

**Door-to-balloon Time <90 分を達成している ST 上昇型心筋梗塞患者の**

**予後不良因子についての検討**

論文博士

津久井 卓伯

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科

2021 年 2 月 15 日申請の学位論文

紹介教員 藤田 英雄

地域医療学系 専攻

内科系総合医学

## 目次

はじめに.....	2
方法 (主研究).....	3
結果 (主研究).....	7
方法 (副研究1).....	16
結果 (副研究1).....	20
方法 (副研究2).....	29
結果 (副研究2).....	32
考察.....	39
研究の限界.....	49
おわりに.....	50
謝辞.....	51
利益相反.....	51
参考文献.....	52

## 【はじめに】

近年、一次的経皮的冠動脈インターベンション(primary percutaneous coronary intervention; PCI)により、ST 上昇型心筋梗塞(STEMI)患者の死亡率が改善されている(1, 2)。STEMI 患者の予後改善のためには、全虚血時間としての Onset-to-balloon time の短縮が重要であるが、primary PCI を実施可能な施設内で寄与できる努力は Door-to-balloon time (DTBT)の短縮である。DTBT は STEMI の予後と有意な関連を示しているため、primary PCI において、DTBT を短縮することは重要である(3-5)。たとえば、我々の自治医科大学附属さいたま医療センターでも、Primary PCI の施行を決定した時点で、関係するスタッフが DTBT 短縮のために、瞬時に職種を越えた協力が実現する体制を構築している。また、救急外来で行う検査や処置は最小限にすることで、救急外来での滞在時間を短くしている。STEMI の診断が確定的である場合には、ED bypass とも呼ばれている、救急車から心臓カテーテル室へ直接入室することもある(6)。

これまでのいくつかの臨床研究により、近年のガイドラインでは、欧米では DTBT を 60 分未満、First medical contact to balloon time を 90 分未満にする事も推奨されている。また本邦でも、DTBT を 90 分未満にすることが、治療の指標として推奨されるようになった(7, 8)。そのため、STEMI に対する primary PCI が可能な施設では、救急医を含め全てのスタッフが協力して DTBT を短縮する努力

を行っており、その結果 DTBT<90 分の達成率は改善されてきた(9-11)。しかし、DTBT<90 分を達成しているにもかかわらず臨床成績が悪い症例があることは、DTBT 以外の治療標的の重要性を示唆している可能性がある。この後向き研究の目的は、DTBT<90 分を達成している患者において、臨床成績が不良となる因子を探索することである。

一方で、DTBT 短縮は各医療施設において心臓カテーテル室の稼働が昼間と夜間で一定条件でないこともあり、すべての STEMI 患者に対して実現することは困難である(12)。さらに、STEMI 患者の中には、患者の血行動態を安定化させるために、primary PCI 前に大動脈バルーンパンピング(IABP)や経皮的心肺補助(V-A ECMO)などの機械的循環補助を必要とする場合があり、その場合には DTBT を延長せざるを得ない(13, 14)。したがって、実際の臨床現場では、DTBT を短縮させる規定因子が重要であると考えられ、我々は以前、DTBT を短縮させる規定因子を探索する研究を行った。(副研究 1)

また、DTBT と STEMI 患者の予後についても検討する必要があった。初期の研究では主に DTBT と短期予後について主に焦点が当てられてきた(15)。副研究 1 の我々の研究でも、DTBT が延長している患者よりも短縮された STEMI 患者の方が院内死亡率の低下が示されている。一方で、DTBT と中長期の臨床転帰の関係についての研究は少ない(16, 17)。そのため、我々は STEMI 患者における中

期での総死亡と DTBT の関係について調査を行った。(副研究 2)

## 【方法】

### 研究対象

自治医科大学附属さいたま医療センター(以下、当院)の診療記録から、急性心筋梗塞(AMI)患者を対象とした。主研究では、2015 年 1 月から 2019 年 8 月まで、副研究 1 では 2015 年 1 月から 2016 年 12 月まで、副研究 2 では 2015 年 1 月から 2017 年 12 月までの期間とした。AMI は Fourth universal definition of myocardial infarction により定義した(18)。DTBT は病院到着時間からバルーン拡張もしくは血栓吸引を施行するまでの時間と定義した(19)。除外基準は(1)非 ST 上昇型心筋梗塞(NSTEMI)、(2)AMI 発症から来院までの時間が 24 時間を超える、(3)来院時間不明や院内発症、(4)primary PCI を施行していないとし、主研究においては、DTBT<90 分を達成できていないことを除外基準として追加し、副研究 2 では DTBT が 15 分未満または 3 時間以上の患者を除外した。副研究 1 および 2 では、対象は、short DTBT 群(DTBT<60 分)、intermediate DTBT 群( $60 \text{ 分} \leq \text{DTBT} < 120 \text{ 分}$ )、long DTBT 群( $\text{DTBT} \geq 120 \text{ 分}$ )に分けられた(20, 21)。主研究の一次エンドポイントは MACE とした。MACE は、全死亡と AMI、入院を必要とする心不全の発症と定義した。また、副研究 2 の一次エンドポイントは、全死因死亡と

した。我々は、これらの臨床結果を診療記録から得た。入院日を1日目と定義した。患者の追跡期間は、主研究ではMACEの発現まで、または2020年2月をstudy end dateとして定義した。副研究2では、患者は死亡するまで、または研究終了時(2019年3月)まで追跡した。本研究は当院の倫理審査委員会で承認されたが、後向きの研究デザインのため、書面によるインフォームドコンセントは行われなかった。

## 定義

高血圧症は投薬治療を受けている、または入院前に高血圧症と診断されている状態と定義した(22)。脂質異常症は、総コレステロール値が220 mg/dl以上、またはLDLコレステロール値が140 mg/dl以上である、もしくは入院前に脂質異常症に対する投薬治療を受けている状態と定義した(22)。糖尿病はヘモグロビンA1c値が、6.5%以上(NGSP)、もしくは糖尿病に対する投薬治療を受けている、または入院前に糖尿病と診断されている状態と定義した(22)。心不全の既往は心不全による入院の既往と定義した。末梢血管疾患(PAD)は血管内治療歴がある、もしくはAnkle brachial index $\leq 0.9$ の状態と定義した(23)。血管内治療歴がなく、足関節上腕血圧比(ABI)の検査が行われていなかった場合は、PADは欠損値とみなした。また、血清クレアチニン値と年齢、体重、性別より以下の計算式で推定糸球体濾過量(eGFR)を計測した。 $eGFR=194\times Cr^{1.094}\times age^{-0.287}$  (男性),

$eGFR=194\times Cr^{1.094}\times age^{-0.287}\times 0.739$  (女性) (24)。ショックは収縮期血圧が 90 mmHg

未満もしくはカテコラミンが使用されていたか、心肺蘇生が施行されていたことと定義した(25)。患者の症状を典型的症状と非典型的症状に分類した。典型的症状とは、急性発症の胸痛や胸部圧迫感などの症状であり、非典型的な症状とは、胸部不快感、呼吸困難、嘔気、失神などの症状、またはこれらの症状がないものと定義した(26)。左室駆出率は modified Simpson 法を用いたが、もしそれが測定されていなければ Teichholz 法で計測されたものを使用した。病院への来院手段は、救急車による直接搬送、または診療所からの転院、病院からの転院、直接病院へ受診に区別した。来院時間帯は、平日午前(8～14 時)、平日午後(14～20 時)、平日夜間(20～2 時)、平日深夜(2～8 時)、土日祝日午前(8～14 時)、土日祝日午後(14～20 時)、土日祝日夜間(20～2 時)、または土日祝日深夜(2～8 時)のいずれかに分類した。Onset-to-balloon time は STEMI の症状出現からバルーン拡張または血栓吸引までの時間と定義した。しかし、診療記録には、発症時刻が正確ではなく、朝、夕方、就寝時刻、深夜としか記載されていない症例があった。そこで、これらの曖昧な表現を以下のような時刻で置換し、発症からバルーン拡張までの時間を計算した。起床時間を 6 時、朝を 9 時、正午を 12 時、夕方を 18 時、就寝時間を 21 時、深夜を 0 時と定義した。

当施設では 2 つの循環器科専用心臓カテーテル室があり、調査期間中はそこで

ほとんどの primary PCI が施行された。また、我々の施設には 1 つの放射線科専用カテーテル室があり、2 つの循環器科専用心臓カテーテル室が使用できない場合には、それを primary PCI のために使用した。STEMI 患者は、救急室(カテーテル室入室前)でアスピリン 162 mg を内服し、冠動脈ステント留置前(多くは冠動脈造影後)に、クロピドグレル 300 mg もしくはプラスグレル 20 mg を内服した。Primary PCI は橈骨動脈か大腿動脈、またはまれに上腕動脈からのアプローチにより標準的な手技により施行された。まず、病変部を標準的なガイドワイヤーで通過させ、小径バルーンや血栓吸引カテーテルを使用した(balloon time)。機材については、専門医の裁量に委ねられた。冠動脈造影直前に未分画ヘパリン 3000 単位を静脈内投与し、PCI 直前に追加で未分画ヘパリンを静脈内投与し、総投与量を 100 単位/kg とした。PCI 中は活性化凝固時間(ACT)を 250 秒以上に維持した。Flow worsening は、最終 TIMI flow grade 3 にかかわらず、PCI 時に直前の血管造影から TIMI flow grade が下がったもの(例えば、TIMI-3→TIMI-2、TIMI-2→TIMI-0)と定義した。

## 統計学的分析

主研究の統計学的分析は、カテゴリー変数は値(%)で示し、連続変数については Mean±S.D.で示した。MACE は単変量 Cox ハザード分析を行った。そして、MACE に有意に関連する因子を検討するため多変量 Cox ハザード解析を施行した。ま

ず、多変量 Cox ハザード解析は臨床因子と血管造影/手技に関する因子を別々に施行した。多変量 Cox ハザード解析における、個々の因子は単変量 Cox ハザード解析で有意な相関を示した因子( $P<0.05$ )を選択した。しかしながら、欠損値の多い因子は選択しなかった。さらに、多重共線性を避けるために、多変量 Cox ハザード解析では、2 つ以上の類似した独立因子は、1 つのみを選択することとした。ハザード比および 95%信頼区間を計算した。また、血管造影/手技に関する多変量 Cox ハザード解析は、2 つのモデルで解析を行った。その理由は、我々は flow worsening と final TIMI flow grade  $\leq 2$  の違いを検討するためである。モデル 1 は flow worsening を独立変数に含み、モデル 2 では final TIMI flow grade  $\leq 2$  を独立変数として含んだ。それぞれの Cox ハザード解析を行った後に、臨床因子および血管造影/手技における因子それぞれで有意な相関を認めた( $P<0.05$ )因子で多変量 Cox ハザード解析を施行した。P 値が 0.05 未満を統計的有意値とした。

副研究 1、2 の統計学的分析では、カテゴリー変数は値(%)で示し、連続変数については Mean $\pm$ S.D.で示し、Pearson の  $\chi^2$  検定で比較した。連続変数が正規分布しているかどうかを決定するために、Shapiro-Wilk 検定を実施した。正規分布した連続変数は、one-way ANOVA を用いて比較した。それ以外の場合は、連続変数を Kruskal-Wallis 検定を用いて比較した。

副研究 1 では、Short DTBT の規定因子を見つけるために、後方ステップワイズ

選択法を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った。多変量ロジスティック回帰モデルには、単変量ロジスティック回帰分析において short DTBT と有意な関連性( $P<0.05$ )を有する変数含めた。従属変数は short DTBT 群であった。オッズ比(OR)および 95%信頼区間(CI)を算出した。P 値 $<0.05$  は統計的に有意と考えられた。

副研究 2 では、無イベント生存率曲線は Kaplan-Meier 法を用いて作成され、曲線間の差は log rank 検定によって統計的に評価された。また、既知の臨床的因子(例えば、Killip 4、eGFR、または三枝病変)などの交絡因子をコントロールした後、short DTBT または long DTBT と全死因死亡との関連を調べるために、多変量 Cox 回帰分析を行った(26-30)。ハザード比(HR)および 95%信頼区間(CI)を算出した。

解析は、副研究 1 では SPSS18.0/Windows(SPSS、Chicago、IL)、主研究および副研究 2 では SPSS24.0/Windows(SPSS、Chicago、IL)を使用して実施した。

