

高齢者の急性心筋梗塞における予後規定要因探索による治療適応の検討

論文博士

瀬口 優

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

2022 年 1 月 25 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
目的・方法（研究 1）	4
結果（研究 1）	6
目的・方法（研究 2）	15
結果（研究 2）	16
考察	26
本研究の限界	36
おわりに	38
謝辞	38
利益相反	39
参考文献	40

【はじめに】

高齢化は本邦を含めた多くの先進国でみられる社会現象であり、本邦ではその進行が急速なため様々な社会問題を引き起こしている。特に高齢者医療は医療経済的、倫理的な課題が多いため、社会全体からの関心も高い。若年者と比べて、高齢者は多数の併存疾患を有することが多く、身体虚弱(Frailty)や認知機能低下は急性期治療の大きな障害となっている(1)。一方、治療の有効性等を検討した過去の大規模研究の多くは、超高齢者を研究対象から除外しており、Evidence based medicine が普及した現代においても高齢者診療に関するエビデンスは十分とはいえない。

急性心筋梗塞(Acute myocardial infarction: AMI)に対する経皮的冠動脈インターベンション(Percutaneous cardiovascular intervention: PCI)はその侵襲性の低さ、有効性から世界中で行われており、各ガイドラインでも標準治療として推奨されている(2,3)。しかし超高齢 AMI 症例に対して若年者と同様の治療を行うべきか、また侵襲的な治療を行うとして人工呼吸器や機械的循環補助デバイス等をどこまで積極的に使用すべきかといった倫理的問題に医療者が直面することは少なくない。また本学卒業生の多くは高齢化が進んだ遠隔地において初期診療に従事するため、高齢 AMI 患者を自宅から遠く離れた急性期病院へ搬送するべきか判断を迫られることがある。遠方への搬送は患者本人だけでなく家族にも身体

的・経済的な負担がかかることであり、搬送によるメリット・デメリットを説明したうえで治療方針を検討しなければならない。そのような状況で治療方針を決定するには、治療成績や予後を知ることが医療者のみならず患者本人、家族にとっても重要である。

そこで、本研究の目的は 80 歳以上の超高齢者 AMI 症例の院内死亡率およびその予後規定因子を調べることで超高齢者への治療の意思決定に寄与することである。まず研究 1 では 80 歳以上の超高齢 AMI 症例の院内死亡予後規定因子を調査し、さらに研究 2 で 80 歳代と 90 歳代で AMI の院内死亡率に差があるか検討を行った。

研究 1

超高齢者急性心筋梗塞症例における院内死亡の予後規定因子

【目 的】

研究 1 の目的は 80 歳以上の PCI を行った AMI 症例における院内死亡の予後規定因子を検討することである。また入院前の ADL (Activities of daily living) と院内死亡の関係についてもあわせて検討した。

【方 法】

研究デザイン：本研究のデザインは単施設、後方視的研究である。2009 年 1 月から 2019 年 6 月までに自治医科大学附属さいたま医療センター(以下、当センター)で治療を行った 80 歳以上の AMI 症例を対象とした。本研究では PCI を行わなかった症例、入院前の ADL が不明な症例は除外した (図 1)。

定 義：主要評価項目は、AMI による入院時における院内死亡とした。AMI の定義は universal definition の診断基準に従った(4)。

高血圧症は高血圧症の既往がある、あるいは入院時に降圧薬を内服している症例と定義した(5)。脂質異常症は脂質異常症の既往がある、あるいは入院時に脂質異常治療薬を内服している症例と定義した。糖尿病は入院中に測定したヘモグロビン A1c (国際標準値) の値が 6.5% よりも高値の症例、糖尿病の既往がある、あるいは入院時にインスリンを含めた糖尿病薬を使用している症例とした

(6)。貧血は男性でヘモグロビン値が 13g/L 未満、女性で 12g/L 未満とした(7)。

心臓超音波検査にて左室駆出率は主に modified Simpson 法にて計測したものを
用いたが、Simpson 法での計測が行われていない症例のみ Teichholz method と eye
ball method で測定した値を用いた。

Frailty については従来から ADL の評価に用いられている KATZ index をもとに
欧米と日本の生活習慣の違いをもとに修正し modified KATZ (mKATZ) index を用
いた(表 1) (8)。KATZ index は Feeding, Toileting, Continence, Bathing, Dressing,
Transferring の ADL をあらわす 6 項目のうち介助が必要な項目数で表す指標で
ある。0 点から 6 点の 7 段階あり、得点が低いほど ADL が自立していることを
意味する。ただし欧米における「入浴」は本邦と異なりシャワーを浴びるだけで
あり、浴槽に長時間入る日本の「入浴」とその意味合いが大きく異なる。そのた
め、本研究では KATZ index の”Bathing”の代わりに「洗顔」を項目として採用し、
mKATZ index とした。

表 1 KATZ index と Modified KATZ index

KATZ index	modified KATZ index
Feeding	食事摂取
Toileting	排泄

Continence	清潔の維持
Bathing	洗顔
Dressing	更衣
Transferring	自力歩行

【統計学的解析】

質的変数はデータ数と割合で表現し、量的変数は平均 \pm 標準偏差で表現した。

単変量解析に関しては質的変数は Fisher's exact test にて解析を行い、正規分布に従う量的変数は Student's *t*-test、正規分布に従わない量的変数は Mann-Whitney *U*-test で解析を行った。また、院内死亡について多変量ロジスティック回帰分析を施行した。共変量としては単変量解析にて $P < 0.05$ 、かつ欠損値のない項目を解析に組み込んだ。以上の統計解析は SPSS 24.0 /Windows (SPSS, Chicago, IL, USA) を使用した。

【結 果】

研究期間中に当センターにて入院治療を行った 80 歳以上の AMI 症例連続 491

例のうち、60 症例は責任病変に対する PCI が行われず、19 例は入院前の ADL に関する情報が把握できなかったため除外し、最終的に 412 症例を解析対象とした。対象患者の院内死亡率は 10.2% (42/412 例)であった。また死亡した 42 例のうち、1 例は間質性肺炎が原因で死亡したが他の 41 例(97.6%)の死因はすべて心血管死であった。解析対象となった 412 例を生存退院した生存群 (n = 370)、入院中に死亡した死亡群 (n = 42 例)の 2 群に分け、各群におけるデータの比較を行った(図 1)。

図 1. 研究 1 の患者選択フローチャート

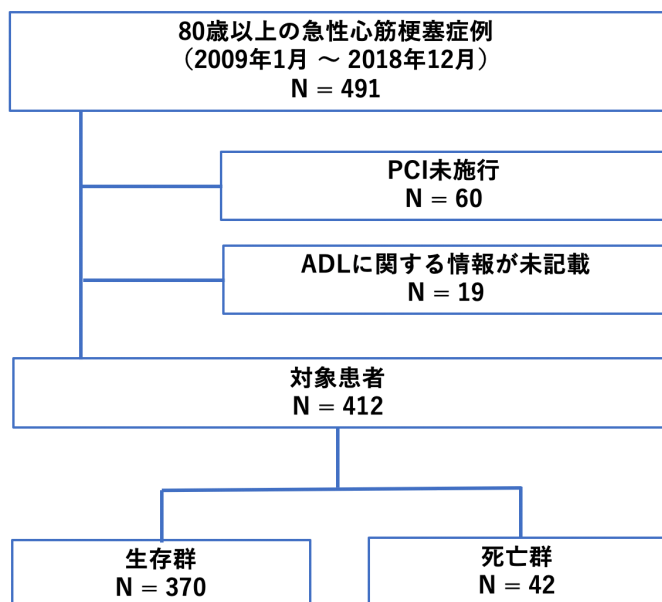


表 2 は両群の臨床背景を比較したものである。両群間でおおむね有意差はみられなかったが、収縮期血圧 (136.8±30.8 vs. 111.9±36.8, $P < 0.001$)、拡張時血圧

(75.0±19.2 vs. 64.6±20.6, $P < 0.001$)、高血圧 (80.5% vs. 64.3%, $P = 0.014$)、貧血 (54.6% vs. 83.3%, $P < 0.001$)、病院前心静止 (1.9% vs. 21.4%, $P < 0.001$)、血清アルブミン値 (3.7±0.5 vs. 3.3±0.6, $P < 0.001$)、クレアチニン値 (1.4±1.5 vs. 1.8±1.8, $P < 0.001$)、機械的補助循環デバイスの使用率 (11.1% vs. 47.6%, $P < 0.001$)等において有意差がみられた。入院前 ADL の指標である modified KATZ index は死亡群で有意に高かった ($p = 0.011$)。

