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（Tranfer 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。

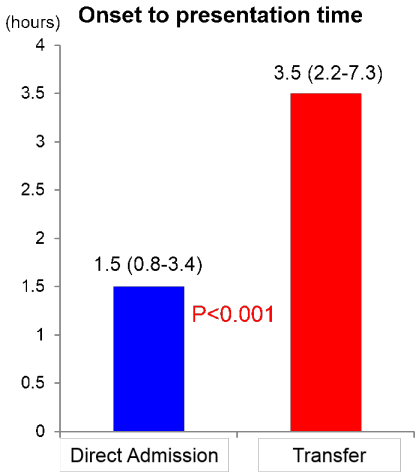
### 1-③ 病変背景

| | 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 |

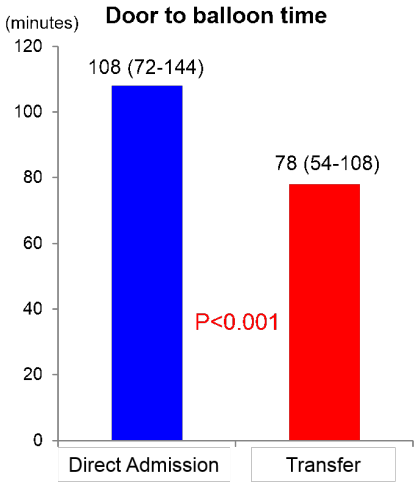
病変の背景に関しては、左前下行枝近位部病変、分岐部病変、最少ステント径が 3.0mm 未満の患者が Transfer 群で有意に多かった。

## 2．結果

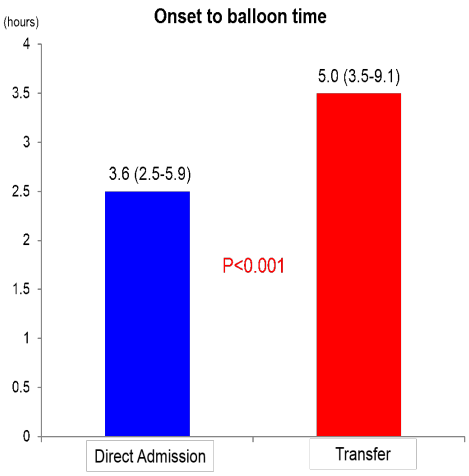
2-① 発症-来院時間




2-② 来院-バルーン時間

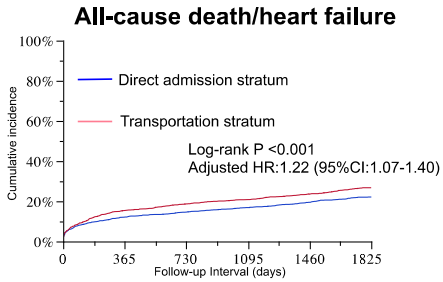



2-③ 総虚血時間




発症-来院時間（平均（四分位範囲））に関しては、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




| Interval | 0 days | 30 days | 1 year | 3 years | 5 years |
|---|---|---|---|---|---|
| Direct admission | | | | | |
| N of events | | 136 | 287 | 395 | 500 |
| N of patients at risk | 2095 | 1969 | 1810 | 1671 | 1046 |
| Cumulative incidence | | 5.5 % | 12.1 % | 16.9 % | 22.2 % |
| Transportation | | | | | |
| N of events | | 100 | 263 | 354 | 445 |
| N of patients at risk | 1725 | 1617 | 1433 | 1305 | 814 |
| Cumulative incidence | | 5.8 % | 15.4 % | 20.8 % | 26.9 % |

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）。

## 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 非施行施設を経由して 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 非施行施設を経由した

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