

201412002A

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

大規模コホート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

課題番号：H24-心筋-一般-003

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 剛

平成 27 (2015) 年 5 月

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

大規模コホート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

課題番号：H24-心筋-一般-003

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 剛

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

大規模コホート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

木村 剛 ----- 1

II. 分担研究報告

1. ST上昇型急性心筋梗塞患者における血栓吸引療法の長期予後に対する影響に
関する研究

堀江 稔 ----- 5

2. 心原性ショックを合併したST上昇型急性心筋梗塞患者に関する研究

中川 義久 ----- 10

3. 施設間搬送されたST上昇型急性心筋梗塞患者における搬送距離と長期予後の関連に
関する研究

古川 裕 ----- 16

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 21

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 23

I. 総括研究報告

I. 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し、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とその予後が明らかになった。発症 24 時間以内の ST 上昇型急性心筋梗塞症例のうち、約 44% が PCI 非施行施設からの施設間搬送を受けていた。施設間搬送を受けた症例は、直接来院例に比べて総虚血時間が有意に長く、長期予後も不良であることが明らかとなった。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 可能な施設に搬送することができる医療連携システム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ことである。

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 日以内に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した。研究 3 年次となる平成 26 年度では、発症 24 時間以内の ST 上昇型急性心筋梗塞（STEMI）のうち、冠動脈形成術（PCI）非施行施設から PCI 施行施設に施設間搬送が行われた患者群（Transfer 群）と直接 PCI 施行施設に来院した患者群（Direct admission 群）の患者背景及び長期予後の違いを検討した。

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 STEMI 症例 3942 例を対象とした。来院形態の内訳は、PCI 施行施設に直接救急搬送された症例 1363 例（35%）、PCI 施行施設に独歩来院した症例 732 例（19%）、院内発症例 56 例（1.4%）、

PCI 非施行施設からの施設間搬送症例 1725 例 (44%) であった。本解析では、施設間搬送を受けた 1725 例 (Transfer 群) と直接 PCI 施行施設へ来院した症例 (Direct admission 群) 2095 例の比較を行った。

1. 患者背景

1-① 患者背景

	Direct admission	Transfer	P value
Variables	N = 2095	N = 1725	
Age (years)	66.7 ± 12.2	68.6 ± 12.3	<0.001
Age ≥75 years*	628 (28)	599 (35)	<0.001
Male sex*	1691 (76)	1214 (70)	<0.001
BMI <25.0*	1577 (71)	1275 (74)	0.052
Hypertension*	1715 (77)	1349 (78)	0.53
Diabetes mellitus	678 (31)	561 (33)	0.19
on insulin therapy*	93 (4.2)	74 (4.3)	0.88
Current smoking*	906 (41)	681 (39)	0.38
Heart failure *	706 (32)	529 (31)	0.43
Multivessel disease*	1203 (54)	892 (52)	0.11
	Direct admission	Transfer	P value
Variables	N = 2095	N = 1725	
Ejection fraction ≤40%	293 (17)	224 (17)	0.66
Prior myocardial infarction*	251 (11)	102 (5.9)	<0.001
Prior stroke (symptomatic)*	195 (8.8)	154 (8.9)	0.89
Peripheral vascular disease*	76 (3.4)	48 (2.8)	0.25
eGFR (ml/min/1.73 m ²)†	67.8 ± 22.8	71.1 ± 29.2	<0.001
Hemodialysis*	24 (1.1)	31 (1.8)	0.06
Atrial fibrillation*	214 (9.7)	162 (9.4)	0.78
Anemia (Hb <11.0 g/dl)*	163 (7.4)	202 (12)	<0.001
Liver cirrhosis*	57 (2.6)	34 (2)	0.21
Malignancy*	201 (9.1)	117 (6.8)	0.009

平均年齢は、Transfer 群 68.6 ± 12.3 歳、Direct admission 群 66.7 ± 12.2 歳で 75 歳以上の高齢者の割合は Transfer 群 35%、Direct admission 群 28% と Transfer 群は高齢者の割合が有意に高かった (P<0.001)。また、男性の割合は Transfer 群 70% であるのに対して Direct admission 群は 76% と有

意に Direct admission 群で高かった (P<0.001)。心筋梗塞の既往や悪性腫瘍の既往のある患者も、Direct admission 群に多くみられたが、貧血を有する患者は Transfer 群で割合が高かった。

1-② 血行動態

	Direct admission	Transfer	P value
Variables	N = 2095	N = 1725	
Killip class 1	1554 (74)	1306 (75)	0.02
Killip class 2	159 (7.6)	155 (9.0)	
Killip class 3	49 (2.3)	46 (2.7)	
Killip class 4*	362 (16)	218 (13)	
IABP use	389 (18)	260 (15)	0.04
PCPS use	74 (3.3)	37 (2.1)	0.02

血行動態に関しては、Killip class 4 の心原性ショック症例は有意に Direct admission 群に多く、IABP や PCPS といった補助循環を必要とした症例も Direct admission 群に多かった。

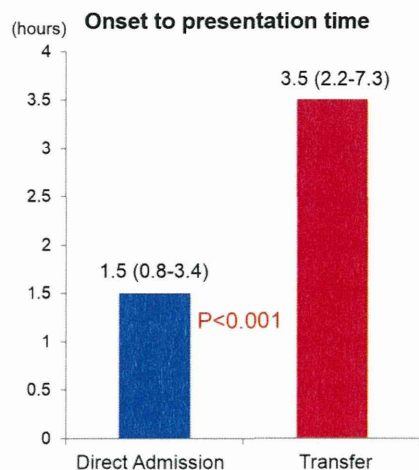
1-③ 病変背景

	Direct admission	Transfer	P value
Variables	N = 2095	N = 1725	
Infarct related artery location			
LAD	1002 (45)	818 (47)	0.01
LCX	235 (11)	157 (9.1)	
RCA	904 (41)	716 (42)	
LMCA	59 (2.7)	31 (1.8)	
CABG	17 (0.8)	3 (0.2)	
Number of target lesions	1.38 ± 0.68	1.42 ± 0.74	0.08
Target of proximal LAD*	1172 (53)	969 (56)	0.04
Target of bifurcation*	548 (25)	476 (28)	0.04
Minimum stent size <3.0 mm*	596 (30)	545 (34)	0.002