表 2. 研究 1 の臨床背景の比較

	生存群 n = 370	死亡群 n = 42	P 値
年齢	84.5 ± 3.8 (n=370)	84.6 ± 3.8 (n=42)	0.871
90 歳代, n (%)	36 (9.7)	2 (4.8)	0.228
女性, n (%)	150 (40.5)	15 (35.7)	0.545
身体所見			
身長 (cm)	154.8 ± 8.7 (n=364)	156.7 ± 8.8 (n=31)	0.385
体重 (kg)	53.9 ± 10.5 (n=368)	54.9 ± 11.3 (n=29)	0.796
BMI	22.4 ± 3.4 (n=364)	22.2 ± 3.5 (n=29)	0.633
収縮期血圧 (mmHg)	136.8 ± 30.8 (n=370)	111.9 ± 36.8 (n=42)	< 0.001
拡張期血圧 (mmHg)	75.0 ± 19.2 (n=370)	64.6 ± 20.6 (n=42)	< 0.001
心拍数 (beat per minute)	81.3 ± 23.4 (n=370)	82.7 ± 28.8 (n=42)	0.579
基礎疾患			
高血圧, n (%)	298 (80.5)	27 (64.3)	0.014
糖尿病, n (%)	166 (44.9)	19 (45.2)	0.963
脂質異常症, n (%)	167 (45.1)	19 (45.2)	0.990
血液透析, n (%)	18 (4.9)	3 (7.1)	0.363
PCI の既往, n (%)	75 (20.3)	8 (19.0)	0.832
CABG の既往, n (%)	14 (3.8)	2 (4.8)	0.504

ST 上昇型急性心筋梗塞, n (%)	214 (57.8)	31 (73.8)	0.046
非 ST 上昇型急性心筋梗塞, n (%)	156 (42.2)	11 (26.2)	
貧血, n (%)	202 (54.6)	35 (83.3)	< 0.001
発症～バルーン拡張までの時間, n (%)	114 (30.8)	22 (51.2)	0.001
0-6 時間	56 (15.1)	7 (16.7)	
6-12 時間	39 (10.5)	4 (9.5)	
12-24 時間	158 (42.7)	9 (21.4)	
24 時間以上	3 (0.8)	0 (0.0)	
不明			
Killip class			< 0.001
1	231 (62.4)	7 (16.7)	
2	51 (13.8)	5 (11.9)	
3	45 (1.4)	7 (16.7)	
4	43 (11.6)	23 (54.8)	
病院前心静止, n (%)	7 (1.9)	9 (21.4)	< 0.001
ST 変化, n (%)	296 (80.0)	38 (90.4)	0.101
入院前の内服薬			
アスピリン, n (%)	121 (32.7)	11 (26.2)	0.658
チエノピリジン系, n (%)	59 (15.9)	6 (14.3)	0.993
抗凝固薬, n (%)	19 (5.1)	1 (2.4)	0.429
ベータ遮断薬, n (%)	80 (21.6)	6 (14.3)	0.406
ACE 阻害薬, n (%)	28 (7.6)	2 (4.8)	0.459
ARB, n (%)	143 (38.6)	9 (21.4)	0.070
スタチン, n (%)	124 (33.5)	11 (26.2)	0.579
血糖降下薬 / インスリン, n (%)	90 (24.3)	8 (19.0)	0.664
血液検査			
血清アルブミン値 (g/dl)	3.7 ± 0.5 (n=369)	3.3 ± 0.6 (n=40)	< 0.001
血清クレアチニン値(mg/dl)	1.4 ± 1.5 (n=370)	1.8 ± 1.8 (n=42)	< 0.001
ヘモグロビン (g/dl)	12.2 ± 1.8 (n=370)	11.1 ± 1.9 (n=42)	< 0.001
HbA1c NGSP (%)	6.3 ± 1.0 (n=349)	6.4 ± 0.8 (n=28)	0.205
責任病変			0.044
左冠動脈主幹部, n (%)	14 (3.8)	5 (11.9)	
前下行枝 / 対角枝, n (%)	169 (45.7)	22 (52.4)	
回旋枝 / 高位側壁枝, n (%)	42 (11.4)	4 (9.5)	
右冠動脈, n (%)	124 (33.5)	8 (19.0)	

グラフト / その他, n (%)	7 (1.9)	1 (2.4)	
判定不能, n (%)	14 (3.8)	2 (4.8)	
狭窄枝数			0.072
1 枝病変, n (%)	146 (39.5)	10 (23.8)	
2 枝病変, n (%)	134 (36.2)	16 (38.1)	
3 枝病変, n (%)	90 (24.3)	16 (38.1)	
定量的冠動脈造影			
リファレンス径(mm)	2.39 ± 0.76 (n=408)	2.11 ± 0.55 (n=408)	0.030
病変長 (mm)	15.7 ± 9.2 (n=408)	18.7 ± 11.0 (n=408)	0.102
アプローチ部位			0.070
橈骨動脈, n (%)	210 (56.8)	16 (38.1)	
大腿動脈, n (%)	148 (40.0)	24 (57.1)	
上腕動脈, n (%)	12 (3.2)	2 (4.8)	
PCI 手技			0.011
薬剤溶出性ステント, n (%)	289 (78.1)	26 (61.9)	
ベアメタルステント, n (%)	51 (13.8)	6 (14.3)	
バルーン拡張のみ, n (%)	23 (6.2)	9 (21.4)	
DES と BMS 両方, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)	
その他, n (%)	6 (1.6)	1 (2.4)	
ステント径 (mm)	2.8 ± 0.4 (n=341)	2.8 ± 0.4 (n=31)	0.332
ステント長 (mm)	27.5 ± 15.2 (n=341)	30.4 ± 14.6 (n=31)	0.118
血栓吸引, n (%)	84 (22.7)	10 (23.8)	0.871
体外式ペースメーカー, n (%)	39 (10.5)	9 (21.4)	0.041
ロタブレーター, n (%)	21 (5.7)	2 (4.8)	0.578
大動脈バルーンポンピング法, n (%)	39 (10.5)	12 (28.6)	0.001
経皮的心肺補助法, n (%)	5 (1.4)	11 (26.2)	< 0.001
機械的補助循環, n (%)	41 (11.1)	20 (47.6)	< 0.001
治療開始時の TIMI flow grade			0.065
0	111 (30.0)	19 (45.2)	
1	35 (9.5)	5 (11.9)	
2	68 (18.4)	9 (21.4)	
3	156 (42.2)	9 (21.4)	
治療終了時の TIMI flow grade			0.036
0	7 (1.9)	0 (0.0)	
1	8 (2.2)	4 (9.5)	

2	17 (4.6)	6 (14.3)	
3	338 (91.4)	32 (76.2)	
食事の介助が必要	10 (2.7)	6 (14.3)	0.003
トイレの介助が必要	32 (8.6)	8 (19.0)	0.038
清潔維持に介助が必要	51 (13.8)	10 (23.8)	0.083
洗顔に介助が必要	31 (8.4)	7 (16.7)	0.077
更衣に介助が必要	35 (9.5)	10 (23.8)	0.009
移動の介助が必要	51 (13.8)	10 (23.8)	0.083
Modified KATZ index			0.011
0	305 (82.4)	30 (71.4)	
1	18 (4.9)	3 (7.1)	
2	9 (2.4)	0 (0.0)	
3	8 (2.2)	1 (2.4)	
4	8 (2.2)	1 (2.4)	
5	14 (3.8)	1 (2.4)	
6	8 (2.2)	6 (14.3)	

BMI : Body mass index、PCI : 経皮的冠動脈形成術、 CABG : 冠動脈バイパス手術、ACE : アンジオテンシン変換酵素、ARB : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、HbA1c NGSP, ヘモグロビン A1c National Glycohemoglobin Standardization Program
TIMI : Thrombolysis in Myocardial infarction

表 3 は両群の臨床予後を比較したものである。入院日数は死亡群において短く (13.8 ± 7.8 vs. 11.6 ± 3.5 , $P = 0.002$)、ピーク CPK (1390.9 ± 1863.9 vs. 3556 ± 4879.9 , $P < 0.001$)、ピーク CKMB (142.6 ± 222.4 vs. 303.4 ± 350.8 , $P < 0.001$)は死亡群で有意に高かった。また入院中に測定した左室駆出率は死亡群で有意に低かった (51.6 ± 3.2 vs. 33.6 ± 2.8 , $P < 0.001$)。

表 3. 両群の臨床アウトカム

	生存群 n = 370	死亡群 n = 42	P 値
入院日数 (days)	13.8±7.8 (n=370)	11.6±3.5 (n=42)	0.002
CCU 滞在日数 (days)	4.0±0.9 (n=370)	7.1±1.6 (n=42)	0.346
CPK のピーク (U/L)	1390.9±1863.9 (n=370)	3556.1±4879.9 (n=42)	< 0.001
CKMB のピーク (U/L)	142.6±222.4 (n=369)	303.4±350.8 (n=42)	< 0.001
左室駆出率 (%)	51.6±3.2 (n=351)	33.6±2.8 (n=34)	< 0.001

