

Novel Acute Myocardial infarction Risk Stratification (nARS) により

層別化された急性心筋梗塞患者の長期予後の検討

論文博士

大橋 潤平

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8月4日申請の学位論文

紹介教員 坂倉 建一

地域医療学系 専攻 内科系総合医学

目次

1. はじめに	3
2-1. 方法（主研究）.....	4
2-2. 方法（副研究）.....	8
3-1. 結果（主研究）.....	11
3-2. 結果（副研究）.....	19
4. 考察.....	27
5. 研究の限界.....	33
6. おわりに.....	34
7. 謝辞.....	34
8. 利益相反.....	35
9. 参考文献.....	35

1. はじめに

急性心筋梗塞（AMI）の院内死亡率は、経皮的冠動脈形成術（PCI）を含む集学的治療により、劇的に低下している¹⁻⁴。急性心筋梗塞の重症度は、心機能が保たれているものから重度の左室機能障害まで多岐にわたる^{5, 6}。当院では、入院中の 500m 歩行心電図検査を含むリハビリテーションプログラムと連動した新しい AMI リスク層別化システム novel acute myocardial infarction risk stratification（以下、nARS）を導入し、AMI 患者を独自の基準で低（L）、中（I）、高（H）リスク群に層別化した⁷。

一方で、現在の日本の AMI ガイドラインでは、入院中の ST-segment elevation acute myocardial infarction（STEMI）患者に対して 500m 歩行心電図検査が推奨されているが⁸、急性期 AMI 患者に対する 500m 歩行心電図検査の臨床的意義は十分に議論されていない。特に、500m 歩行心電図検査と長期的・中期的な臨床転帰との関連については検討されていない。我々は以前、STEMI 患者における 500m 歩行心電図検査と中期臨床転帰との関連を検討する研究を行った。（副研究 1）

我々のグループは、当院の AMI 診療記録を用いて、各リスク群の院内臨床転帰と合併症に着目し、nARS の有用性を示してきている^{9, 10}。nARS の導入により、冠疾患治療室（CCU）滞在期間と入院期間が短縮された⁹。その一方で、

nARS 導入後、一般病棟では CCU 管理を必要とする合併症はほとんど発生せず、nARS の安全性が示唆された¹⁰。さらに、院内および退院後の短中期的な臨床経過が報告されており、H リスク患者は I リスクや L リスク患者に比べ、臨床経過が悪いことが明らかにされている⁷。しかしながら、臨床転帰の差は主に、院内転帰の差に起因するため、L、I、H リスク群間での退院後の長期臨床転帰の比較はされていない。本研究の目的は、AMI 患者を nARS で層別化し、退院時における L、I、H リスクの 3 群における長期臨床転帰を比較することである。

主研究

Novel Acute Myocardial infarction Risk Stratification (nARS) により

層別化された急性心筋梗塞患者の長期予後の検討¹¹

副研究

ST 上昇型心筋梗塞患者の臨床転帰における 500m 歩行心電図検査の有効性¹²

2-1. 方法 (主研究)

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、2016 年 8 月から 2019 年 12 月までの AMI 患者を対象とした。除外基準は、(1) AMI の責任病変に PCI を行わなかった患者、(2) 入院中に冠動脈バイパス術

(CABG)を受けた患者、(3) 入院期間中に死亡した患者、(4) 退院後のフォローアップがない患者、(5) 調査期間中に心筋梗塞による再入院をした患者（初回入院のイベントとしてカウントするため）、とした。最終的な研究対象者は、nARSによって層別された最終リスクに従って、Lリスク群、Iリスク群、Hリスク群に分類された。リスク層別化は、日々のCCUカンファレンスで決定された。Lリスク群は以下の基準をすべて満たす必要がある。(1) 発症から12時間以内に primary PCI が施行された、(2) primary PCI で最終的な TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) flow grade 3、(3) global ejection fraction (EF) >40%、(4) 入院当日または翌日にアンジオテンシン変換酵素阻害薬/アンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ACEI/ARB) と β 遮断薬導入、(5) ハイリスク併存疾患なし⁷。一方、Hリスク患者は、以下の基準のうち少なくとも1つを満たす必要があった。(1) 発症から24時間以上経過した primary PCI、(2) primary PCI での最終 TIMI flow grade ≤ 2 、(3) global ejection fraction (EF) <30%、(4) 入院中のリハビリテスト不成功、(5) 血行動態を悪化させる右室梗塞、(6) 心エコーで10mm以上の心嚢液貯留、(7) 抗凝固療法を必要とする左室心尖部瘤、(8) 機械的合併症の存在、(9) 大動脈バルーンポンピング (IABP) によるサポートを48時間以上必要とする⁷。Lリスク、Hリスクのいずれにも該当しない患者をIリスクとした。Lリスク群の患者は primary PCI

翌日に 2 分間起立試験を行い、2 分間起立試験成功の翌日に 200m 歩行試験、200m 歩行試験成功の翌日に 500m 歩行試験を行い、500m 歩行試験成功の翌日に退院することとした⁷。I リスク群では各試験の間隔を 1 日空け、H リスク群では通常第 3 病日に 2 分間起立試験を行い、各試験の間隔を 2 日空けた⁷。リスク層別化の移行 (L リスクから H リスクへ、または I リスクから H リスクへ) は、患者が予定されたリハビリテーションテストに合格できなかった場合に行われた⁷。主要評価項目は退院後の主要心血管系イベント (MACE) とし、全死亡、心不全による再入院、非致死性心筋梗塞、標的血管再血行再建術 (TVR) の複合と定義した。上記の臨床転帰に関する情報は病院カルテ記録から取得した。退院日を 1 日目と定義した。対象患者は、MACE を発生するまで、または試験終了日 (2021 年 12 月) まで追跡された。本研究は自治医科大学附属さいたま医療センターの施設審査委員会の承認を得ており (S21-106)、後ろ向き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免除された。データの収集と保存は、厚生労働省のガイドラインに従い、匿名で行った。すべての手続きはヘルシンキ宣言に従った。

