

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 16 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2010～2014

課題番号：22590785

研究課題名(和文)日本人の急性心筋梗塞の病態や治療に関するエビデンスの構築

研究課題名(英文) Establishment of evidence on the pathophysiology and treatment in Japanese patients with acute myocardial infarction

研究代表者

小島 淳(KOJIMA, Sunao)

熊本大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50363528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、熊本県における正確な急性心筋梗塞(AMI)発症数を調査するため、熊本県内で発症したAMI全例登録を行い、最近の傾向を調査した。毎年熊本県ではおよそ1,000人程度のAMIが発症していたが、2010年以降明らかに減少し、900人程度である。年齢調整院内心臓死亡率はほぼ一定していたが、非心臓死亡率は近年増加してきている。またAMIと院外心原性心停止をあわせると、発症数は1,800～1,900件と微増しており、AMIが減少していく中、院外心原性心停止は増加しており、熊本県では1,000人に1人が重篤な心臓発作を発症していることが判明した。現在、急性心筋梗塞症全国レジストリーを展開中である。

研究成果の概要(英文)：The incidence of acute myocardial infarction (AMI) in Japan has increased until 2000; however, in the US, it has decreased since before 2000. Currently, there is no national registry data related to AMI in Japan, on a municipal or prefectural level. We established the Kumamoto Acute Coronary Events study group to examine the accurate incidence of AMI in the Kumamoto Prefecture by registering all cases and studying recent trends. The number of people with advanced age in Kumamoto Prefecture has gradually increased. In 2004-2011, 8,131 AMI patients were registered; age-adjusted AMI incidence in men decreased from 93.1 in 2004 to 70.7 in 2011 ($P=0.0294$). Age-adjusted in-hospital cardiac death rate was maintained at ~7%; however, all-cause mortality and non-cardiac death rate increased and appeared to be related. A steady trend of decreasing AMI incidence was observed. Urgent measures should be established against non-cardiac mortality in this era of an aging population.

研究分野：循環器内科学

キーワード：急性心筋梗塞 レジストリー

1. 研究開始当初の背景

日本は2000年まで急性心筋梗塞(AMI)発症数は増加傾向であると言われていたが、米国では2000年以前より減少し始めている(1-3)。現在日本にはAMIに関するnational registryは存在せず、日本から発信されるAMIデータは参加施設に大きく依存するため、真の意味での日本のAMIデータは不明である。一方、日本循環器学会が行っている循環器疾患診療実態調査(The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases (JROAD)) (4)があるが、これによると全国のAMIの発症数は増加しているように見える。しかしこの調査に参加している循環器専門医研修施設や研修関連施設の数もともに増加しているため、AMI発症数の実質的な増減がわからないままである。

以前、JCIS groupによる2000年1月1日~12月31日の1年間における都道府県別急性心筋梗塞発症状況に関する報告があった(全国平均AMI発症率:10万人あたり52.4人)(5)。これによると熊本県は高知県について全国第2位のAMI発症率(10万人あたり70.6人)であった。最下位の山梨県の発症率(10万人あたり37.0人)と比べると、発症率は約2倍弱違っていたわけであるが、ここまで大きな隔たりが実際にあるとは考えにくく、おそらく熊本県のデータはAMI症例のダブルカウントがあったと推測されるのである。しかし我々は、JCISグループに反論するデータを持っていない。

2. 研究の目的

我々は熊本県における正確なAMI発症数を調査するため、熊本急性冠症候群研究会(KACE [Kumamoto Acute Coronary Events] Study Group)を立ち上げ、熊本県内で発症したAMI全例登録を行い、最近の傾向を調査した(6)

3. 研究の方法

KACE研究は冠動脈造影および冠動脈インターベンションが施行可能な、熊本県内19施設で構成された前向き多施設観察研究である。熊本県の場合、急性心筋梗塞と診断された場合やその疑いがある場合には、かなりの高い確率で上記の施設に搬送されるシステムが構築されているため、これらの施設に搬送されたAMIの総数が熊本県内で発症した

AMI全例数にほぼ匹敵すると考えられる。心筋梗塞急性期には病院を受診しなかった場合(数日経過して入院した場合や異常Q波など心筋梗塞による心電図変化が明らかな場合)でも、新規発症の心筋梗塞として本研究に登録された。院外心停止となり病院に搬送され、AMIが原因であるとはっきりした場合も登録された。

