

令和 6 年 5 月 2 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08130

研究課題名（和文）急性心筋梗塞の超急性期臨床指標を用いた汎用型予後予測モデルの開発

研究課題名（英文）Development of Prognostic Model Using Acute Clinical Parameters in Acute Myocardial Infarction

研究代表者

田中 敦史（Atsushi, Tanaka）

佐賀大学・医学部・特任教授

研究者番号：00594970

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000 円

研究成果の概要（和文）：データベースに登録された連続する心筋梗塞症例に対して、心筋梗塞超急性期に採取された複数の一般採血指標を組み合わせ、院内での急性腎障害の発症、院内での大出血の発生、一年後の死亡率の各リスクを予測する新規のモデルを構築した。構築されたモデルは既存の予測モデルよりも簡便に評価が可能であり、リスクの層別能も向上することが判明した。次に、同データベースを用いて、心筋梗塞急性期から慢性期にかけての血清アルブミンおよび左室収縮率の変化の軌跡パターンを解析し、予後予測能に優れた軌跡パターンを同定することに成功した。軌跡パターンを同定するため、慢性期における臨床検査のリアセスメントの意義を提言することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心筋梗塞を含む冠動脈疾患の急性期治療は大きく発展を遂げてきた一方で、急性期の合併症や慢性期における心不全の発症や死亡などのイベントは未だ十分克服されていないのが現状であり、未介入の残余リスクの存在が示唆されてきた。そのため、それらのリスクを低減させるためには、今までにない新たな視点での観察や治療介入が必要である。本研究成果を通じて、既存の臨床データを従来通りに臨床現場で利用するのではなく、新たな視点をその解釈に取り入れることにより、未介入の残余リスクを一部明らかにすることができ、冠動脈疾患患者の長期的な診療の質改善へ向けた新たな治療介入のための科学的エビデンスの提供につながったと考えている。

研究成果の概要（英文）：For consecutive patients with acute myocardial infarction registered in the database, we combined multiple general blood collection indices collected during the hyperacute phase of acute myocardial infarction and constructed a novel model to predict the risk of developing in-hospital acute kidney injury, in-hospital major bleeding, and mortality at one year. The models proved to be easier to evaluate than existing predictive models and to improve the ability of further risk stratification. Next, using this database, we analyzed the trajectory patterns of changes in serum albumin and left ventricular ejection fraction from the acute to the chronic phase of acute myocardial infarction, and succeeded in identifying a trajectory pattern with superior prognostic ability. In order to identify trajectory patterns in the clinical setting, we proposed the significance of reassessment of the relevant laboratory tests at the chronic phase.

研究分野：循環器内科

キーワード：予後予測 リスクモデル 臨床検査 冠動脈疾患

1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞超急性期における観血的治療の進歩にもかかわらず、超急性期以降の死亡率は未だ高く、現代のクリニカルアンメットニーズである。また、慢性期における心腎合併症、特に心不全・急性腎障害の発症は生命予後および健康寿命の短縮に強く影響を及ぼす。そのため、これらの事象に対する高質なリスク予測を心筋梗塞の発症後早期に実施し、それに基づいた個別化医療を提供することが Post-心筋梗塞診療における重要な課題である。つまり、心筋梗塞患者の診療では、超急性期の観血的な治療に加え、長期的な健康寿命の延伸のため、各人の病態やリスク状態の早期かつ適切な評価と、個々のリスクに応じたきめ細やかな個別管理の実施が強く求められる。

実臨床における心筋梗塞患者のリスクの層別化では、情報量が非常に多い超急性期から、簡便に高い再現性をもって、病態とその後のリスクを正確に推定することが重要である。しかし、心筋梗塞患者を対象とした従来のリスク予測モデル (GRACE risk score や TIMI score 等) は、血行力学的・生理学的影響による変動性が高い指標や、医師の主観的な判断に頼る指標等により、正確なリスク予測が困難になることが懸念されてきた。そこで、客観性・再現性が高い臨床指標のみを用いたリスク予測モデルが構築できれば、超急性期の臨床現場において心筋梗塞患者の正確なリスク予測が可能となる。ところが現状では、観血的治療技術や薬剤の開発等に関する研究が充足してきた一方で、超急性期の臨床指標のみに基づくリスク予測モデルの研究は十分実施されておらず、汎用性の高い理想的なリスク予測モデルは未確立である。