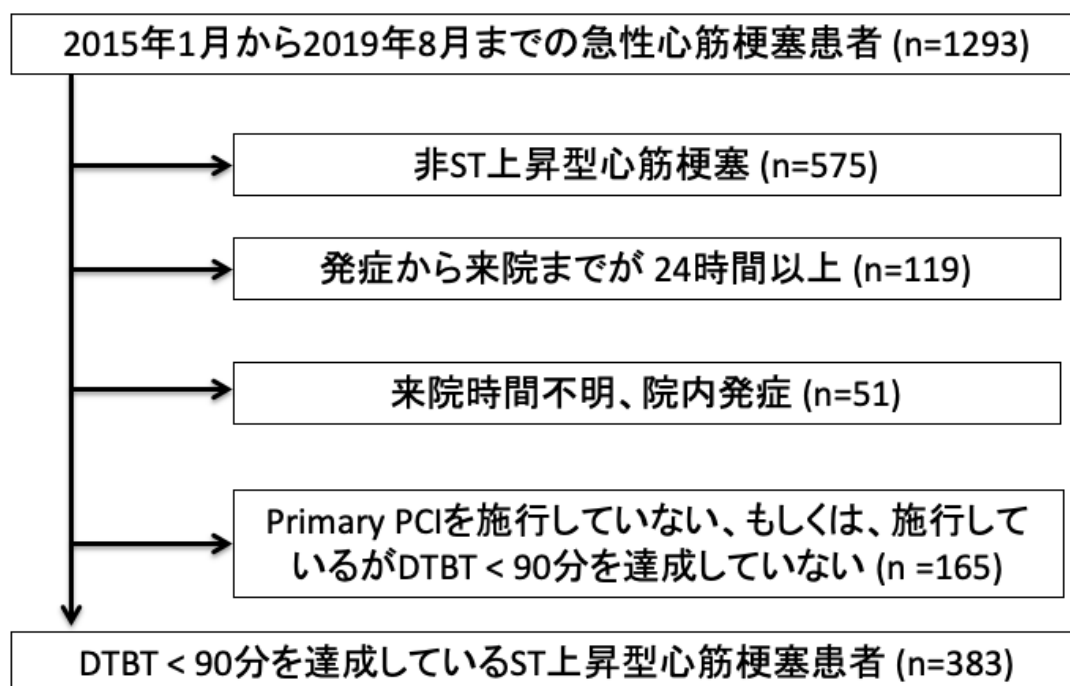
## 【結果】

### 主研究

**Door-to-balloon Time <90 分を達成している ST 上昇型心筋梗塞患者の予後不良因子についての検討**

2015 年 1 月から 2019 年 8 月までに、当院に 1293 人が急性心筋梗塞で入院した。1293 人の AMI 患者のなかで、910 人は除外した(非 ST 上昇型急性心筋梗塞が 575 人、発症から 24 時間以上経過した患者が 119 人、来院時間不明が 51 人、primary PCI を施行していないもしくは DTBT<90 分を達成できなかった患者が 165 人)。その結果、383 人の STEMI 患者が本研究に含まれた (図 1)。平均 DTBT は  $60.3 \pm 15.7$  分であり、平均 onset-to-balloon time は  $322 \pm 327$  分であった。フォローアップ期間の中央値は 281 日 (Inter-quartile range: 188 – 616 days) であった。MACE は 16.2% (n=62) で認められた。全死因死亡、AMI、入院を必要とする心不全はそれぞれ、8.6%、4.7%、4.2% であった。

#### 図 1. 主研究のフローチャート



略語: PCI = percutaneous coronary intervention, DTBT = door-to-balloon time.

表 1 は患者の臨床的背景を示し、表 2 は血管造影および手技の背景について示している。平均の年齢は  $67.5 \pm 13.8$  歳であり、女性の割合は 19.3%であった。院外心肺停止は 6.8%存在した。冠動脈三枝病変は 16.8%に存在し、また、機械的循環補助(IABP または V-A ECMO)が必要であったのは 12.0%であった。

**表 1.** 主研究の患者背景

	All (n=383)
年齢 (歳)	$67.5 \pm 13.8$ (n=383)
女性, n (%)	74 (19.3)
BMI, n (%)	$24.5 \pm 3.7$ (n=375)
高血圧, n (%)	260 (69.0)

糖尿病, n (%)	132 (34.6)
脂質異常症, n (%)	174 (46.6)
喫煙, n (%)	190 (51.5)
心筋梗塞の既往, n (%)	30 (7.9)
PCI の既往, n (%)	37 (9.7)
CABG の既往, n (%)	1 (0.3)
透析, n (%)	12 (3.1)
心不全の既往	4 (1.0)
末梢血管疾患	24 (7.1)
慢性閉塞性肺疾患	10 (2.6)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	3 (0.8)
悪性腫瘍	31 (8.1)
来院方法	
救急車による直接来院	227 (59.3)
診療所からの転院	60 (15.7)
病院からの転院	91 (23.8)
直接来院	5 (1.3)
院外心停止	26 (6.8)
入院時ショック	45 (11.7)
Killip 分類 3 または 4	65 (17.0)
梗塞部位	
前壁	197 (51.4)
下壁	162 (42.3)
後壁	24 (6.3)
総コレステロール, mg/dL	181.5±42.1 (n=370)
中性脂肪, mg/dL	127.9±111.9 (n=377)
LDL コレステロール, mg/dL	112.0±36.0 (n=364)
HDL コレステロール, mg/dL	44.1±12.4 (n=363)
HbA1c, %	6.52±1.55 (n=371)
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	70.0±27.7 (n=382)
Peak CK, IU/L	2857±2974 (n=383)

Peak CK-MB, IU/L	259±241 (n=383)
左室駆出率, %	53.7±11.8 (n=361)
ACE 阻害薬/ARB	87 (23.6)
β 遮断薬	30 (8.1)
利尿薬	31 (8.4)
カルシウム拮抗薬	112 (30.4)
スタチン	79 (21.1)
経口血糖降下薬	74 (19.6)
インスリン	18 (4.8)

略語: BMI = body mass index, PCI = percutaneous coronary intervention, CABG = Coronary artery bypass grafting, eGFR = estimated glomerular filtration rate, CK = creatine kinase, CK-MB = creatine kinase-myocardial band, ACE = angiotensin converting enzyme, ARB = angiotensin receptor blocker.

**表 2.** 主研究の血管造影/手技について

All (n=383)	
責任病変	
左冠動脈主幹部	10 (2.6)
左冠動脈前下行枝	186 (48.6)
左冠動脈回旋枝	33 (8.6)
右冠動脈	154 (40.2)
病変枝数	
一枝病変	204 (53.3)
二枝病変	115 (30.0)
三枝病変	64 (16.7)
入院中の完全血行再建	249 (65.0)
初回 TIMI flow grade	
0	234 (61.1)
1	41 (10.7)
2	59 (15.4)
3	49 (12.8)
最終 TIMI flow grade	
0	0 (0.0)

1	4 (1.0)
2	22 (5.7)
3	357 (93.2)
DTBT	60.3±15.7 (n=383)
onset-to- balloon time	322±327 (n=383)
アプローチ血管	
橈骨動脈	271 (71.5)
上腕動脈	3 (0.8)
大腿動脈	105 (27.7)
小径バルーンによる前拡張	357 (93.2)
血栓吸引	102 (26.7)
金属ステント	14 (3.7)
薬剤溶出性ステント	346 (90.3)
薬剤コーティングバルーン	5 (1.3)
回転性アテレクトミー	1 (0.3)
大動脈バルーンパンピング	34 (8.9)
V-A ECMO	14 (3.7)
機械的循環補助	46 (12.0)
一時的ペーシング	36 (9.4)

略語: TIMI = thrombus in myocardial infarction, DTBT = door-to balloon time.

表 3 は患者の臨床的背景に対して、単変量 Cox ハザード解析と多変量 Cox ハザード解析を施行した結果を示している。単変量 Cox ハザード解析では、年齢 (>65 歳)と低 body mass index(BMI)、心筋梗塞の既往、PCI の既往、腎不全、院外心肺停止、来院時ショック状態、Killip 分類が 3 または 4、総コレステロール値と LDL コレステロール値、維持透析患者、eGFR<60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、β遮断薬の服薬とインスリンの使用が有意に MACE と関係していた。多変量 Cox ハザード解析では、低 BMI (<20 kg/m<sup>2</sup>) (vs. 20 kg/m<sup>2</sup> :HR 3.14, 95% CI 1.53-6.46, P =0.002)

と Killip 分類 3 または 4 (vs. Killip class 1 or 2: HR 2.10, 95% CI 1.10-3.99, P=0.02)

が有意に MACE と関連していた。

表 3. 主研究の患者背景に対する単変量および多変量 Cox ハザード解析

	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	P value	HR	95%CI	P value
患者背景						
高齢 (> 65 歳)	1.27	1.03-1.55	0.023	1.36	0.72-2.57	0.35
女性	1.50	0.84-2.68	0.18			
低 BMI (<20 kg/m <sup>2</sup> )	2.98	1.54-5.77	0.001	2.80	1.39-5.64	0.004
高血圧	0.84	0.49-1.43	0.52			
糖尿病	1.27	0.75-2.14	0.37			
脂質異常症	1.02	0.61-1.73	0.93			
喫煙	0.80	0.47-1.34	0.39			
心筋梗塞の既往	3.46	1.79-6.67	<0.001	2.39	1.06-5.37	0.04
PCI の既往	2.54	1.35-4.78	0.004			
CABG の既往	0.05	0.00-350268013	0.81			
透析	3.77	1.62-8.77	0.002			
心不全の既往	7.72	1.87-31.9	0.005	1.37	0.17-10.8	0.77
末梢血管疾患	3.03	1.49-6.16	0.002			
慢性閉塞性肺疾患	0.65	0.09-4.70	0.67			
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	3.33	0.80-13.9	0.10			
悪性腫瘍	0.94	0.37-2.36	0.89			
発症から受診までの状況						
Door-to-balloon time	1.01	1.00-1.03	0.13			
Onset-to-balloon time	1.00	1.00	0.40			
院外心停止	3.98	2.01-7.87	<0.001			
入院時ショック	4.08	2.32-7.18	<0.001			

Killip 分類 3 または 4	3.76	2.24-6.30	<0.001	2.39	1.30-4.40	0.005
前壁 (vs. 他)	1.67	1.00-2.79	0.05			
左室駆出率 <40 %	2.87	1.51-5.46	0.001			
血液検査所見						
総コレステロール	0.99	0.99-1.00	0.03			
中性脂肪	1.00	1.00	0.74			
LDL コレステロール	0.99	0.98-1.00	0.017			
HDL コレステロール	1.00	0.98-1.02	0.97			
HbA1c	1.03	0.86-1.23	0.77			
eGFR<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	2.87	1.74-4.75	<0.001	1.67	0.93-3.02	0.09
入院前服用薬						
ACE 阻害薬/ARB	1.27	0.72-2.24	0.29			
β 遮断薬	2.80	1.41-5.53	0.003	1.52	0.68-3.40	0.31
利尿薬	0.92	0.33-2.54	0.87			
カルシウム拮抗薬	1.13	0.65-1.98	0.67			
スタチン	1.55	0.88-2.73	0.13			
経口血糖降下薬	1.07	0.55-2.07	0.84			
インスリン	2.49	1.07-5.79	0.035	1.76	0.68-4.55	0.24

略語: BMI = body mass index, PCI = percutaneous coronary intervention, CABG = Coronary artery bypass grafting, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ACE = angiotensin converting enzyme, ARB = angiotensin receptor blocker.

表 4 に血管造影および手技の背景についての単変量 Cox ハザード解析と多変量 Cox ハザード解析結果を示す。単変量 Cox ハザード解析では、左冠動脈前下行枝(LAD)/左冠動脈主幹部(LMT)と final thrombus in myocardial infarction (TIMI) flow grade ≤2、flow worsening、経橈骨動脈アプローチ、機械的循環補助の使用が MACE と有意に関係していた。Flow worsening を含んだモデルの多変量 Cox ハ

ザード解析では、flow worsening (HR 3.24, 95% CI 1.79-5.86,  $P<0.001$ )と経橈骨動脈アプローチ(HR 0.54, 95% CI 0.32-0.92,  $P=0.02$ )、機械的循環補助の使用(HR 3.15, 95% CI 1.71-5.79,  $P<0.001$ )が有意に MACE と関係していた。しかし一方で、final TIMI flow grade  $\leq 2$  を含んだ多変量 Cox ハザード解析では、final TIMI flow grade  $\leq 2$  は MACE と有意な関係を示さなかった。

表 4. 主研究の血管造影/手技に対する単変量および多変量 Cox ハザード解析

	単変量		多変量 (モデル 1)		多変量 (モデル 2)	
	HR (95%CI)	P 値	HR	P 値	HR	P 値
血管造影所見						
責任血管: LAD/LMT (vs. 他)	1.68 (1.00-2.82)	0.048	1.34 (0.78-2.30)	0.29	1.41 (0.82-2.40)	0.21
三枝病変 (vs. 他)	1.72 (0.97-3.04)	0.06				
初回 TIMI flow grade 3 (vs. 他)	0.85 (0.39-1.86)	0.68				
Final TIMI flow grade $\leq 2$	3.33 (1.73-6.42)	$<0.001$			1.97 (0.96-4.09)	0.07
Flow worsening	3.61 (2.01 - 6.47)	$<0.001$	3.24 (1.79-5.86)	$<0.001$		
手技						
経橈骨動脈アプローチ (vs. 他)	0.42 (0.26-0.70)	0.001	0.54 (0.32-0.92)	0.02	0.54 (0.32-0.93)	0.03
小径バルーンによる前拡張	1.89 (0.59-	0.28				

	6.07)					
血栓吸引	0.82 (0.46-1.47)	0.51				
金属ステント	0.92 (0.23-3.78)	0.91				
薬剤溶出性ステント	0.62 (0.30-1.21)	0.21				
機械的循環補助の使用	4.83 (2.82-8.26)	<0.001	3.15 (1.71-5.79)	<0.001	2.88 (1.50-5.50)	0.001
一時的ペースメーカー	0.31 (0.08-1.28)	0.11				

略語: LAD = left anterior descending artery, LMT = left main trunk, TIMI = thrombus in myocardial infarction.