定義

AMI の定義は、universal definition に従った¹³。診断上の ST 上昇は、少なくとも 2 つの連続するリードの J 点で 2mm (0.2mV) の新たな ST 上昇と定義し、

ST 上昇のある AMI 患者を STEMI と診断した¹⁴。

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と定義した^{15, 16}。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と定義した。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と定義した¹⁷。心不全の既往は心不全による入院の既往と定義した。

左室駆出分画 (LVEF) は、入院中に経胸壁心エコーで測定した。LVEF は modified Simpson's method、Teichholz method、eyeball estimation のいずれかによって算出された。Teichholz 法は modified Simpson 法がない場合のみ、eyeball estimation は modified Simpson 法、Teichholz 法のいずれもがない場合のみ採用した¹⁸。

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)¹⁹。冠動脈造影から初回の TIMI flow grade と最終の TIMI flow grade を記録した¹⁶。

統計学的分析

データは、カテゴリー変数については数値 (%) で、正規分布の連続変数については平均±標準偏差 (SD) で、非正規分布の連続変数については中央値 (第一四分位値 - 第三四分位値) で示した。カテゴリー変数はカイ二乗検定を用いて比較した。連続変数が正規分布か否かを判断するために Shapiro-Wilk 検定を行った。正規分布の連続変数は一元配置分散分析 (One-way ANOVA) を用いて比較した。非正規分布の連続変数はクラスカル・ワリス検定を用いて比較した。イベント生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて作成し、曲線間の統計学的な差は Log-rank 検定で評価した。また、交絡因子を制御した後の nARS の層別化と MACE との関連を調べるために、多変量 Cox ハザード解析を行った。このモデルでは、多重共線性を避けるため、nARS の基準と関連しない変数を臨床的に選択した。さらに、欠損値が 10 以上ある変数はモデルに含めなかった。ハザード比および 95%信頼区間 (CI) を算出した。P 値<0.05 は統計的に有意であるとみなした。すべての分析は、統計ソフト、SPSS ver. 25/Windows (SPSS, Chicago Illinois)を使用した。

2-2. 方法 (副研究)

2015 年 1 月から 2017 年 12 月までに当センターの病院カルテ記録から

AMI 患者を同定した。登録基準は、(1) STEMI、(2) primary PCI を受けた患者とした。除外基準は、(1) 研究期間中に 2 回目以上の STEMI を発症した患者、(2) 500m 歩行心電図検査を行わずに退院した患者、(3) 500m 歩行心電図検査を行わずに他院へ転院した患者とした。500m 歩行心電図検査の結果に応じて、500m 歩行心電図検査合格群と不合格群に分けた。

500m 歩行心電図検査の本来の目的は退院前の 500m 歩行後の残存虚血を調べることである。500m 歩行心電図検査は循環器一般病棟の看護師により実施された。患者は、心電図モニターを装着したまま、循環器一般病棟の 50m 廊下を自分のペースで、5 往復歩くように指示された。12 誘導心電図とバイタルサインを 3 点（検査前、検査直後、検査後 3 分）で看護師が登録した。500m 歩行心電図検査の合格基準は以下の基準をすべて満たす場合とした。(1) 胸痛がないこと、(2) バイタルサインに異常がないこと [収縮期血圧 (SBP) 上昇 < 30mmHg、心拍数 (HR) 上昇 < 40 拍/分 (bpm)、検査中の HR < 120bpm]、(3) 3 点（検査前、検査直、検査後 3 分）で心電図に有意な変化 (ST-T 低下 < 2mV、ST 上昇なし、致死的不整脈なし) がないこと^{7,9}。2015 年 1 月から 2015 年 4 月までは 500m 歩行心電図検査の実施時期が厳密に決定されていなかったのに対し、2015 年 4 月からは nARS リハビリテーションスケジュールに従って退院直前に 500m 歩行心電図検査を実施した⁷。主要評価項目は退院後の主要心血管系イ

ベント (MACE) とし、全死亡、非致死的心筋梗塞、心不全による再入院、標的血管再血行再建術 (TVR) の複合と定義した。院内および中期の臨床成績は病院カルテ記録から取得した。500m 歩行心電図検査の実施日を 1 日目とした。500m 歩行心電図検査にて不合格となった患者が、PCI などの追加介入後に再度 500m 歩行心電図検査を受けた場合、最初の 500m 歩行心電図検査を受けた日を 1 日目とした。患者は MACE を満たすまで、または試験終了日 (2018 年 6 月) まで追跡された。

定義

AMI 診断、高血圧、脂質異常症、糖尿病、推定糸球体濾過率 (eGFR)、左室駆出分画 (LVEF) の定義は、先に述べた主研究と同様である。

統計学的分析

データは、平均±標準偏差またはパーセンテージで表した。正規分布の連続変数は、Student t 検定を用いて群間で比較した。非正規分布の場合は、Mann-Whitney U 検定を用いて連続変数を比較した。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、Wilk Shapiro 検定を行った。カテゴリ変数はカイ二乗検定を用いて比較した。イベントフリー生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて構築され、曲線間の統計的差異は Log rank 検定によって評価した。p 値 < 0.05 は統計的に有意であるとみなした。また、500m 歩行心電図検査の不成功