そこで、私たちは研究開始当初の学術的「問い」として、「心筋梗塞超急性期に得られた一般臨床指標のみを用いた客観性・再現性が高いリスク予測モデルの構築は可能か？また、その予測能は心筋梗塞慢性期にも有用であるのか？」、「同リスク予測モデルは心筋梗塞後の心腎合併症に対しても有用であるのか？③同モデルは本邦の臨床現場に汎用的であり、予防的介入策の確立に有用であるのか？」を掲げ、研究を実施した。

2. 研究の目的

急性心筋梗塞の超急性期に採取した一般採血指標や簡便かつ定量的な臨床指標のみを用いて、中長期予後や心腎合併症等に対する汎用的なリスク予測モデルが構築できるかを検証すること。その上で、リスク低下のための適切な介入法等を探索し、心筋梗塞の発症後早期からの正確な予後予測と適切な予防的介入法に基づいた一連の心筋梗塞二次予防診療の質の向上を目指すこと。

3. 研究の方法

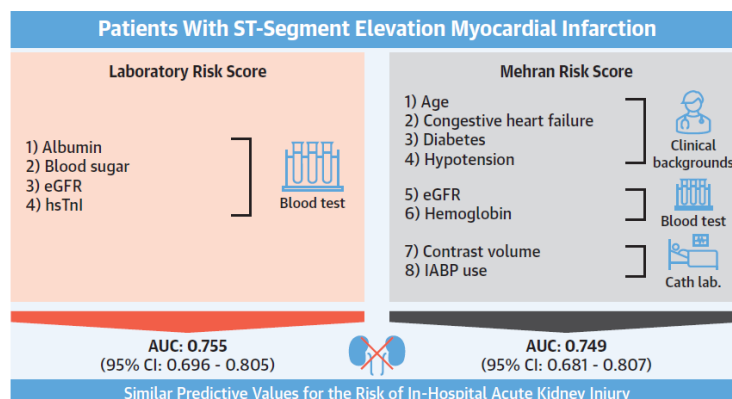
冠動脈疾患のハイボリュームセンターでもある宮崎市郡医師会病院における最大約 2200 例の急性心筋梗塞患者を登録したレジストリデータを用いて、以下に示す二通りアプローチを実施した。

①急性心筋梗塞による入院時の一般血液検査の組み合わせにより、院内での i) 急性腎障害の発症、ii) 大出血イベントの発生、iii) 一年後の死亡率を予測するリスクモデルを構築し、対象者を Derivation コホートと Validation コホートに区分し、構築されたリスクモデルの予測能を各事象に対する既存のリスクモデルと比較した。

②急性心筋梗塞による入院時の i) 血清アルブミン値と ii) 左室駆出率について、入院時と慢性期（血清アルブミン値は 1 年後、左室駆出率は 6 か月後）の各検査値からその期間における変化の軌跡を可視化し、心不全入院または心血管死の複合エンドポイントの発生率と各軌跡のパターンとの関連を解析した。

4. 研究成果

①-i) 多変量解析の結果、血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ （オッズ比 [OR] : 2.07）、高感度トロポニン I $> 1.6\text{ng/mL}$ （正常値上限 50）（OR : 2.43）、アルブミン $\leq 3.5\text{mg/dL}$ （OR : 2.85）、推定糸球体濾過量 $< 45\text{mL/分/1.73m}^2$ （OR : 2.64）の 4 変数が急性腎障害の発症と有意に関連していた。各因子の数に応じて 0~4 点が与えた結果、総リスクスコアの増加は、両コホートにおいて急性腎障害発症率の高さと有意に関連していた ($P < 0.001$)。リスクモデルの Receiver-operating characteristic curve 解析では、急性腎障害を発症した患者と発症していない患者との間に十分な弁別が認められた (Derivation コホート、曲線下面積 : 0.754 ; 95% 信頼区間 :