また、表 3 と表 4 で臨床的背景と血管造影/手技の背景においてそれぞれ MACE と有意に関係していると示された項目で、もう一つの Cox ハザード解析を行った。

**表 5.** 主研究の患者背景、血管造影、手技に対する多変量 Cox ハザード解析

	モデル 1		モデル 2	
	HR	P 値	HR	P 値
低 BMI (<20 kg/m <sup>2</sup> )	2.58 (1.29-5.17)	0.01	3.09 (1.58-6.06)	0.001
Killip 分類 3 または 4	1.71 (0.89-3.30)	0.12	1.65 (0.84-3.22)	0.14
心筋梗塞の既往	3.28 (1.62-6.63)	0.001	3.19 (1.58-6.43)	0.001

経嚔骨動脈アプローチ (vs. 他)	0.66 (0.38-1.16)	0.15	0.72 (0.41-1.26)	0.25
機械的循環補助の使用	2.72 (1.35-5.50)	0.005	2.77 (1.34-5.75)	0.006
Final TIMI flow grade $\leq 2$			1.68 (0.79-3.54)	0.18
Flow worsening	3.03 (1.60-5.73)	0.001		

略語: BMI = body mass index, TIMI = thrombus in myocardial infarction.

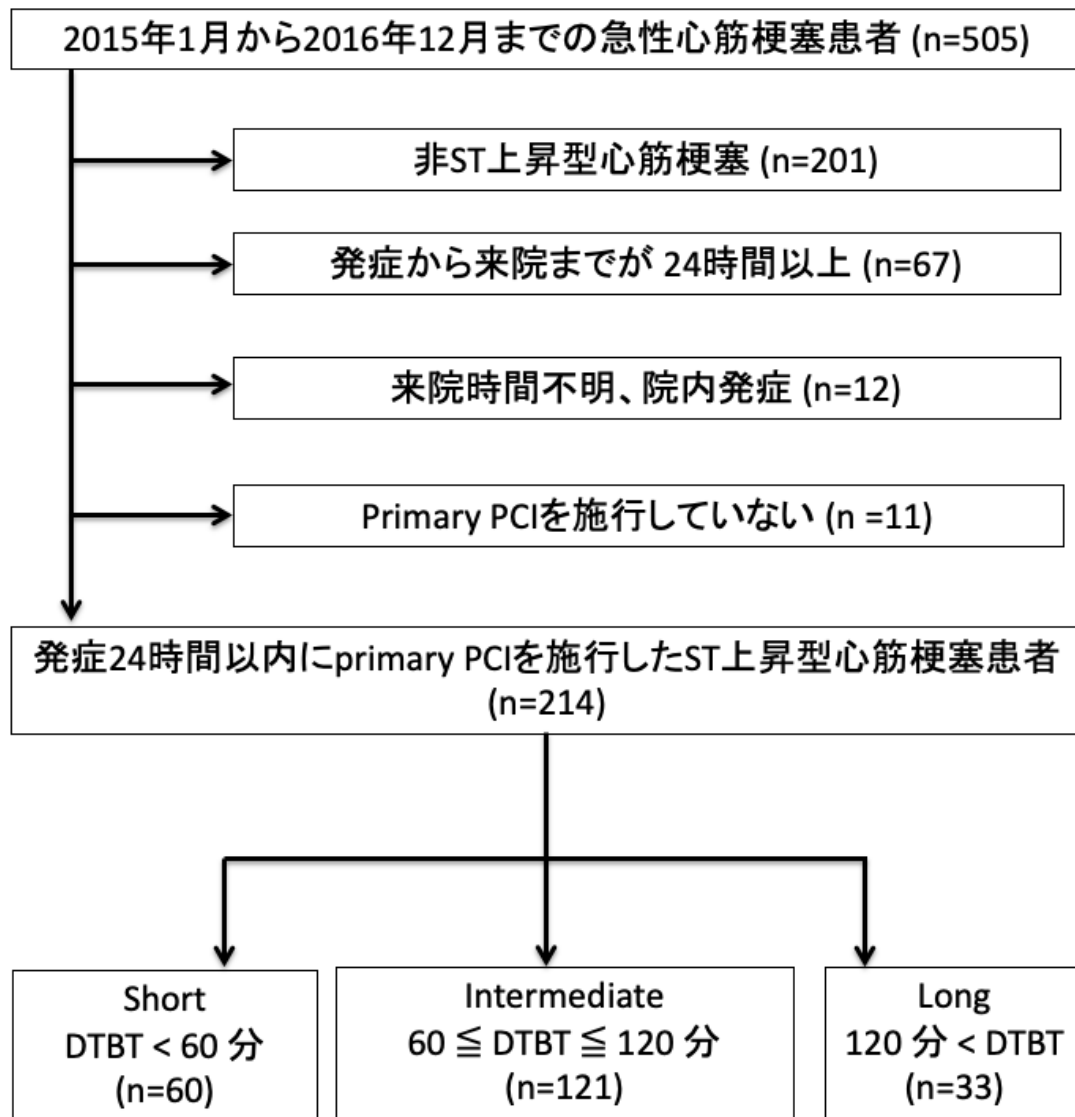
このモデルでは、flow worsening は有意に MACE と関係していた(HR 3.03, 95% CI 1.60-5.73, P=0.001)が final TIMI flow grade  $\leq 2$  は有意な関係を示さなかった(HR 1.68, 95% CI 0.79-3.54, P=0.18)。

## 副研究 1

現在の初回経皮的冠動脈インターベンションにおける door-to-balloon time の短縮および遅延の規定因子についての検討

2015 年 1 月から 2016 年 12 月までに当院に入院した AMI 患者は合計 505 人であった。505 人の AMI 患者から 294 人(NSTEMI 201 人、入院遅延 67 人、来院時間不明 12 人、primary PCI なし 11 人)を除外した。したがって、最終的な研究対象は 214 人の STEMI 患者であり、DTBT により short DTBT 群(n=60)、intermediate DTBT 群(n=121)、long DTBT 群(n=33)に分けられた(図 2)。

## 図 2 副研究 1 のフローチャート



略語: PCI = percutaneous coronary intervention, DTBT = door-to-balloon time.

表 6 に 3 群間の患者背景の比較を示す。非典型症状は、long DTBT 群(42.4%)が最も高く、次いで intermediate DTBT 群(19.8%)、short DTBT 群(16.7%)が最も低かった(P=0.01)。当院への来院方法については、救急車による直接来院の割合は long DTBT 群(69.7%)が最も高く、次いで intermediate DTBT 群(59.5%)、short DTBT

群(38.3%)が最も低かったのに対し、病院からの転院の有病率は short DTBT 群(38.3%)が最も高く、次いで intermediate DTBT 群(21.5%)、long DTBT 群(15.2%)が最も低かった(P=0.011)。入院時間帯は 3 群間で差はなかった。Killip クラス 3 または 4 の有病率は、long DTBT 群が最も高く(36.4%)、次いで intermediate DTBT 群(19.0%)、short DTBT 群(6.7%)が最も低かった(P=0.002)。

表 6. 副研究 1 の患者背景の三群比較

	All (n=214)	Short DTBT (n=60)	Intermediate (n=121)	Long (n=33)	P value
年齢 (歳)	68.5±12.8	68.5±14.0	68.4±12.8	68.9±11.0	0.99
女性, n (%)	52 (24.3)	12 (20.0)	29 (24.0)	11 (33.3)	0.35
身長, n (%)	162±9.88	162±10.4	163±9.37	160±10.9	0.487
体重, n (%)	63.9±13.3	64.8±14.0	64.3±13.0	61.0±13.2	0.404
BMI, n (%)	24.0±4.05	24.6±4.06	23.9±4.20	23.5±3.39	0.51
高血圧, n (%)	144 (67.3)	32 (53.3)	86 (71.1)	26(78.8)	0.018
糖尿病, n (%)	74 (34.6)	23 (38.3)	35 (28.9)	16(48.5)	0.086
脂質異常症, n (%)	83 (38.8)	24 (40.0)	46 (38.0)	13(39.4)	0.96
喫煙, n (%)	128 (60.1)	37 (61.7)	72 (59.5)	19(59.4)	0.96
心筋梗塞の既往, n (%)	18 (8.5)	5 (8.3)	8 (6.6)	5(15.6)	0.265
PCI の既往, n (%)	23 (10.8)	5 (8.5)	11 (9.1)	7(21.9)	0.093
CABG の既往, n (%)	2 (0.90)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0.209
CVD の既往, n (%)	8 (3.8)	1 (1.7)	2 (1.7)	5 (15.6)	0.001
心不全の既往, n (%)	5 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (12.5)	<0.001
末梢血管疾患, n (%)	21 (9.9)	4 (6.7)	11 (9.1)	6 (18.8)	0.164
透析, n (%)	10 (4.7)	1 (1.7)	4 (3.3)	5 (15.6)	0.006
非典型的の症状, n (%)	48 (22.4)	10 (16.7)	24 (19.8)	14 (42.4)	0.010
来院方法					0.011
救急車での直接搬送	118 (55.1)	23 (38.3)	72 (59.5)	23 (69.7)	
診療所からの転院	36 (16.8)	14 (23.3)	19 (15.7)	3 (9.1)	

病院からの転院	54 (25.2)	23 (38.3)	26 (21.5)	5 (15.2)	
直接来院	6 (2.8)	0 (0.0)	4 (3.3)	2 (6.1)	
来院時間帯					0.78
平日午前 (8-14 時)	55 (25.7)	23 (38.3)	29 (24.0)	3 (9.1)	
平日午後 (14-20 時)	46 (21.5)	13 (21.7)	24 (19.8)	9 (27.3)	
平日夜間 (20-2 時)	26 (12.1)	8 (13.3)	16 (13.2)	2 (6.1)	
平日深夜 (2-8 時)	19 (8.9)	3 (5.0)	10 (8.3)	6 (18.2)	
土日祝日午前 (8-14 時)	25 (11.7)	8 (13.3)	14 (11.6)	3 (9.1)	
土日祝日午後 (14-20 時)	22 (10.3)	3 (5.0)	10 (8.3)	6 (18.2)	
土日祝日夜間 (20-2 時)	11 (5.1)	2 (3.3)	6 (5.0)	3 (9.1)	
土日祝日深夜 (2-8 時)	10 (4.7)	0 (0.0)	7 (5.8)	3 (9.1)	
院外心停止	15 (7.6)	3 (5.0)	8 (6.6)	4 (12.1)	0.422
入院時ショック	22 (10.3)	5 (8.3)	12 (9.9)	5 (15.2)	0.573
入院時心不全	49 (22.9)	8 (13.3)	28 (23.1)	13 (39.4)	0.017
Killip 分類 3 または 4	39 (18.2)	4 (6.7)	23 (19.0)	12 (36.4)	0.002
梗塞部位					0.193
前壁	111 (51.9)	33 (29.7)	63 (56.8)	15 (13.5)	
下壁	88 (41.1)	26 (43.3)	49 (40.5)	13 (39.4)	
後壁	15 (7.0)	1 (1.7)	9 (7.4)	5 (15.2)	
総コレステロール,mg/dL	174.3±44.4	178.4±41.4	197.3±43.4	148.1±45.1	0.009
中性脂肪,mg/dL	110±85.2	111±97.7	116±87.4	87.6±36.0	0.281
LDL コレステロール,mg/dL	108±36.4	111±34.6	111±36.8	94.2±39.0	0.094
HDL コレステロール,mg/dL	44.0±11.9	44.6±12.7	44.4±10.9	41.1±13.9	0.371
HbA1c, %	6.36±1.23	6.53±1.47	6.26±1.19	6.41±1.09	0.353
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	67.6±28.8	76.1±28.9	67.7±25.9	51.4±32.4	<0.001
入院時内服薬					
ACE 阻害薬	10 (4.8)	4 (6.7)	3 (2.5)	3 (9.4)	0.196
ARB	72 (34.3)	19 (31.7)	37 (31.4)	16 (50.0)	0.126
β 遮断薬	23 (11.0)	3 (5.0)	9 (7.6)	11 (34.4)	<0.001
利尿薬	20 (9.5)	3 (5.0)	12 (10.2)	5 (15.6)	0.239
カルシウム拮抗薬	74 (35.2)	17 (28.3)	43 (36.4)	14 (43.8)	0.310
スタチン	54 (25.5)	14 (25.9)	29 (24.2)	11 (34.4)	0.452

経口血糖降下薬	48 (22.6)	15 (25.0)	21 (17.5)	12 (37.5)	0.049
インスリン	7 (3.3)	3 (5.0)	2 (1.7)	2 (6.3)	0.299

略語: BMI = body mass index, PCI = percutaneous coronary intervention, CABG = Coronary artery bypass grafting, CVD = cerebrovascular disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ACE = angiotensin converting enzyme, ARB = angiotensin receptor blocker.