CCU：冠動脈ケアユニット、CPK：クレアチニンキナーゼ、CKMB：クレアチニンキナーゼ MB

表 4 は単変量のロジスティック回帰分析の結果である。院内死亡と有意に相関がみられた共変量は Killip class 3 (Odds ratio 5.133, $p < 0.001$)、Killip 4 (Odds ratio 17.651, $p < 0.001$)、病院前心静止 (Odds ratio 14.143, $p < 0.001$)、機械的補助循環デバイスの使用 (Odds ratio 7.295, $p < 0.001$)、mKATZ index (Odds ratio 1.225, $p = 0.014$) 等であった。

表 4. 単変量ロジスティック回帰分析

共変量	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢 (10 年毎) (n=412)	0.880	0.445 – 1.743	0.715
女性 (n=412)	0.815	0.419 – 1.583	0.546
BMI (n=393)	0.978	0.874 – 1.094	0.696
収縮期血圧 (10 mmHg 毎) (n=412)	0.758	0.674 – 0.851	< 0.001
拡張期血圧 (10 mmHg 毎) (n=412)	0.732	0.608 – 0.882	0.001
心拍数 (10 回/分毎) (n=412)	0.802	0.890 – 1.162	0.802
高血圧 (n=412)	0.435	0.220 – 0.860	0.017
糖尿病 (n=412)	1.015	0.535 – 1.928	0.963

脂質異常症 (n=412)	1.004	0.529 – 1.907	0.990
血液透析 (n=412)	1.504	0.424 – 5.336	0.527
PCI の既往 (n=409)	0.916	0.407 – 2.061	0.832
CABG の既往 (n=409)	1.261	0.276 – 5.748	0.765
ST 上昇型急性心筋梗塞 (n=412)	2.054	1.002 – 4.213	0.049
貧血 (n=412)	4.158	1.801 – 9.603	0.001
ST 変化 (n=412)	2.375	0.822 – 6.864	0.110
発症～バルン拡張までの時間 < 6 時間 (n=412)	2.470	1.297 – 4.706	0.006
Killip class (n=412)			
2 (vs. 1)	3.235	0.987 – 10.603	0.053
3 (vs. 1)	5.133	1.717 – 15.348	0.003
4 (vs. 1)	17.651	7.130 – 43.699	< 0.001
Killip class 3 もしくは 4 (n=412)	8.011	3.935 – 16.310	< 0.001
病院前心静止 (n=412)	14.143	4.949 – 40.417	< 0.001
血液検査			
血清アルブミン値, g/dl (n=409)	0.235	0.129 – 0.429	<0.001
血清クレアチニン値,mg/dl (n=412)	1.164	0.988 – 1.373	0.070
ヘモグロビン, g/dl (n=412)	0.734	0.620 – 0.869	< 0.001
HbA1c NGSP, % (n=377)	1.068	0.750 – 1.521	0.714
左室駆出率, % (n=385)	0.905	0.876 – 0.934	< 0.001
責任病変：左冠動脈主幹部 (n=412)	3.436	1.172 – 10.076	0.025
責任病変：前下行枝、対角枝 (n=412)	1.308	0.690 – 2.479	0.410
3 枝病変 (n=412)	1.915	0.983 – 3.728	0.056
定量的血管造影			
リファレンス系, mm (n=408)	0.538	0.320 – 0.904	0.019
病変長, mm (n=408)	1.029	1.000 – 1.058	0.053
橈骨動脈アプローチ (n=412)	0.469	0.243 – 0.903	0.024
薬剤溶出性ステント (n=412)	0.412	0.212 – 0.800	0.009
ベアメタルステント (n=412)	1.042	0.418 – 2.599	0.929
血栓吸引 (n=412)	1.064	0.502 – 2.254	0.871
体外式ペースメーカー (n=412)	2.315	1.031 – 5.194	0.042
ステント径 (n=372)	0.691	0.304 – 1.572	0.379
ステント長 (n=372)	1.011	0.990 – 1.032	0.304
治療後 TIMI flow grade ≤2 (n=412)	3.301	1.487 – 7.326	0.003
治療後 TIMI flow grade 3 (n=412)	0.303	0.137 – 0.672	0.003

大動脈バルーンパンピング法 (n=412)	3.395	1.608 – 7.167	0.001
経皮的心肺補助法 (n=412)	25.903	8.461 – 79.303	< 0.001
機械的補助循環 (n=412)	7.295	3.670 – 14.501	< 0.001
Modified KATZ index (n=412)	1.225	1.043 – 1.439	0.014
Modified KATZ index 6 点 (vs.1) (n=412)	7.542	2.479 – 22.942	< 0.001

BMI : body mass index、PCI : 経皮的冠動脈インターベンション、CABG : 冠動脈バイパス術、TIMI、HbA1c NGSP, ヘモグロビン A1c National Glycohemoglobin Standardization Program、TIMI : Thrombolysis in myocardial infarction

表 5 は多変量ロジスティック回帰分析の結果である。ロジスティック回帰分析で用いた共変量は、単変量解析で p 値が 0.05 以下かつ欠損値がない以下の項目（収縮期血圧、ST 上昇型 AMI、発症からバルーン拡張まで 6 時間未満、Killip class、病院前心静止、橈骨動脈アプローチ PCI、薬剤溶出性ステント、体外式ペースメーカーの使用、TIMI flow grade 3、mKATZ index、機械的補助デバイスの使用）とした。

多変量解析の結果、病院前心静止(OR 4.642, 95% CI 1.177-18.305, P = 0.028)、Killip class 3 (versus Killip class 1: OR 3.947, 95% CI 1.233-12.639, P = 0.021)、Killip class 4 (versus Killip class 1: OR 5.732, 95% CI 1.976-16.630, P = 0.001)、mKATZ index (OR 1.212, 95% CI 1.001-1.469, P = 0.049)、血清ヘモグロビン値 (per 1 g/dL increase :OR 0.803, 95% CI 0.656- 0.983, 0.033)、体外式ペースメーカーの使用 (OR 2.603, 95% CI 1.010-6.709, P = 0.048)、手技後 TIMI flow grade 3 (versus TIMI 2 :OR

0.240, 95% CI 0.093-0.618, P = 0.003)、機械的補助循環デバイスの使用(OR 4.264, 95%CI 1.818-10.005, P = 0.001) は有意に院内死亡と相関があった。

表 5. 多変量ロジスティック回帰分析

共変量	オッズ比	95%信頼区間	P 値
病院前心静止	4.642	1.177 – 18.305	0.028
Killip class 3 (vs. Killip class 1)	3.947	1.233 – 12.639	0.021
4 (vs. Killip class 1)	5.732	1.976 – 16.630	0.001
Modified KATZ index	1.212	1.001 – 1.469	0.049
血清ヘモグロビン (1 g/dl 増加ごと)	0.803	0.656 – 0.983	0.033
体外式ペースメーカー	2.603	1.010 – 6.709	0.048
治療後 TIMI flow grade 3 (vs. TIMI ≤2)	0.240	0.093 – 0.618	0.003
機械的補助循環の使用	4.264	1.818 – 10.005	0.001

TIMI : Thrombolysis in myocardial infarction

本研究の結果から、心静止やショック等の従来から知られているリスクに加えて、入院前の ADL の指標である modified KATZ index が院内死亡の独立した危険因子であることが明らかになった。

研究 2

80 歳代と 90 歳代の急性心筋梗塞症例における院内アウトカムの比較

【目 的】

研究 2 の目的は 80 歳代(Octogenarian)と 90 歳代(Nonagenarian)の院内アウトカ

ムを比較することである。

【方 法】

研究デザイン：本研究のデザインも研究 1 と同様に単施設、後方視的研究である。2009 年 1 月から 2018 年 7 月までに当センターで入院治療を行った 80 歳以上の AMI 症例を対象とし、対象症例を 80～89 歳の Octogenarian 群と 90～99 歳の Nonagenarian 群の 2 群にわけて比較解析を行った（図 4）。本研究では症例の組み入れに PCI の有無は問わなかった。主要評価項目は院内死亡、二次評価項目は入院(在院)日数とした。

定 義：AMI・高血圧症・脂質異常症・糖尿病等の定義、心臓超音波検査の評価については研究 1 に準じた。

【統計学的解析】

統計解析方法も概ね研究 1 に準じた。正規分布に従わない連続変数は中央値と四分位を記載した。両群間の比較を行った後、交絡因子によるバイアスを軽減するためプロペンシティスコアマッチングを行い、再度両群の比較を行った。

