

<特集「急性心筋梗塞診療の未来を考える」>

急性心筋梗塞の予後改善に向けて

中 村 猛*

京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学

What Should We Do for Improving the Prognosis of Acute Myocardial Infarction?

Takeshi Nakamura

*Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

急性心筋梗塞は今日においても、院内死亡率が平均10%に達する重篤な疾患である。これまで我々が実施してきたレジストリーデータからは「典型的な心筋梗塞」は全体の約6割であり、それらは治療法も比較的確立しており、院内死亡率も比較的低い。またそれらの群については早急な再灌流療法が院内予後を改善する。しかしながら残りの4割の「非典型的な心筋梗塞」の予後改善のために我々がなす得ることは明かではない。特に死亡率の高い院外心停止を来す急性心筋梗塞についてはその実態もよく分かっていない。我々現実の急性心筋梗塞全体の予後改善のために、悉皆性を重視した新しいレジストリーの構築を試みようとしている。

キーワード：急性心筋梗塞，レジストリー，院内予後。

Abstract

Even in modern reperfusion therapy era, in-hospital mortality of acute myocardial infarction (AMI) still yield over ten percent. In our original registry data of "Kyoto AMI registry", "typical" myocardial infarction consisted 60% of all cases. In this group, therapy for improving mortality is rather established. However the rest of 40% of AMI had considerable heterogeneity which could not be improved mortality by a single metric, for example shortening of "Door to Balloon time". AMI associated with cardiopulmonary arrest resulted extremely high in-hospital mortality is considerable major problem to improve the mortality of AMI. In this review, the overview of our previous registry and perspective of our subsequent registry will be discussed.

Key Words: Acute myocardial infarction, Outcome, Registry.

平成29年4月3日受付

*連絡先 中村 猛 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
tnak@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

急性心筋梗塞は今日においても院内死亡率が平均 10%に達する重篤な疾患である。京都府立医科大学の関連病院が行ってきた「心筋梗塞研究会」の活動とそのデータを概覧し、今後の急性心筋梗塞の予後改善に向けて今我々が行っていることとして概説する。

急性心筋梗塞と国民の健康

医療保険のコマーシャルで耳にするいわゆる「成人病 3 大疾病」の 1 つが、急性心筋梗塞であり、「がん」「脳卒中」とならんで日本人の 3 大死亡原因のひとつである（厚生労働省人口動態統計による）。急性心筋梗塞を含む心疾患の克服が国民の健康福祉に寄与する部分は大きいと考えられ、平成 18 年に立法化された「がん対策基本法」に相当する立法「脳卒中・循環器病対策基本法」の成立を求めて日本循環器学会を含む各学会が活動しているところである。（<http://www.junkankitaisaku-motomerukai.org>）

京都府立医科大学 循環器内科学教室関連病院の試み

2000 年に、京都府立医科大学循環器内科学教室のいわゆる関連病院 10 施設により「京都心筋梗塞研究会」が創設された。「京都心筋梗塞研究会」は設立当初から京都府立医科大学附属病院も参加病院の 1 つであり、大学主導ではなく始められたところに特色がある。その目的は、急性心筋梗塞診療の情報を共有し、急性心筋梗塞診療の質を改善し、地域の救命対策等の社会的要請にこたえるものとされた（当時の研究会準備会の資料による）。

目的を達成するための、具体的方法として、1) 各病院へ搬入される全ての急性心筋梗塞患者について一定の様式にて登録し、それを集計すること 2) 集計結果を報告しそれを検討するため、定期的に研究会を開催すること、などが提案された。

各協力病院は半年に一度、その期間中に入院した全ての急性心筋梗塞患者について一定の様

式で報告しそのデータを集積している。以降今日に至るまで、協力して頂いている病院は多忙な臨床業務の合間に、全くなんの対価も発生しない面倒な登録作業を、よりよい医療を患者さんに還元するという目的のため 18 年間持続しているということが最も特筆すべきことのように思われる。現在協力病院は京都府のみならず滋賀県の一部も含み 23 施設となっており、2017 年度からはさらに増加する見込みである。