表 7 に 3 群間の血管造影と手技について比較を示した。一枝病変の割合は、short DTBT 群(60.0%)が最も高く、次いで intermediate DTBT 群(55.4%)、long DTBT 群(24.2%)が最も低かったのに対し、三枝病変の割合は、long DTBT 群(39.4%)が最も高く、次いで intermediate DTBT 群(17.4%)、short DTBT 群(6.7%)が最も低かった(P=0.001)。初期 TIMI flow grade は、short DTBT 群で最も低く、次いで intermediate DTBT 群、long DTBT 群で最も高かった。大動脈内バルーンパンピングや経皮的心肺補助(V-A ECMO)を含む機械的循環補助の使用は、long DTBT 群で最も多く、次いで intermediate DTBT 群、short DTBT 群で最も少なかった。

表 8 に 3 群間の臨床転帰の比較を示す。院内死亡率は long DTBT 群が最も高く(24.2%)、次いで intermediate DTBT 群(5.8%)、short DTBT 群(0%)が最も低かった(<0.001)。

**表 7.** 副研究 1 の血管造影/手技の三群比較

	All (n=214)	Short (n=60)	Intermediate (n=121)	Long (n=33)	P value
血管造影所見					
責任血管					0.090
左冠動脈主幹部	7 (3.3)	1 (1.7)	2 (1.7)	4 (12.1)	
左冠動脈前下行枝	104 (48.6)	31 (51.7)	61 (50.4)	12 (36.4)	
左肝動脈回旋枝	18 (8.4)	4 (6.7)	11 (9.1)	3 (9.1)	

右冠動脈	85 (39.7)	24 (40.0)	47 (38.8)	14 (42.4)	
狭窄冠動脈数					0.001
一枝病変	111 (51.9)	36 (60.0)	67 (55.4)	8 (24.2)	
二枝病変	65 (30.4)	20 (33.3)	33 (27.3)	12 (36.4)	
三枝病変	38 (17.7)	4 (6.7)	21 (17.4)	13 (39.4)	
初回 TIMI flow grade					0.003
0	104 (50.9)	40 (66.7)	61 (50.4)	8 (24.2)	
1	28 (13.1)	7 (11.7)	13 (10.7)	8 (17.8)	
2	45 (21.0)	10 (16.7)	27 (22.3)	8 (24.2)	
3	32 (15.0)	3 (5.0)	20 (16.5)	9 (27.3)	
最終 TIMI flow grade					0.752
0	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	
1	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	
2	9 (4.2)	1 (1.7)	7 (5.8)	1 (3.0)	
3	203 (94.9)	59 (98.3)	112 (92.6)	32 (97.0)	
手技					
Door to balloon time	85.5±49.1	45.1±9.41	83.2±16.1	167.4±70.0	<0.001
小径バルーンによる前拡張	184 (86.0)	55 (29.9)	100 (54.3)	29 (15.8)	0.244
血栓吸引	85 (39.9)	17 (28.3)	62 (51.7)	6 (18.2)	<0.001
金属ステント	12 (5.6)	3 (5.0)	9 (7.4)	0 (0.0)	0.251
薬剤溶出性ステント	185 (86.4)	56 (93.3)	102 (84.3)	27 (81.8)	0.173
薬剤コーティングバルーン	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (3.0)	0.342
ステント留置後の後拡張	79 (36.9)	24 (40.0)	39 (32.2)	16(48.5)	0.194
回転性アテレクトミー	1 (0.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	0(0.0)	0.275
遠位部保護	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	0(0.0)	0.680
マイクロカテーテル使用	40 (18.7)	9 (15.0)	19 (15.7)	12(36.4)	0.018
大動脈バルーンパンピング	25 (11.7)	2 (3.4)	15 (12.4)	8(24.2)	0.11
V-A ECMO	7 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.7)	5(15.2)	<0.001
一時的ペースメーカー	30 (14.1)	3 (10.0)	20 (16.5)	7(21.2)	0.052
アプローチ血管					0.001
橈骨動脈	116 (55.5)	36 (63.2)	67 (55.8)	13(40.6)	

上腕動脈	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3(9.4)
大腿動脈	90 (43.1)	21 (36.8)	53 (44.2)	16(50.0)

略 語 : TIMI = thrombus in myocardial infarction, VA-ECMO = venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

**表 8.** 臨床結果の三群比較

	All (n=214)	Short (n=60)	Intermediate (n=121)	Long (n=33)	P value
左室駆出率 (%)	46.5±12.1	57.5±9.66	56.8±12.4	52.4±15.5	0.210
CCU 滞在期間	3.97±3.00	3.25±1.73	4.00±2.50	5.18±5.34	0.100
入院期間	9.91±6.91	8.58±3.39	10.7±8.27	9.3±5.81	0.209
院内死亡	15 (7.0)	0 (0.0)	7 (5.8)	8 (24.2)	<0.001

略語: CCU = coronary care unit.

表 8 は、short DTBT に関する単変量および多変量ロジスティック回帰分析を示している。診療所または病院からの転院(OR 3.43、95%CI 1.72-6.83、P<0.001)および初期 TIMI flow grade <3(対 TIMI flow grade 3 : OR 7.66、95%CI 2.06-28.4、P=0.002)は short DTBT と有意に関連していた。Killip 分類 3 または 4(対 Killip 分類 1 または 2 : OR 0.20、95%CI 0.06-0.64、P=0.002)は short DTBT と有意に関連していた。血栓吸引の施行(OR 0.47、95%CI 0.23-0.97、P=0.040)および一時的ペーシングの使用(OR 0.24、95%CI 0.07-0.90、P=0.034)は多変量解析において short DTBT と有意に関連していた。

**表 8.** 副研究 1 の Short DTBT に対する単変量および多変量ロジスティック解析

	Univariate logistic regression analysis			Multivariate logistic regression analysis		
	OR	95%CI	P 値	OR	95%CI	P 値
患者背景						
年齢	1.00	0.98-1.02	1.00			

女性	1.40	0.68-2.91	0.36			
身長	1.00	0.97-1.03	0.78			
体重	1.01	0.98-1.03	0.56			
BMI	1.05	0.97-1.13	0.22			
高血圧	0.43	0.23-0.80	0.01	0.54	0.27-1.10	0.089
糖尿病	1.23	0.68-2.33	0.47			
脂質異常症	1.07	0.58-1.98	0.82			
喫煙	1.10	0.59-2.02	0.77			
心筋梗塞の既往	0.98	0.33-2.88	0.97			
PCI の既往	0.69	0.25-1.96	0.48			
CABG の既往	2.58	0.16-41.9	0.51			
CVD の既往	0.57	0.18-1.77	0.33			
心不全の既往	---	---				
末梢血管疾患	0.35	0.04-2.94	0.34			
透析	0.27	0.03-2.19	0.22			
発症から入院までの状況						
非典型的症状	0.61	0.28-1.32	0.21			
救急車による直接搬送	0.39	0.21-0.71	0.002			
診療所/病院からの転院	3.07	1.65-5.69	0.00	3.43	1.72-6.83	<0.001
時間外の入院	0.49	0.27-0.89	0.02			
院外心停止	0.623	0.17-2.29	0.48			
入院時ショック	0.73	0.26-2.08	0.56			
入院時心不全	0.42	0.19-0.97	0.04			
Killip 分類 3 または 4 (vs 1 または 2)	0.24	0.08-0.72	0.01	0.20	0.06-0.64	0.007
前壁 (vs. 他)	1.19	0.65-2.17	0.57			
下壁 (vs. 他)	1.14	0.62-2.08	0.68			
後壁 (vs. 他)	0.17	0.02-1.32	0.09			
血液検査所見						
総コレステロール	1.00	1.00-1.01	0.40			
中性脂肪	1.00	1.00-1.00	0.97			
LDL コレステロール	1.00	1.00-1.01	0.53			
HDL コレステロール	1.01	0.98-1.03	0.62			
HbA1c	1.15	0.92-1.44	0.22			
eGFR	1.02	1.00-1.03	0.01			

eGFR<30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	0.51	0.17-1.56	0.24			
入院前内服薬						
ACE 阻害薬	1.71	0.47-6.30	0.42			
ARB	0.85	0.45-1.60	0.61			
ACE 阻害薬または ARB	0.79	0.42-1.49	0.47			
β 遮断薬	0.34	0.10-1.20	0.09			
利尿薬	0.41	0.12-1.46	0.17			
カルシウム拮抗薬	0.65	0.34-1.24	0.19			
スタチン	0.85	0.42-1.71	0.65			
経口血糖降下薬	1.20	0.60-2.42	0.61			
インスリン	1.95	0.42-8.97	0.39			
血管造影所見						
責任血管 LAD/LMT	1.09	0.60-1.97	0.79			
責任血管 LCX	0.71	0.23-2.26	0.57			
責任血管 RCA	1.02	0.55-1.87	0.96			
多枝疾患	0.63	0.35-1.12	0.14			
初回 TIMI 0, 1, 2 (vs. TIMI 3)	4.41	1.29-15.1	0.018	7.66	2.06-28.4	0.002
手技						
経嚥骨動脈アプローチ (vs. 他)	1.54	0.83-2.88	0.17			
小径バルーンによる前拡張	2.13	0.78-5.86	0.14			
血栓吸引	0.49	0.26-0.94	0.03	0.47	0.23-0.97	0.040
金属ステント	0.85	0.22-3.25	0.81			
薬剤溶出性ステント	2.71	0.90-8.16	0.08			
薬剤コーティングバルーン	---	---	---			
ステント留置後の抗拡張	1.20	0.65-2.22	0.56			
回転性アテレクトミー	---	---	---			
遠位部保護	---	---	---			
マイクロカテーテル	0.70	0.31-1.58	0.39			
大動脈バルーンパンピング	0.20	0.05-0.88	0.33			
V-A ECMO	---	---	---			
一時的ペースメーカー	0.25	0.07-0.87	0.03	0.24	0.07-0.90	0.034

略語: BMI = body mass index, PCI = percutaneous coronary intervention, CABG = Coronary artery bypass grafting, CVD = cerebrovascular disease, eGFR = estimated glomerular filtration

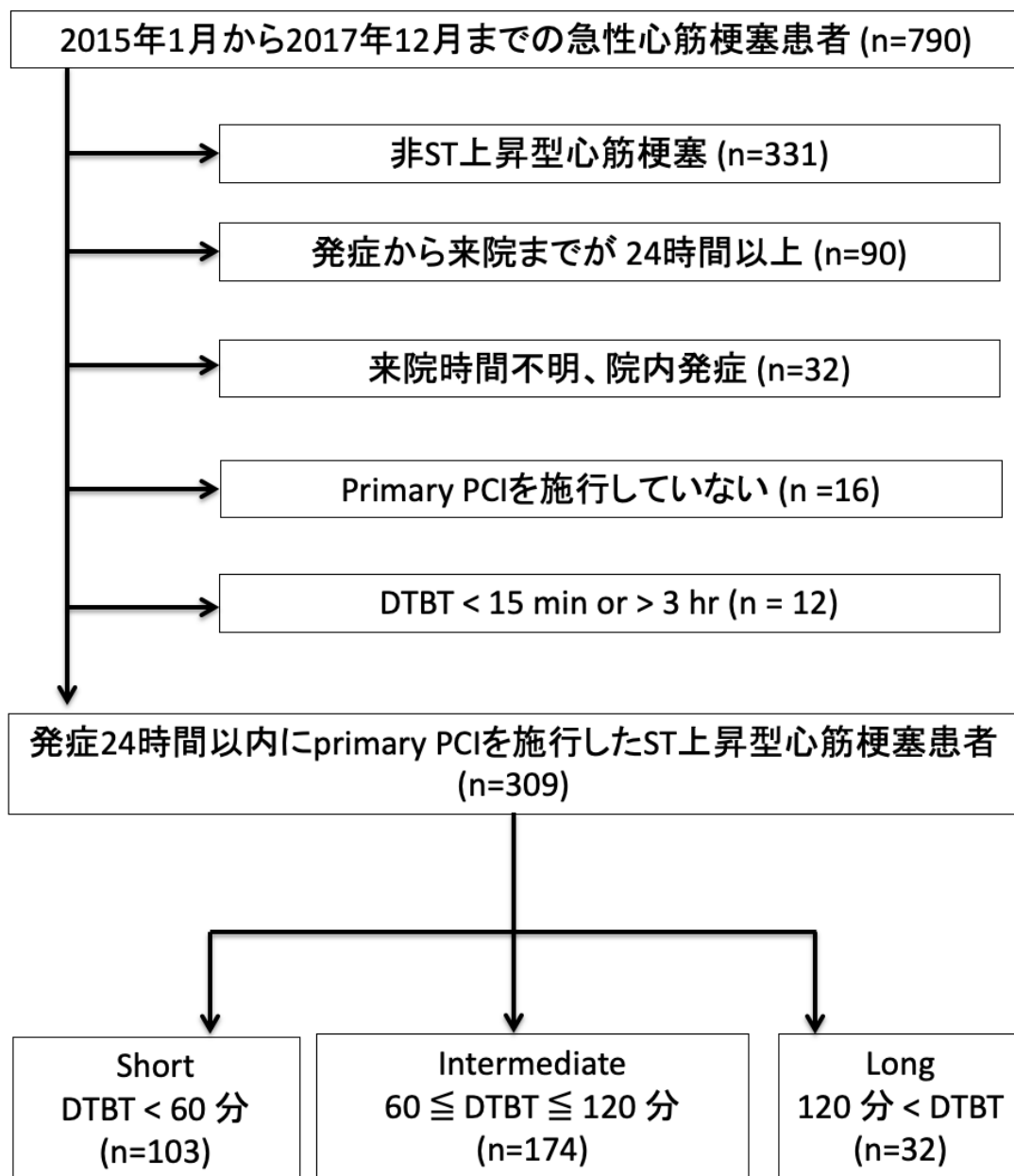
rate, ACE = angiotensin converting enzyme, ARB = angiotensin receptor blocker, LAD = left anterior descending artery, LMT = left main coronary trunk, LCX = left circumflex artery, RCA = right coronary artery, TIMI = thrombus in myocardial infarction, VA-ECMO = venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