【結 果】

研究期間中に当センターにて入院治療を行った AMI 症例は 1,996 例であった。そのうち 1,581 例は 80 歳未満であったため除外した (研究対象者に 100 歳以上の症例はいなかった)。残った 415 例を解析対象とし、80～89 歳 (Octogenarian 群, n = 377)、90～99 歳 (Nonagenarian 群, n = 38) の 2 群に分けた(図 2)。

図 2. 研究 2 の患者選択フローチャート

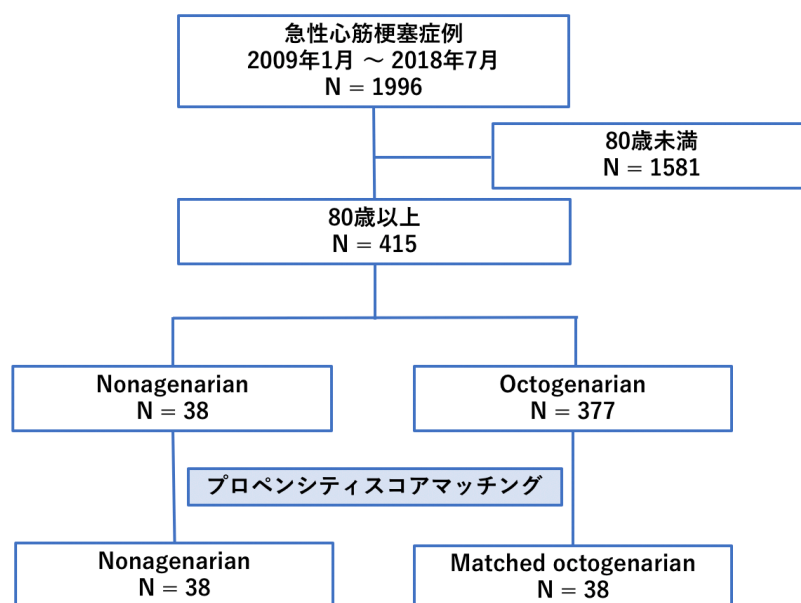


表 6 は両群間の臨床背景を比較したものである。両群間で概ね有意差はみられなかったが、ST 上昇型 AMI (81.6% vs. 59.9%, $P = 0.009$)、GRACE リスクスコア (174.5 vs. 158.0, $P < 0.001$)、入院時の血清アルブミン値 (3.5 vs. 3.7, $P = 0.010$)、ヘモグロビン値 (11.5 vs. 12.2, $P = 0.021$)等で有意差がみられた。

表 6. 両群の患者背景

	Nonagenarian 群 n = 38	Octogenarian 群 n = 377	P 値
患者背景			
年齢	92.0 (91.0 – 93.0) (n = 38)	83.0 (81.0 – 86.0) (n = 377)	<0.001
女性, n (%)	16 (42.1)	152 (40.3)	0.831
身長 (cm)	154.5 (149.6 – 159.3) (n = 36)	155.3 (150.0 – 161.0) (n = 377)	0.164
体重 (kg)	50.4 (43.3 – 56.9) (n = 37)	53.0 (46.3 – 60.8) (n = 357)	0.126
BMI	21.9 (19.6 – 24.5) (n = 36)	22.1 (19.9 – 24.3) (n = 353)	0.796
STEMI, n (%)	31 (81.6)	226 (59.9)	0.009
高血圧, n (%)	31 (81.6)	292 (77.5)	0.560
糖尿病, n (%)	14 (36.8)	159 (42.2)	0.525
脂質異常症, n (%)	11 (28.9)	160 (42.4)	0.107
血液透析, n (%)	1 (2.6)	22 (5.8)	0.439
PCI の既往, n (%)	8 (21.1)	69 (18.3)	0.580
CABG の既往, n (%)	1 (2.6)	19 (5.0)	0.544
収縮期血圧 (mmHg)	128.0 (104.5 – 140.8) (n = 38)	131.0 (111.3 – 154.0) (n = 377)	0.182
拡張期血圧 (mmHg)	67.5 (59.0 – 81.8) (n = 38)	72.0 (60.0 – 86.0) (n = 373)	0.268
心拍数 (/分)	73.0 (62.3 – 91.0) (n = 38)	80.0 (66.0 – 96.0) (n = 374)	0.253
Killip 3 or 4, n (%)	10 (26.3)	111 (29.4)	0.686
病院前心静止, n (%)	0 (0.0)	14 (3.7)	0.255
GRACE リスクスコア	174.5 (166.3 – 196.0) (n = 38)	158.0 (143.8 – 184.0) (n = 377)	<0.001
血清アルブミン値 (g/dl)	3.5 (3.2 – 3.8) (n = 37)	3.7 (3.3 – 4.0) (n = 375)	0.010
血清クレアチニン値 (mg/dl)	1.0 (0.8 – 1.6) (n = 38)	1.0 (0.7 – 1.4) (n = 377)	0.224
ヘモグロビン (g/dL)	11.5 (10.3 – 12.7) (n = 38)	12.2 (10.8 – 13.3) (n = 377)	0.021
HbA1c NGSP (%)	6.1 (5.7 – 6.6) (n = 35)	6.0 (5.7 – 6.6) (n = 340)	0.815
入院前 ADL			
食事に介助が必要	1 (2.6)	13 (3.4)	0.625
トイレに介助が必要	6 (15.8)	34 (9.0)	0.147
清潔維持に介助が必要	12 (31.6)	52 (13.8)	0.004

洗顔に介助が必要	7 (18.4)	29 (7.7)	0.037
更衣に介助が必要	7 (18.4)	34 (9.0)	0.069
移動に介助が必要	11 (28.9)	53 (14.1)	0.016
手技			
冠動脈造影, n (%)	35 (92.1)	371 (98.4)	0.040
血行再建			0.403
PCI, n (%)	33 (86.8)	328 (87.0)	
CABG, n (%)	0 (0.0)	14 (3.7)	
薬物治療のみ, n (%)	5 (13.2)	33 (8.8)	
PCI と CABG 両方	0 (0.0)	2 (0.5)	
心筋梗塞の責任血管			0.490
左冠動脈主幹部, n (%)	0 (0.0)	17 (4.5)	
左前下行枝、対角枝, n (%)	18 (47.3)	160 (42.4)	
左回旋枝 /高位側壁枝, n (%)	1 (2.6)	46 (12.2)	
右冠動脈, n (%)	14 (36.8)	110 (29.2)	
グラフト血管, n (%)	1 (2.6)	10 (2.7)	
特定不能, n (%)	1 (2.6)	28 (7.4)	
病変枝数			0.479
1 枝疾患, n (%)	14 (36.8)	146 (38.7)	
2 枝疾患, n (%)	15 (39.5)	130 (34.5)	
3 枝疾患, n (%)	6 (15.8)	95 (25.2)	
Syntax スコア 1	12.0 (8.0 – 15.8) (n = 34)	13.0 (8.0 – 21.0) (n = 353)	0.352
アプローチ部位			0.272
橈骨動脈, n (%)	21 (55.2)	169 (44.8)	
大腿動脈, n (%)	12 (31.6)	149 (39.5)	
上腕動脈, n (%)	0 (0.0)	12 (3.2)	
手技内容			0.097
薬剤溶出性ステント, n (%)	22 (57.9)	247 (65.5)	
ベアメタルステント, n (%)	7 (18.4)	56 (14.9)	
薬剤溶出性、ベアメタル両方, n (%)	2 (5.3)	21 (5.6)	
バルーン拡張のみ, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)	
その他, n (%)	2 (5.3)	5 (1.3)	
血栓吸引, n (%)	10 (26.3)	88 (23.3)	0.661

体外式ペースメーカー, n (%)	5 (13.2)	45 (11.9)	0.491
ロタブレーター, n (%)	1 (2.6)	20 (5.3)	0.410
発症～バルーン拡張までの時間			0.730
6 時間未満	16 (42.1)	109 (28.9)	
6 ～ 12 時間	5 (13.2)	56 (14.9)	
12 ～ 24 時間	2 (5.3)	36 (9.5)	
24 時間以上	10 (26.3)	126 (33.4)	
不明	5 (13.2)	50 (13.3)	
造影剤使用量	114.0 (87.0 – 147.5) (n = 35)	112.0 (81.1 – 144.7) (n = 370)	0.549
急性腎障害, n (%)	6 (15.8)	60 (15.9)	0.984
治療前 TIMI flow grade			
0	12 (31.6)	113 (30.0)	0.248
1	4 (10.5)	33 (8.8)	
2	10 (26.3)	63 (16.7)	
3	8 (21.1)	134 (35.5)	
治療後 TIMI flow grade			
0	0 (0.0)	9 (2.4)	0.173
1	4 (10.5)	6 (1.6)	
2	2 (5.3)	18 (4.8)	
3	28 (73.7)	290 (76.9)	
ステント長 (mm)	22.0 (18.0– 33.0) (n = 29)	23.0 (18.0 – 30.0) (n = 304)	0.988
ステント径 (mm)	2.8 (2.5 – 3.0) (n = 29)	2.9 (2.5 – 3.0) (n = 304)	0.290
大動脈バルーンパンピング法, n (%)	3 (7.9)	58 (15.4)	0.214
経皮的心肺補助法, n (%)	0 (0.0)	17 (4.5)	0.189