今回私が、この稿を書く機会を与えて頂いたが、今回の解析結果はすべて協力して頂いた病院の篤志により成り立っているものであることを記しておきたい。

「京都心筋梗塞研究会」の レジストリーにおける院内予後

「京都心筋梗塞研究会」のレジストリーに登録される「急性心筋梗塞」は「当該病院に入院した発症 1 週間以内の急性心筋梗塞の全ての症例」である。再灌流療法実施の有無を問わない。

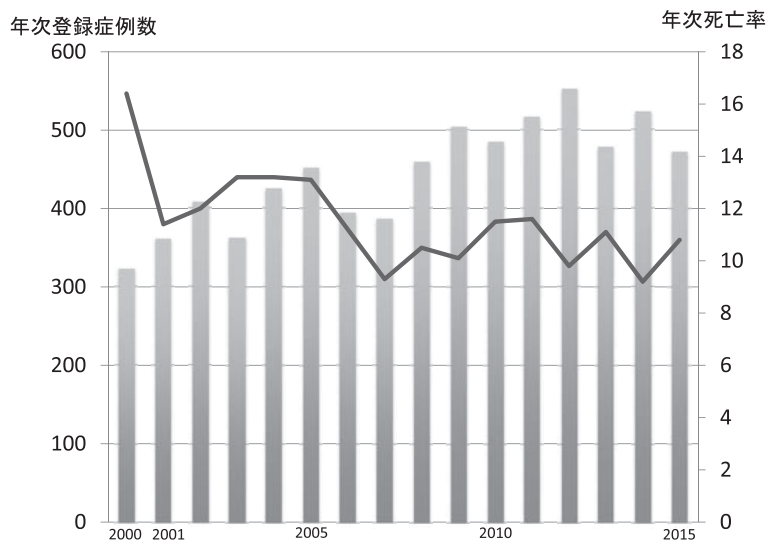
急性心筋梗塞の定義は以下の 3 項目の内 2 項目を満たすものである（古典的な WHO の定義に基づく¹⁾。すなわち 1) 急性虚血を疑わせる臨床徴候 2) 虚血性心電図変化 3) 心筋壊死マーカー（クレアチニンホスホキナーゼ）の血液中濃度上昇による心筋壊死の証明、である。

年間およそ 400~500 例の急性心筋梗塞症例が登録されており、2000 年~2015 年までの 16 年間総登録症例は 7105 例となっている。

ここで、予後を検討するにあたり最も重要なアウトカムである「院内死亡」についてみたい。16 年間 7015 例の院内死亡率は 11.4%であった。

一般的には急性心筋梗塞は経時的に予後が改善されていると認識されている。ところが図 1 に示すように、少なくともここ 10 年くらいはほぼ横ばいというのが現状である。同様に 2005 年ごろまでは死亡率の低下を認めるものの以降は横ばいという日本の疫学調査報告もある²⁾。

また 2013 年に改訂された日本循環器学会の「ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン」においても下記のような明確な記載が



総登録症例数: 7105症例 16年間の平均死亡率 11.4%
 図1 「京都心筋梗塞研究会」の年次登録症例数と年次死亡率

ある。

「ST 上昇型急性心筋梗塞 (STEMI) の院内死亡率は、冠動脈疾患集中治療室 (CCU) の管理と再灌流療法の普及により 7% 前後となった。しかし、これらは STEMI と診断し再灌流療法と CCU の管理を施行した施設での死亡率であり、この疾病の真の死亡率を示したものではない。(中略) このなかには病院到着前の発症早期に心停止に陥る患者は含まれていない。」

これらの現状からは、「京都心筋梗塞研究会」のようなレジストリデータを継続し、そのなかから全体の死亡率がなぜ低下しないのかをまだまだ探求していく必要があると考えられる。

院内死亡率と Door to Balloon time

「Door to Balloon time」とは「来院 (door)」から「再灌流 (閉塞した冠動脈を balloon により開通させる)」までの時間のことであり、Cannon らにより提唱された概念である³⁾。「Door to Balloon time」を短縮し、急性心筋梗塞の予後を改善するための医療システム整備は一時期、特に米国で一種の enthusiasm もって迎えられ⁴⁾、「Door to Balloon time は 90 分以内にすべし」ということが金科玉条のごとく扱われた。

