

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では早期再灌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。

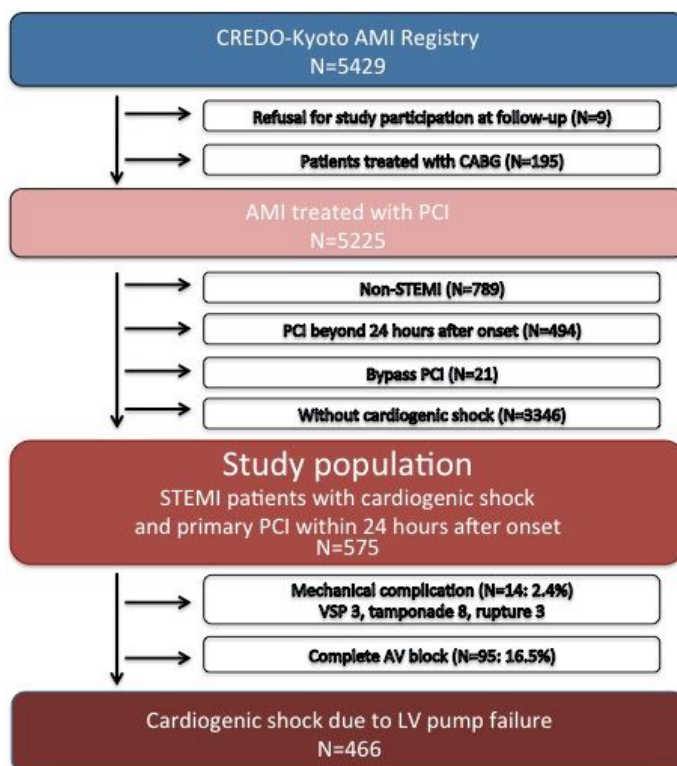
B. 研究方法

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%に認められた。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)

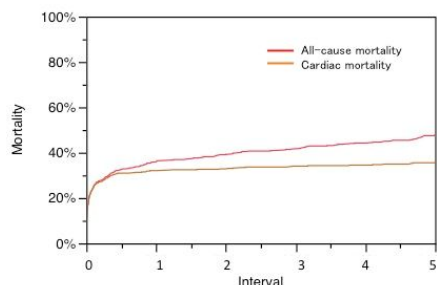
2 . 長期予後

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



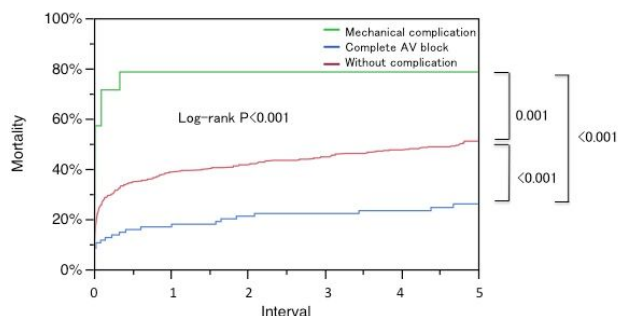
Interval	0 day	30 days	1 year	3 years	5 years
All-cause mortality					
N of patients with event		136	206	238	266
N of patients at risk	575	436	359	314	187
Cumulative incidence		23.7 %	36.1 %	41.9 %	47.8 %
Cardiac mortality					
N of patients with event		136	183	193	199
N of patients at risk	575	436	359	314	187
Cumulative incidence		23.7 %	32.1 %	34.1 %	35.5 %