と MACE との関連を調べるために、多変量 Cox 回帰分析を行った。このモデルでは、MACE を従属変数として採用した。500m 歩行合格群と 500m 歩行不合格群の間に有意差 ($p < 0.05$) を示した変数を初期モデルの独立変数に含めた。最終的な従属変数は、後方ステップワイズ消去法で選択した。ハザード比 (HR) および 95%信頼区間 (CI) を算出した。すべての解析は、統計ソフトウェア、SPSS 25.0/Windows (SPSS, Chicago IL, USA)を使用して実施した。

3-1. 結果 (主研究)

2016年8月から2019年12月までに、当院に入院したAMI患者は合計1001名であった。除外基準に適合した228名を除外し、最終的な研究対象は773名のAMI患者であり、Lリスク群 (n=332)、Iリスク群 (n=164)、Hリスク群 (n=277) に分類された (図1)。

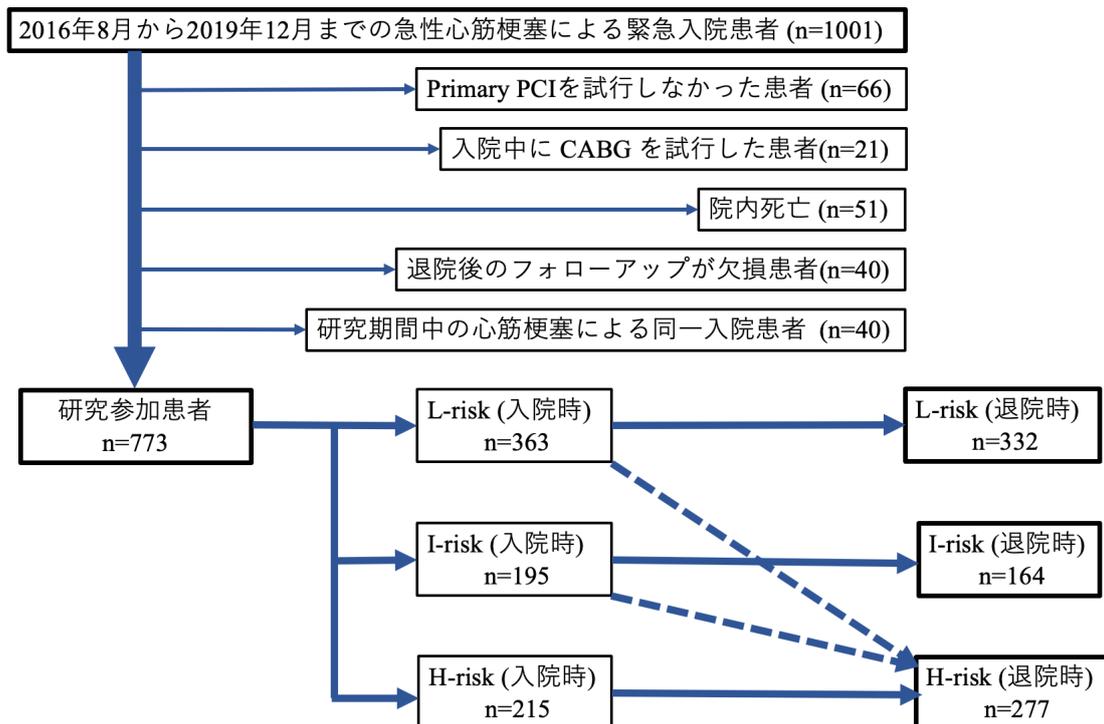


図 1. 主研究のフローチャート

表 1 に 3 群間の臨床的背景の比較を示す。年齢は H リスク群が最も高く、次いで I リスク群、L リスク群の順であった。入院時にショックを認めた割合は H リスク群が最も高く、次いで I リスク群、L リスク群が低かった。推定 GFR は L リスク群で最も高く、次いで I リスク群、H リスク群で低かった。CK ピーク値および CK-MB ピーク値は H リスク群が I リスク群および L リスク群に比べ有意に高かった。入院時の脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は H リスク群が最も高く、L リスク群は最も低かった。LVEF は L リスク群で最も高く、次いで I リスク群、H リスク群の順に低かった。CCU 滞在期間と入院期間は L リスク群が最も短く、ついで I リスク群、H リスク群が最も長かった。表 2 は 3 群

間の血管造影所見と手技所見の比較である。非責任病変における左主幹部狭窄と慢性完全閉塞 (CTO) の有病率は H リスク群が最も高く、次いで I リスク群、L リスク群の順に低かった。三枝病変の有病率は H リスク群で最も高く、次いで I リスク群、L リスク群の順に低かった。大動脈内バルーンポンプ (IABP) および経皮的心肺補助装置 (PCPS) の使用頻度は H リスク群が最も高く、I リスク群がそれに続き、L リスク群で最も低かった。