0.733-0.846 ; Validation コホート、曲線下面積 : 0.754 ; 95%信頼区間 : 0.644-0.839)。これらの予測能は既存のモデルである Mehran モデルと同等であり (図)、同モデルの予測リスクに応じた層別集団に対して新規モデルはさらなるリスクの層別化が可能である可能性が示された。

①-ii) 多変量解析の結果、以下の 5 つの変数が院内大出血と有意に関連していた : ヘモグロビン値 $<12\text{g/dL}$ (オッズ比 [OR]、3.32)、白血球数 $>10,000/\mu\text{L}$ (OR、2.58)、血小板数 $<150,000/\mu\text{L}$ (OR、2.51)、アルブミン値 $<3.8\text{mg/dL}$ (OR、2.51)、推定糸球体濾過量 $<60\text{mL/min/1.73m}^2$ (OR、2.31) であった。各患者が有するこれらの因子の数に応じて 0~5 点を与えたところ、総リスクスコアの増加は、両解析群において院内大出血の発生率の高さと有意に関連していた ($P < 0.001$) (図)。リスクモデルの

Receiver Operating

Characteristic Curve

解析では、院内大出血の有

無について十分な弁別が

示された (Derivation コ

ホート : 曲線下面積、

0.807 ; 95%信頼区間

[CI]、0.759-0.848 ;

