療成績は重症例を多く含む患者群の解析でも比較的良好であるが、さらなる予後改善のために、医療連携システム構築と効果的な患者教育によって発症から治療を行う医療機関に到着するまでの時間を短縮させることが重要である。とりわけ梗塞前狭心症のない患者は、急性心筋梗塞の予後改善のための重要な課題であると考えられる。

F . 研究発表

1. 学会発表

- (1) Tomohiko Taniguchi, MD; Hiroki Shiomi, MD; Toshiaki Toyota, MD; Takeshi Morimoto, MD, PhD; Masaharu Akao, MD; Kenji Nakatsuma, MD; Koh Ono, MD; Takeru Makiyama, MD; Satoshi Shizuta, MD; Yutaka Furukawa, MD; Yoshihisa Nakagawa, MD; Kenji Ando, MD; Kazushige Kadota, MD; Minoru Horie, MD; Takeshi Kimura, MD Pre-infarction Angina Predicts Better Long-term Outcomes in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. The 78th Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23 March. 2014, Tokyo, Japan.
- (2) Tomohiko Taniguchi, MD; Hiroki Shiomi, MD; Toshiaki Toyota, MD; Takeshi Morimoto, MD, PhD; Masaharu Akao, MD; Kenji Nakatsuma, MD; Koh Ono, MD; Takeru Makiyama, MD; Satoshi Shizuta, MD; Yutaka Furukawa, MD; Yoshihisa Nakagawa, MD; Kenji Ando, MD;

Kazushige Kadota, MD; Minoru Horie, MD;
Takeshi Kimura, MD Pre-infarction Angina
Predicts Better Long-term Outcomes in
Patients with ST-segment Elevation
Myocardial Infarction Undergoing Primary
Percutaneous Coronary Intervention.
American College of Cardiology 63rd Annual
Scientific Session, 29-31 March. 2014,
Washington DC, United States.

G . 知的財産権の出願・登録状況
該当なし