2004年から2011年まで熊本県内で入院した8,131例(男性5,593例、女性2,538例)が登録された。10万人・年に対するAMIの年齢調整発症率を算出した。我々は標準人口として2010年の国勢調査による人口(7) また熊本県人口は熊本県により年ごとに報告されている人口を用いた(8)。年齢調整の発症率や心臓死・非心臓死の傾向についてはCochran-Armitage trend testを用いて評価した。

4. 研究成果

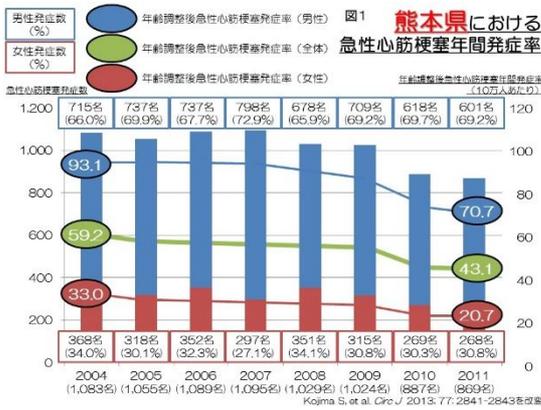
I. 熊本県の人口と高齢者

熊本県の人口はおおよそ180万人でほぼ横ばいである。一般的に日本では4人に1人が65歳以上の高齢者と言われており、その割合は増加している(2004年:19.48%、2005年:20.16%、2006年:20.82%、2007年:21.49%、2008年:22.10%、2009年:22.75%、2010年:23.02%、2011年:23.28%)(7)。熊本県では65歳以上の高齢者の割合は日本全体に比べるとさらに高い(2004年:23.18%、2005年:23.76%、2006年:24.26%、2007年:24.71%、2008年:25.07%、2009年:25.51%、2010年:25.65%、2011年:25.71%、 $P<0.0001$)。つまり熊本県は高齢化時代に突入していることがわかる。

II. AMIのトレンド

AMIの定義について、以前はクレアチンキナーゼを用いていたが、最近はトロポニンレベルを用いて診断している(9-11)。よって以前、不安定狭心症と診断されていたものが、現在は非ST上昇型心筋梗塞と診断されている(12)。本研究においてAMIの診断は、当初、各参加施設における基準に従って診断されていたものの、AMIのUniversal definitionが発表された2007~2008年頃から、本研究でもAMI発症数が増加するであろうと予想していた。

図1にAMI症例全体の経年的変化を示す。



2004年から毎年熊本県ではおおよそ1,000人程度のAMIが発症していた。しかし2010年以降、AMI発症数が明らかに減少し、900人程度まで減少している。年齢調整発症率は全体的に減少傾向で(2004年:59.2、2011年:43.1、 $P=0.0530$)、女性においても減少傾向であった(2004年:33.0、2011年:20.7、 $P=0.0510$)が、男性では有意に減少していた(2004年:93.1、2011年:70.0、 $P=0.0294$)。なぜ減少してきているのか詳細は不明であるが、最近では全国的にガイドラインが普及し、これに基づいた医療が施されるようになったこと、中でもスタチン使用によって虚血性心疾患のリスクを減少させたこと(13-16)などが影響している可能性がある。米国では1990年代からAMIが減少傾向にある(2,3)が、隣国である韓国でも2006年から2010年にかけて減少してきていることが報告されている(17)。