Validation コホート : 曲

線下面積、0.793 ; 95%CI、

0.725-0.847)。これらの

予測能は既存のモデルで

ある ACTION モデルと同等

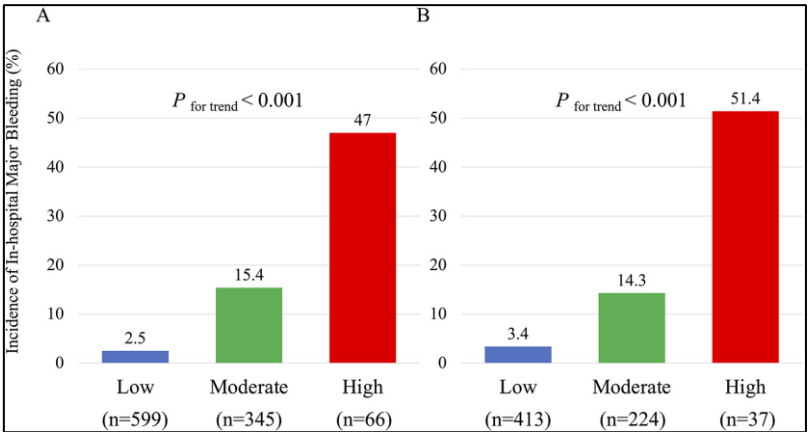
であり、同モデルの予測

リスクに応じた層別集団

に対して新規モデルはさらなる

リスクの層別化が可能である可能性

が示された。

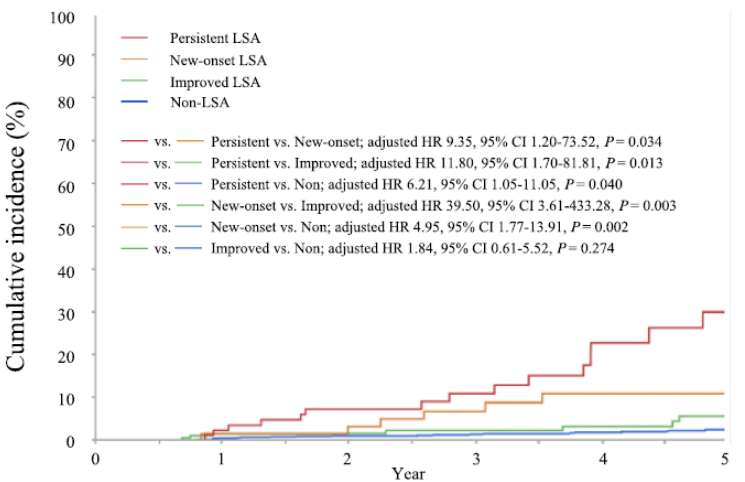


①-iii) 多変量解析により、ヘモグロビン $<11\text{g/dL}$ (オッズ比 (OR) 4.01)、推定糸球体濾過量 $<30\text{mL/min/1.73m}^2$ (OR3.75)、アルブミン $<3.8\text{mg/dL}$ (OR3.37)、高感度トロポニン I $>2560\text{ng/L}$ (OR3.78) が退院後の 1 年死亡率と有意に関連していることが示された。各患者が有するこれらの因子の数に応じて 0~4 点を与えたところ、総リスクスコアの増加は、両コホートにおいて 1 年死亡率の増加と有意に関連していた ($p < 0.001$)。リスクモデルの Receiver-operating characteristics curve 解析では、1 年死亡の患者とそうでない患者の識別が十分に可能であることが示された (曲線下面積 (95%信頼区間) : Derivation コホート 0.850 (0.756-0.912)、Validation コホート 0.820 (0.664-0.913))。これらの予測能は既存のモデルである GRACE2.0 モデルと同等であり、同モデルの予測リスクに応じた層別集団に対して新規モデルはさらなるリスクの層別化が可能である可能性が示された (表)。

	Laboratory risk-score 0 or 1	Laboratory risk-score 2	Laboratory risk-score 3 or 4	P value
Mortality in the high-risk group from GRACE 2.0 model	2.2 % (9/408)	7.7 % (9/117)	32.4 % (22/68)	< 0.001
Mortality in the low to intermediate-risk group from GRACE 2.0 model	0.2 % (4/702)	0 % (0/34)	0 % (0/2)	0.653

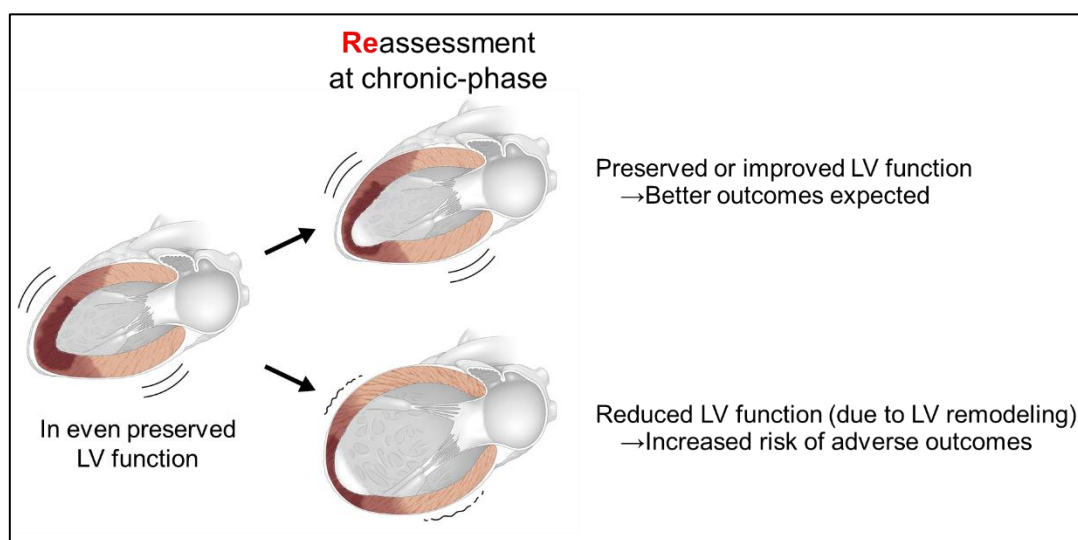
②-i) 解析対象となった 1424 人のうち、289 人 (20.3%) が入院時に LSA を有し、165 人 (11.6%) が退院後 1 年の時点で低アルブミン ($<3.8\text{g/dL}$) を有していた。追跡期間中 (中央値 : 4.1 年)、主要エンドポイント (心不全入院または心血管死) は慢性期に低アルブミンを有する 31/165 例 (18.8%)、有さない 42/1259 例 (3.3%) で発生した [調整ハザード比 (aHR)、2.76 ; 95%信頼区間 (CI)、1.32~5.72 ; $P = 0.007$]。総死亡率は、慢性期に低アルブミン