## 副研究 2

### ST 上昇型心筋梗塞患者の中期予後と Door-to-balloon Time の関連についての検討

2015 年 1 月から 2017 年 12 月までに当院に入院した AMI 患者は合計 790 人であった。この中から 469 例を除外した(NSTEMI が 331 人、入院遅延が 90 人、来院時間不明が 32 人、primary PCI を施行していない患者が 16 人)。さらに、DTBT が 3 時間以上であったため、12 人の患者を除外した。このようにして、最終的な研究対象は 309 人の STEMI 患者であり、DTBT により、short DTBT 群(n=103)、intermediate DTBT 群(n=174)、long DTBT 群(n=32)に分類された(図 3)。追跡期間の中央値は 287 日(中間値範囲：182～624 日)であった。DTBT の平均値は  $75.1 \pm 30.8$  分、中央値は 69 分(間質値範囲：53～92 分)であった。

#### 図 3 副研究 2 のフローチャート



略語: PCI = percutaneous coronary intervention, DTBT = door-to-balloon time.

表 9 に 3 群間の患者背景の比較を示す。非典型的症状の割合は、long DTBT 群 (37.6%) が最も高く、次いで intermediate DTBT 群 (20.7%)、short DTBT 群 (11.7%) が最も低かった ( $P=0.004$ )。Killip 分類 3 または 4 の割合は、long DTBT 群が最も高く (それぞれ 21.9%、21.9%)、次いで intermediate DTBT 群 (8.0%、13.8%)、short

DTBT 群(1.9%、4.9%)が最も低かった( $P=0.013$ 、 $<0.001$ )。表 10 に 3 群間の血管造影および手技の比較を示した。三枝病変の割合は、long DTBT 群(34.4%)が最も高く、次いで intermediate DTBT 群(20.7%)、short DTBT 群(8.7%)が最も低かった( $P=0.008$ )。大動脈内バルーンパンピング(IABP)や経皮的心肺補助(V-A ECMO)などの機械的循環補助は、long DTBT 群で最も多く、次いで intermediate DTBT 群、short DTBT 群で最も少なかった。経橈骨動脈アプローチは short DTBT 群(73.0%)で最も多く、次いで intermediate DTBT 群(59.0%)、long DTBT 群(44.4%)では最も少なかった( $P<0.033$ )。

**表 9.** 副研究 2 患者背景の三群比較

	All (n=309)	Short (n=103)	Intermediate (n=174)	Long (n=32)	P 値
年齢 (歳)	67.6±13.6	65.8±15.1	68.8±12.9	66.8±11.6	0.34
女性, n (%)	70 (21.8)	17 (16.5)	39 (22.4)	14 (31.8)	0.12
身長	163±9.53 (n = 305)	163±9.93	163±9.14	162±10.7	0.83
体重	64.5±14.2 (n = 305)	66.5±15.5	63.4±13.2	63.0±14.2	0.46
BMI	24.1±4.08 (n = 305)	24.8±4.20	23.9±3.65	23.7±3.53	0.28
高血圧, n (%)	214 (70.9)	61 (61.0)	129 (75.4)	24(77.4)	0.029
糖尿病, n (%)	109 (35.5)	39 (38.2)	57 (32.8)	13(41.9)	0.48
脂質異常症, n (%)	123 (41.4)	45 (45.5)	64 (38.3)	14(45.2)	0.47
喫煙, n (%)	170 (56.7)	58 (57.4)	93 (55.4)	19(61.3)	0.81
心筋梗塞の既往, n (%)	23 (7.5)	8 (7.8)	11 (6.3)	4(12.9)	0.43
PCI の既往, n (%)	29 (9.4)	8 (7.8)	16 (9.2)	5(16.1)	0.38
CABG の既往, n (%)	2 (0.60)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0.11

CVD の既往, n (%)	31 (10.1)	7 (6.8)	17 (9.8)	7 (22.6)	0.037
透析, n (%)	11 (3.6)	2 (1.9)	7 (4.0)	2 (6.5)	0.44
非典型的な症状, n (%)	60 (19.4)	12 (11.7)	36 (20.7)	12 (37.6)	0.004
来院方法					0.007
救急車による直接来院	183 (59.2)	49 (47.6)	111 (63.8)	23 (71.9)	
診療所からの転院	45 (14.6)	21 (20.4)	22 (12.6)	2 (6.3)	
病院からの転院	75 (24.3)	33 (32.0)	37 (21.3)	5 (15.6)	
直接来院	6 (1.9)	0 (0.0)	4 (3.3)	2 (6.3)	
院外心停止	22 (7.1)	5 (4.9)	13 (7.5)	4 (12.5)	0.33
入院時ショック	34 (11.0)	9 (8.7)	21 (12.1)	7 (21.9)	0.032
Killip 分類 3	23 (7.4)	2 (1.9)	14 (8.0)	7 (21.9)	0.013
Killip 分類 4	36 (11.7)	5 (4.9)	24 (13.8)	7 (21.9)	<0.001
梗塞部位					0.12
前壁	167 (54.2)	58 (56.3)	92 (52.9)	17 (54.8)	
下壁	119 (38.6)	42 (40.8)	68 (39.1)	9 (19.0)	
後壁	22 (7.1)	3 (2.9)	14 (8.0)	5 (16.1)	
総コレステロール, mg/dL	180±45.0 (n=301)	188±48.5	180±42.5	165±42.0	0.09
中性脂肪, mg/dL	121±118 (n=303)	144±169	112±82.2	96.0±38.3	0.53
LDL コレステロール, mg/dL	111±37.7 (n = 297)	116±38.2	110±37.1	104±39.5	0.35
HDL コレステロール, mg/dL	44.0±12.0 (n=294)	43.9±12.4	44.3±11.2	42.3±14.5	0.74
HbA1c, %	6.42±1.32 (n=302)	6.68±1.66	6.28±1.11	6.34±0.98	0.28
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	69.4±29.1 (n=308)	78.5±29.0	66.3±27.4	56.1±31.3	0.001
入院時内服薬					
ACE 阻害薬	11 (3.6)	4 (3.9)	5 (2.9)	2 (6.7)	0.59
ARB	90 (29.7)	24 (23.5)	52 (30.4)	14 (46.7)	0.049
β 遮断薬	25 (8.3)	4 (3.9)	14 (8.2)	7 (23.3)	0.003
利尿薬	24 (7.9)	4 (2.9)	17 (9.9)	4 (13.3)	0.06

カルシウム拮抗薬	88 (29.0)	21 (20.6)	56 (32.7)	11 (36.7)	0.063
スタチン	67 (21.9)	21 (20.4)	36 (20.8)	10 (33.3)	0.28
経口血糖降下薬	63 (20.6)	22 (21.4)	31 (17.9)	10 (33.3)	0.15
インスリン	13 (4.2)	6 (5.8)	6 (3.5)	1 (3.3)	0.62

略語: BMI = body mass index, PCI = percutaneous coronary intervention, CABG = Coronary artery bypass grafting, CVD = cerebrovascular disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ACE = angiotensin converting enzyme, ARB = angiotensin receptor blocker.

**表 10.** 副研究 2 の血管造影/手技の三群比較

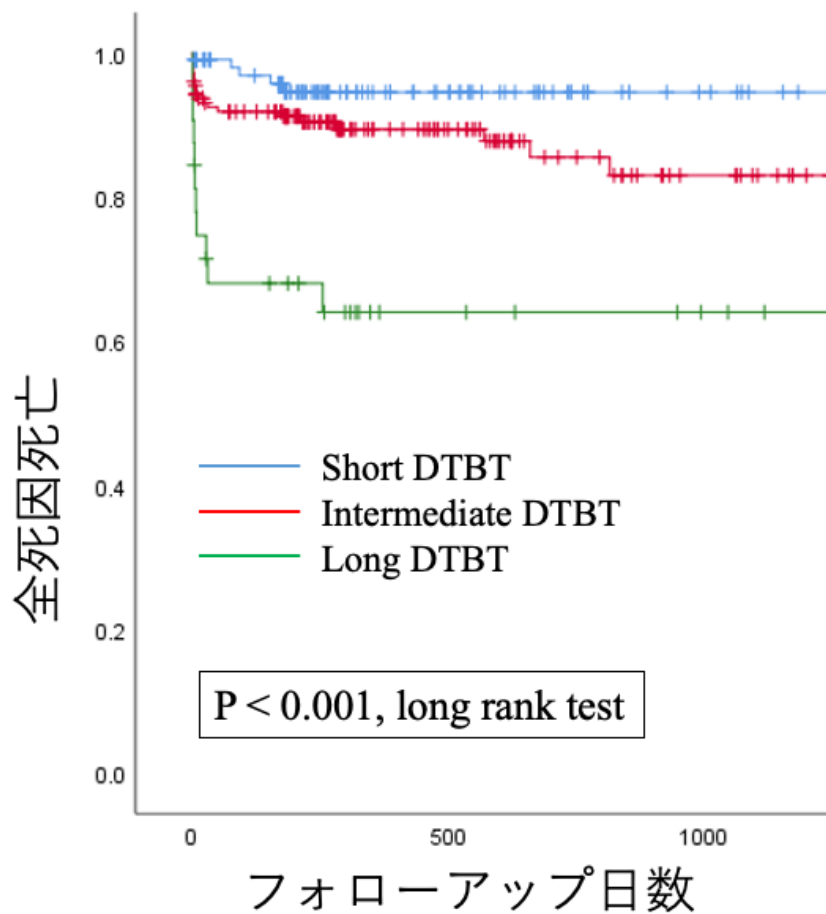
	All (n = 309)	Short (n = 103)	Intermediate (n = 174)	Long (n = 32)	P value
血管造影所見					
責任血管					0.001
左冠動脈主幹部	9 (2.9)	2 (1.9)	2 (1.1)	5 (15.6)	
左冠動脈前下行枝	159 (51.5)	55 (53.4)	91 (52.3)	13 (40.6)	
左肝動脈回旋枝	28 (9.1)	8 (7.8)	16 (9.2)	4 (12.5)	
右冠動脈	113 (36.6)	38 (36.9)	65 (37.4)	8 (31.3)	
狭窄冠動脈数					0.008
一枝病変	167 (54.0)	60 (58.3)	95 (54.6)	12 (37.5)	
二枝病変	86 (27.8)	34 (33.0)	43 (24.7)	14 (28.1)	
三枝病変	656 (18.1)	9 (8.7)	36 (20.7)	11 (34.4)	
初回 TIMI flow grade					0.001
0	181 (58.6)	74 (71.8)	97 (55.7)	10 (31.3)	
1	42 (13.6)	13 (12.6)	21 (12.1)	8 (25.0)	
2	51 (16.5)	12 (11.7)	32 (18.4)	7 (21.9)	
3	35 (11.3)	4 (3.9)	24 (13.8)	7 (21.9)	
最終 TIMI flow grade					0.64
0	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	
1	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	
2	15 (4.9)	3 (2.9)	11(6.3)	1 (3.1)	
3	291 (94.2)	100 (97.1)	160 (92.0)	31 (96.9)	
手技					