III. AMI症例における院内予後

図2はAMI症例の院内死亡率を示す。年齢



調整の心臓死亡率はだいたい一定していた(7%前後)。年齢調整総死亡率や年齢調整非心臓死亡率は最近増加してきているが、統計学的な差は認められなかったものの、非心臓

図3 熊本県における年齢別急性心筋梗塞発症率

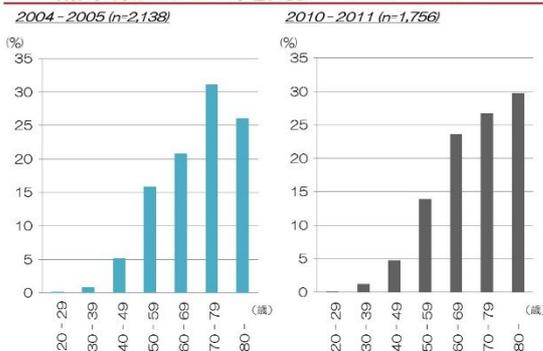
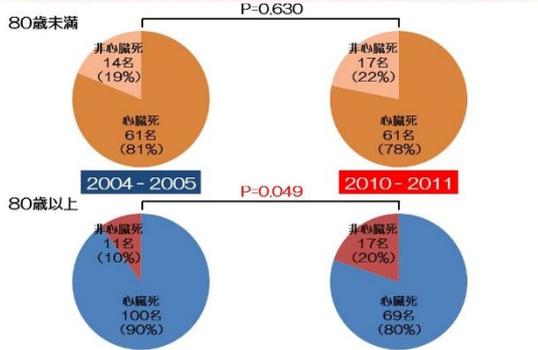


図4 熊本県における年齢別急性心筋梗塞後院内死亡



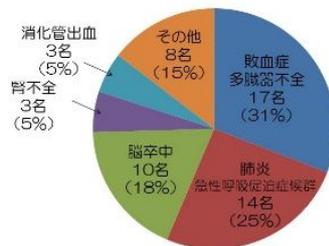
死亡率の上昇が総死亡率の上昇に影響しているように見える。図3に示すように、2004-2005年のAMI発症のピークは70歳台であったのに対し、2010-2011年のピークは80歳以上と高齢化している。また80歳以上における非心臓死の割合が以前と比べて明らかに増加している(図4)。AMI発症率が非心臓死の原因として、敗血症や多臓器不全、肺炎で50%以上を占めていた(図5)。

AMI症例に対する冠動脈インターベンション治療後の死亡率は以前に比べると明らかに低下し、しかも低く維持されることが知られている(18)。しかし本研究では総死亡率は統計学的に有意ではないもののわずかながら増加した。この原因として、限られた施設や限られた症例で行われたのではなく、熊本県内で発症したすべての症例を登録していることが影響しているのかもしれない。心臓死は不変であるが非心臓死が増加し、総死亡率を上昇させており、これが高齢化時代を迎えた熊本県の現状、つまりリアルワールドのデータと思われる。

IV. 循環器救急領域において

KACE研究は熊本県内で発症したAMIの全例登録を行っているが、これはあくまでAMIを発症し参加施設に搬送されたものだけをカウントしたものにすぎない。重篤な心臓発作

図5 熊本県急性心筋梗塞後非心臓死 2009年~2011年(計55名)



としてAMI以外に院外心原性心停止がある。この中にAMIが原因であるものが少なからず存在すると思われる。冠動脈造影や剖検などまで行わないと正確な診断はできないが、心原性心停止のうち37%は急性心筋梗塞が原因であったと報告されている(19,20)。KACE研

究においても発症数に関する精度を増すためには、院外心原性心停止も含めて経年的に追跡していく必要がある。院外心停止のデータとして現在、全国のウツタインデータが存在するが、熊本県でも県内の各消防本部が2003年頃から独自のウツタインデータを作成し、県に発症数などを報告していた。AMIと院外心原性心停止をあわせたものを重篤な心臓発作と定義すると、熊本県ではこの発症数は1,800~1,900件と横ばい~微増しており、その内訳を示したものが図6である。AMIが減少していく中、院外心原性心停止は増加しており、熊本県ではおおよそであるが1,000人に1人が重篤な心臓発作を発症している計算となる。院外心原性心停止症例を年代別に見ると、特に80歳以上の高齢者の増加が顕著であるため、AMI同様、熊本県では高齢者の循環器救急疾患に対する対策を練ることが急務と考えられる。



V. 終わりに

循環器専門医はAMIに対し、日夜問わず、これまで一生懸命に取り組んできたし、今後も取り組んでいくであろう。しかし、AMIがどの程度発症し、しかも現在増えているのか減っているのか、といった単純な問題に対する回答を全く持ちえていないのが事実である。そのため海外で行われているAMIレジストリーと比較ができない現状がある。しかし最近では県単位ではなくても、大なり小なり各地域でAMIレジストリーが行われており、これらのグループが協力して項目を合わせることで、一つの大きなレジストリーができあがると考えられる。そのためnation-wideなAMIコホート研究に関する急性心筋梗塞症全国レジストリー「Japanese Acute Myocardial Infarction Registry (JAMIR)」を立ち上げた。さらに多くのグループが参画いただき日本の全国レジストリーが進めば、真の意味での日本のAMIの現状を引き出すことが可能となるだけでなく、今後日本で前向き試験を行うにしても基礎データとなりうることから、大変重要な位置づけになるものと思われる。熊本県のKACEと全国レベルのJAMIRが今後ともに発展していけば、日本から見た熊本県のAMIの現状をデータでとらえることができ、また熊本県と各地域との比較や、これまで熊本県として取り組んでいるものを各地域