病変の背景に関しては、左前下行枝近位部病変、分岐部病変、最少ステント径が 3.0mm 未満の患者が Transfer 群で有意に多かった。

2. 結果

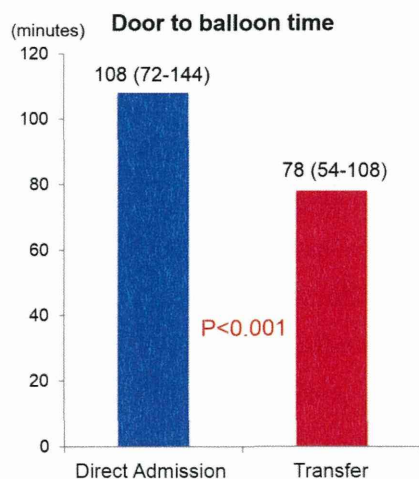
2-① 発症-来院時間



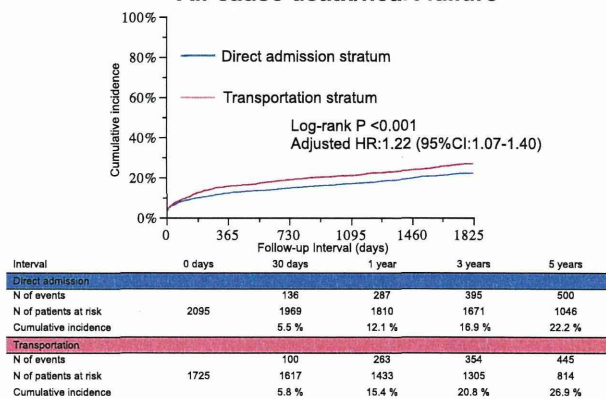
は、Transfer 群 3.5 (2.2-7.3) 時間に対して Direct admission 群 1.5 (0.8-3.4) 時間と Transfer 群で有意に遅延していた ($P < 0.001$)。一方、来院-バルーン時間に関しては、Transfer 群 78 (54-108) 分、Direct admission 群 108 (72-144) 分と Direct admission 群で有意に長かった ($P < 0.001$)。総虚血時間に関しては、Transfer 群 5.0 (3.5-9.1) 時間、Direct admission 群 3.6 (2.5-5.9) 時間と Transfer 群で有意に長かった ($P < 0.001$)。

2-④ 長期予後

2-② 来院-バルーン時間

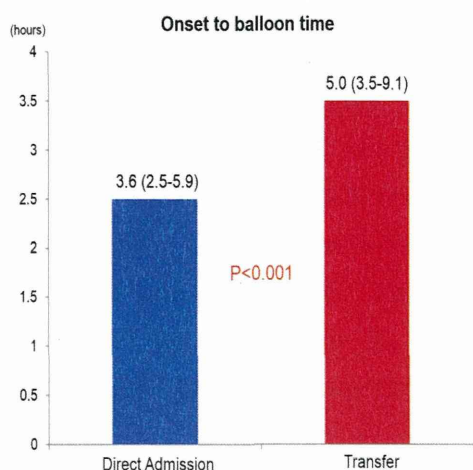


All-cause death/heart failure



5年時までの死亡/心不全入院の発生率は、Direct admission 群 22.2%に対して Transfer 群では 26.9%と有意に Transfer 群において高かった (log-rank $P < 0.001$)。この結果は交絡因子を補正した多変量解析後も同様であった (ハザード比 1.22、95%信頼区間 1.07-1.40、 $P < 0.001$)。また、総死亡、心臓死に関しても、Transfer 群で発生率が高い傾向にあった (総死亡: ハザード比 1.20、95%信頼区間 1.03-1.40、 $P = 0.02$ 、心臓死: ハザード比 1.20、95%信頼区間 0.98-1.48、 $P = 0.08$)。

2-③ 総虚血時間



D. 考察

本研究によって、海外に比較して Primary PCI 可能な医療機関が多いとされる本邦においても STEMI 患者の約 40%が PCI 非施行施設を經由して PCI 可能な施設に施設間搬送されている実態が明らかになった。また、PCI 非施行施設を經由した

発症-来院時間 (平均 (四分位範囲)) に関して

場合には総虚血時間が有意に長くなり、その結果、長期予後も不良となることが示された。国外からの先行研究である HORIZONS-AMI trial や REAL Registry においても、今回の研究と同様に総虚血時間は、施設間搬送された症例で有意に長くなり、1年後の臨床転帰も不良であることが報告されている。

これらの結果を踏まえると、今後更なる急性心筋梗塞患者の予後改善のためには、STEMI 患者が直接 PCI 施行可能な医療機関に搬送される割合を増加させる試みが重要と考えられる。具体的には、急性心筋梗塞の可能性のある患者を PCI 可能な医療機関に直接搬送する救急システムの構築や救急車内でのプレホスピタル 12 誘導心電図の導入などが考えられる。本研究では PCI 非施行施設への来院形態や患者の滞在時間に関する情報が得られておらず、PCI 非施行施設に受診した STEMI 患者の更なる詳細な臨床データの蓄積も今後の検討課題と考えられる。

E. 結論

発症 24 時間以内の STEMI 患者において、施設間搬送された患者は、PCI 施行施設に直接搬送された患者と比較して、有意に長期の臨床成績が不良であった。更なる STEMI 患者の予後改善のためには、今後 STEMI 患者が直接 PCI 施行可能な医療機関に搬送される割合を増加させる試みが必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. Nakatsuma K, Shiomi H, Watanabe H, Morimoto T, Taniguchi T, Toyota T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T; CREDO-Kyoto AMI Investigators.
Comparison of long-term mortality after acute myocardial infarction treated by

percutaneous coronary intervention in patients living alone versus not living alone at the time of hospitalization. *Am J Cardiol.* 2014 15;114(4):522-7.