Door to balloon time	75.1±30.8	45.3±9.83	81.0±16.1	139.1±16.2	<0.001
Onset to balloon time*	371±361	320±296	378±393	505±343	<0.001
小径バルーンによる前拡張	278 (90.0)	96 (93.2)	152 (87.4)	30 (93.8)	0.22
血栓吸引	98 (31.8)	24 (23.3)	70 (40.5)	4 (12.5)	0.001
金属ステント	16 (5.2)	6 (5.8)	9 (5.2)	1 (3.1)	0.83
薬剤溶出性ステント	271 (87.7)	95 (92.2)	151 (86.8)	25 (78.1)	0.09
薬剤コーティングバルーン	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (3.1)	0.27
ステント留置後の後拡張	128 (41.4)	47 (45.6)	63 (36.2)	18(56.3)	0.06
回転性アテレクトミー	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0.37
遠位部保護	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0(0.0)	0.68
マイクロカテーテル	50 (16.2)	11 (10.7)	27 (15.5)	12(37.5)	0.001
大動脈バルーンパンピング	33 (10.7)	6 (5.9)	20 (11.5)	7(21.9)	0.032
V-A ECMO	12 (3.9)	1 (1.0)	5 (2.9)	6(18.8)	< 0.001
機械的循環補助の使用	44 (14.2)	7 (6.8)	25 (14.4)	12 (37.5)	< 0.001
一時的ペースメーカー	40 (13.0)	7 (6.9)	28 (16.1)	5 (15.6)	0.08
アプローチ血管					0.033
橈骨動脈	190 (62.3)	73 (73.0)	102 (59.0)	15 (44.4)	
上腕動脈	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (3.1)	
大腿動脈	113 (37.0)	27 (27.0)	70 (40.5)	17 (53.1)	

略 語 : TIMI = thrombus in myocardial infarction, VA-ECMO = venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

3 群間の全死因死亡を比較するために Kaplan-Meier 曲線を作成した(図 4)。全死因死亡は long DTBT 群で最も頻度が高く、次いで intermediate DTBT 群, short DTBT 群で最も小さかった(P<0.001)(図 2)。

図 4. Kaplan-Meier 曲線



No. at Risk			
日数	0	500	1000
Short DTBT	103	36	10
Intermediate DTBT	174	63	24
Long DTBT	32	9	5

略語：DTBT = door-to-balloon time.

表 11 は、共変量をコントロールした後の DTBT と全死因死亡との関連を調べるために施行した多変量 Cox 回帰モデルの結果を示す。モデル 1 では、short DTBT は全死因死亡と有意に関連しなかったが(HR 1.00、95%CI 0.39-2.55、P=0.99)、long DTBT(HR 2.80、95%CI 1.26-6.17、P=0.011)は、Killip 分類 4、eGFR、

および三枝病変をコントロールした後、全死因死亡と有意に関連していた。モデル 2 では、long DTBT(HR 2.73、95%CI 1.29-5.77、P=0.009)も、年齢、機械的循環補助、左冠動脈主幹部-左前下行枝(LMT-LAD)病変をコントロールした後、全死因死亡と関連していた。

**表 11.** 副研究 2 の全死因死亡に対する多変量ロジスティック解析

モデル 1

	HR	95% CI	P 値
Intermediate DTBT	-	-	0.34
Short DTBT (vs. intermediate)	1.00	0.39-2.55	0.99
Long DTBT (vs. intermediate)	2.80	1.26-6.17	0.011
Killip 分類 4 (vs 他)	4.74	2.32-9.68	<0.001
eGFR (10 毎)	0.78	0.69-0.88	<0.001
三枝病変 (vs 他)	2.37	1.12-4.79	0.02

モデル 2

	HR	95% CI	P 値
Intermediate DTBT	-	-	0.01
Short DTBT (vs. intermediate)	0.66	0.26-1.67	0.38
Long DTBT (vs. intermediate)	2.73	1.29-5.77	0.009
年齢	1.05	1.02-1.08	0.002
機械的循環補助	7.18	3.5-14.7	<0.001
LMT/LAD (vs 他)	0.79	0.40-1.57	0.50

略語: DTBT = door-to-balloon time, eGFR = estimated glomerular filtration rate, LMT = left main coronary trunk, LAD = left anterior descending artery.

**【考察】**

主研究では、DTBT が 90 分以内の STEMI 患者 383 人が本研究に組み込まれた。

臨床的背景についての多変量 Cox ハザード解析では、低 BMI(<20 kg/m<sup>2</sup>)と心筋梗塞の既往、Killip 分類 3 または 4 が MACE と有意な関係が示された。血管造影/手技に対する多変量 Cox ハザード解析では、経橈骨動脈アプローチと機械的循環補助の使用が MACE と有意な関係が示された。さらに興味深いことに、PCI 中の flow worsening は MACE と有意な関係を示したことに對して、final TIMI flow grade ≤2 は有意な関係を示さなかった。

BMI は AMI の mortality と関係あるということは知られている(31, 32)。我々の結果は、痩せ型あるいは痩せは STEMI の MACE との関連が示された。一般的に痩せ型あるいは痩せは frailty や低栄養状態を反映しているが、Bucholz らは、それらの因子とは独立して低 BMI が AMI のリスク因子となると報告している(33)。そのため、我々は低 BMI 患者に対して、高リスク群として注意を払うべきだと考えられる。我々の研究では、Killip 分類 3 または 4 は MACE と強い相関があることが示された。Killip 分類 3 または 4 は、1 または 2 よりも高い mortality であるということはよく知られている(34-36)。Killip 分類 3 または 4 は STEMI 患者のとても強い予後因子となるため、適正な DTBT(<90 分)は、そのような患者の臨床転帰を改善させるほど十分なものではないと思われる。さらに、心筋梗塞の既往は MACE と有意な相関が示された。心筋梗塞の既往は、入院前の左室機能の低下と関係あると考えられる(37)。

今回の研究では、flow worsening は有意に MACE と関連していたが、一方で final TIMI flow grade  $\leq 2$  は有意な関連を示さなかった。まず、flow worsening と final TIMI flow grade  $\leq 2$  の違いを明確にしなくてはならない。Flow worsening は permanent slow flow と transient slow flow を共に含むが、final TIMI flow grade  $\leq 2$  は permanent slow flow は含むが transient slow flow は含まない (図 5, 6)。一方で、手技中に TIMI flow grade が改善される限り、final TIMI flow grade  $\leq 2$  であっても、flow worsening に含まれていない(たとえば、TIMI flow grade 0 から 2 への変化)。Flow worsening は、STEMI の責任病変に対するバルーン拡張やステント留置後の遠位部塞栓と関係していると知られている(38)。遠位部塞栓は更なる心筋障害となり、後々の左室機能低下を導くと考えられている(39)。それゆえに、flow worsening を起こした患者は、死亡や心不全発症において高いリスクがあると考えられる。AMI の約 10-25%の患者で flow worsening が発症するとされているが(40, 41)、確実な予防方法についてはまだ確立されていない。発症してしまった場合には、血管拡張薬や血栓吸引、IABP の使用が推奨されている(42)。

#### 図 5. Flow worsening について

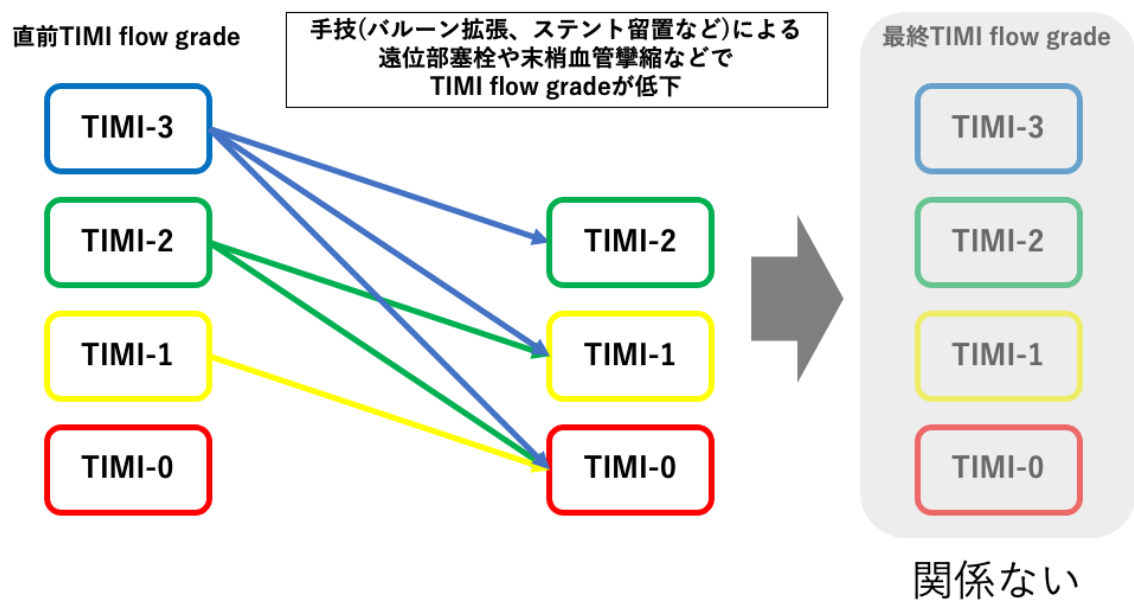
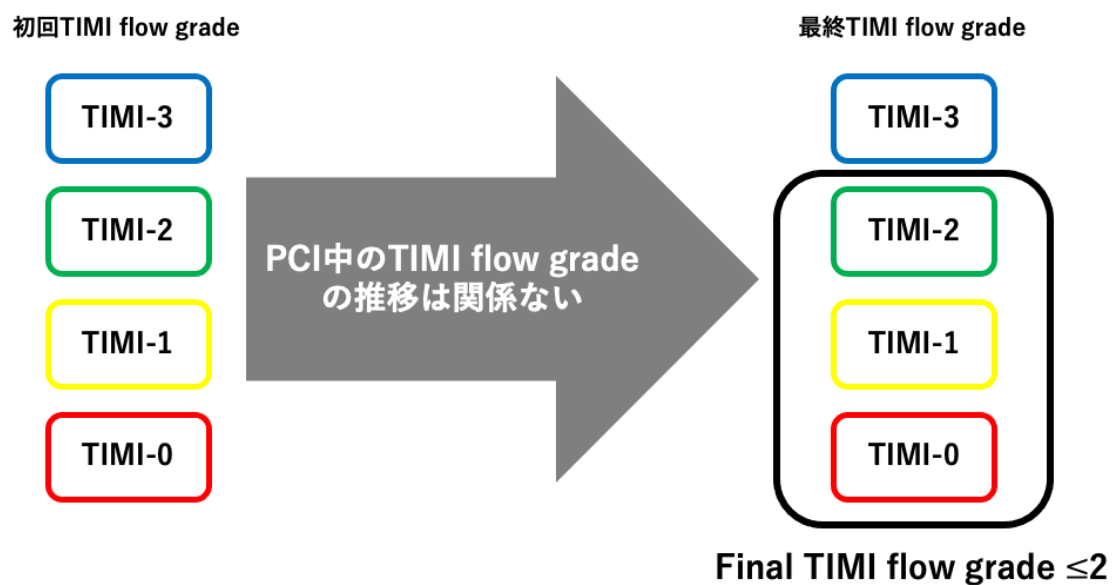


図 6. Final TIMI flow grade  $\leq 2$  について



final TIMI flow grade  $\leq 2$  は STEMI の予後不良因子として知られており、primary PCI では最終 TIMI 3 を獲得するために様々な努力がなされてきた(43-45)。しか

しながら、本研究では final TIMI flow grade  $\leq 2$  は交絡因子をコントロールしたあとでは MACE と有意な関連を示さなかった。初期の研究において、slow flow が徐々に改善したとしても、transient slow flow 現象は STEMI 患者の予後に影響するということが示唆されている(41)。つまり言い換えれば、我々は transient slow flow を起こした患者に対して最終 TIMI 3 を獲得するために、冠動脈内へニトロプルシッドのような血管拡張薬を使用するが、そのような血管拡張薬は最終 TIMI flow は改善させているかもしれないが、transient slow flow により引き起こされる予後を悪化させる心筋障害は減らせていないと考えられる。final TIMI flow grade  $\leq 2$  という指標ではこれらを識別することはできなかったが、flow worsening という指標ではそれが可能であった。本研究の結果は、permanent slow flow と同様に、transient slow flow を回避することは重要ということが示唆され、flow worsening は心筋障害をひきおこす transient slow flow を反映する指標であると考ええる。

本研究では、経橈骨動脈アプローチと機械的循環補助は MACE と有意な関連を示していた。これまでの研究で、primary PCI を経橈骨動脈アプローチで行うことは、出血イベントの減少と長期予後に関連していることが示されている(27, 46, 47)。しかしながら、アクセスサイトに関する選択の偏りの有無については言及しておく必要がある。経大腿動脈アプローチは、透析患者やショックや心肺停

止などの重症度の高い、臨床的に複雑な背景の患者に選択される傾向がある。また、機械的循環補助の使用についても選択バイアスがあると考ええる。機械的循環補助の使用は臨床転帰不良と関連していると言われているが(30, 48-50)、臨床転帰不良の原因は機械的循環補助の使用が原因ではなく心原性ショックなどの臨床的背景が悪い事に起因すると考えられる。