表 1. 主研究の患者背景の 3 群比較

	All (n = 773)	L-risk (n = 332)	I-risk (n = 164)	H-risk (n = 277)	P value
年齢 (年)	69.7 (62.0-79.0)	68.2 (59.25-77.0)	70.4 (64.0-80.0)	71.1 (63.5-80.0)	0.006
男性, n (%)	580 (75.0)	258 (77.7)	121 (73.8)	201 (72.6)	0.318
BMI, (kg/m ²)	24.0 (21.5-26.1)	24.3 (21.9-26.3)	23.9 (21.6-15.9)	23.2 (21.1-26.1)	0.068
高血圧, n (%)	631 (82.2)	275 (83.3)	137 (84.6)	219 (79.3)	0.302
糖尿病, n (%)	345 (44.9)	140 (42.4)	68 (41.5)	137 (50.0)	0.108
脂質異常症, n (%)	446 (58.7)	206 (63.2)	100 (62.1)	140 (51.3)	0.008
喫煙, n (%)	239 (31.6)	107 (32.7)	51 (32.3)	81 (29.9)	0.842
血液透析, n (%)	68 (4.2)	28 (8.4)	18 (11.0)	22 (7.9)	0.538
心筋梗塞の既往, n (%)	89 (11.5)	45 (13.6)	18 (11.0)	26 (9.4)	0.283
CABG の既往, n (%)	24 (3.1)	12 (3.6)	5 (3.0)	7 (2.5)	0.743
PCI の既往, n (%)	148 (19.1)	71 (21.4)	36 (22.0)	41 (14.8)	0.066
STEMI, n (%)	410 (53.0)	147 (44.3)	104 (63.4)	159 (57.4)	<0.001
Killip 分類					<0.001
1 または 2, n (%)	629 (81.4)	313 (94.3)	128 (78.0)	188 (67.9)	
3, n (%)	80 (10.3)	10 (3.1)	26 (15.9)	44 (15.9)	
4, n (%)	64 (8.6)	9 (2.7)	10 (6.1)	45 (16.2)	
院外心停止, n (%)	24 (3.1)	2 (0.6)	4 (2.4)	18 (6.5)	<0.001
入院時ショック, n (%)	61 (7.9)	7 (2.1)	10 (6.1)	44 (15.9)	<0.001

入院時収縮期血圧, mmHg (n)	143.8 (123.0-164.0)	149.2 (130.2-168.0)	148.3 (125.3-167.8)	134.6 (115.5-158.5)	<0.001
入院時拡張期血圧, mmHg (n)	83.0 (71.0-95.0)	84.4 (73.0-96.0)	85.8 (74.0-98.8)	79.5 (67.0-94.0)	0.005
入院時脈拍, bpm (n)	82.1 (67.0-95.0)	77.2 (66.0-88.0)	84.8 (69.3-96.8)	86.4 (70.0-102.0)	<0.001
血色素量, g/dL (n)	13.2 (11.8-14.6)	13.6 (12.5-14.9)	13.1 (11.8-14.5)	13.1 (11.3-14.3)	<0.001
クレアチニン, mg/dl (n)	2.1 (0.7-1.1)	1.4 (0.7-1.0)	1.7 (0.6-1.2)	3.0 (0.8-1.6)	<0.001
eGFR, ml/min/1.73m ² (n)	62.3 (44.2-80.7)	69.0 (55.9-84.5)	62.4 (40.8-83.0)	54.2 (32.1-73.4)	<0.001
最大 CK, mg/dl (n)	1459.3 (169.0-1977.5)	1017.6 (121.3-1465.8)	1583.3 (221.3-2210.5)	1915.0 (274.0-2561.0)	<0.001
最大 CK-MB, mg/dl (n)	133.4 (15.0-192.5)	98.8 (6.0-136.3)	160.8 (16.0-232.2)	158.7 (15.5-216.5)	<0.001
入院時 BNP, pg/ml (n)	500.0 (37.1-561.8) n=737	237.4 (26.2-158.9) n=313	510.3 (36.5-624.5) n=158	664.3 (86.9-986.1) n=266	<0.001
左室駆出分画, %	52.1 (41.8-62.6)	58.4 (52.1-66.1)	51.9 (41.1-60.0)	44.5 (32.9-56.2)	<0.001
退院時服用薬					
アスピリン, n (%)	770 (99.6)	332 (100)	164 (100)	274 (98.9)	0.055
チエノピリジン, n (%)	755 (97.7)	328 (98.8)	162 (98.8)	265 (95.7)	0.030
スタチン, n (%)	770 (99.6)	332 (100)	164 (100)	274 (98.9)	0.055
ACE 阻害薬 or ARB, n (%)	763 (98.7)	329 (99.1)	164 (100)	270 (97.5)	0.054
β 遮断薬, n (%)	763 (98.7)	328 (98.8)	162 (98.8)	273 (98.8)	1.000
カルシウム拮抗薬, n (%)	135 (17.5)	54 (16.3)	41 (25.0)	40 (14.4)	0.017
利尿薬, n (%)	234 (30.3)	44 (13.3)	57 (34.8)	133 (48.0)	<0.001
経口血糖降下薬, n (%)	188 (24.3)	75 (22.6)	38 (23.2)	75 (27.1)	0.409
インスリン, n (%)	40 (5.2)	10 (3.0)	6 (3.7)	24 (8.7)	0.006
直接経口抗凝固薬, n (%)	51 (6.6)	9 (2.7)	14 (8.5)	28 (10.1)	<0.001
ワーファリン, n (%)	19(2.5)	2 (0.6)	1 (0.6)	16 (5.8)	<0.001
CCU 滞在期間, days	2.5 (2.0-3.0)	1.6 (0.0-2.0)	2.3 (2.0-3.0)	3.7 (2.0-5.0)	<0.001
入院期間, days	9.1 (5.0-15.0)	5.9 (4.0-6.0)	8.3 (7.0-8.0)	13.4 (9.0-14.0)	<0.001