2. Taniguchi T, Shiomi H, Toyota T, Morimoto T, Akao M, Nakatsuma K, Ono K, Makiyama T, Shizuta S, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Horie M, Kimura T.

Effect of preinfarction angina pectoris on long-term survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014 15;114(8):1179-86.

2. 学会発表

1. K Nakatsuma, H Shiomi, H Watanabe, T Morimoto, T Taniguchi, T Toyota, Y Furukawa, Y Nakagawa, M Horie, T Kimura. 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.
2. T Toyota, H Shiomi, T Taniguchi, K Nakatsuma, H Watanabe, K Ono, S Shizuta, T Makiyama, Y Nakagawa, Y Furukawa, K Ando, K Kadota, T Kimura. 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

II. 分 担 研 究 報 告

II. 分担研究報告書

1. ST 上昇型急性心筋梗塞患者における血栓吸引療法の長期予後に対す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

- ST 上昇型急性心筋梗塞患者における血栓吸引療法の長期予後に対す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CREDO-Kyoto AMI Registryの登録症例のうち発症12時間以内のST上昇型心筋梗塞（STEMI）患者を対象として、Primary PCI時の血栓吸引療法の長期予後への影響について検討した。本研究において約63%の症例でPrimary PCI時に血栓吸引療法が施行されていた。血栓吸引療法を施行された症例では、非施行例に比較して5年の累積死亡率は有意に低かった（18.5% 対 23.9%, log-rank $P < 0.001$ ）。しかしながら、多変量解析で背景因子を補正すると両群間の有意差は消失した。責任病変などで分けたサブグループ解析でも結果は同様であった。本研究において、Primary PCI時の血栓吸引療法による長期予後改善効果は認められなかった。

A. 研究目的

ST 上昇型急性心筋梗塞（STEMI）に対するPrimary PCI 時の血栓吸引療法は診療ガイドラインでもクラス IIa で推奨されているが、近年のランダム化比較試験ではその予後改善効果が認められていない。本研究の目的は、本邦の現地臨床においてSTEMI に対するPrimary PCI 時の血栓吸引療法が長期予後に及ぼす影響を評価することである。

B. 研究方法

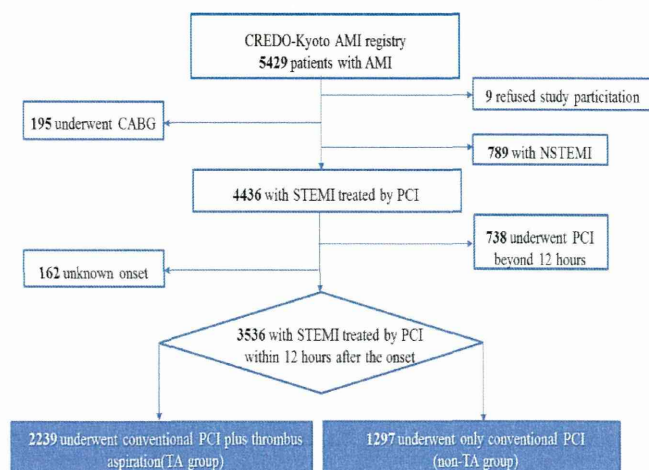
CREDO-Kyoto AMI Registry に登録された発症12時間以内にPrimary PCI を施行されたSTEMI を対象とし、Primary PCI 時に血栓吸引療法が施行された症例と非施行例の臨床背景や長期予後の違いについて検討した。また、サブグループ解析として、年齢、性別、糖尿病の有無、責任病変、総虚血時間、冠動脈造影時のTIMI flow grade、心原性ショックの有無により血栓吸引療法の効果的な対象についての検討を行った。

C. 研究結果

1. 対象

発症12時間以内にPrimary PCI を施行されたSTEMI 3536例のうち、63%にあたる2239例がPrimary PCI 時に血栓吸引療法（Thrombus Aspiration:TA）を施行されていた。

図1 Study flow chart



2. 患者背景の比較

血栓吸引療法を施行された症例 (TA 群) と血栓吸引療法非施行例 (Non-TA 群) の患者背景を比較した。

TA 群では、男性、喫煙歴の割合が有意に高かったのに対して、Non-TA 群では、高齢者、糖尿病、脳卒中の既往、透析などを合併した症例が多かった。

総虚血時間は TA 群で有意に短く、TIMI flow grade 0 の症例の割合も TA 群で有意に高かった。一方で、Non-TA 群には、多枝病変や非保護左主幹部病変、分岐部病変など複雑な病変が多く認められた。