BMI: Body mass index、STEMI：ST 上昇型急性心筋梗塞、PCI：経皮的冠動脈イ

ンターベンション、CABG：冠動脈バイパス術、HbA1c NGSP、ヘモグロビン A1c

National Glycohemoglobin Standardization Program、ADL：日常生活動作、TIMI：

Thrombolysis in myocardial infarction

表 7 は両群間の臨床アウトカムを比較したものである。院内死亡は Nonagenarian 群で 10.5%、Octogenarian 群で 12.5%と両群間で有意差はみられず ($P = 0.487$)、Nonagenarian 群で低い傾向がみられた。Octogenarian 群と比較し、Nonagenarian 群の在院日数は有意に短く (7.0 vs. 11.0, $P < 0.001$)、他院への転院は有意に多かった (34.2% vs. 17.5%, $P = 0.012$)。AMI の重症度を反映するピーク CPK は両群間で有意差はみられなかった (631.5 vs. 742.0, $P = 0.912$)。

表 7. 両群の臨床アウトカムの比較

	Nonagenarian 群 n = 38	Octogenarian 群 n = 377	P 値
入院死亡, n (%)	4 (10.5)	47 (12.5)	0.487
他院への転院, n (%)	13 (34.2)	66 (17.5)	0.012
在院日数 (days)	7.0 (4.0 – 9.0) (n = 38)	11.0 (7.0 – 17.0) (n = 377)	<0.001
CCU 滞在日数 (days)	3.0 (2.0 – 4.0) (n = 38)	3.0 (2.0 – 6.0) (n = 377)	0.109
左室駆出率 (%)	48.0 (40.5 – 54.4) (n = 34)	50.7 (40.0 – 61.8) (n = 344)	0.152
ピーク CPK (U/L)	631.5 (261.8 – 2340.5) (n = 38)	742.0 (228.0 – 2024.0) (n = 377)	0.912
ピーク CK-MB (U/L)	57.5 (20.0 – 274.8) (n = 38)	60.5 (16.8 – 198.8) (n = 376)	0.912

CCU : 冠動脈ケアユニット、CPK : クレアチニンキナーゼ、CKMB : クレアチニンキナーゼ MB

続いて性別、ST 上昇型 AMI、血清ヘモグロビン値、他院への転院の 4 つの共

変量を用いてプロペンシティスコアマッチングを行い、Octogenarian 群 377 例の中から 38 例の Matched octogenarian 群を抽出した。表 8 は Nonagenarian 群 (n = 38) と Matched octogenarian 群 (n = 38) の比較である。マッチングの結果、年齢以外に両群間で患者背景に有意差はみられなかった。

表 8. nonagenarian 群とマッチング後の octogenarian 群の患者背景の比較

	Nonagenarian 群 n= 38	Matched octogenarian 群 n = 38	P 値
患者背景			
年齢	92.0 (91.0 – 93.0) (n = 38)	88.0 (87.8 – 89.0) (n = 38)	<0.001
女性, n (%)	16 (42.1)	18 (47.4)	0.645
身長 (cm)	154.5 (148.9 – 159.8) (n = 36)	150.1 (143.5 – 158.5) (n = 37)	0.442
体重 (kg)	50.4 (43.3 – 57.0) (n = 37)	47.3 (42.3 – 53.9) (n = 38)	0.225
BMI	22.0 (19.4 – 24.9) (n = 36)	21.2 (19.2 – 23.2) (n = 37)	0.265
STEMI, n (%)	31 (81.6)	27 (71.1)	0.280
高血圧, n (%)	31 (81.6)	31 (81.6)	1.000
DM, n (%)	14 (36.8)	14 (36.8)	1.000
脂質異常症, n (%)	11 (28.9)	14 (36.8)	0.464
血液透析, n (%)	1 (2.6)	1 (2.6)	0.740
PCI の既往, n (%)	8 (21.1)	5 (13.2)	0.306
CABG の既往, n (%)	1 (2.6)	3 (7.9)	0.328
収縮期血圧 (mmHg)	128.0 (103.8 – 141.8) (n = 38)	131.5 (113.5 – 155.8) (n = 38)	0.436
拡張期血圧 (mmHg)	67.5 (58.8 – 82.3) (n = 38)	70.0 (61.3 – 80.5) (n = 38)	0.779
心拍数 (/分)	73.0 (61.5 – 91.5) (n = 38)	83.5 (74.5 – 90.0) (n = 38)	0.182
Killip 3 or 4, n (%)	28 (73.6)	25 (65.8)	0.454
病院前心静止, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
GRACE リスクスコア	174.5 (165.0 – 198.3) (n = 38)	172.0 (151.3 – 192.8) (n = 36)	0.211
血清アルブミン値 (g/dl)	3.5 (3.2 – 3.8) (n = 37)	3.5 (3.2 – 3.9) (n = 38)	0.577

血清クレアチニン値 (mg/dL)	1.02 (0.83 – 1.59) (n = 38)	0.9 (0.7 – 1.2) (n = 38)	0.137
ヘモグロビン (g/dL)	11.5 (10.3 – 12.8) (n = 38)	11.3 (10.0 – 12.5) (n = 38)	0.626
HbA1c NGSP (%)	6.1 (5.7 – 6.6) (n = 35)	5.8 (5.7 – 6.6) (n = 34)	0.584
入院前 ADL			
食事に介助が必要	1 (2.6)	4 (10.5)	0.170
トイレに介助が必要	6 (15.8)	8 (21.1)	0.515
清潔維持に介助が必要	12 (31.6)	11 (28.9)	0.863
洗顔に介助が必要	7 (18.4)	7 (18.4)	0.955
更衣に介助が必要	7 (18.4)	9 (23.7)	0.488
移動に介助が必要	11 (28.9)	10 (26.3)	0.854
病変と手技			
冠動脈造影, n (%)	35 (92.1)	38 (100.0)	0.120
血行再建			0.500
PCI, n (%)	33 (86.8)	34 (89.5)	
CABG, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	
薬物治療のみ, n (%)	5 (13.2)	4 (10.5)	
責任病変			0.535
左冠動脈主幹部, n (%)	0 (0.0)	2 (5.3)	
前下降枝 / 対角枝, n (%)	18 (47.4)	15 (39.5)	
左回旋枝 / 高位側壁枝, n (%)	1 (2.6)	6 (15.8)	
右冠動脈, n (%)	14 (36.8)	12 (31.6)	
グラフト血管, n (%)	1 (2.6)	1 (2.6)	
特定不能, n (%)	1 (2.6)	2 (5.3)	
病変枝数			0.474
1 枝病変, n (%)	14 (36.8)	14 (36.8)	
2 枝病変, n (%)	15 (39.5)	13 (34.2)	
3 枝病変, n (%)	6 (15.8)	11 (28.9)	
Syntax スコア 1	12.0 (8.0 – 16.3) (n = 34)	13.0 (8.0 – 20.0) (n = 35)	0.478
アプローチ部位			0.381
橈骨動脈, n (%)	21 (55.3)	26 (68.4)	
大腿動脈, n (%)	12 (31.6)	6 (15.8)	
上腕動脈, n (%)	0 (0.0)	2 (5.3)	
手技内容			0.189

薬剤溶出性ステント, n (%)	22 (57.9)	25 (65.8)	
ベアメタルステント, n (%)	7 (18.4)	7 (18.4)	
薬剤溶出性、ベアメタル両方, n	2 (5.3)	2 (5.3)	
バルーン拡張のみ, n (%)	2 (5.3)	0 (0.0)	
その他, n (%)	10 (26.3)	6 (15.8)	0.201
血栓吸引, n (%)	5 (13.2)	6 (15.8)	0.824
体外式ペースメーカー, n (%)	1 (2.6)	1 (2.6)	0.739
発症～バルーン拡張までの時間			0.242
6 時間未満	16 (42.1)	13 (34.2)	
6 ～ 12 時間未満	5 (13.2)	6 (15.8)	
12 ～ 24 時間未満	2 (5.3)	2 (5.3)	
24 時間以上	10 (26.3)	13 (34.2)	
不明	5 (13.2)	4 (10.5)	
造影剤使用量, ml	114.0 (84.0 – 150.0) (n = 35)	93.4 (65.1 – 140.1) (n = 38)	0.108
急性腎障害, n (%)	6 (15.8)	8 (21.1)	0.554
治療前 TIMI flow grade			0.435
0	12 (31.6)	12 (31.6)	
1	4 (10.5)	4 (10.5)	
2	10 (26.3)	10 (26.3)	
3	8 (21.1)	8 (21.1)	
治療後 TIMI flow grade			0.348
0	0 (0.0)	1 (2.6)	
1	4 (10.5)	2 (5.3)	
2	2 (5.3)	0 (0.0)	
3	28 (73.7)	32 (84.2)	
ステント長 (mm)	2.8 (2.5 – 3.0)(n = 29)	2.9 (2.5 – 3.0) (n = 32)	0.599
ステント径 (mm)	22.0 (18.0 – 35.5) (n = 29)	19.0 (18.0 – 26.0) (n = 32)	0.132
大動脈バルーンパンピング法, n	3 (7.9)	4 (10.5)	0.500
経皮的心肺補助法, n (%)	0 (0.0)	2 (5.3)	0.247