略語 : BMI = Body Mass Index, CABG = coronary artery bypass grafting surgery, PCI = percutaneous coronary intervention, STEMI = ST elevated myocardial infarction, eGFR = estimated glomerular filtration rate, CK = creatine kinase, CK-MB = creatine kinase MB, BNP = Brain natriuretic peptide, ACE = angiotensin-converting enzyme, ARB = angiotensin receptor blockers, CCU = Cardiac care unit

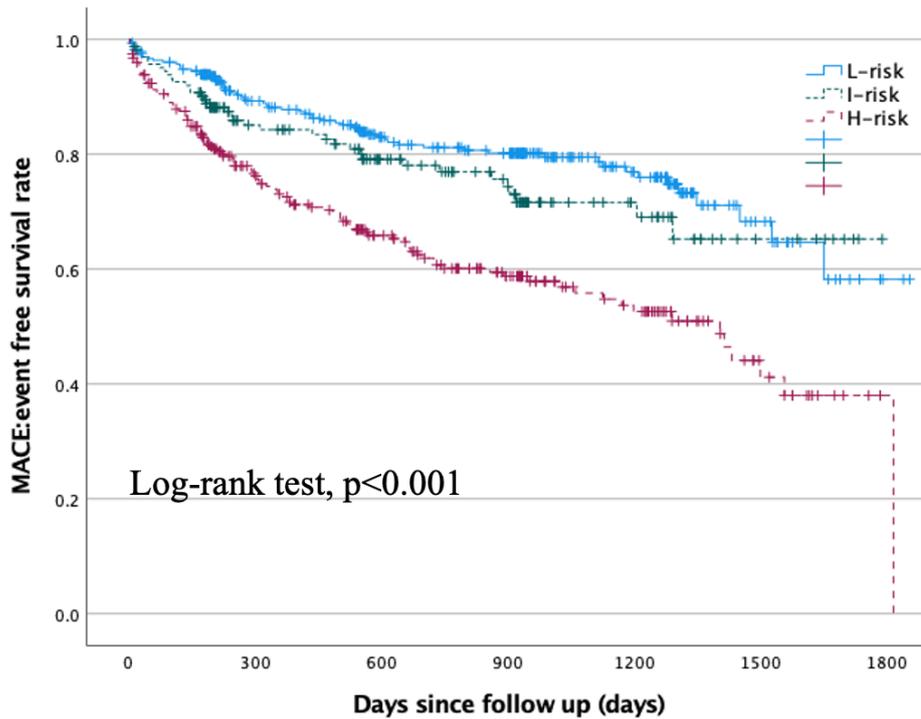
表 2. 主研究の血管造影所見と手技の 3 群比較

	All (n = 773)	L-risk (n = 332)	I-risk (n = 164)	H-risk (n = 277)	P value
責任病変					0.729
左冠動脈主幹部-前下行枝, n (%)	385 (49.8)	163 (49.1)	86 (52.4)	136 (49.1)	
左冠動脈回旋枝, n (%)	117 (15.1)	50 (15.1)	20 (12.2)	47 (17.0)	
右冠動脈, n (%)	254 (32.9)	110 (33.1)	57 (34.8)	87 (31.4)	
冠動脈バイパスグラフト, n (%)	7 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.6)	3 (1.1)	
分類不能, n (%)	10 (1.3)	6 (1.8)	0 (0)	4 (1.4)	
左冠動脈主幹部 50%以上狭窄, n (%)	80 (10.3)	26 (7.8)	14 (8.5)	40 (14.4)	0.024
非責任病変の CTO	96 (12.4)	29 (8.7)	22 (13.4)	45 (16.2)	0.017
冠動脈病変数					<0.001
1, n (%)	335 (43.3)	174 (52.4)	58 (35.4)	103 (37.2)	
2, n (%)	261 (33.8)	86 (25.9)	77 (47.0)	98 (35.4)	
3, n (%)	177 (22.9)	72 (21.7)	29 (17.7)	76 (27.4)	
初回 TIMI flow grade					0.006
0, n (%)	278 (36.0)	95 (28.6)	60 (36.6)	123 (44.4)	
1, n (%)	52 (6.7)	22 (6.6)	12 (7.3)	18 (6.5)	
2, n (%)	121 (15.7)	63 (19.0)	25 (15.2)	33 (11.9)	
3, n (%)	322 (41.7)	152 (45.8)	67 (40.9)	103 (37.2)	
最終 TIMI flow grade					<0.001
0, n (%)	5 (0.6)	0 (0)	0 (0)	5 (1.8)	
1, n (%)	6 (0.8)	0 (0)	0 (0)	6 (2.2)	
2, n (%)	21 (2.7)	2 (0.6)	2 (1.2)	17 (6.1)	
3, n (%)	741 (95.9)	330 (99.4)	160 (98.8)	249 (89.9)	
PCI 最終治療内容					<0.001
薬剤コーティングバルーン, n (%)	36 (4.7)	22 (6.6)	6 (3.7)	8 (2.9)	