結果として現在では各国のガイドラインにも「90 分以内」の記載が必ずあり、急性心筋梗塞に対する緊急再灌流療法」を行う施設の質を評価するためのベンチマークともなっている。我が国でも「90 分以内」という基準は現在「急性心筋梗塞に対する経皮的冠動脈ステント留置術」の保険診療上の請求根拠になっている。

「Door to Balloon time」は急性心筋梗塞の予後改善のために重要な指標のひとつではあるが、全てではないことはいうまでもない。日米ともに病院の質の評価にも使われているが故に、まずはその喧伝のため、患者の複雑な病態如何にかかわらず何が何でも 90 分以内達成ということだけに狂奔するような本末転倒なことがなかったとも言えない。現在は、一時期の熱は冷め⁵⁾、改めて予後改善のためには、さらに何をすべきかという検討がおこなわれているようである。

「典型的な急性心筋梗塞」と Door to Balloon time

ここで「京都心筋梗塞研究会」における「Door to Balloon time」と院内死亡率の関連をみてみたい。

そのため今回の検討には2009年から2015年までのデータを用いて解析を行った。2009年から2015年までの7年間の全登録症例数は3455例で、全体の院内死亡率は10.7%であった。全3455例の中で「発症24時間以内に来院」かつ「来院時心肺停止症例でない」かつ「ST上昇型急性心筋梗塞」に限定して検討を試みた。このような「典型的な急性心筋梗塞」症例は2058例と全体の約6割を占めていた。

図2に「典型的な急性心筋梗塞」症例における総虚血時間と、院内予後の関係を示す。総虚血時間が長いほど院内死亡率が高くなっていることが分かる。また図3に示すとおり、Door to Balloon time 90分以内を達成した場合の院内死亡率が5.1%であるのに対し、Door to Balloon timeが90分を超過した場合の死亡率は8.3%となっており、有意にDoor to Balloon timeが90分以内の方が、90分を超過した場合に比べて、死亡率が低い。

このような「典型的な急性心筋梗塞」2058例

の死亡率は6.8%であり、ガイドラインで先に述べられている最近の死亡率とほぼ同じである。またこのような群にはDoor to Balloon time短縮には確かに院内予後改善効果があり、予後改善のため1つの目標として「90分以内」ということに「狂奔」しても然るべき群であるといえる。

Real WorldのDoor to Balloon time

ところが、この検討を全ての症例で行った場合どうなるかを示したい。まず総虚血時間と院内死亡を図4に示す。先ほどと違い総虚血時間と院内死亡の正の相関関係は認められない。それどころかあたかも総虚血時間が短いほど院内死亡が多い様相を呈している。これは少し考えればいわゆる「因果の逆転」というべきものであることが分かる。つまり重症であればあるほど、発症から来院までの時間が短くなる可能性が高いからである。逆に軽症例が発症すぐ来院せず病院にたどり着いた場合、総虚血時間が長