表 1 患者背景

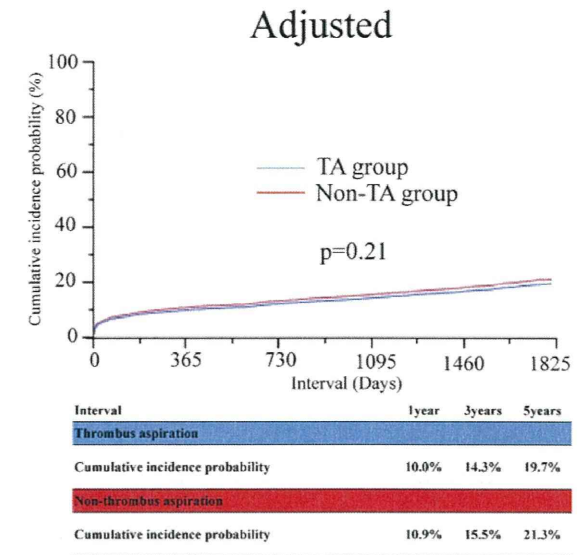
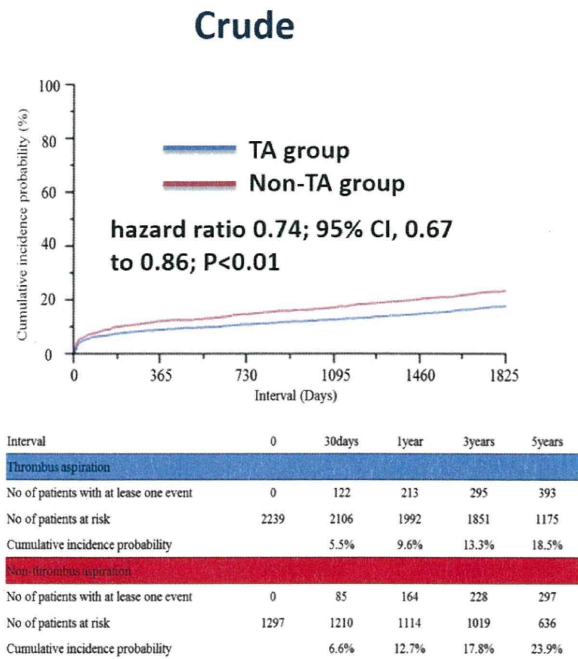
Variables	TA group N=2239	non-TA group N=1297	p value
Clinical characteristics			
Age	66.6±12	68.9±12.1	<0.001
*†>75years	640(28.6%)	451(34.8%)	<0.001
*Male gender	1700(75.9%)	933(71.9%)	0.009
Body mass index	23.8±3.5	23.3±3.4	<0.001
*†Hypertension	1749(78.1%)	1011(77.9%)	0.91
Diabetes mellitus	659(29.4%)	459(35.4%)	<0.001
*†on insulin therapy	83(3.7%)	72(5.6%)	0.01
*Current smoking	953(42.6%)	492(37.9%)	0.007
*†Previous heart failure	686(30.6%)	422(32.5%)	0.24
*†Multivessel disease	1054(47.1%)	738(56.9%)	<0.001
*Previous myocardial infarction	196(8.8%)	129(9.9%)	0.24
*†Previous stroke	175(7.8%)	136(10.5%)	0.008
*Peripheral vascular disease	65(2.9%)	42(3.2%)	0.58
*†eGFR<30, without hemodialysis	79(3.5%)	62(4.8%)	0.07
*†Hemodialysis	19(0.9%)	29(2.2%)	<0.001
*Anemia(hemoglobin<11.0g/dl)	185(8.3%)	136(10.5%)	0.03
Presentation			
Killip class≤2	1873(83.7%)	1053(81.2%)	0.06
*†Killip class4	324(14.5%)	206(15.9%)	0.26
*Initial TIMI flow grade=0	1620(72.4%)	664(51.2%)	<0.001

Total ischemic time(median hours)	2.0(1.0-3.9)	2.3(1.1-4.4)	0.004
IABP use	369(16.5%)	218(16.8%)	0.80
PCPS use	62(2.8%)	39(3.0%)	0.68
Lesion and procedural characteristics			
Target lesion			
*†Unprotected LMCA	62(2.8%)	60(4.6%)	0.004
*Proximal LAD	1146(51.2%)	767(59.1%)	<0.001
LAD	1184(52.9%)	825(63.6%)	<0.001
LCX	394(17.6%)	278(21.4%)	<0.001
RCA	1188(53.1%)	522(40.2%)	<0.001
*†Bifurcated lesion	533(23.8%)	383(29.5%)	<0.001
*Chronic total occlusion	61(2.7%)	50(3.9%)	0.07
*Side-branch stenting	58(2.6%)	52(4.0%)	0.02
Implanted stents	1.6±1.0	1.8±1.2	<0.001
Total stent length	34.0±23.1	36.8±27.7	0.48
Distal Protection	249(11.1%)	26(2.0%)	<0.001
Medication at discharge			
Aspirin	2210(98.7%)	1272(98.1%)	0.15
Thienopyridine	2157(96.3%)	1204(92.8%)	<0.001
*Cilostazole	823(36.8%)	448(34.5%)	0.19
*†Statin	1220(54.5%)	671(51.7%)	0.11
*†ACE-I/ARB	1654(73.9%)	898(69.2%)	0.003
*†β blocker	946(42.3%)	517(39.9%)	0.16
*Calcium channel blocker	397(17.7%)	307(23.7%)	<0.001
*†Nitrate	622(27.8%)	402(31.0%)	0.04
*†Nicorandil	595(26.6%)	406(31.3%)	0.003
*Warfarin	264(11.8%)	123(9.5%)	0.03
*PPI	786(35.1%)	406(31.3%)	0.02
*H2 blocker	760(33.9%)	429(33.1%)	0.60

3. 長期予後

5 年の累積死亡率は、TA 群 18.5% に対して Non-TA 群 23.9% と有意に TA 群で良好であった (log-rank P<0.001)。しかしながら、多変量解析で交絡因子を補正すると、両群間に認めていた有意差は消失した (HR:0.90, 95%CI:0.76-1.06, P=0.21)。