金属ステント, n (%)	10 (1.3)	3 (0.9)	3 (1.8)	4 (1.4)	
薬剤溶出性ステント, n (%)	670 (86.7)	298 (89.8)	145 (88.4)	227 (81.9)	
バルーン拡張または血栓吸引, n (%)	57 (7.4)	9 (2.7)	10 (6.1)	38 (13.7)	
大動脈バルーンパンピング, n (%)	51 (6.6)	3 (0.9)	10 (6.1)	38 (13.8)	<0.001
経皮的心肺補助装置, n (%)	16 (2.1)	0 (0)	2 (1.2)	14 (5.1)	<0.001
アプローチ血管					0.002
橈骨動脈, n (%)	576 (74.5)	270 (81.3)	110 (67.1)	196 (70.8)	
上腕動脈, n (%)	13 (1.7)	5 (1.5)	2 (1.2)	6 (2.2)	
大腿動脈, n (%)	184 (23.8)	57 (17.2)	52 (31.7)	75 (27.1)	
カテーテルサイズ					0.006
6 フレンチ, n (%)	522 (67.5)	242 (72.9)	110 (67.1)	170 (61.4)	
7 フレンチ, n (%)	246 (31.8)	89 (26.8)	51 (31.1)	106 (38.3)	
8 フレンチ, n (%)	5 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.8)	1 (0.4)	

略語：CTO = chronic total occlusion, TIMI = thrombolysis in myocardial infarction,
PCI = percutaneous coronary intervention

図 2 は、3 群間の MACE の Kaplan-Meier 曲線である。追跡期間中央値は 686 日 (Q1 : 215 日 - Q3 : 1040 日) であった。MACE を生じない生存曲線は、H リスク群が他の群に比べて有意に低かった ($p < 0.001$)。



No at risk							
L-risk	332	242	183	159	82	21	2
I-risk	164	106	78	56	28	8	0
H-risk	277	173	122	83	48	14	1

図 2. 主研究における 3 群間の MACE の生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線
略語 : MACE = major cardiovascular events

表 3 は、3 群間の臨床転帰の比較である。MACE は H リスク群で最も多く (39.4%)、次いで I リスク群 (23.2%)、L リスク群 (19.9%) の順に少なかった ($p < 0.001$)。

表 3. 主研究の 3 群間の臨床転帰の比較

Variables	All (n = 773)	L-risk (n = 332)	I-risk (n = 164)	H-risk (n = 277)	P value
MACE, n (%)	213 (27.6)	66 (19.9)	38 (23.2)	109 (39.4)	<0.001
全死亡, n (%)	70 (9.1)	27 (8.1)	9 (5.5)	34 (12.3)	0.045
心不全再入院, n (%)	93 (12.0)	10 (3.0)	22 (13.4)	61 (22.0)	<0.001
非致死性心筋梗塞, n (%)	57 (7.4)	17 (5.1)	16 (9.8)	24 (8.7)	0.094
標的血管再血行再建術, n (%)	80 (10.3)	26 (7.8)	18 (11.0)	36 (13.0)	0.101

略語： MACE = major cardiovascular events

表 4 では、多変量 COX ハザード解析を示している。年齢、性別、PCI 歴、CABG 歴、糖尿病、入院時ショック、ピーク CK、退院時チエノピリジン、退院時カルシウム拮抗薬、退院時利尿薬、退院時経口糖尿病薬、退院時インシュリン、退院時 DOAC、心筋梗塞責任病変、アクセスサイト、カテーテルサイズなどの複数の交絡因子を制御しても H リスクと MACE には有意差があった (HR 2.166, 95% CI 1.543-3.041, $p < 0.001$)。

表 4. MACE に対する多変量 COX ハザード解析

Composite endpoint	HR	95%CI	P value
MACE			
L-risk	Reference		
Unadjusted I-risk	1.307	0.876-1.949	0.189
Adjusted I-risk	1.157	0.763-1.756	0.493
Unadjusted H-risk	2.352	1.732-3.195	<0.001
Adjusted H-risk	2.166	1.543-3.041	<0.001

Component endpoints	HR	95%CI	P value
全死亡			
L-risk	Reference		
Unadjusted I-risk	0.750	0.352-1.596	0.455
Adjusted I-risk	0.609	0.271-1.366	0.229
Unadjusted H-risk	1.692	1.021-2.807	0.041
Adjusted H-risk	1.629	0.920-2.874	0.094
心不全再入院			
L-risk	Reference		
Unadjusted I-risk	4.871	2.306-10.290	<0.001
Adjusted I-risk	3.857	1.762-8.442	<0.001
Unadjusted H-risk	8.353	4.277-16.311	<0.001
Adjusted H-risk	6.594	3.305-13.560	<0.001
非致死性心筋梗塞			
L-risk	Reference		
Unadjusted I-risk	2.054	1.037-4.070	0.039
Adjusted I-risk	1.861	0.896-3.864	0.096
Unadjusted H-risk	1.868	1.003-3.479	0.049
Adjusted H-risk	1.993	1.001-3.969	0.050
標的血管再血行再建術			
L-risk	Reference		
Unadjusted I-risk	1.49	0.816-2.720	0.194
Adjusted I-risk	1.406	0.744-2.658	0.295
Unadjusted H-risk	1.837	1.109-3.045	0.018
Adjusted H-risk	2.041	1.154-3.609	0.014

略語：MACE = major cardiovascular events、HR = hazard ration、CI = confidence interval

3-2. 結果 (副研究)

2015 年 1 月から 2017 年 12 月までに、合計 407 例の STEMI 患者が primary PCI を受けた。407 例の STEMI 患者のうち、研究期間中に 2 回目以上の STEMI を発症した 6 例を除外した。その後、500m 歩行心電図検査を行

わずに退院した 51 例、500m 歩行心電図検査を行わずに転院した 37 例を除外した。最終的に 313 名の患者を 500m 歩行心電図検査合格群 (n=263) と 500m 歩行心電図検査不合格群 (n=50) に分類した (図 3)。