A. Composite primary endpoint



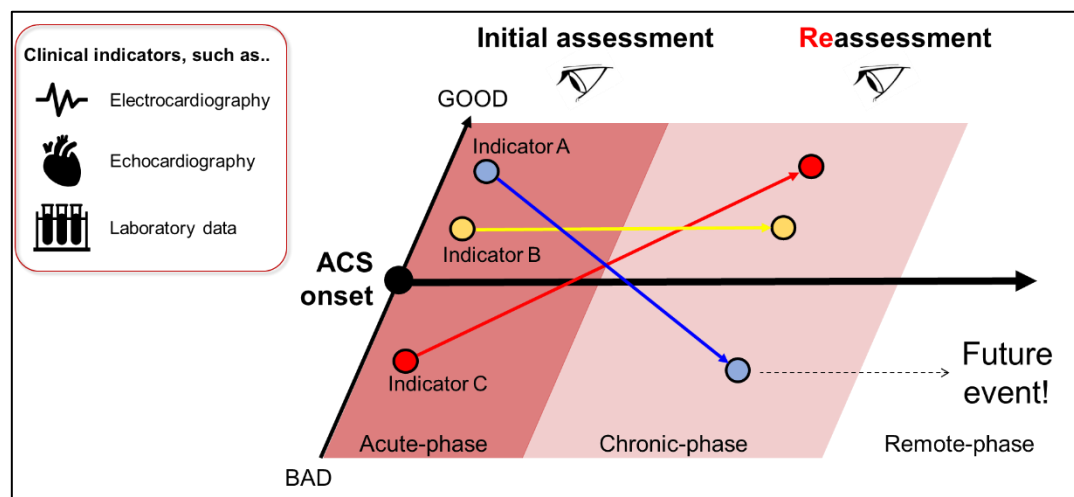
を有する患者では 29.7% (49/165 例)、有さない患者では 4.3% (54/1259 例) であった (aHR、4.02 ; 95%CI、2.36~6.87 ; $P<0.001$)。さらに慢性期に低アルブミンを有する患者の予後への影響は急性期におけるアルブミンの状態によらず一貫しており (図)、急性期から慢性期にかけてのアルブミンレベルの変化に着目する臨床的意義が示唆された。

②-ii) 連続患者 2,266 人のうち、入院中の LVEF が 40%以上で、心筋梗塞 6 ヶ月後の LVEF データがある患者 1,330 人を解析した。患者は 6 ヶ月後の LVEF に基づいて以下 3 つのサブグループに層別した : Reduced EF (LVEF40%未満)、Mid-range LVEF (40%および 50%未満)、Preserved EF (50%)。追跡期間の中央値 (四分位範囲) は 3.0 年 (1.5~4.8 年) で、主要エンドポイント (心不全入院または心血管死) は 35/1330 例 (2.6%) で発生した (Reduced EF 群 13/69 例 [18.8%]、Mid-range LVEF 群 9/265 例 [3.4%]、Preserved EF 群 13/996 例 [1.3%])。Reduced EF 群対 Mid-range LVEF 群、Reduced EF 群対 Preserved EF 群における主要エンドポイントの調整ハザード比は、それぞれ 4.71 (95%信頼区間 [CI]、1.83~12.13、 $p<0.001$)、14.37 (95%CI、5.38~38.36、 $p<0.001$) であった。以上より、心筋梗塞急性期に左室収縮機能障害がなかった心筋梗塞生存者においても、慢性期以降のリスクのある患者を同定するためには、LVEF の慢性期以降のリアセスメントと軌跡の視覚化、軌跡に応じたリスクの層別化が肝要であることが示唆された (図)。