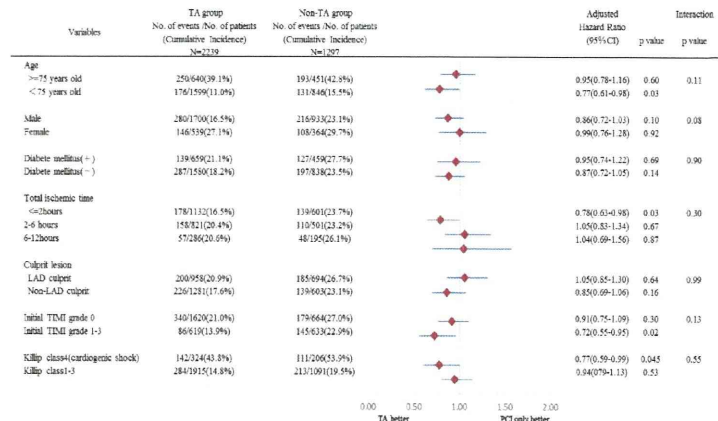
図2 血栓吸引療法 (TA) と長期予後



次に、血栓吸引療法に関わる主要な臨床背景で分けたサブグループ解析を施行した。

75歳以下の症例、総虚血時間2時間以内、Initial TIMI grade 1-3、Killip class 4では多変量解析後も有意にTA群の予後は良好であった。しかしながら、いずれのサブグループにおいても血栓吸引療法と各サブグループ解析の項目との間に統計学的に有意なInteractionは認められなかった。

図3 サブグループ解析



D. 考察

本邦における実地臨床でのPrimary PCI時の血栓吸引療法の長期予後への影響を検討した本研究において、血栓吸引療法による長期予後の改善効果は認められなかった。Primary PCI時の血栓吸引療法の施行の有無をランダム化したTAPAS試験において血栓吸引療法を行った群で1年予後が良好であったことが過去に報告されており、現行のガイドラインでもPrimary PCI時の血栓吸引療法はクラスIIaの推奨である。しかしながら、本研究の結果と同様に、近年報告された血栓吸引療法に関する2つの大規模ランダム化比較試験であるTASTE試験とTOTAL試験では、血栓吸引療法による予後改善効果は認められていない。また本研究では、責任病変や虚血時間、患者背景などで分けたサブグループ解析を施行したが、血栓吸引療法の効果的な対象を見出すことは出来なかった。以上を踏まえると、生命予後の改善を目的としたルーチンでのPrimary PCI時の血栓吸引療法の効果は期待できないものと考えられる。しかしながら本研究の結果は、Primary PCIの手技自体をスムーズにする意味での血栓吸引療法の効果や血栓量の多い症例などの選択的な血栓吸引療法の効果を必ずしも否定するものではないと考えられ、選択的な血栓吸引療法の効果については今後の検討が望まれる。

E. 結論

本研究において、発症 12 時間以内の STEMI 症例に対する Primary PCI 時の血栓吸引療法による長期予後の改善効果は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Watanabe H, Shiomi H, Nakatsuma K, Morimoto T, Taniguchi T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T, on behalf of the CREDO-Kyoto AMI investigators. The Clinical Efficacy of Thrombus Aspiration on Five-year Clinical Outcomes in Patients with ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2015 in press.
- (2) Nakatsuma K, Shiomi H, Watanabe H, Morimoto T, Taniguchi T, Toyota T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T; CREDO-Kyoto AMI Investigators. Comparison of long-term mortality after acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention in patients living alone versus not living alone at the time of hospitalization. *Am J Cardiol.* 2014 15;114(4):522-7.
- (3) Taniguchi T, Shiomi H, Toyota T, Morimoto T, Akao M, Nakatsuma K, Ono K, Makiyama T, Shizuta S, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Horie M, Kimura T. Effect of preinfarction angina pectoris on long-term survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014 15;114(8):1179-86.

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.

- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

2. 心原性ショックを合併した ST 上昇型急性心筋梗塞患者に関する研究

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

- 心原性ショックを合併した ST 上昇型急性心筋梗塞患者に関する研究 -

研究分担者 中川 義久 天理よろづ相談所病院 循環器内科部長

研究要旨

CREDO-Kyoto AMI Registryの登録症例のうち心原性ショックを合併したST上昇型急性心筋梗塞（STEMI）症例を対象として長期予後を評価した。急性心筋梗塞において心原性ショックに至る原因は多様であり、原因によって予後が大きく異なることが示された。また、急性収縮不全が心原性ショックの主な原因と考えられる症例においては、総虚血時間が3時間以内の症例は3時間以上の症例に比較して有意に長期予後が良好であった。同様にdoor-to-balloon time 90分以内の達成例は非達成例と比較して有意に長期予後が良好であった。このことから、急性収縮不全による心原性ショックを合併したSTEMIでは早期再還流療法による更なる虚血時間の短縮が予後の改善に繋がる可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究は、発症 24 時間以内に Primary PCI による再灌流療法を施行された ST 上昇型急性心筋梗塞（STEMI）のうち、心原性ショックを合併した重症例の長期予後と早期再灌流療法の予後に与える影響を評価することが目的である。