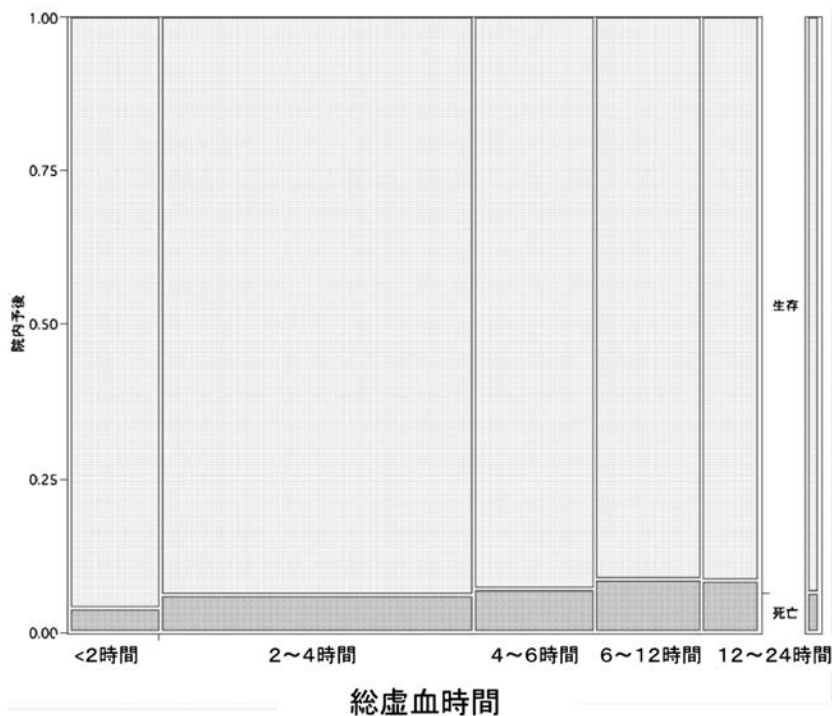


図2 「典型的な急性心筋梗塞」症例での総虚血時間と院内死亡率

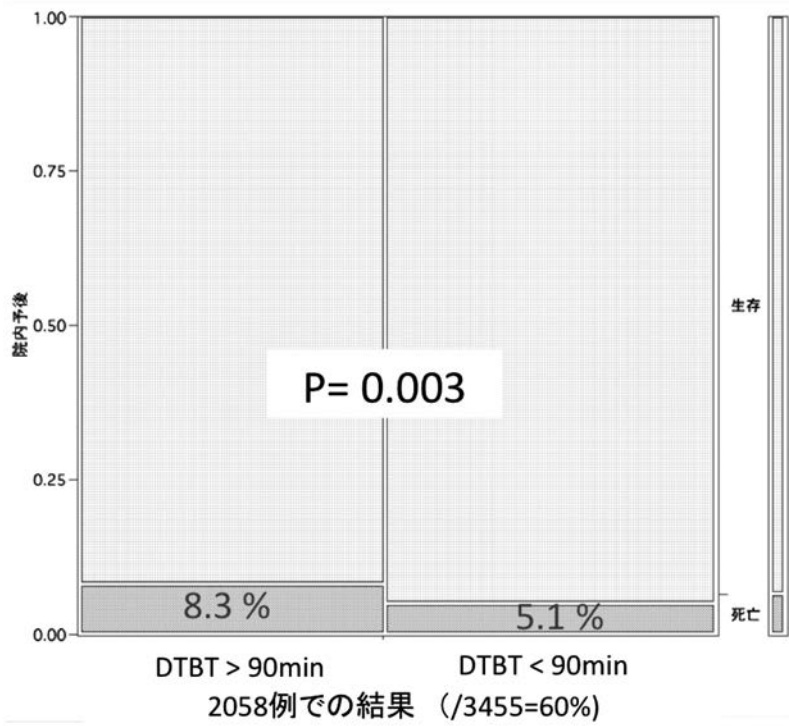


図3 「典型的な急性心筋梗塞」症例での Door to Balloon time (DTBT) と院内死亡率

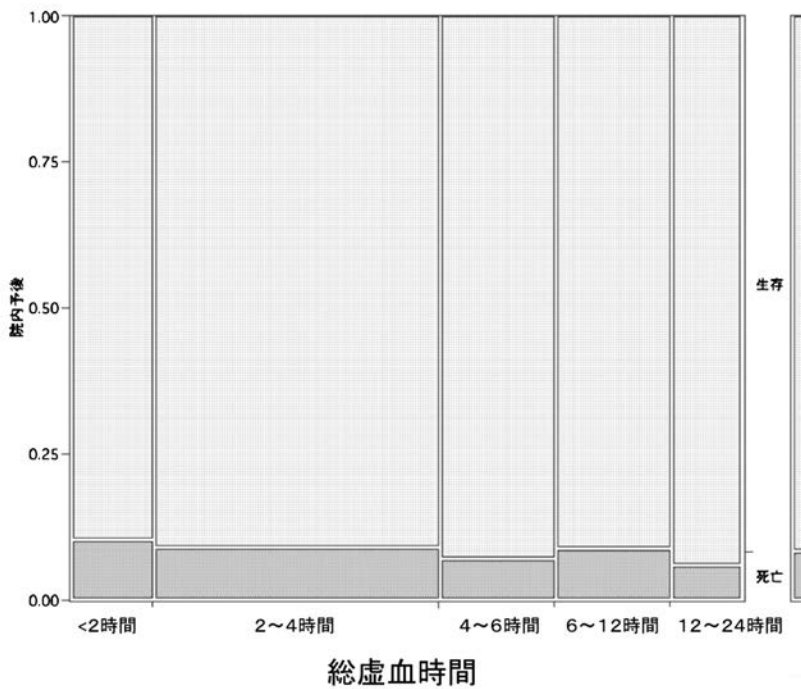


図4 全症例での総虚血時間と院内死亡率

くても予後が良いことが予測される。そもそも総虚血時間と予後に相関がないのであるから、当然のことながら Door to Balloon time が 90 分以内とそうでない場合でも院内死亡率に差が見られない。(図 5)。