さいごに

本研究課題を通じて、心筋梗塞患者の超急性期以降の管理において、未だ多くの残余リスクが潜んでいることが判明し、既存の研究ではそのような残余リスクの全容解明には至っていないことを痛感した。その中で、残余リスクの解明および介入には、やはりその残余リスクが日常臨床の中で評価・対処できるものでなければ臨床現場への還元は困難であると思われる。その点、本研究課題で対象とした臨床検査指標はいずれも日常診療現場の中で容易に評価可能なものであるため、冠動脈疾患患者の診療において既存の臨床検査指標に対して新たな視点を加えることにより (図)、予後予測精度の向上が得られることが判明し、これからの診療の質向上につなげるべく研究を継続していきたいと考えている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Goro Yoshioka, Atsushi Tanaka, Tetsuya Kaneko, Hiroshi Hongo, Kensuke Yokoi, Masahiro Natsuaki, Shinjo Sonoda, Koichi Node	4. 巻 In Press
2. 論文標題 Reassessment to uncover trajectories of chronic transition of clinical indicators in post-myocardial infarction management	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cardiovasc Interv Ther	6. 最初と最後の頁 In Press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12928-024-01000-w	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuhei Goriki, Atsushi Tanaka, Goro Yoshioka, Kensaku Nishihira, Nehiro Kuriyama, Yoshisato Shibata, Koichi Node	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of a Laboratory Risk-Score Model to Predict One-Year Mortality in Acute Myocardial Infarction Survivors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 3497
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm11123497	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Goro Yoshioka, Atsushi Tanaka, Nozomi Watanabe, Kensaku Nishihira, Masahiro Natsuaki, Atsushi Kawaguchi, Yoshisato Shibata, Koichi Node	4. 巻 9
2. 論文標題 Prognostic impact of incident left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Cardiovasc Med	6. 最初と最後の頁 1009691
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcvm.2022.1009691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Atsushi Tanaka, Koichi Node	4. 巻 11
2. 論文標題 What More Can Be Delivered to Future Patients with Coronary Syndromes?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 5704
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm11195704	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Goro Yoshioka, Atsushi Tanaka, Yuhei Goriki, Koichi Node	4. 巻 8
2. 論文標題 The role of albumin level in cardiovascular disease: a review of recent research advances	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Lab Precis Med	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jlpm-22-57	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuhei Goriki, Atsushi Tanaka, Kensaku Nishihira, Nehiro Kuriyama, Yoshisato Shibata, Koichi Node	4. 巻 1
2. 論文標題 A Novel Prediction Model of Acute Kidney Injury Based on Combined Blood Variables in STEMI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JACC: Asia	6. 最初と最後の頁 372-381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Goro Yoshioka, Atsushi Tanaka, Kensaku Nishihira, Masahiro Natsuaki, Atsushi Kawaguchi, Nozomi Watanabe, Yoshisato Shibata, Koichi Node	4. 巻 8
2. 論文標題 Prognostic impact of follow-up serum albumin after acute myocardial infarction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 5456-5465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13640	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Atsushi Tanaka, Koichi Node	4. 巻 78
2. 論文標題 What Is Behind the HbA1c Value?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Coll Cardiol	6. 最初と最後の頁 e117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2021.06.054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Atsushi Tanaka, Koichi Node	4. 巻 9
2. 論文標題 Natriuretic Peptide-Based Risk Prediction and Assessment of Treatment Effect: Revisited in This Era	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JACC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 941-942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jchf.2021.09.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuhei Goriki, Goro Yoshioka, Masahiro Natsuaki, Atsushi Tanaka, Koichi Node, et al.	4. 巻 346
2. 論文標題 Simple risk-score model for in-hospital major bleeding based on multiple blood variables in patients with acute myocardial infarction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2021.11.046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 合力悠平、田中敦史、吉岡吾郎、西平賢作、栗山根廣、柴田剛徳、野出孝一
2. 発表標題 急性心筋梗塞における来院時血液検査のみに基づく退院1年後の予後予測モデルの構築
3. 学会等名 第120回日本内科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉岡吾郎、田中敦史、野出孝一
2. 発表標題 Acute-to-chronic assessment of trajectory of left ventricular ejection fraction is useful to predict long-term clinical outcomes after acute myocardial infarction
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1．発表者名 Goro Yoshioka, Atsushi Tanaka, Nozomi Watanabe, Yoshisato Shibata, Koichi Node
2．発表標題 急性心筋梗塞後慢性期に発現した左室収縮障害が長期予後へ及ぼす影響の検討
3．学会等名 第58回日本循環器病予防学会
4．発表年 2022年