BMI : body mass index、STEMI : ST 上昇型急性心筋梗塞、DM : Diabetes mellitus、PCI : 経皮的冠動脈インターベンション、CABG : 冠動脈バイパス術、HbA1c NGSP, ヘモグロビン A1c National Glycohemoglobin Standardization Program、ADL : 日常生活動作、TIMI : Thrombolysis in myocardial infarction

表 9 は Nonagenarian 群と Matched octogenarian 群の臨床アウトカムを比較したものである。院内死亡は Nonagenarian 群で 10.5%、Matched octogenarian 群で 18.4%と両群間で有意差はみられず ($p = 0.328$)、マッチング前と同様に Nonagenarian 群のほうが低かった。入院日数は Nonagenarian 群 7.0 日(4.0 – 9.0 日)、Matched octogenarian 群 10.0 日(6.5 – 15.0 日)と有意に Nonagenarian 群で短かった ($P < 0.001$)。また他院への転院は nonagenarian 群で 34.2%、Matched octogenarian 群で 39.5%と両群間で有意差はみられなかった ($P = 0.634$)。

表 9. Nonagenarian 群と Matched octogenarian 群の臨床アウトカムの比較

	Nonagenarian 群 n = 38	Matched octogenarian 群 n = 38	P 値
院内死亡, n (%)	4 (10.5)	7 (18.4)	0.328
他院への転院, n (%)	13 (34.2)	15 (39.5)	0.634
在院日数 (days)	7.0 (4.0 – 9.0) (n = 38)	10.0 (6.5 – 15.0) (n = 38)	0.010
CCU 滞在日数 (days)	3.0 (2.0 – 4.25) (n = 38)	3.0 (2.0 – 4.0) (n = 38)	0.979
左室駆出率 (%)	48.0 (40.0 – 57.5) (n = 34)	47.3 (38.5 – 58.9) (n = 36)	0.789
ピーク CPK (U/L)	631.5 (260.5 – 2410.3) (n = 38)	1196.0 (153.3 – 2083.8) (n = 38)	0.901
ピーク CK-MB (U/L)	57.5 (18.8 – 296.5) (n = 38)	96.5 (12.8 – 248.8) (n = 38)	0.767

CCU : 冠動脈ケアユニット、CPK : クレアチニンキナーゼ、CKMB : クレアチニンキナーゼ MB

プロペンシティスコアマッチングを行った後においても、Nonagenarian 群と Octogenarian 群の間で院内死亡率に有意差がみられないことから、80 歳以上の超高齢 AMI という特定の患者群の中では実年齢は院内死亡率に大きな影響を与えないことが示唆された。

【考 察】

研究 1 では、80 歳以上かつ PCI が行われた AMI 連続 412 例における院内死亡の予後規定因子を調査した。近年のカテーテル技術や急性期治療の発展した現代においても AMI の院内死亡率が 10.2%と依然高いことが本研究で明らかになった。また多変量解析の結果、病院前心静止、Killip class 3 および 4、ヘモグロビン値、体外ペースメーカーの使用、治療後 TIMI flow grade、機械的補助循環デバイスの使用、modified KATZ index が院内死亡の予後規定因子であることが判明した。

このうち病院前心静止、機械的補助循環デバイス、体外式ペースメーカーの使用は、これら自体が予後を悪化させるのではなく、心原性ショックや徐脈性不整脈の合併といった AMI の病態が重症であることを反映しているものと考えられた。また Uemura らの研究では 75 歳未満の AMI 症例の Killip class 3-4 の割合は 18.4%と報告(1)されている一方、本研究での Killip class 3 および 4 の割合は 28.6%

と高く、本研究の対象症例における AMI の重症度が高いことが伺えた。

本研究では入院時のヘモグロビン値も院内死亡の規定因子であった。一般的に高齢になるほどヘモグロビン値は低下する傾向にあり、また貧血は心血管疾患患者によくみられる合併症の一つである(9)。さらに貧血は AMI 患者において短予後期、長期予後ともに不良因子であることが知られている(10,11)。その機序として、貧血による酸素運搬能の低下が心筋虚血を増悪することや、貧血により一回拍出量の増大、頻脈が惹起され、それにより心筋虚血がさらに増悪することが考えられている(12)。他にも貧血はサルコペニアなどの Frailty との関連も報告されており、間接的に予後を悪化させる一因と考えられている(13)。

本研究では PCI 後の TIMI flow grade 2 以下(完全血行再建の不成功)も院内死亡の規定因子であった。TIMI flow grade が AMI の予後に関連していることは従来からよく知られており(14,15)、本研究は超高齢者 AMI においても同様に冠血流が予後に重要であることを確認できた。

本研究の結果で特記すべき点は、入院前の ADL を表す modified KATZ index が院内死亡の規定因子であったことである。日常臨床において、超高齢者の実年齢と健康状況が解離している症例を経験することは少なくない。そのため年齢ではなく全身状態が脆弱になっているかを意味する”Frailty”という概念が近年注目されている(16,17)。Frailty は心不全や TAVI 症例において死亡率に関連してい

ることがすでに報告されており(18-20)、本研究で mKATZ index が院内死亡の規定因子であったことは、高齢者 AMI 症例においても frailty が予後に大きな影響を与えていることを示唆している。

研究 1 の結果を総括する。第一に一般的な population と同様に 80 歳以上の超高齢 AMI 症例においても心原性ショックや TIMI flow grade 不良など従来のリスク因子が院内死亡と相関がみられたこと、第二に mKATZ index という簡便に ADL を定量化できるスコアの有用性を証明できたことである。Modified KATZ index を用いることで超高齢 AMI 症例の中でハイリスク症例を簡便に検出することが可能になり、侵襲的処置を行うか意思決定する際に有用な情報として活用できる。さらに mKATZ index は患者本人だけでなく家族からも簡単に情報収集が可能であり、特に訓練を受けていない医療者でも 1 分弱で算出可能というシンプルさから、このスコアの日常臨床で応用するポテンシャルは高い。本研究では mKATZ index を ADL の指標として用いたが、Clinical frailty scale や Barthel index といった従来から広く実臨床で用いられているスケールとの関連性について検討することで、この index の精度の向上やより有用な index の開発に寄与できる可能性がある。また本研究で院内死亡の予後規定因子であったヘモグロビン値は frailty と関連していることが報告されており(21)、ヘモグロビン値やアルブミン値など frailty と関連する項目と mKATS index との相関を調べていくことも本

研究で得られた知見を発展させる可能性があり今後検討していくべきテーマである。

続いて研究 2、80 歳代 (Octogenarian) と 90 歳代 (Nonagenarian) の AMI 症例の予後比較について考察する。本研究では 38 例の Nonagenarian、377 例の Octogenarian の AMI の短期予後を比較したところ、両群間で院内死亡率に有意差はみられず、在院日数は Nonagenarian 群で有意に短かった。またプロペンシティスコアマッチングによって 38 例の matched octogenarian 群を抽出し Nonagenarian 群と比較したが、マッチング前と同様に両群間で院内死亡率に有意差はみられなかった。この結果から、80 歳以上の超高齢 AMI 症例において「90 歳代」という実年齢は必ずしも予後増悪因子でないと考えられた。

Lee らは Nonagenarian の AMI 症例は Octogenarian と比較し院内死亡率が高かったと報告し、我々の研究と異なる結果を報告している(22)。しかし、Lee らの研究では Nonagenarian 群では 57.2%しか PCI が行われておらず、Nonagenarian 群で 90%弱に PCI が行われている本研究と PCI 施行率が大きく異なる。

Nonagenarian に対する PCI の有効性について Kim らが行った検討では、手技成功率が高く、院内死亡率もアクセプタブルであったことから、彼らは 90 歳を超える超高齢者においても AMI に対する PCI の有用性を提言している(23)。Kim らの研究結果に加え、研究 1 で超高齢 AMI 症例において TIMI flow grade が予後