個々の症例においては、虚血時間が長いほど心筋壊死量が多くなり、予後が悪くなるということはほぼ自明である。「典型的な急性心筋梗塞」においては虚血時間が予後に与える影響が大きく、Door to balloon time の改善が院内予後改善につながる部分も大きいと考えられる。しかしながら「典型的な急性心筋梗塞」でない症例においては、虚血時間以外の因子が予後に与える影響が大きく、全体として解析してしまうと虚血時間の影響が小さくなってしまうものと考えられる。このように Door to Balloon time の短縮もさることながら、そのことが有効な「典型的な急性心筋梗塞」は Real world においては全体の 6 割であるということも重要なことであると考えられる。

残りの「4割」について

「典型的な急性心筋梗塞」であれば、たとえば治療方針に欧米の無作為比較試験の結果も適応しうるかもしれない。そのような症例の治療方針は比較的確立されている。しかし残りの 4 割は「非典型的な心筋梗塞」でそのなかにはそもそも、いわゆる臨床試験の除外基準に該当するような症例も多い。全体の予後改善のためには、この 4 割にもっと目を向ける必要があるのではないか、そのためにも現実の心筋梗塞全体を反映したレジストリーはやはり必要なのではないかと考えるのである。どの病院でも、どの担当医でも本当に悩み日々対処に苦しんでいるのは 6 割の「典型的な心筋梗塞」ではなく残りの 4 割の症例ではないだろうか。

このような「非典型的な心筋梗塞」のなかに含まれる院外で心停止を来した急性心筋梗塞症例も含まれている。2009 年から 2015 年までの間に「京都心筋梗塞研究会」に登録された院外心

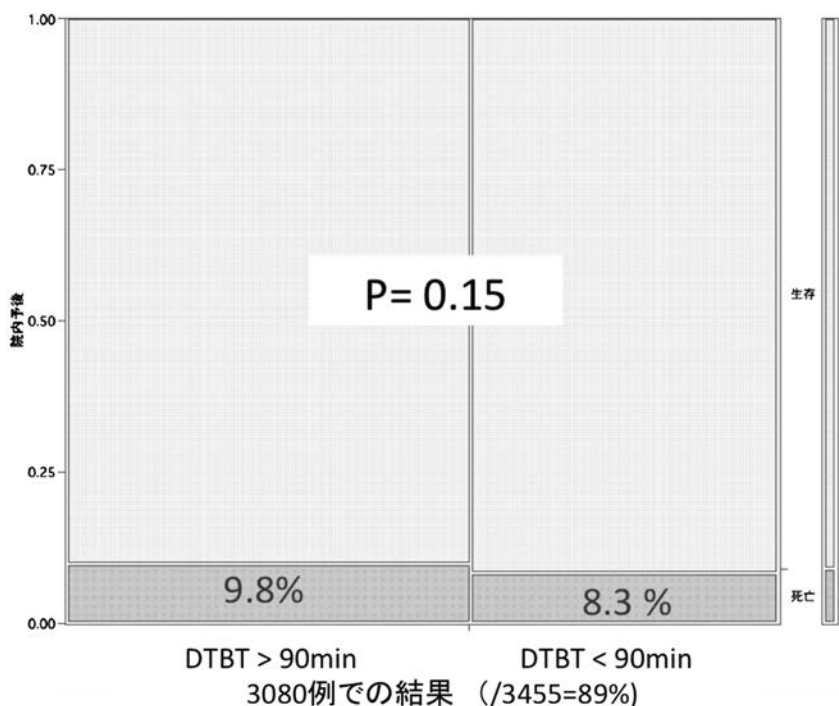
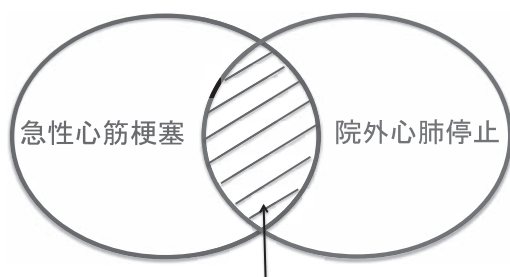