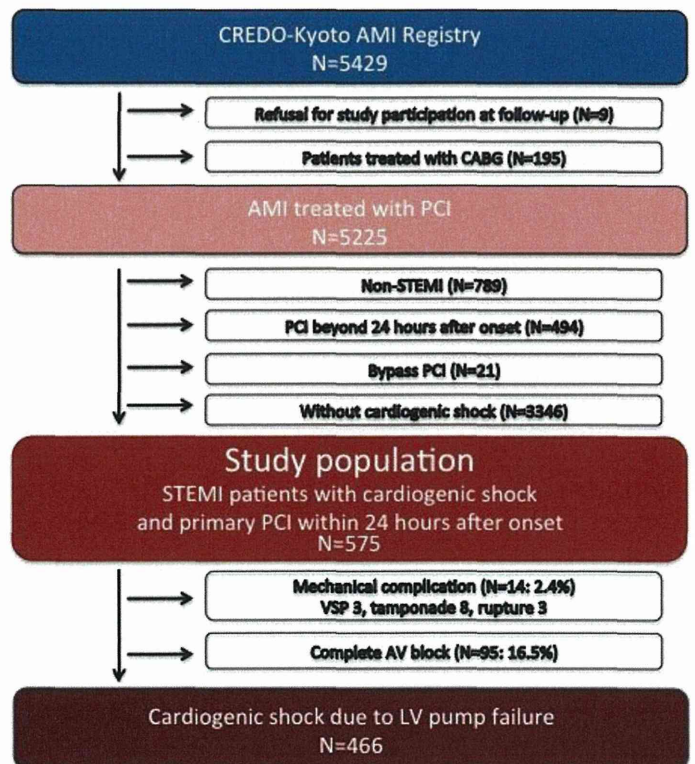
B. 研究方法

国内 26 施設において発症 7 日以内に冠血行再建術を施行された急性心筋梗塞連続 5429 症例を登録した CREDO-Kyoto AMI Registry において、本研究では、発症 24 時間以内に Primary PCI による再灌流療法を施行された STEMI 症例のなかで心原性ショックを合併した症例 575 例を対象とした。

次に、心破裂や心室中隔穿孔などの機械的合併症や完全房室ブロックが心原性ショックの主な原因と考えられる症例（機械的合併症：14 例、完全房室ブロック：95 例）を除いた急性収縮不全が主な原因と考えられる心原性ショックを合併した 466 例における早期再灌流療法と長期予後の関

連について検討を行った。

図 1 Study flow chart



C. 研究結果

1. 患者背景

Primary PCI を施行された発症 24 時間以内の STEMI 症例における心原性ショック合併例 575 例の検討では、心原性ショックを合併した症例では高齢(平均 70.0 ± 12.3 歳)であり、男性(71.5%)の割合が高かった。冠リスク因子の保有率については高血圧 67.7%、脂質異常症 58.6%、糖尿病 33.7%であった。心室中隔穿孔、心タンポナーデ、心破裂を含めた機械的合併症は 2.4%、完全房室ブロックは 16.5%に認めた。再還流時間は比較的短く(発症-来院時間 1.6 時間、来院-再還流時間 1.6 時間、発症-再還流 3.6 時間)、約半数の症例が IABP を使用し、約 15%の症例が PCPS を使用していた。

表 1 患者背景

	Cardiogenic shock (N=575)
Baseline characteristics	
Age (years)	70.0 ± 12.3
Age ≥ 75 years	232 (40.3%)
Male sex	411 (71.5%)
Body mass index (kg/m ²)	22.8 ± 3.6
Hypertension	389 (67.7%)
Dyslipidemia	337 (58.6%)
Diabetes mellitus	194 (33.7%)
Current smoker	211 (36.7%)
Previous Heart failure	38 (6.6%)
Previous myocardial infarction	77 (13.4%)
Previous stroke	65 (11.3%)
Peripheral vascular disease	36 (6.3%)
Carotid artery stenosis	9 (1.6%)
Cardiogenic shock (N=575)	
Baseline characteristics	
Hb ≤ 10 (g/dL)	99 (17.3%)
Plt ≤ 100000 (/uL)	30 (5.2%)
CRP ≥ 3.0 (mg/dL)	72 (12.5%)
eGFR ≤ 30 (mL/min/1.73m ²)	76 (13.2%)
Hemodialysis	11 (1.9%)
COPD	17 (3.0%)
Malignancy	59 (10.3%)

	Cardiogenic shock (N=575)
Clinical characteristics	
Systolic blood pressure	81 (52-106)
Diastolic blood pressure	64 (48-87)
Cardiopulmonary arrest	133 (23.1%)
Mechanical complication (VSP, tamponade, rupture)	14 (2.4%)
Complete AV block	95 (16.5%)
Ventricular fibrillation	147 (25.6%)
Intubation	183 (31.8%)
Maximum creatine kinase (IU/L)	3674 (1571-7808)
Maximum creatine kinase-MB (IU/L)	252 (109-522)
Cardiogenic shock (N=575)	
Procedural characteristics	
Bare metal stents	436 (76.4%)
Drug-eluting stents	77 (13.5%)
Intra-aortic balloon pump use	299 (52.0%)
Percutaneous cardiopulmonary support device use	91 (15.8%)
Onset To Arrival time (hours)	1.6 (0.8-3.6)
Door To Balloon time (hours)	1.6 (1.1-2.4)
Onset To Balloon time (hours)	3.6 (2.4-5.7)

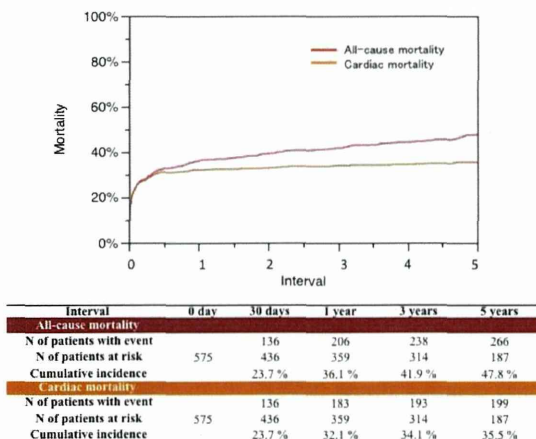
2. 長期予後

Primary PCI を施行された発症 24 時間以内の STEMI 症例における心原性ショック合併例 575 例の長期予後として全死亡 (all-cause mortality) と心臓死 (cardiac mortality) について検討した。