本研究の臨床的意義について言及しておく必要がある。我々の研究は、適切な DTBT で primary PCI を施行したなかで、flow worsening を避けることの重要性を示した。Permanent slow flow と同様に transient slow flow を避ける方法を検討する必要がある。Flow worsening の予防のための血栓吸引の有用性は良好な長期予後については意見が分かれるところである(51-53)。遠位部保護デバイスの有用性については初期の無作為化試験で否定されていたが(54, 55)、遠位部フィルター保護は減衰プラークを伴った急性冠症候群の予後を改善した(56)。近年、Carrick, D らは STEMI において slow flow を予防するために deferred stenting という新たな方法を報告しており、その方法は、flow worsening を予防する可能性がある(57)。Deferred stenting とは、primary PCI において再灌流のみを行い、STEMI の責任病変にステントを留置せず、血栓の退縮を待つて二期的にステントを留置する方法のことである。適切な DTBT で行われた STEMI 患者の臨床成績を向上させるためには、遠位フィルター保護と deferred stenting を含めた包括的な議

論が必要である。また、早期再灌流にもかかわらず、低 BMI や Killip 分類の高い患者は予後不良であった。Primary PCI が成功したとしても、このような患者は注意深い経過観察が必要であると考えられる。また、選択バイアスは存在するが、予後を改善させる可能性があるため、経嚥骨動脈アプローチは第一の選択肢として考えるべきである。

DTBT<90 分であっても、予後不良の患者がおり、Primary PCI 可能施設で実施可能な対応は flow worsening を可能な限り避けることであった。しかし、DTBT<90 分を達成している患者を含め、STEMI 患者の予後改善のためには、心筋全虚血時間を反映する Onset-to-balloon time 短縮が最も重要である。DTBT 短縮はその中の一部であり、病院前医療の充実や市民への心筋梗塞という疾患の理解、発症後早期受診の推奨などが重要であると考ええる。日本循環器学会ガイドラインでもすでに推奨されているが、さらなる社会啓蒙が必要であると考ええる (58, 59)。

副研究 1 は、Primary PCI で治療を受けた STEMI 患者 214 人を対象に、DTBT 短縮の規定因子を検討した。多変量ロジスティック回帰分析の結果、医療施設からの転院と初期 TIMI flow grade 3 未満は short DTBT と有意に関連していたが、Killip 分類 3 または 4、血栓吸引の施行、一時的なペーシングの使用は short DTBT と関連をしていた。さらに、院内死亡は long DTBT 群で最も高く、次いで

intermediate DTBT 群、short DTBT 群で最も低かった。医療施設からの転院は DTBT 短縮と関連していたことから、今回の結果は、DTBT 短縮のための院内 AMI 診断の重要性を示唆していると考えられる。

医療施設からの転院と DTBT との間に強い関連性がある理由を検討しなくてはならない。医療施設から転院した患者の多くは、前医による AMI との判断を受けているはずであるが、救急車で直接来院した患者は、ドクターカーを利用しない限り AMI の仮診断を受けていない。病院到着前に STEMI の診断を実現すれば、インターベンション循環器科医師、カテーテル検査室看護師、放射線技師などのカテーテル検査室のスタッフを活性化させることができる。実際、当院の最短 DTBT 症例も、STEMI の暫定診断を受けて診療所から転院してきたものであった(60)。このように、PCI 不可医療施設から転院してきた STEMI 患者では、救急車で当院に直接来院した STEMI 患者よりも DTBT が短くなると考えられる。一方、PCI 不可医療施設から転院した STEMI 患者では、PCI 不可医療施設から PCI 可能施設に転院するまでに少なくとも数十分から数時間はかかるため、救急車で当院に直接来院した STEMI 患者よりも AMI 発症からデバイスまでの時間が長くなる可能性がある(61)。また、CREDO-Kyoto AMI レジストリでは、施設間移動が STEMI 患者の長期臨床転帰の悪化と関連していることが示されている(62)。この結果は、日本の救急システムの限界を示唆している可能性がある。

Kobayashi らは、ニューヨーク市の救急医療機関からの STEMI の通達と DTBT の短縮との間に強い関連性があることを報告した(63)。さらに、Takeuchi らは、モバイルクラウド心電図システムにドクターカーを同伴させることで、日本の地方都市での DTBT の短縮が可能であることを報告している(64, 65)。STEMI 患者の管理を改善するために、病院前心電図システムの開発は、DTBT と同様に、発症からバルーンまでの時間を短縮するために必要であると考えられる(66)。

本研究の多変量解析では、初期 TIMI flow grade <3 と short DTBT との関連が示されたが、解釈には注意が必要である。Primary PCI の目標は TIMI flow grade 3 であるため、初期 TIMI flow grade が 3 では primary PCI を急がせようとする気持ちは強くないかもしれない。Killip クラス 3 または 4 と short DTBT が関連している理由については、今後検討していく必要がある。Killip class 3 または 4 の AMI では、Killip class 1 または 2 の AMI に比べて、人工呼吸器や一時的ペーシング、大動脈内バルーンパンピング、V-A ECMO などの機械的循環補助が必要になることが多い(67, 68)。このようなデバイスを primary PCI の前に挿入すると、DTBT を延長させることになる。機械的循環補助を先に挿入するか、機械的循環補助を挿入する前に primary PCI を行うかの議論があるだろう(69)。しかし、我々は最近、循環虚脱から V-A ECMO を開始するまでの時間は、最終的な TIMI-3 flow grade を達成することよりも、良好な神経学的転帰と強く関連していること

を報告している(70)。

副研究 1 では、 $\beta$  遮断薬の使用と long DTBT との関連を示したが、この解釈にも注意が必要である。心疾患のない高血圧患者の第一選択治療薬として  $\beta$  遮断薬は推奨されていないため(71)、 $\beta$  遮断薬を服用していた STEMI 患者は虚血性心疾患や心不全などの心疾患の既往歴がある可能性が高い。実際、本副研究 1 では、入院時に  $\beta$  遮断薬を服用していた 23 人のうち、虚血性心疾患の既往歴があったのは 12 人であった。そのため、入院時に  $\beta$  遮断薬を服用していた患者は、三枝疾患などの複雑な病態や、Killip class 3 または 4 などの重症度の高い病態である可能性があると考えられる。

院内死亡率は、long DTBT 群が最も高く、次いで intermediate DTBT 群、short DTBT 群が最も低いことが明らかになり、より良い臨床転帰のためには DTBT 短縮が重要であることが示唆された。しかし、Killip 3 または 4 のような重症例は long DTBT 群で多くみられたので、DTBT と臨床転帰との関連は慎重に解釈すべきである。さらに、short DTBT の利点を示すためには、サンプルサイズが 150116 症例という米国の National Cardiovascular Data Registry のような大規模なサンプルサイズが必要であることから、DTBT と臨床転帰との関連性について言及することは、本研究の目的を超えていると考えられる(72)。

副研究 2 では、primary PCI を受けた STEMI 患者 309 例を解析し、DTBT と中

期全死因死亡との関連を検討した。中期全死因死亡は long DTBT 群でより高頻度に認められた。多変量 Cox 回帰分析では、Killip クラス 4、eGFR、三枝病変、年齢、機械的循環補助の使用、LMT-LAD 病変などの交絡因子をコントロールした後、長期の DTBT と中期全死因死亡との間に有意な関連が示された。我々の結果は、より良い臨床転帰を達成するためには、DTBT を短縮することが重要であることを示唆した。

Shiomi らは STEMI 患者 3391 人を解析し、症状発現から 2 時間以内に来院した患者では、short DTBT と長期予後の改善との間に有意な関連があることを報告している(4)。我々の結果は、long DTBT と全死因死亡との間に有意な関連を示したが、short DTBT と全死因死亡との間には有意な関連は認められなかった。我々の研究では、発症からバルーンまでの平均時間が約 6 時間であったことが、short DTBT と全死因死亡との間の負の関連に影響を与えた可能性がある。オーストラリアのレジストリ(n=1926)では、来院からバルーン拡張までの時間が 90 分以下であることが、主要な心臓有害事象(MACE)のリスク低下と関連していることも示されている(調整オッズ比 0.48、95%CI 0.33-0.73、 $p<0.01$ )(73)。さらに、米国の全国登録データ(n=150116)では、short DTBT と 6 ヶ月死亡率の減少との間に有意な関係が示されている(72)。これらの全国登録データと比較して、本研究では研究対象が比較的少なかったことが、DTBT の短縮と全死因死亡との負の関

連に影響を与えた可能性がある。しかし、本研究の結果も上記の研究と同様に、long DTBT と全死因死亡との間に有意な関連があることから、DTBT を短縮することの重要性が示された。

多変量解析の結果、Killip 分類 4、三枝病変、腎機能障害、年齢、機械的循環補助の使用などの因子が中期の全死因死亡と有意に関連していることが示された。AMI の重症度を反映するこれらの因子は、臨床転帰の不良と関連していることが報告されている(30, 48-50, 74, 75)。多変量解析により、確立されたリスク因子と中期の臨床転帰との間には強い関連性があることが確認された。

本研究の臨床的意義には注意が必要である。一般的に STEMI の一次治療では、Killip 分類、病変血管数、腎機能は患者ごとにあらかじめ設定された条件であり、変更することはできない。一方、DTBT は調整可能な問題である。本研究では DTBT の遅延が中期の全死因死亡と有意に関連していたことから、最近のガイドラインでも言及されているように、DTBT を短縮する努力が必要である(76)。さらに、カテーテル検査チームの連携により、DTBT が短縮される可能性がある(60)。我々の結果は、STEMI 患者では DTBT 短縮の重要性を認識することが必要だということを示したが、STEMI 患者が Killip 分類 4 を呈している場合には、DTBT よりも十分な呼吸補助や機械的循環補助を優先した方がより良い臨床転帰を得ることができるとされている(70, 77-79)。また、DTBT と院内予後との間

には良好な関連性が認められている(15)。したがって、STEMI 患者の血行動態が安定している限り、DTBT の短縮を追求すべきであり、そのためには施設内での努力だけではなく病院前救急システムの構築も重要である。

### 【研究の限界】

主研究および副研究 1、副研究 2 には以下のような限界がある。まず、すべての研究に共通した限界であるが、単施設の後向き研究であるため、施設や患者の選択バイアスがある恐れがある。我々の病院は三次医療機関であり大学病院であるため、より重症な患者が地域の救急隊判断で当院へ搬送されている。我々は交絡因子をコントロールするために多変量ロジスティック解析を行っているが、本研究が後向きの研究であるという性質上、潜在的な交絡因子を全てコントロールすることは困難であった。研究対象の集団が比較的少なかったため、統計解析では  $\beta$  エラーのリスクが存在する(80)。また、主研究では、欠損値のある変数も存在した。左室駆出率や PAD のような大幅に欠損値を持つ特定の変数は、たとえそれらの変数が単変量解析で有意な関連を示したとしても、多変量解析に組み入れることができなかった。最後に、primary PCI における flow worsening の重要性について述べたが、我々は flow worsening を後向きに判断した。Primary PCI の時に十分な画像を記録していなかった場合、軽度の flow worsening を見逃してしまう可能性がある。副研究 1 では、研究対象の 20%以上が AMI 発症時に

非典型症状を呈していたこともあり、かなりの症例では正確な発症時刻を収集できなかった。また、医療施設での初診時間についての情報を収集できなかった。そのため、発症からバルーン拡張や最初の医療機関への受診からバルーン拡張までの時間を示すことはできなかった。副研究 2 では、フォローアップが病院のカルテの後向き調査で確認されているため、フォローアップ期間には大きなばらつきがあった。また、方法の項で述べたように、発症時刻に関する漠然とした表現を時刻に変換している。したがって、我々の発症から退院までの時間は正確ではなかった。

## 【おわりに】

DTBT が 90 分未満の STEMI 患者では、低 BMI、Killip class 3 または 4、経嚥骨動脈アプローチ、機械的循環補助の使用、flow worsening が MACE と有意に関連していた。特筆すべきは、フロー悪化は primary PCI では修正可能な因子であることである。適切な DTBT が得られた場合でも、primary PCI の時の flow worsening を避けることが重要と考えられる。また、STEMI 患者の予後と関係のある OTBT を短縮させるためには、DTBT を可能な限り短縮させることは非常に重要である。副研究 1 で示されたように、DTBT の短縮は、医療施設からの転院と関連していることが分かった。このような結果は、日本の救急システムの限界を示して

おり、STEMI 患者への対応として、病院前心電図システムを含めた循環器救急システムの進歩が必要であると考えられた。副研究 2 で示されたように、DTBT はこれまで確立されてきた因子と同様に、中期前死因死亡と有意に関連していることが分かった。DTBT 短縮の重要性を認識することは、治療成績の改善につながる可能性がある。

### 【謝辞】

本研究で、自治医科大学附属さいたま医療センターのカテーテル検査室のスタッフが技術的なサポートをしてくれたことに感謝を述べたい。

### 【利益相反】

坂倉医師はAbbott Vascular、Boston Scientific、Medtronic Cardiovascular、Terumo から講演に対して謝礼金を受け取っている。またAbbott Vascular やBoston Scientificにコンサルタントを務めている。その他の医師に利益相反はない。

### References

1. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Jama*. 2010;303(21):2148-55.
2. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109(10):1223-5.
3. Nallamothu BK, Normand S-LT, Wang Y, Hofer TP, Brush JE, Messenger JC, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality

after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *The Lancet*. 2015;385(9973):1114-22.