1．発表者名 Goro Yoshioka, Atsushi Tanaka, Nozomi Watanabe, Yoshisato Shibata, Koichi Node
2．発表標題 Long-term prognostic impact of incident left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction
3．学会等名 第26回日本心不全学会
4．発表年 2022年

1．発表者名 合力悠平、田中敦史、吉岡吾郎、西平賢作、栗山根廣、柴田剛徳、野出孝一
2．発表標題 急性心筋梗塞における来院時血液検査のみに基づく1年後の予後予測モデルの構築
3．学会等名 第44回日本高血圧学会総会
4．発表年 2022年

1．発表者名 Goro Yoshioka, Atsushi Tanaka, Yoshisato Shibata, Koichi Node
2．発表標題 Impact of Chronic Transition of Clinical Indicators on Post-Myocardial Infarction Prognosis: A Need for Reassessment to Uncover Residual Risk Factors
3．学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4．発表年 2023年

1 . 発表者名 Yuhei Goriki , Masahiro Natsuaki, Goro Yoshioka, Nehiro Kuriyama, Atsushi Tanaka, Aya Shiraki, Shinjo Sonoda, Yutaka Hikichi, Yoshisato Shibata, Koichi Node
2 . 発表標題 A NOVEL PREDICTION MODEL OF IN-HOSPITAL MAJOR BLEEDING BASED ON MULTIPLE BLOOD VARIABLES IN PATIENTS WITH ACUTEMYOCARDIAL INFARCTION
3 . 学会等名 ACC 72nd Annual Scientific Session (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Yuhei Goriki, Atsushi Tanaka, Kensaku Nishihira, Atsushi Kawaguchi, Masahiro Natsuaki, Nehiro Kuriyama, Yoshisato Shibata, Koichi Node
2 . 発表標題 A NOVEL RISK-SCORE MODEL OF IN-HOSPITAL ACUTE KIDNEY INJURY BASED ON COMBINED BLOOD VARIABLES IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
3 . 学会等名 American College of Cardiology 2021 (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Goro Yoshioka, Atsushi Tanaka, Kensaku Nishihira, Masahiro Natsuaki, Atsushi Kawaguchi, Nozomi Watanabe, Yoshisato Shibata, Koichi Node
2 . 発表標題 Prognostic impact of follow-up serum albumin after acute myocardial infarction
3 . 学会等名 Heart Failure 2021 Online Congress (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 吉岡吾郎、田中敦史、柴田剛徳、野出孝一
2 . 発表標題 心機能が保たれた急性心筋梗塞の慢性期心不全発症における、血清アルブミンの影響
3 . 学会等名 第57回日本循環器病予防学会学術集会
4 . 発表年 2021年

1．発表者名 吉岡吾郎、田中敦史、柴田剛徳、野出孝一
2．発表標題 Prognostic Impact of Follow-up serum Albumin after Acute Myocardial Infarction
3．学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4．発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6．研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	野出 孝一 (Node Koichi) (80359950)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	
研究 分担者	吉岡 吾郎 (Yoshioka Goro) (80899146)	佐賀大学・医学部・医員 (17201)	
研究 分担者	吉田 寿子 (Yoshida Hisako) (60437788)	大阪市立大学・大学院医学研究科・特任准教授 (24402)	

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------