心原性ショック合併例の累積死亡率は、30 日で 23.7%、1 年で 36.1%であり、その後は年率約 2.9%で増加し 5 年で 47.8%であった。

心臓死に関しては、30 日で 23.7%、1 年で 32.1%であり、急性期の死亡率は高率であるものの、その後は年率約 0.9%程度の増加に留まり、5 年で 35.5%であった。

図2 心原性ショックを合併した STEMI 症例の長期予後

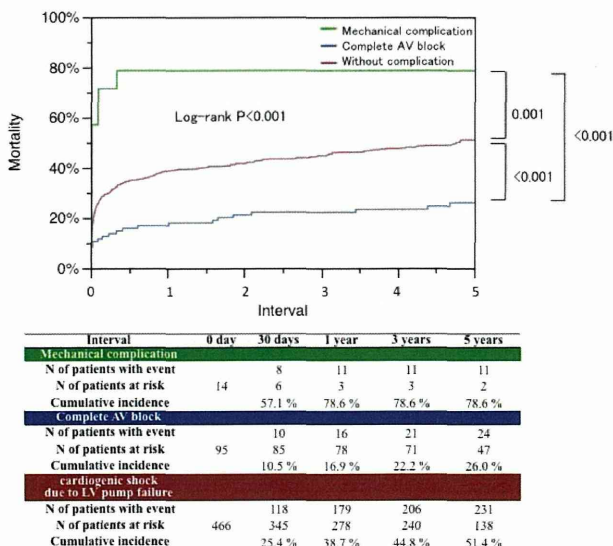


3. 心原性ショックの原因による予後の違い

次に心原性ショックを合併した患者 575 例のうち、心原性ショックの主な原因が機械的合併症である 14 症例 (2.4%)、完全房室ブロックである 95 症例 (16.5%)、残りの急性収縮不全と考えられる 466 症例 (81.0%) の累積死亡率を比較した。

機械的合併症による心原性ショックは、急性収縮不全による心原性ショックより有意に累積死亡率が高かった (78.6% 対 51.4%、log-rank P=0.001)。一方で、完全房室ブロックによる心原性ショックでは、急性収縮不全による心原性ショックと比較して、有意に累積死亡率が低かった (26.0% 対 51.4%、log-rank P<0.001)。

図3 心原性ショックの原因で分けた長期予後

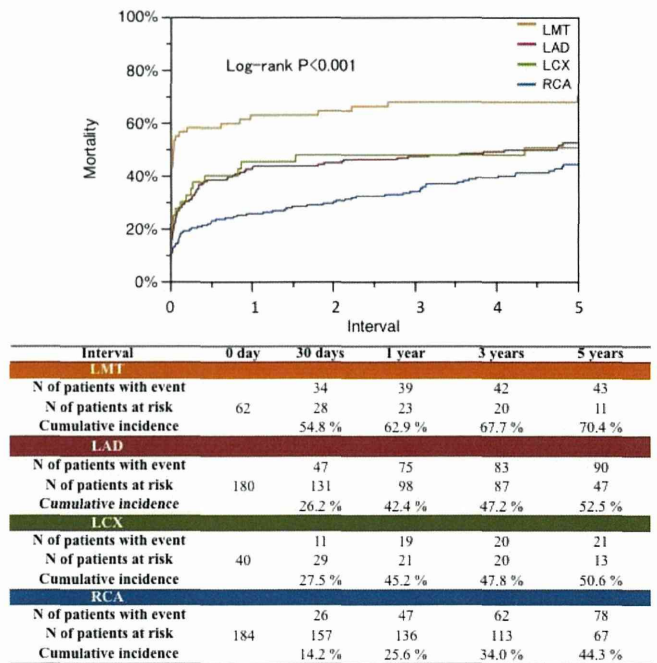


4. 急性収縮不全による心原性ショックの予後

急性収縮不全による心原性ショックと考えられる 466 症例の予後に関する検討を行った。

まず責任病変別の累積死亡率を比較した。5 年間の累積死亡率は左主幹部 (LMT) が最も高く、次いで左前下行枝 (LAD)、左回旋枝 (LCx)、右冠動脈 (RCA) の順に高かった (70.4% 対 52.5% 対 50.6% 対 44.3%、log-rank P<0.001)。

図4 心原性ショック例での責任病変別の予後



5. 急性収縮不全による心原性ショックでの早期再灌流療法の長期予後への影響

急性収縮不全による心原性ショックを合併した STEMI 症例において、早期再灌流療法が長期予後に及ぼす影響について検討した。

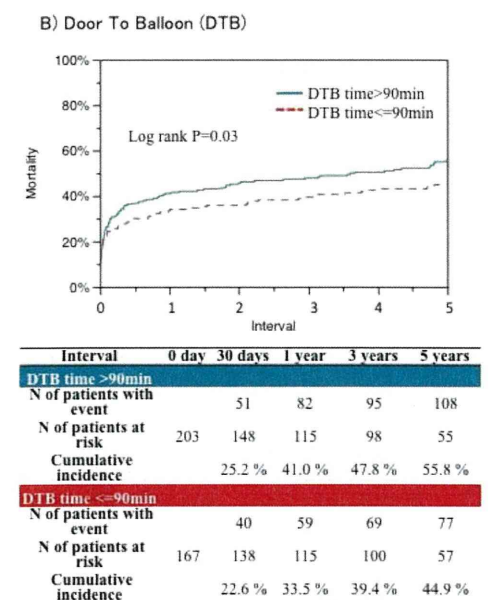
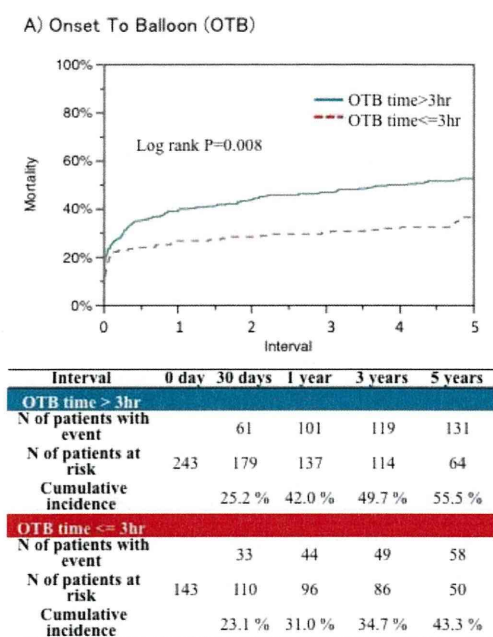
本解析での早期再灌流は、発症-バルーン時間 3 時間以内、来院-バルーン時間 90 分以内と定義した。