や全国にアピールでき、情報交換が可能となるため、AMIレジストリーについてはこれからも積極的に取り組んでいきたいと考えている。

<引用文献>

1. Takii T, Yasuda S, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shirato K, et al. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 2010; 74: 93-100.
2. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155-2165.
3. Fang J, Alderman MH, Keenan NL, Ayala C. Acute myocardial infarction hospitalization in the United States, 1979 to 2005. *Am J Med* 2010; 123: 259-266.
4. JROAD 循環器疾患診療実態調査 <http://jroadinfo.ncvc.go.jp/> (2015年4月30日閲覧)
5. Nishigaki K, Yamazaki T, Fujiwara H, for the Japanese Coronary Intervention Study (JCIS) Group. [Assessment of Coronary Intervention in Japan From the Japanese Coronary Intervention Study \(JCIS\) Group.](#) *Circ J* 2004; 68: 181-185.
6. Sunao Kojima, Kunihiko Matsui, Hisao Ogawa, on behalf of the Kumamoto Acute Coronary Events (KACE) Study Group. [Temporal Trends in Hospitalization for Acute Myocardial Infarction between 2004 and 2011 in Kumamoto, Japan.](#) *Circ J* 2013;77: 2841-2843.
7. 総務省統計局 <http://www.stat.go.jp/index.htm> (2013年8月1日閲覧)
8. 熊本県庁ホームページ <http://www.pref.kumamoto.jp/site/statistics/list1286-2293.html> (2013年8月1日閲覧)
9. Myocardial infarction redefined--a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
10. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2252-2257.
11. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634-2653.
12. Mueller M, Vafaie M, Biener M, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin T. *Circ J*

- 2013; 77: 1653–1661.
13. JCS Joint Working Group. Guidelines for Secondary Prevention of Myocardial Infarction (JCS 2011). *Circ J* 2013; 77: 231–248.
 14. JCS Joint Working Group. Guidelines for management of patients with ST-elevation myocardial infarction (JCS 2008). *Circ J* 2008;72 (Suppl IV): 1347–1442.
 15. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King III SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271–2306.
 16. Fonarow GC, French WJ, Frederick PD. Trends in the use of lipid-lowering medications at discharge in patients with acute myocardial infarction: 1998 to 2006. *Am Heart J* 2009; 157: 185–194.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2008.09.001. Epub 2008 Oct 29.
 17. Kim RB, Kim BG, Kim YM, Seo JW, Lim YS, Kim HS, et al. Trends in the incidence of hospitalized acute myocardial infarction and stroke in Korea, 2006–2010. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 16–24.
 18. Khera S, Kolte D, Palaniswamy C, Mujib M, Aronow WS, Singh T, et al. ST-elevation myocardial infarction in the elderly - Temporal Trends in incidence, utilization of percutaneous coronary intervention and outcomes in the United States. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3683-3690.
 19. Voicu S, Sideris G, Deye N, Dillinger JG, Logeart D, Broche C, Vivien B, Brun PY, Capan DD, Manzo-Silberman S, Megarbane B, Baud FJ, Henry P. Role of cardiac troponin in the diagnosis of acute myocardial infarction in comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012; 83: 452-458.
 20. Aso S, Imamura H, Sekiguchi Y, Iwashita T, Hirano R, Ikeda U, Okamoto K. Incidence and mortality of acute myocardial infarction. A population-based study including patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Int Heart J* 2011; 52: 197-202.

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 25 件)

1. Yasuhiro Izumiya, Sunao Kojima, Shinobu Kojima, Satishi Araki, Hiroki Usuku, Junichi Matsubara, Kenji Sakamoto, Kenichi Tsujita, Yasuhiro Nagayoshi, Koichi Kaikita, Seigo Sugiyama, Hisao Ogawa. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2011;214:415-421. 査読有
2. Shinobu Kojima, Sunao Kojima, Hidetomo Maruyoshi, Yasuhiro Nagayoshi, Koichi Kaikita, Hitoshi Sumida, Seigo Sugiyama, Tohru Funahashi, Hisao Ogawa. Hypercholesterolemia and hypoadiponectinemia are associated with necrotic core-rich coronary plaque. *Int J Cardiol*. 2011;147:371-376. 査読有
3. Ryusuke Tsunoda, Tomohiro Sakamoto, Sunao Kojima, Yasuhiro Ogata, Akira Kitagawa, Hisao Ogawa. Recurrence of angina pectoris after percutaneous coronary intervention is reduced by statins in Japanese patients. *J Cardiol*. 2011;58:208-215. DOI: 10.1016/j.jjcc.2011.07.002 査読有
4. Kojima S, Ogawa H. Clinical significance of microalbuminuria in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation Journal* 2011;75(12):2765-2766. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1167 査読有
5. Takashio S, Yamamuro M, Kojima S, Izumiya Y, Kaikita K, Hokimoto S, Sugiyama S, Tsunoda R, Nakao K, Ogawa H. Usefulness of Sum of ST-Segment Elevation on Electrocardiograms (Limb Leads) for Predicting In-Hospital Complications in Patients With Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 2012;109(11):1651-1656. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.01.393 査読有
6. Kojima S, Matsui K, Ogawa H. Temporal trends in hospitalization for acute myocardial infarction between 2004 and 2011 in Kumamoto, Japan *Circulation Journal* 2013;77(11):2841-2843 査読有
7. Usuku H, Izumiya Y, Sugiyama S, Kojima S, Araki S, Kurogi K, Yamamoto N, Ando Y, Ogawa H. Lower Framingham Risk Score and the Absence of Hypertension are Associated with Morning Peak in the Circadian Variation of ST Elevation Myocardial Infarction Onset. *Hypertension Research* 2014;37(3):239-245. DOI: 10.1038/hr.2013.139. 査読有

〔学会発表〕(計 20 件)

1. Sunao Kojima. Strong statin treatment provides incremental clinical benefit in normocholesterolemic diabetic patients with

- coronary heart disease. American Heart Association the 84th Scientific Sessions 2011 年11月13日～16日 Orlando, Florida.
2. Sunao Kojima. The Revision of American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care provides clinical benefit in women with out-of-hospital cardiac arrest undergoing prehospital defibrillation. American Heart Association the 85th Scientific Sessions 2012年11月03日～2012年11月06日 Los Angeles, California
 3. 小島淳. 熊本県における心筋梗塞に対する医療と行政の取り組み第26回日本冠疾患学会学術集会2012年12月14日～2012年12月15日東京ステーションコンファレンス
 4. 小島淳. 熊本急性冠症候群研究会 (KACE)・Japanese acute coronary syndrome study (JACSS) 第60回日本心臓病学会学術集会2012年09月14日～2012年09月16日 ホテル日航金沢
 5. 小島淳. 人口180万人における心筋梗塞および院外心原性心停止症例の全例登録データに基づいた横断的解析～日本における心筋梗塞登録事業の立ち上げを目指して～ 日本循環器学会 2014年3月21日～2014年3月23日 東京国際フォーラム

〔図書〕(計 1 件)

1. 小島淳、小川久雄. ホープ印刷株式会社 日本における急性心筋梗塞の現状～ JACSS データから得られたもの～ 2010、105

6. 研究組織

(1)研究代表者

小島 淳 (KOJIMA Sunao)
熊本大学・医学部附属病院・特任准教授
研究者番号：50363528

(2)研究協力者

石原 正治 (ISHIHARA Masaharu)
小菅 雅美 (KOSUGE Masami)
石井 秀樹 (ISHII Hideki)
益永 信隆 (MASUNAGA Nobutaka)
藤井 徳幸 (Fujii Noriyuki)
中村 真潮 (NAKAMURA Mashio)
樋熊 拓未 (HIGUMA Takumi)
堀井 学 (HORII Manabu)
福永 崇 (FUKUNAGA Takashi)
高昌 秀安 (KOSHO Hideyasu)
高野 仁司 (TAKANO Hitoshi)
藤井 健一 (FUJII Kenichi)