に影響していたという結果を考慮すると、PCI 施行率の違いが Lee らと我々の研究結果の相違に大きく影響していると考えられる。しかし同時に、本研究に組み入れた症例では 90 歳代の PCI 施行率が非常に高いことから、逆に選択バイアスがあることも推察され本研究の結果の解釈にはこの点に留意する必要がある。

次に本研究において、Nonagenarian と Octogenarian の AMI の院内死亡が同等であった理由について考察する。第一に考えられるのが、上述のとおり本研究では PCI の施行率が非常に高いことが挙げられる(Nonagenarian 群 86.8% vs. Octogenarian 群 87.0%, $P = 0.403$)。加齢により石灰化など冠動脈病変の複雑性が増すことから(24)、Nonagenarian の冠動脈病変は Octogenarian より複雑であることが推測されるが、近年のカテーテル技術の進歩が複雑病変の治療成績を向上させ、Nonagenarian に対する PCI 施行率を上げていることが考えられる。第二に本邦では高齢化が急速に進んでいるため、PCI 施行医を始めとした医療提供者が高齢者の治療に習熟してきていることがあげられる。さらに本邦の充実した国民皆保険制度により超高齢者においても安価で最善の医療を受けることができる社会制度から、Nonagenarian である患者本人やその家族が積極的治療を望むことが多く、その結果 Nonagenarian 群においても Octogenarian と同等の治療成績が得られた可能性がある。しかし、この結果の解釈においても三次医療機関へ搬送された高齢者のみが解析されているという選択バイアスに留意する必要がある。

る。

続いて Nonagenarian 群で在院日数が、Octogenarian 群より短かった理由について考察する(Nonagenarian 群 7.0 日 vs. Octogenarian 群 11.0 日, $P < 0.001$)。本研究では Octogenarian 群と比較し、Nonagenarian 群では自宅退院ではなく他院への転院が多く、これが Nonagenarian 群における平均在院日数の低下の主な原因と考えられた。しかし、他院への転院に関してプロペンシティスコアマッチングによる調整を行った後もまだ Nonagenarian 群で在院日数は短かった(Nonagenarian 群 7.0 日 vs. Matched octogenarian 群 10.0 日, $P = 0.010$)。心筋梗塞の重症度を示す CPK や、残存心機能をあらわす左室駆出率においても両群間で有意差はみられなかったが、在院日数が短かった理由として AMI の重症度が Nonagenarian 群で軽症だった可能性は否定できない。また入院長期化によるせん妄や廃用症候群の予防のため、当院では Nonagenarian に対して積極的な自宅や介護施設への早期退院を推奨しており、これが在院日数に影響を与えた可能性も考えられた。

本研究では 80 歳以上の AMI 症例に焦点をあてて検討を行ったが、より若年の世代と比較することで 80 歳以上の高齢 AMI 患者の特徴をより明確にすることが可能である。Numasawa らは日本の心血管インターベンション治療学会が行っている多施設レジストリーを用いて各年代の ACS 患者の特徴を明らかにしている(25)。この研究では 60、70、80 歳代の院内死亡率はそれぞれ 1.22%、1.56%、

2.64%と年齢が上がるほど高率であり、80 歳代は 80 歳以下と比べて予後不良であることが示された。また Bromage らは 8 つの三次医療機関で PCI を行った STEMI 10249 例を 80 歳以上と 80 歳未満の 2 群にわけて予後を比較した(26)。その結果、院内死亡率は 80 歳未満と比較して 80 歳以上で有意に高率であった(2.4% vs 7.7%, $P<0.0001$)。また PCI に起因した合併症も 80 歳未満では 4.8%であったのに対して、80 歳以上では 9.3%と有意に高かった ($p<0.0001$)。

研究 1 において 80 歳以上の高齢 AMI 症例の院内死亡率は 10.2% と Bromage らや Numasawa らの報告より高く、本研究での 80 歳以上の AMI 症例の予後は過去の文献で示されている 80 歳以下の患者群よりも不良であることが示唆された。またこの年齢層の高齢者における侵襲的治療の安全性に関する検討も今後の課題として考えていきたい。「高齢者」という大きな集団の中にあってそれぞれの世代によって特性が異なることは示されており、高齢化が進む本邦において今後各年齢層における AMI の特徴、治療成績に関するさらなる知見の集積が求められる。

本研究で得られた結果を日常臨床にどのように役立てれば良いか。現在のガイドラインに準じた標準治療を行った場合、90 歳代の AMI 患者の院内死亡率は 80 歳代と同等と考えられ、治療が理解でき ADL が保たれた 90 歳代の AMI 患者に対しては 80 歳代と同様に PCI を含めた積極的治療を患者に説明し、治療方針を

検討するべきと考えられる。また、90 歳代の AMI 症例が、PCI 不能な一次医療機関に搬送された場合、年齢を理由に積極的治療を目的とした高次医療機関への転院搬送を断念するのではなく、患者や家族の希望に応じて PCI が可能な医療機関への転院を検討する必要があると考えられる。そして PCI が可能な施設においては、90 歳代であっても実年齢だけで治療を断念するのではなく、患者本人の意思、ADL、リスクベネフィットを十分検討したうえで PCI を含めた侵襲的治療を行うか決定するべきである。

研究 1、2 では高齢者 AMI 症例においてどのような予後規定因子があるか、実年齢が予後に影響を与えるかを調査した。考察の最後に、本研究のテーマである「高齢 AMI 症例」に対する積極的治療、侵襲的治療のエビデンスと各ガイドラインの推奨度について要約する。実臨床において STEMI に対しては高齢であっても救命のため血行再建など積極的治療を行うことが多いが、高齢 NSTEMI-ACS 症例に対しては侵襲的治療を行うべきか苦慮する場面は多い。この論点については過去に多くの検討が行われている。NSTEMI 2021 症例において血行再建の有効性を検討した ACSIS registry では、80 歳以上の患者群で冠動脈造影および血行再建を行った群は、行わなかった群に比べて有意に 30 日後 (HR 0.31, $P = 0.001$)、1 年後の死亡率 (HR 0.47, $P = 0.47$) が低かったと報告している(27)。また NSTEMI に対する侵襲的治療の有効性を評価したメタ解析においても、ルーチ

ンで侵襲的治療を行った群は選択的治療（薬物治療を行っても難治性の狭心症状を呈する、血行動態が不安定な症例のみ血行再建を行う）群と比較し、5年後の心血管死、心筋梗塞が有意に少なく（HR 0.86, P=0.03）、若年者より高齢者において侵襲的治療のベネフィットが大きかったと報告している(28)。本邦の DPC データと JROAD レジストリーを組み合わせた国家的データベースの解析においても高齢者 AMI に対する血行再建の有用性は示されている(1)。他にも同様の報告は数多くされており(29,30)、アメリカ(AHA/ACC)の NSTEMI-ACS 管理ガイドラインにおいて早期の侵襲的治療を class I で推奨している。日本循環器学会の急性冠症候群診療ガイドラインでは、高齢者に対する侵襲的治療は「年齢とフレイルを踏まえて侵襲的治療戦略を考慮する」として class II a で推奨している。

しかしここで臨床医が留意しなければならないことは、いずれのガイドラインも腎機能やフレイルなど患者背景を十分考慮したうえで患者を中心とした意思決定が必要としており、ルーチンで全症例に対して侵襲的治療を推奨しているわけではない。そのため、今後どのような特性をもつ高齢者は死亡率が高く、救命のためにより侵襲的治療が必要になるかという議論が求められる。この点に関して、研究 1 では貧血や mKATZ index 低値が予後悪化因子であることが示されたが、高齢者によくみられる腎機能障害も AMI の予後悪化因子として広く知られている。一方、造影剤腎症や侵襲による急性腎障害を危惧し CKD 合併 AMI

症例に対して冠動脈造影や血行再建を行わず保存的治療を選択する症例は少ない (31)。特に高齢者は CKD が悪化しても透析導入が社会的、認知機能的に困難なことがあり、患者・医療者双方にとって腎障害のリスクが伴う検査、治療はより慎重になる。Holzmann らは 80 歳以上の CKD 合併 NSTEMI 症例 12,821 例における PCI の有用性を各腎機能障害のレベルにわけて評価した(32)。その結果、対象を高齢 NSTEMI 症例に限っても死亡率は腎機能が悪化するほど高く、すべての腎機能障害の群($\text{eGFR} > 60$ 、 $30 - 60$ 、 $15 - 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$)において PCI 施行群は保存的治療群より死亡率が有意に低かったと報告している。他にも CKD 合併 NSTEMI 症例に対する侵襲的治療の有効性を評価したメタ解析において、侵襲的治療は保存的治療に対して有意に再入院を減らし、死亡や再梗塞も低下させる傾向がみられたと報告している(33)。これらの結果をもとに AHA/ACC ガイドラインでは軽度～中等度の CKD 合併 NSTEMI に対する侵襲的治療を class II a で推奨し、ESC ガイドラインでは CKD 合併例も正常腎機能症例と同様に検査、治療を行うことを class I c で推奨している。日本のガイドラインでは特に CKD 患者に限定した血行再建の推奨コメントは発表されていないが、CKD 患者は心血管死のリスクが高いことから、CKD 合併高齢 NSTEMI 症例に対しても高齢・腎機能障害というリスクを過剰に危惧せず、救命のためにも積極的治療を検討すべきと過去のエビデンスは示している。研究 1 ではショック、貧血の合併、