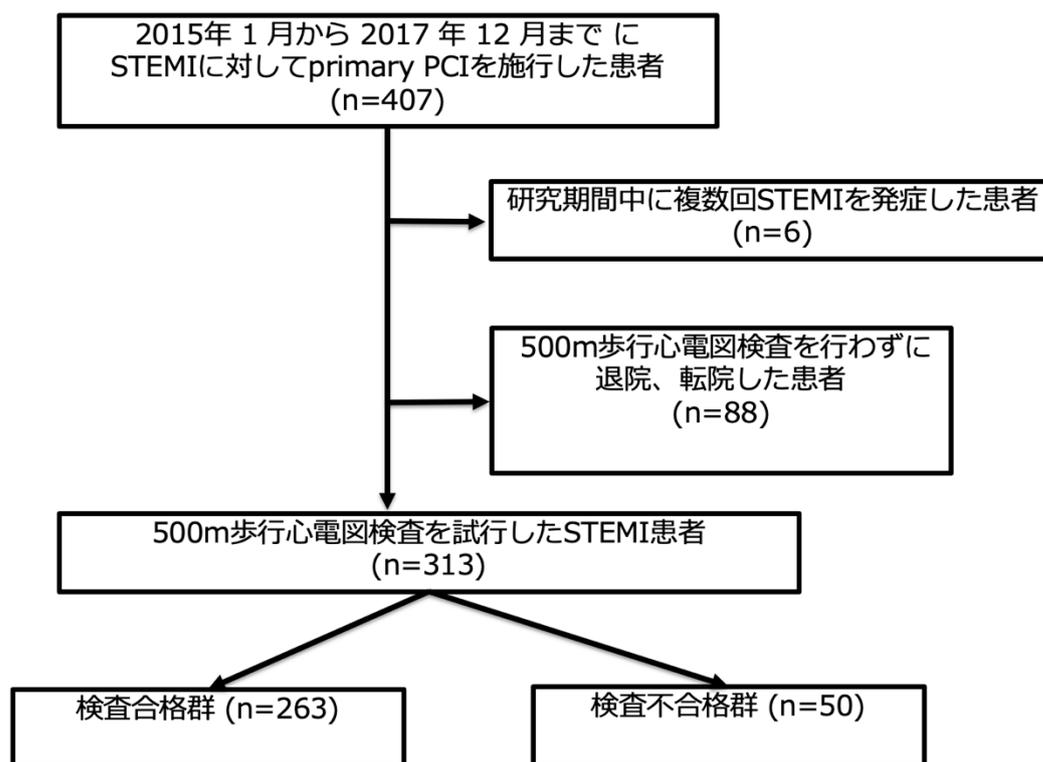


図 3. 副研究のフローチャート

略語：STEMI = ST elevated myocardial infarction、PCI = percutaneous coronary intervention

両群間の患者背景の比較を表 5 に示す。年齢は 500m 歩行合格群に比べ、500m 歩行不合格群の方が有意に高年齢であった ($p < 0.01$)。女性の割合は、500m 歩行合格者よりも 500m 歩行不合格者の方が有意に高かった ($p = 0.02$)。糖尿病の有病率は、500m 歩行不合格者が 500m 歩行合格者に比べ有意に高かった ($p = 0.01$)。喫煙者の有病率は、500m 歩行合格群に比べて 500m 歩行不合格群

の方が有意に低かった ($p=0.01$)。入院時ショックの有病率は、500m 歩行合格群よりも 500m 歩行不合格群の方が高く ($p=0.02$)、入院時 eGFR は 500m 歩行合格群よりも 500m 歩行不合格群の方が低かった ($p<0.01$)。退院時の ACE 阻害薬/ARB の処方割合は、500m 歩行合格群よりも 500m 歩行不合格群の方が低かった ($p<0.01$)。両群間の血管造影所見と手技の比較を表 6 に示す。三枝病変の有病率は、500m 歩行合格群よりも 500m 歩行不合格群の方が高かった ($p<0.01$)。

表 5. 副研究における患者背景の 2 群比較

	All (n = 313)	合格群 (n = 263)	不合格群 (n = 50)	Pvalue
年齢 (年)	66.4±12.8	65.3±12.7	72.1±12.1	0.001
男性, n (%)	247 (78.9)	214 (81.4)	33 (66.0)	0.015
BMI, kg/m ² (n)	24.0±3.8 (311)	24.1±3.7 (261)	23.6±4.2 (50)	0.178
高血圧, n (%)	242 (77.6)	202 (77.1)	40 (80.0)	0.652
糖尿病, n (%)	124/312 (39.7)	96 (36.6)	28 (56.0)	0.01
脂質異常症, n (%)	174/304 (57.2)	127 (57.4)	27 (56.8)	0.88
喫煙, n (%)	136/309 (44)	122 (47.1)	14 (28)	0.013
血液透析, n (%)	13/313 (4.2)	7 (2.7)	6 (12)	0.09
心筋梗塞の既往, n (%)	26/313 (8.3)	20 (7.6)	6 (12)	0.219
CABG の既往, n (%)	2/313 (0.6)	2 (0.8)	0 (0)	0.706
PCI の既往, n (%)	33/313 (10.5)	24 (9.1)	9 (18)	0.061
Killip 分類				0.345
1 または 2, n (%)	271 (86.6)	228 (86.7)	43 (86)	
3, n (%)	13 (4.2)	10 (3.8)	3 (6)	
4, n (%)	29 (9.3)	25 (9.5)	4 (8.0)	
院外心停止, n (%)	14/313 (4.5)	13 (4.9)	1 (2.0)	0.314