図5 全症例での Door to Balloon time (DTBT) と院内死亡率

AMIとCPAの狭間 = 未探索の重要領域



これからのレジストリーで
我々が明らかにしようとしている領域

図6 急性心筋梗塞と心原性院外心肺停止

停止状態で搬送された急性心筋梗塞患者の死亡率は72%にも及んでいる。これらの症例の高い死亡率を改善することは全体の死亡率改善につながる。巷間「急性心筋梗塞患者の30%は病院に到着する前に死亡する」とよく言われてきたが、この有名な「伝説」の根拠はほとんどないことが、少し考えればすぐわかる。

なぜなら、このことを証明するためには、ある地域の心原性院外心肺停止患者「全て」と急性心筋梗塞患者の「全て」を登録し、照合させることよってのみ初めて可能なはずであり、今日までそのようなレジストリーが存在しないからである。このようなまだ実は未知の重要な領域を明らかにするためにも、地域内（例えば京都府内）で「悉皆性」を求めた新しいレジストリーを構築する意味があると思われる。（図6）

新しいレジストリー構築へ

冒頭に述べたように「京都心筋梗塞研究会」

は設立当初から京都府立医科大学附属病院も参加病院の1つであり、大学主導ではなく始まったところに特色がある。多忙な臨床業務の傍ら、実際の現場で急性心筋梗塞を治療している先生が全くのボランティアで登録して頂いてきた。また今回の特集の白石論文に紹介されているように、その中から一定の学術的成果を発信してきた。

しかしながらこの間に、臨床研究を取り巻く状況は大きく変化してきた。たとえば現在の臨床研究に求められる倫理規定やそれに伴う手続きの煩雑さは年々自縄自縛といってよい状況であり、多忙な臨床病院にそれを求めることは現実的でなく、大学病院が一定の事務局機能を果たす必要性が大きくなってきた。データの管理や中立性の証明、その使用方法のルール作り、資金運営などの透明性など様々なことが求められる。したがって、「京都心筋梗塞研究会」においても、事務局機能は京都府立医科大学に設置せざるを得なくなってきた。

さらに、京都には大学病院は2つしかないため、その2つの大学病院とその関連病院および京都府、京都市、医師会、救急隊が協力することにより新しく、京都府内の悉皆性をもったレジストリーを構築することが可能であると考えられ、新しい試みが現在進行中である。

おわりに

心筋梗塞の院内予後は全体でみれば未だに不良であり、その原因究明と予後改善のために、地域で悉皆性を担保した良質なレジストリデータが求められており、いま我々はその構築を試みようとしている。

文 献

- 1) Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease; Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59: 607-609.
- 2) Cui Y, Hao K, Takahashi J, et al. Age-Specific trends in the incidence and in-hospital mortality of acute myocardial infarction over 30 years in Japan; Report from Miyagi AMI Registry Study. *Circ J* 2017; 81: 520-528.
- 3) Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and

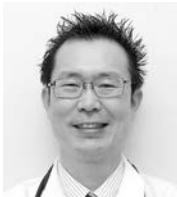
door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. JAMA 2000; 283: 2941-2947.

4) Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial

infarction. N Engl J Med 2006; 355: 2308-2320.

5) Menees DS, Peterson ED, Wang Y, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. N Engl J Med 2013; 369: 901-909.

著者プロフィール



中村 猛 Takeshi Nakamura

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学・学内講師

略 歴：1995年 京都府立医科大学卒業・同第二内科入局

1996年 済生会京都府病院循環器科

1999年 京都府立医科大学大学院

2003年 京都府立与謝の海病院循環器科

2006年 京都府立医科大学大学院循環器内科学 助教

2009年 同 学内講師

専門分野：冠動脈・構造的な心疾患インターベンション