4. Shiomi H, Nakagawa Y, Morimoto T, Furukawa Y, Nakano A, Shirai S, et al. Association of onset to balloon and door to balloon time with long term clinical outcome in patients with ST elevation acute myocardial infarction having primary percutaneous coronary intervention: observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e3257.

5. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, et al. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2180-6.

6. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, Peng SA, Rokos IC, Bates ER, et al. Emergency department bypass for ST-Segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram: a report from the American Heart Association Mission: Lifeline program. *Circulation*. 2013;128(4):352-9.

7. Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):e78.

8. Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Nakagawa Y, Nakao K, Miyauchi K, et al. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circulation Journal*. 2019;83(5):1085-196.

9. Parikh R, Faillace R, Hamdan A, Adinaro D, Pruden J, DeBari V, et al. An emergency physician activated protocol, 'Code STEMI' reduces door-to-balloon time and length of stay of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Clin Pract*. 2009;63(3):398-406.

10. Noguchi M, Ako J, Morimoto T, Homma Y, Shiga T, Obunai K, et al. Modifiable factors associated with prolonged door to balloon time in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Heart and vessels*. 2018;33(10):1139-48.

11. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2006;355(22):2308-20.

12. Casella G, Ottani F, Ortolani P, Guastaroba P, Santarelli A, Balducelli M, et al. Off-hour primary percutaneous coronary angioplasty does not affect outcome of patients with ST-Segment elevation acute myocardial

infarction treated within a regional network for reperfusion: The REAL (Registro Regionale Angioplastiche dell'Emilia-Romagna) registry. *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4(3):270-8.

13. Teirstein PS, Vogel RA, Dorros G, Stertzer SH, Vandormael MG, Smith SC, Jr., et al. Prophylactic versus standby cardiopulmonary support for high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(3):590-6.

14. Sivananthan MU, Rees MR, Browne TF, Verma SP, Hick DG, Whittaker S, et al. Coronary angioplasty in high risk patients with percutaneous cardiopulmonary support. *European heart journal*. 1994;15(8):1057-62.

15. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, et al. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b1807.

16. Yudi MB, Ramchand J, Farouque O, Andrianopoulos N, Chan W, Duffy SJ, et al. Impact of door-to-balloon time on long-term mortality in high- and low-risk patients with ST-elevation myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2016;224:72-8.

17. Lee WC, Fang HY, Chen HC, Hsueh SK, Chen CJ, Yang CH, et al. Effect of improved door-to-balloon time on clinical outcomes in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2017;240:66-71.

18. Sandoval Y, Thygesen K, Jaffe AS. The Universal Definition of Myocardial Infarction: Present and Future. *Circulation*. 2020;141(18):1434-6.

19. Tsukui T, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Momomura S-I, et al. Determinants of short and long door-to-balloon time in current primary percutaneous coronary interventions. *Heart and vessels*. 2018;33(5):498-506.

20. Hudson MP, Armstrong PW, O'Neil WW, Stebbins AL, Weaver WD, Widimsky P, et al. Mortality implications of primary percutaneous coronary intervention treatment delays: insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction trial. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2011;4(2):183-92.

21. Mentias A, Raza MQ, Barakat AF, Youssef D, Raymond R, Menon V, et al. Effect of Shorter Door-to-Balloon Times Over 20 Years on Outcomes of

Patients With Anterior ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American journal of cardiology*. 2017;120(8):1254-9.

22. Watanabe Y, Sakakura K, Taniguchi Y, Adachi Y, Noguchi M, Akashi N, et al. Determinants of In-Hospital Death in Acute Myocardial Infarction With Triple Vessel Disease. *International heart journal*. 2016;57(6):697-704.

23. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.

24. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(6):982-92.

25. Hoebers LP, Vis MM, Claessen BE, van der Schaaf RJ, Kikkert WJ, Baan J, Jr., et al. The impact of multivessel disease with and without a co-existing chronic total occlusion on short- and long-term mortality in ST-elevation myocardial infarction patients with and without cardiogenic shock. *European journal of heart failure*. 2013;15(4):425-32.

26. Fujino M, Ishihara M, Ogawa H, Nakao K, Yasuda S, Noguchi T, et al. Impact of symptom presentation on in-hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Journal of cardiology*. 2017;70(1):29-34.

27. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, Niemela K, Rao SV, Cheema AN, et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2490-9.

28. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, et al. The EXAMINATION trial (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction): 2-year results from a multicenter randomized controlled trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(1):64-71.

29. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation*. 2001;104(6):636-41.

30. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tcheng JE, Garcia E, et

al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1397-405.

31. Angeras O, Albertsson P, Karason K, Ramunddal T, Matejka G, James S, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *European heart journal*. 2013;34(5):345-53.

32. Aronson D, Nassar M, Goldberg T, Kapeliovich M, Hammerman H, Azzam ZS. The impact of body mass index on clinical outcomes after acute myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2010;145(3):476-80.

33. Bucholz EM, Krumholz HA, Krumholz HM. Underweight, Markers of Cachexia, and Mortality in Acute Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study of Elderly Medicare Beneficiaries. *PLOS Medicine*. 2016;13(4):e1001998.

34. Miyachi H, Takagi A, Miyauchi K, Yamasaki M, Tanaka H, Yoshikawa M, et al. Current characteristics and management of ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the Tokyo metropolitan area: from the Tokyo CCU network registered cohort. *Heart and vessels*. 2016;31(11):1740-51.

35. DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2001;87(9):1035-8.

36. Santoro GM, Carrabba N, Migliorini A, Parodi G, Valenti R. Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention☆. *European journal of heart failure*. 2008;10(8):780-5.

37. Vanhaverbeke M, Veltman D, Pattyn N, De Crem N, Gillijns H, Cornelissen V, et al. C-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up. *Clin Cardiol*. 2018;41(9):1201-6.

38. Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart Journal*. 2016;68(4):539-51.

39. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-Year Prognostic Value of No-Reflow Phenomenon After Percutaneous

Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2383-9.

40. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Bolognese L, Cerisano G, et al. Direct infarct artery stenting without predilation and no-reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001;142(4):684-90.

41. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1202-9.

42. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, Haig C, Petrie MC, Eteiba H, et al. A Randomized Trial of Deferred Stenting Versus Immediate Stenting to Prevent No- or Slow-Reflow in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (DEFER-STEMI). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2088-98.

43. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation*. 1993;87(6):1829-39.

44. Cura FA, L'Allier PL, Kapadia SR, Houghtaling PL, Dipaola LM, Ellis SG, et al. Predictors and prognosis of suboptimal coronary blood flow after primary coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2001;88(2):124-8.

45. Kim DW, Her SH, Park MW, Cho JS, Kim TS, Kang H, et al. Impact of Postprocedural TIMI Flow on Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction. *International heart journal*. 2017;58(5):674-85.

46. Osman M, Saleem M, Osman K, Kheiri B, Regner S, Radaideh Q, et al. Radial versus femoral access for percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Trial sequential analysis. *Am Heart J*. 2020;224:98-104.

47. Zafirovska B, Antov S, Kostov J, Spiroski I, Vasilev I, Jovkovski A, et al. Benefit of routine preprocedural radial artery angiography in STEMI patients. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of*

the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2019;93(1):25-31.

48. Akgun T, Oduncu V, Bitigen A, Karabay CY, Erkol A, Kocabay G, et al. Baseline SYNTAX score and long-term outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015;21(8):712-9.

49. Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4(1):66-75.

50. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *The New England journal of medicine*. 2012;367(14):1287-96.

51. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuzzi AG, De Vita M, et al. Manual Thrombus-Aspiration Improves Myocardial Reperfusion: The Randomized Evaluation of the Effect of Mechanical Reduction of Distal Embolization by Thrombus-Aspiration in Primary and Rescue Angioplasty (REMEDIA) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(2):371-6.

52. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2013;369(17):1587-97.

53. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al. Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1389-98.

54. Kaltoft A, Kelbaek H, Kløvgaard L, Terkelsen CJ, Clemmensen P, Helqvist S, et al. Increased rate of stent thrombosis and target lesion

- revascularization after filter protection in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: 15-month follow-up of the DEDICATION (Drug Elution and Distal Protection in ST Elevation Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(9):867-71.
55. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;293(9):1063-72.
  56. Hibi K, Kozuma K, Sonoda S, Endo T, Tanaka H, Kyono H, et al. A Randomized Study of Distal Filter Protection Versus Conventional Treatment During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Attenuated Plaque Identified by Intravascular Ultrasound. *JACC Cardiovascular interventions*. 2018;11(16):1545-55.
  57. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, Haig C, Petrie MC, Eteiba H, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2088-98.
  58. Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Nakagawa Y, Nakao K, Miyauchi K, et al. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2019;83(5):1085-196.
  59. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2017;39(2):119-77.
  60. Akashi N, Sakakura K, Yamamoto K, Taniguchi Y, Wada H, Momomura SI, et al. Minimization of door-to-balloon time for ST-elevation acute myocardial infarction: a case report. *Clinical case reports*. 2017;5(6):787-91.
  61. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529-55.

62. Nakatsuma K, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, et al. Inter-Facility Transfer vs. Direct Admission of Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;80(8):1764-72.
63. Kobayashi A, Misumida N, Aoi S, Steinberg E, Kearney K, Fox JT, et al. STEMI notification by EMS predicts shorter door-to-balloon time and smaller infarct size. *The American journal of emergency medicine*. 2016;34(8):1610-3.
64. Takeuchi I, Fujita H, Yanagisawa T, Sato N, Mizutani T, Hattori J, et al. Impact of Doctor Car with Mobile Cloud ECG in reducing door-to-balloon time of Japanese ST-elevation myocardial infarction patients. *International heart journal*. 2015;56(2):170-3.
65. Takeuchi I, Fujita H, Ohe K, Imaki R, Sato N, Soma K, et al. Initial experience of mobile cloud ECG system contributing to the shortening of door to balloon time in an acute myocardial infarction patient. *International heart journal*. 2013;54(1):45-7.
66. Fujita H. Redefinition of Prehospital Area as Critical Target for ST-Elevation Myocardial Infarction Care- "Time Is Myocardium". *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;80(8):1700-1.
67. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):278-87.
68. Tsao NW, Shih CM, Yeh JS, Kao YT, Hsieh MH, Ou KL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-assisted primary percutaneous coronary intervention may improve survival of patients with acute myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock. *Journal of critical care*. 2012;27(5):530.e1-11.
69. Iqbal MB, Robinson SD, Ding L, Fung A, Aymong E, Chan AW, et al. Intra-Aortic Balloon Pump Counterpulsation during Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: Insights from the British Columbia Cardiac Registry. *PloS one*. 2016;11(2):e0148931.
70. Yonezu K, Sakakura K, Watanabe Y, Taniguchi Y, Yamamoto K,

Wada H, et al. Determinants of survival and favorable neurologic outcomes in ischemic heart disease treated by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Heart and vessels*. 2017.

71. Mogi M, Hasebe N, Horiuchi M, Shimamoto K, Umemura S. The results of a survey of physicians about the Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension 2014 and its clinical use. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2016;39(9):660-3.

72. Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, Hofer TP, Brush JE, Jr., Messenger JC, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9973):1114-22.

73. Brennan AL, Andrianopoulos N, Duffy SJ, Reid CM, Clark DJ, Loane P, et al. Trends in door-to-balloon time and outcomes following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: an Australian perspective. *Internal medicine journal*. 2014;44(5):471-7.

74. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1584-8.

75. Hiew C, Williams T, Hatton R, Narasimhan S, O'Connor S, Baker F, et al. Influence of age on long-term outcome after emergent percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*. 2010;22(6):273-7.

76. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.

77. Loehn T, O'Neill WW, Lange B, Pfluecke C, Schweigler T, Mierke J, et al. Long term survival after early unloading with Impella CP((R)) in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2018:2048872618815063.

78. Esper SA, Bermudez C, Dueweke EJ, Kormos R, Subramaniam K,

Mulukutla S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock. *Catheterization and cardiovascular interventions* : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2015;86 Suppl 1:S45-50.

79. Abdel-Wahab M, Saad M, Kynast J, Geist V, Sherif MA, Richardt G, et al. Comparison of hospital mortality with intra-aortic balloon counterpulsation insertion before versus after primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2010;105(7):967-71.

80. Brown CG, Kelen GD, Ashton JJ, Werman HA. The beta error and sample size determination in clinical trials in emergency medicine. *Annals of emergency medicine*. 1987;16(2):183-7.