まず、発症-バルーン時間が不明である 80 例を除外した 386 例において、発症-バルーン時間 3 時間以内の 143 例と発症-バルーン時間 3 時間以上の 243 例の長期予後を比較した。発症-バルーン時間 3 時間以内の症例では、発症-バルーン時間 3 時間以上の症例と比較して有意に長期予後が

良好であった(1年累積死亡率 31.0% 対 42.0%、5年累積死亡率 43.3% 対 55.5%、log-rank P=0.008)。

次に来院-バルーン時間が不明である96例を除外した370例において、来院-バルーン時間90分以内の143例と来院-バルーン時間90分以上の243例の予後を比較した。来院-バルーン時間90分以内の症例は来院-バルーン時間90分以上の症例と比較して有意に長期予後が良好であった(1年累積死亡率 33.5% 対 41.0%、5年累積死亡率 44.9% 対 55.8%、log-rank P=0.03)。

図5 早期再灌流療法と長期予後



D. 考察

急性心筋梗塞の最重症例ともいえる心原性ショックを合併した急性心筋梗塞に関する大規模研究の報告は少ない。1999年に報告されたSHOCK(The Should We Emergently Revascularize Occlude Coronaries for Cardiogenic Shock)試験では緊急再還流療法を行う群と内科的治療を行う群に無作為に分け死亡率が比較検討され、緊急再還流療法が有意に死亡率を改善させることが報告された。その後に発表されたSHOCKレジストリーでは、無作為試験で懸念された75歳以上の高齢者についても、緊急再還流療法により死亡率が改善したことが報告された。こうした報告を受け、STEMIのガイドラインでは心原性ショックを合併した症例に関しては緊急再還流療法がClass Iで推奨されている。その一方で、過去20年間の心原性ショックを合併したSTEMIの院内死亡率に大きな改善はなく、依然として心原性ショックを合併した急性心筋梗塞の予後は不良であることが報告されている。本研究においても心原性ショック合併例での30日死亡率は23.7%であり、諸外国と同様に本邦においても、心原性ショック合併例の予後は依然不良であることが示された。

心原性ショックを合併した急性心筋梗塞において、心原性ショックに至る原因は様々であると考えられる。過去の報告はこうした多様性に富む心原性ショックの様々な病態をひとまとめにして報告されており、病態ごとの予後及び有効な治療を検討する必要があると考えられる。そこで、本研究では心原性ショックの主な原因として、心室中隔穿孔や心タンポナーデといった機械的合併症によるもの、完全房室ブロックをはじめとした調律不全によるもの、その他の急性収縮不全が主な原因と考えられるものに分けて、心原性ショックの原因別の予後を検討した。その結果、調律不全が原因であると考えられる完全房室ブロックの症例は、心原性ショックの症例のなかでは比較的予後が良好であることが分かった。一方で機械的合併症を来した症例は少数ながら、極めて予

後が不良であることが明らかとなった。

今回の解析では急性収縮不全が主な心原性ショックの原因と考えられる症例における早期再灌流療法の長期予後への影響を検討した。

その結果、総虚血時間を表す発症 - バルーン時間が短い症例では、予後が良好であり、心原性ショック合併例においても早期再灌流の重要性が示された。また、先行研究では、心原性ショック症例に限らずSTEMI全体でみた場合には、総虚血時間が予後に相関するのに対してガイドラインで推奨されてきた来院 - バルーン時間いわゆる door to balloon time と予後の関連が認められなかったことを報告しているが、今回の心原性ショックに限った重症例での検討では、door to balloon time 90 分以内達成例においては非達成例に比較して長期予後が有意に良好であることが示された。これは、心原性ショックを合併した重症例では発症から来院までの時間が短い症例が多く、相対的に door to balloon time の総虚血時間に占める割合が大きくなるためと考えられる。こうした事実を踏まえると近年予後改善に結びつかなかったと報告されている door to balloon time の短縮が、現在の急性心筋梗塞治療の残された課題の一つである心原性ショック合併例の予後改善には有効である可能性があり、心原性ショックを合併した重症例に対しては総虚血時間短縮の試みのなかで更なる door to balloon time 短縮の取り組みが重要である可能性が示唆された。

E. 結論

心原性ショックを合併したSTEMIの予後は依然として不良であった。心原性ショックに至る原因は多様であり、その原因によって予後が大きく異なっていた。そのなかで急性収縮不全が主な心原性ショックの原因と考えられるSTEMIにおいて早期再灌流療法が予後改善に繋がる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakatsuma K, Shiomi H, Watanabe H, Morimoto T, Taniguchi T, Toyota T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T; CREDO-Kyoto AMI Investigators. Comparison of long-term mortality after acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention in patients living alone versus not living alone at the time of hospitalization. *Am J Cardiol.* 2014 15;114(4):522-7.
2. Taniguchi T, Shiomi H, Toyota T, Morimoto T, Akao M, Nakatsuma K, Ono K, Makiyama T, Shizuta S, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Horie M, Kimura T. Effect of preinfarction angina pectoris on long-term survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014 15;114(8):1179-86.

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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし