

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460777

研究課題名(和文)急性心筋梗塞患者における再灌流療法遅延のリスクと関連する因子の同定

研究課題名(英文) Incidence and outcome of delayed PCI for ST elevation myocardial infarction

研究代表者

植田 育子 (Ueda, Ikuko)

慶應義塾大学・医学部・その他

研究者番号：80571398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：医療現場では心筋梗塞発症から再灌流療法まで遅延する症例があるが、その症例に対する患者背景については不明である。本研究は心筋梗塞発症12時間以降に治療した患者を対象とし治療を受けるまでの時間が遅延する因子とそのリスクを解析することである。2009年7月1日から2013年3月31日までにPCIによる治療を施行したST上昇型心筋梗塞患者625例の解析を行った。発症12hr以上と発症12時間以内の患者背景を比較したところ、発症12hr以上における年齢、性別、心疾患リスクファクターにおいて両群とも同程度であることが分かった。発症12hr以上における心原性ショック合併症率は4.3%と高い傾向が認められた。

研究成果の概要(英文)：We aimed to evaluate the risk of delayed PCI for STEMI in the dataset from JCD-KiCS. We analyzed baseline characteristics correlation between the delayed STEMI and occurrence of in-hospital cardiogenic shock, and long-term mortality of the delayed STEMI. We studied a total of 625 consecutively enrolled acute MI patients (from July 2009 to March 2013) and divided them into 94 STEMI>12h, 353 STEMI<12h and 178 non-STEMI groups. Mean patient age was 66.0±11.7 years for STEMI>12h group. STEMI>12h patients were less likely to have other risk factors for coronary artery disease. The occurrence of cardiogenic shock was higher in STEMI>12h compared with the other groups. With multivariate logistic regression modeling, risk of in-hospital cardiogenic shock was equivalent (OR, 1.08; 95% CI:0.45-2.63). The Composite end-point defined reoccurrence of ACS and hospitalization for acute heart failure and major bleeding was equivalent between the two groups (STEMI>12h 13.2%, STEMI<12h 14.3%).

研究分野：社会医学

キーワード：急性心筋梗塞 再灌流療法

1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞は急性期の経皮的冠動脈インターベンション (PCI) が重要であり、その発症時間から再灌流までに要する時間が死亡率や合併症発生率に依存する。しかし、症状発症から再灌流までに要する時間、特に発症から病院到着までに要する時間の遅延がみとめられることがある。これにかんしては、患者が心筋梗塞の症状を自覚してから受療行動に至るまでの患者の特性、搬送経路や病院までの交通手段など地理的な特性により影響を受けることが、海外では報告されている。一方、本邦ではこの点について、正確に評価されているとはいえない。

また申請者らは 2009 年より、PCI 施行患者における臨床背景や治療成績を把握することさらに PCI 治療による予測合併症率や院内死亡率を算出することを目的としたデータベースの構築に取り組んできた。

2. 研究の目的

前述した申請者らのデータベースから、急性心筋梗塞発症 12 時間以上となる割合は、3.2 % であることは調査可能である。しかしながら、発症から治療を受けるまでの時間が遅延する因子の同定を行うには、本データベースを用いても現時点では不可能であり、さらなる規模の拡大が必要である。

そこで本研究の目的は、心筋梗塞発症から再灌流療法までに要する時間が 12 時間以上となる患者を対象とし、以下の 3 項目を検討することである。

- 1) 患者背景を明らかにすること。
- 2) 治療を受けるまでの時間が遅延する因子を抽出しそのリスクを解析すること。
- 3) PCI 治療後の短期的予後への影響を検討することである。

そして本研究を効率的に進めるためには、本申請者自らが構築してきたデータベースを活用すべきであり、既存のデータベースを拡充していくことが必要であると考えられる。

3. 研究の方法

既存データベースへの項目追加

既存のデータベースには、治療の遅延時間に及ぼす因子を検討するための項目が加味されていない。そのため、まずは本研究に必要な項目を既存のデータベースに追加し、入力システムを改変する必要があった。

本課題を達成させるための主な追加項目は、同居人の有無、発症場所、病院までの搬送経路、救急車を要請した場合の要請時間、救急隊到着から病院に到着するまでの時刻やニトログリセリン使用有無などの心筋梗

塞を発症してから病院到着前までの項目さらに病院到着後のデータとして心電図の実施時刻、カテ室入室時刻、バルーンや血栓吸引を行った再灌流時刻などを追加した。

なお本入力システムは、インターネットを介したオリジナルのデータ入力システムを用いており、当システムに追加項目を反映させ数回のテスト運用後に本番実装とした。

追加項目と PCI 後の予後に関するデータ収集

本研究対象となる心筋梗塞発症 12 時間以上となる患者の特性を明らかにし、治療遅延の時間に及ぼす因子を抽出するためには、交絡因子の数からおおよそ 1200 例近い症例数が必要であると概算された。

そこで、目標症例数のデータを確保するため、且つ、本研究は多施設にて実施するため、データ収集は申請者のみならず専任のコーディネーターにより実施した。そのため前述したオリジナルシステムの入力方法、本研究に関する調査項目の定義確認、データの入力規則について、コーディネーターを対象としたレクチャーを開催した。

PCI 施行後の追跡調査については、本研究全体に対する同意取得が得られた患者を対象に実施された。調査項目は PCI 後 2 年間における心疾患による入院、生存確認であり、外来通院が 2 年以内に終了あるいは中断されている場合は電話調査などを実施し、追跡率の確保に努めた。

収集されたデータのクリーニング

本研究は多数の施設において実施するため、集計したデータを適切に管理することが必要である。そのため、登録された症例のうち欠損値データや不整合のある症例については、各施設に随時問い合わせ、データクリーニングにも努めた。

このようなコーディネーターのトレーニングと登録されたデータのクリーニングにより、データの品質管理を重点的に行い試験全体におけるデータの信頼性確保を行った。

データ解析・統計

主解析だけではなく、研究成果の項にて後述する予備解析に関しても統計処理については慶應義塾大学臨床研究推進センター講師である阿部貴行先生よりアドバイスを受け実施した。また本解析に用いた統計解析ソフトは、IBM SPSS Statistics 23 である。

4. 研究成果

患者背景を明らかにするために既存データベースを用い本レジストリ参

加施設の中で登録症例数が多い単施設をモデル施設と選定し、2009年7月1日から2013年3月31日までにPCIによる治療を施行した患者625例を抽出した。その対象者をST上昇型心筋梗塞(STEMI)発症12hr以上(STEMI>12hr)、STEMI発症12時間以内(STEMI<=12hr)、非ST上昇型心筋梗塞(NSTEMI)の3群(94例、353例、178例)に分け患者背景を比較検討した。STEMI>12hrにおける平均年齢は66.0歳(標準偏差11.7)であり、他の群と比較して低い傾向が認められた。またSTEMI>12hrにおける男性の割

析の比較対象群としてUAやNSTEMIを含めた急性冠症候群を用いた報告やSTEMI<=12hrのみを扱う報告がありまだ定まっていないのが現状である。そして申請者は、本解析結果を踏まえ、今後我々の主解析を行う際には、そのコントロール群についてはST上昇型心筋梗塞発症12時間以内の症例のみを対象とすることが適切であると判断した。

ST上昇型心筋梗塞発症12時間以上を経過した症例におけるPCI後の心原性ショック発症リスクについて

図1. 患者背景 (一部省略)

項目	STEMI >12hr (n=94)	STEMI ≤12hr (n=353)	p 値
年齢(歳) ^a	66.01±11.7	65.65±11.7	<0.007
性別(男性)	80 (85.1)	272(77.7)	0.41
心筋梗塞	6 (6.4)	30 (8.6)	<0.001
心不全	5 (5.3)	6 (1.7)	0.092
糖尿病	40 (42.6)	120(34.4)	<0.003
透析	0 (0.0)	5 (1.4)	<0.001
脳血管障害	3 (3.2)	30 (8.6)	0.084
末梢血管障害	2 (2.1)	7 (2.0)	0.071
慢性肺疾患	2 (2.1)	3 (0.9)	0.485
高血圧	57 (60.6)	212(60.7)	0.541
喫煙歴	38 (40.4)	151(43.4)	<0.001
高脂血症	47 (50.0)	188(53.9)	0.576

^a:mean±SD

合は85%であり、他の群でも同程度であった。心疾患リスクファクターである高血圧、高脂血症の割合はSTEMI>12hrにおいて各々60.6%、50%であり他の群と同程度であり、糖尿病、喫煙歴の割合は、各々42.6%、40.4%となり他の群と比較して有意な差が認められた(図1)。PCI施行中あるいは施行後における心原性ショック、穿刺部出血などの合併症率はSTEMI>12hrにおいて4.3%、1.1%であり、他の群と比較して高い傾向であった。しかし院内死亡率はSTEMI>12hrにおいて5.3%でありSTEMI<=12hrと同程度であることが示唆された。

これらの結果から、

- 1) ST上昇型心筋梗塞発症12時間以上を経過した患者背景は、ST上昇型心筋梗塞発症12時間以内ならびに非ST上昇型の心筋梗塞とほぼ同一であった。
- 2) しかしながら、短期的な院内死亡率は、心筋梗塞発症12時間以上の症例と12時間以内の症例において同程度に高いことが示唆された。

一方、同テーマによる海外での報告では、解

前述の解析から、STEMI>12hrにおけるPCIによる心原性ショック合併症率は、4.3%を示しており、STEMI<=12hrと比し高い傾向にあることを報告した。そこで、本報告を基にSTEMI>12hrそのものが心原性ショックのリスクとなるか否かが検討することとした。

まず、今回の解析対象は2009年7月1日から2014年3月31日までに本レジストリ参加施設の中で登録症例数が多い2施設においてPCIを施行したSTEMI症例を抽出した。解析対象としたのは入院時において心肺停止及び心原性ショックを呈した症例を除外したSTEMI<=12hr群590例、STEMI>12hr群205例とした。

そこで、STEMI>12hrにおける心原性ショック発症オッズ比を算出した。単回帰解析におけるオッズ比は1.10であり、さらに重回帰モデルにて年齢や性別、心不全、心筋梗塞とCABG既往で調整したオッズ比は1.08であった。重回帰モデルにおいてもSTEMI<=12hrと比し心原性ショック発症リスクに有意な差は認められなかった。

これらの結果から、

- 1) 入院時に血行動態が安定しているST上昇型心筋梗塞患者においては発症12時間以上経過した症例と発症12時間以内の症例では、ほぼ同等の術後危険度であることが示唆された。
- 2) さらにST上昇型心筋梗塞発症12時間以上そのものは、心原性ショックの発症リスクにはならない可能性も示唆された。

ST上昇型急性心筋梗塞に対する遅延した再灌流療法の長期的な患者予後に関する検討

再灌流療法までに要する時間が12時間以上となるSTEMIにおける、PCI合併症による心原性ショック、穿刺部の出血の合併症率は、発症12時間以内の症例と比し高い傾向があることを我々は報告した(患者背景を明らかにするために)。

そこで今回は、ST 上昇型急性心筋梗塞に対する遅延した再灌流療法の2年間における長期予後の検討を試みた。

解析対象は、2009年7月1日から2012年3月31日までモデル施設においてPCIを施行したSTEMI患者STEMI>12hr群52例、STEMI<12hr群196例を対象とし、追跡調査を二年間行った。主要評価項目はACS再発、急性心不全、抗血小板薬による出血の入院を複合エンドポイントとし解析した。心疾患リスクファクター、退院時処方薬に関して両群間の患者背景に有意な差は認められなかった。術後複合エンドポイント発症率はSTEMI>12hr群、STEMI<12hr群それぞれ14.3%、13.2%と両群間に有意な差は認められなかった(p=0.82)。さらにKaplan-Meier法においても、STEMI>12hr群とSTEMI<12hr群は複合エンドポイント発症率に有意な差を認めなかった(log-rank test p=0.94)

これらの結果から、

- 1) 現場で暫定的に行われている発症12時間経過後の心筋梗塞症例へのPCI術後の長期予後は、従来から推奨されている発症12時間以内の症例と同程度であることが示唆された。

本課題の主解析は、心筋梗塞を発症してから再灌流療法を受けるまでの時間が遅延する因子を抽出し、そのリスクを解析することである。まず、その予備解析として、患者背景を明らかにし、PCI治療後の短期的ならびに長期的予後への影響を検討したことは、主解析前に十分検討がなされるべき重要なステップである。さらにこのような結果を日本循環器学会学術集会にて発表できたことは、同様のテーマで取り組んでいる研究者らにインパクトをもたらす、日常診療に携わる診療医に対しても急性心筋梗塞に対する治療の情報提供が行えたと考え得る。

本課題遂行中3年間では、その主結果を公表できなかったが、課題終了後も論文文化に向け取り組んでいく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

齋藤五香(植田育子) ST 上昇型心筋梗塞に対する遅延した再灌流療法の長期的な患者予後に関する検討、第80回日本循環器学会学術集会、2016年3月18日、仙台国際センター(宮城県仙台市青葉区)

② 齋藤五香(植田育子) 急性心筋梗塞患者における遅延PCI後の心原性ショック発症リスクに関する検討、第79回日本循環器学会学術集会、2015年4月25日、大阪国際会

議場(大阪府大阪市)

齋藤五香(植田育子) 急性心筋梗塞発症12時間以上でPCIを施行した患者背景とその院内予後について、第78回日本循環器学会学術集会、2014年3月21日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植田 育子 (Ueda Ikuko)
慶應義塾大学・医学部・特任助教
研究者番号: 80571398

(2) 研究分担者

香坂 俊 (Kohsaka Shun)
慶應義塾大学・医学部・特任講師
研究者番号: 30528659

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

齋藤 五香 (Saito Itsuka)
諏佐 純子 (Susa Junko)
佐藤 洋美 (Sato Hiromi)