入院前 ADL 不良が予後不良因子であったことから、これらに該当する症例や CKD 合併例は死亡率が高いハイリスク患者であり積極的治療を行うベネフィットが期待されることを認識し、エビデンスに基づいた知識と総合的・全人的な視点で患者に十分なインフォームドコンセントを行い治療方針を検討するべきである。

遠隔地で地域医療に従事するプライマリ・ケア医は上述のような基礎疾患を多数有した高齢 AMI 症例に対応し、遠い急性期病院に搬送するか判断が求められることも少なくない。その際には患者の実年齢だけではなく、ADL、基礎疾患に加えて患者本人の治療への意思、家族や経済的な背景をふまえた判断が求められる。本研究で明らかになった高齢 AMI 症例の予後やそれを規定する因子が、現場を支える医療者の判断の一助になれば幸いである。また常日頃から患者の病だけを見るのではなく「人を診る」という全人的な視点を身につけることが地域医療を行ううえで重要であることを本論文を通じて改めて感じた。

【本研究の限界】

まず研究 1・2 に共通する限界として、三次医療機関における単施設後ろ向き研究であるため選択バイアスが存在することが挙げられる。高齢者の中でも救急搬送および積極的な急性期治療を希望した症例のみが当センターに転送され

ていると考えられ、この点は結果に影響を与えていることが推察される。また、単施設のため母集団が小規模であり解析時に β エラーを生じる可能性がある。

本研究では院内死亡、在院日数という短期予後に焦点をあてたが、施設退院後や他院へ転院した後の死亡に関する検討は行えていない。このため死亡率を過小評価している可能性がある。この問題を解決するには半年、1 年といった長期予後进行评估する必要があり、将来的に検討していきたい課題である。また研究 1・2 とともに研究期間が非常に長い(研究 1 は 2009 年 1 月から 2019 年 6 月まで、研究 2 は 2009 年 1 月から 2018 年 7 月まで)ため、PCI の適応や術後リハビリプログラム等が時期によって異なる可能性がある。

研究 1 特有の限界としては、mKATZ index を ADL の指標として用いたが、オリジナルである KATZ index を評価できていないことも限界の一つである。

続いて研究 2 特有の限界としては、転院後の予後調査までは行っていないため転院が多かった Nonagenarian 群において死亡率を過小評価している可能性が挙げられる。また Nonagenarian 群のサンプルサイズが小さいため、抽出バイアスが生じている可能性が考えられる。さらに本研究では Propensity score matching を行う際に性別、ST 上昇型 AMI、血清ヘモグロビン値、他院への転院の 4 つの共変量を用いたが、異なる共変量を用いた場合に結果が大きく変わる可能性がある。

【おわりに】

研究 1 においては、PCI 技術が進歩した現代においても超高齢者 AMI の院内死亡率は依然高く、入院前の ADL が貧血や心原性ショックと同様に院内死亡と関連していたことが明らかになった。

研究 2 においては、標準治療を行うことで 90 歳代と 80 歳代の AMI 患者の短期予後は有意な差はみられないことが示された。

これらの結果から、超高齢者においても実年齢だけをもとに積極的な治療を諦めるのではなく、入院前の ADL や貧血の有無など総合的な観点から治療適応を判断し、ガイドラインに準じた治療を行えば超高齢 AMI 症例においても良好な治療成績が得られることが示された。

これから到来する超高齢者社会において、高齢者診療に対する関心が高まることは予想され、今後さらなる高齢者診療に関する知見の蓄積が望まれる。

【謝 辞】

自治医科大学附属さいたま医療センターの集中治療室、循環器内科、心臓血管

外科、血管造影室に属する全スタッフからの多大な支援に感謝を述べたい。

【利益相反】

なし。

【参考文献】

1. Uemura S, Okamoto H, Nakai M et al. Primary Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction- An Analysis From a Japanese Nationwide Claim-Based Database. *Circ J* 2019;83:1229-1238.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
3. Kimura K, Kimura T, Ishihara M et al. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 2019;83:1085-1196.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
5. Kasahara T, Sakakura K, Yamamoto K et al. Clinical Factors Associated with In-Hospital Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Who Required Intra-Aortic Balloon Pumping. *Int Heart J* 2020;61:209-214.
6. Yamamoto K, Sakakura K, Akashi N et al. Clinical outcomes of left main crossover stenting for ostial left anterior descending artery acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2018;33:33-40.
7. Lee WC, Fang HY, Chen HC et al. Anemia: A significant cardiovascular mortality risk after ST-segment elevation myocardial infarction complicated by the

- comorbidities of hypertension and kidney disease. PLoS One 2017;12:e0180165.
8. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. JAMA 1963;185:914-9.
 9. Archbold RA, Balami D, Al-Hajiri A et al. Hemoglobin concentration is an independent determinant of heart failure in acute coronary syndromes: cohort analysis of 2310 patients. Am Heart J 2006;152:1091-5.
 10. Velasquez-Rodriguez J, Diez-Delhoyo F, Valero-Masa MJ et al. Prognostic Impact of Age and Hemoglobin in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Reperfusion Therapy. Am J Cardiol 2017;119:1909-1916.
 11. McKechnie RS, Smith D, Montoye C et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. Circulation 2004;110:271-7.
 12. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005;111:2042-9.
 13. Artz AS. Anemia and the frail elderly. Semin Hematol 2008;45:261-6.
 14. Kim DW, Her SH, Park MW et al. Impact of Postprocedural TIMI Flow on Long-

Term Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J* 2017;58:674-685.

15. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S et al. Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:512-7.
16. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation* 2010;121:973-8.
17. Carneiro JA, Cardoso RR, Duraes MS et al. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm* 2017;70:747-752.
18. Kleczynski P, Dziewierz A, Bagiński M et al. Impact of frailty on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *American Heart Journal* 2017;185:52-58.
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
20. McDonagh J, Ferguson C, Newton PJ. Frailty Assessment in Heart Failure: an Overview of the Multi-domain Approach. *Curr Heart Fail Rep* 2018;15:17-23.
21. Chaves PH, Semba RD, Leng SX et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's

- Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:729-35.
22. Lee KH, Ahn Y, Kim SS et al. Characteristics, In-Hospital and Long-Term Clinical Outcomes of Nonagenarian Compared with Octogenarian Acute Myocardial Infarction Patients. *J Korean Med Sci* 2014;29:527-535.
23. Kim JY, Jeong MH, Choi YW et al. Temporal trends and in-hospital outcomes of primary percutaneous coronary intervention in nonagenarians with ST-segment elevation myocardial infarction. *Korean J Intern Med* 2015;30:821-8.
24. Garcia-Blas S, Bonanad C, Sanchis J. Invasive strategy in elderly patients with acute coronary syndrome in 2018: close to the truth? *J Geriatr Cardiol* 2019;16:114-120.
25. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H et al. Comparison of Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients, Including 10 628 Nonagenarians: Insights From a Japanese Nationwide Registry (J-PCI Registry). *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011183.
26. Bromage DI, Jones DA, Rathod KS et al. Outcome of 1051 Octogenarian Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Observational Cohort From the London

- Heart Attack Group. J Am Heart Assoc 2016;5.
27. Buber J, Goldenberg I, Kimron L, Guetta V. One-year outcome following coronary angiography in elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction: real-world data from the Acute Coronary Syndromes Israeli Survey (ACSIS). Coron Artery Dis 2013;24:102-9.
 28. Damman P, Clayton T, Wallentin L et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. Heart 2012;98:207-13.
 29. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. Lancet (London, England) 2016;387:1057-1065.
 30. Nagata T, Hyakuna Y, Miyata K, Mohri M. Contemporary practice and outcomes of an elderly cohort of Japanese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the era of routine early invasive strategy. Int J Cardiol 2017;240:49-54.

31. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009;120:851-8.
32. Holzmann MJ, Siddiqui AJ. Outcome of Percutaneous Coronary Intervention During Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015084.
33. Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B et al. Early angiography in patients with chronic kidney disease: a collaborative systematic review. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009;4:1032-43.