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



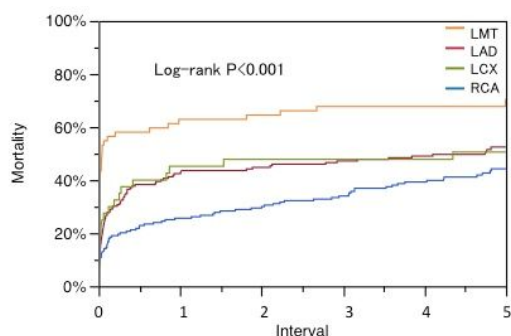
Interval	0 day	30 days	1 year	3 years	5 years
Mechanical complication					
N of patients with event		8	11	11	11
N of patients at risk	14	6	3	3	2
Cumulative incidence		57.1 %	78.6 %	78.6 %	78.6 %
Complete AV block					
N of patients with event		10	16	21	24
N of patients at risk	95	85	78	71	47
Cumulative incidence		10.5 %	16.9 %	22.2 %	26.0 %
cardiogenic shock due to LV pump failure					
N of patients with event		118	179	206	231
N of patients at risk	466	345	278	240	138
Cumulative incidence		25.4 %	38.7 %	44.8 %	51.4 %

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



Interval	0 day	30 days	1 year	3 years	5 years
LMT					
N of patients with event		34	39	42	43
N of patients at risk	62	28	23	20	11
Cumulative incidence		54.8 %	62.9 %	67.7 %	70.4 %
LAD					
N of patients with event		47	75	83	90
N of patients at risk	180	131	98	87	47
Cumulative incidence		26.2 %	42.4 %	47.2 %	52.5 %
LCX					
N of patients with event		11	19	20	21
N of patients at risk	40	29	21	20	13
Cumulative incidence		27.5 %	45.2 %	47.8 %	50.6 %
RCA					
N of patients with event		26	47	62	78
N of patients at risk	184	157	136	113	67
Cumulative incidence		14.2 %	25.6 %	34.0 %	44.3 %

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。

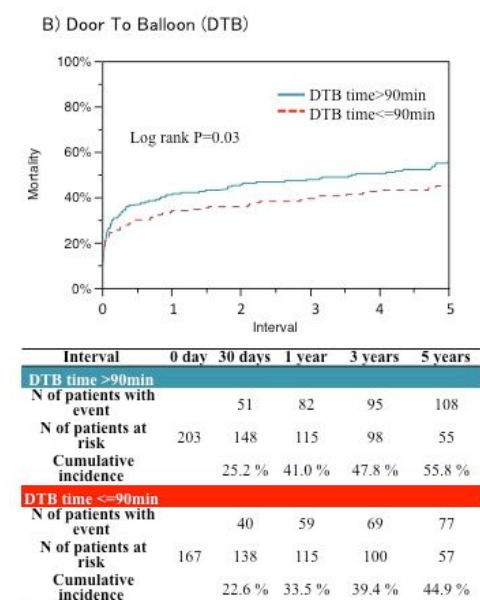
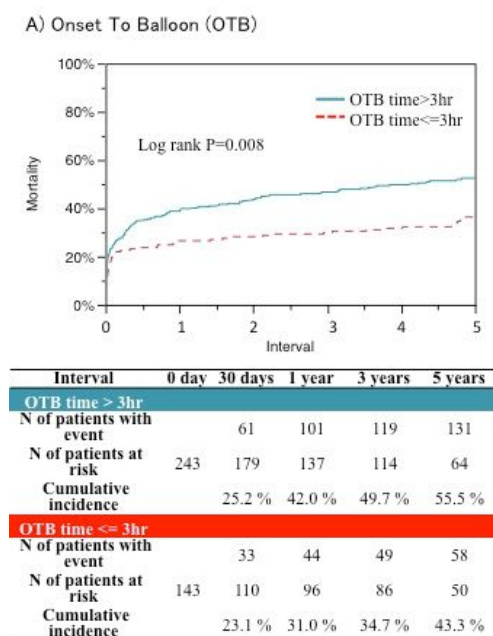
本解析での早期再灌流は、発症-バルーン時間 3 時間以内、来院-バルーン時間 90 分以内と定義した。

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)試験では緊急再灌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、緊急再灌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 歳以上の高齢者に関して、緊急再灌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灌流療法が 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