入院時ショック, n (%)	32/296 (10.8)	23 (9.2)	9 (19.6)	0.041
入院時収縮期血圧, mmHg (n)	138.1±33.6 (289)	139.1±33.2 (243)	133.1±35.7 (46)	0.512
入院時拡張期血圧, mmHg (n)	81.5±21.1(285)	82.4±20.4(240)	77.0±24.1(45)	0.162
入院時脈拍, bpm (n)	77.6±21.8(286)	77.2±21.1(241)	79.5±25.2(45)	0.489
クレアチニン, mg/dl (n)	1.2±1.6(313)	1.0±1.2(262)	1.9±2.7(50)	0.025
eGFR, ml/min/1.73m ² (n)	71.4±27.1(313)	74.1±25.7(263)	56.8±30.0(50)	0.001
最大 CK, mg/dl (n)	2071.3±1863.7 (313)	2121.3±1901.3 (263)	1808.2±1643.5 (50)	0.455
最大 CK-MB, mg/dl (n)	208.2±193.7 (313)	215.1±201.5 (263)	171.8±142.2 (50)	0.352
入院時 BNP, pg/ml (n)	220.6±425.9 (285)	170.4±349.1 (349.1)	474.7±642.8 (642.8)	0.001
退院時服用薬				
ACE 阻害薬 or ARB, n (%)	306/313 (97.8)	260 (98.9)	46 (92)	0.014
β 遮断薬, n (%)	302/313 (96.5)	254 (96.6)	48 (96)	0.548
利尿薬, n (%)	73/313 (23.3)	52 (19.8)	21 (42)	0.01
カルシウム拮抗薬, n (%)	28/313 (8.9)	21 (8)	7 (14)	0.138
アスピリン, n (%)	312/313 (99.7)	262 (99.6)	50 (100)	0.84
チエノピリジン, n (%)	308/313 (98.4)	259 (98.5)	49 (98)	0.584
スタチン, n (%)	310/313 (99)	261 (99.2)	49 (98)	0.408
経口血糖降下薬, n (%)	86/313 (27.5)	70 (26.6)	16 (32)	0.434
インスリン, n (%)	17/313 (5.4)	13 (4.9)	4 (8)	0.28
抗凝固薬, n(%)	30/313 (9.6)	23 (8.7)	7 (14)	0.182
左室駆出分画, %	57.8±11.0 (313)	58.6±10.3 (263)	53.7±13.3 (50)	0.022
Door to balloon time, min (n)	71.5±34.4 (278)	69.9±32.7 (237)	80.4±42.2 (41)	0.118

略語：BMI = Body Mass Index, CABG = coronary artery bypass grafting surgery, PCI = percutaneous coronary intervention, eGFR = estimated glomerular filtration rate, CK = creatine kinase, CK-MB = creatine kinase MB, BNP = Brain natriuretic peptide, ACE = angiotensin-converting enzyme, ARB = angiotensin receptor blockers, CCU = Cardiac care unit

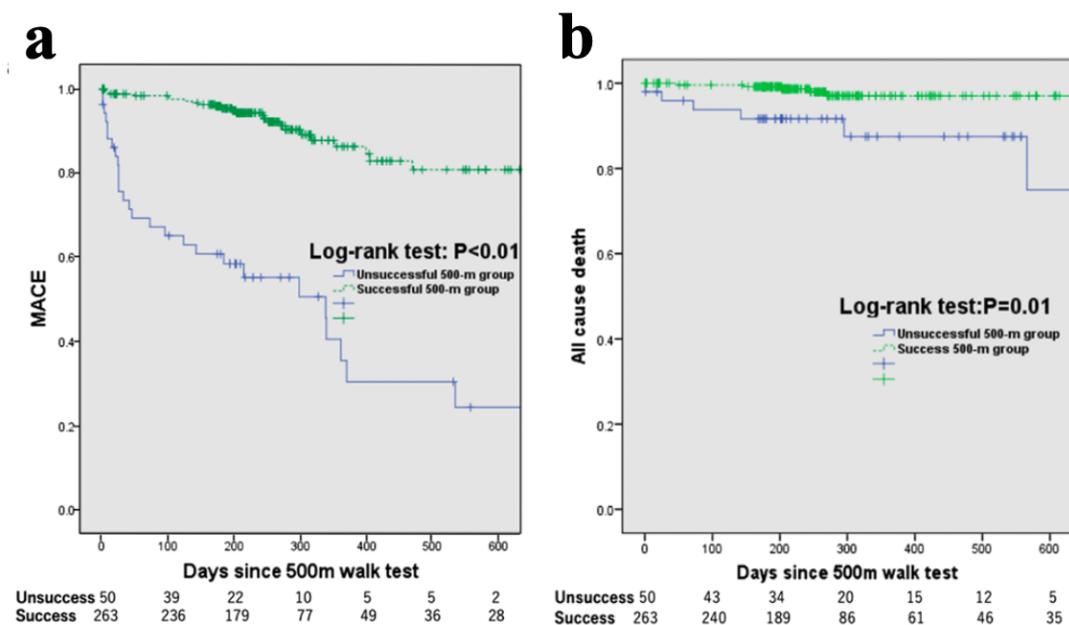
表 6. 副研究の血管造影所見と手技の 2 群比較

	All (n = 313)	合格群 (n = 263)	不合格群 (n = 50)	P value
責任病変				0.16
左冠動脈主幹部-前下行枝, n (%)	168 (53.7)	140 (53.2)	28 (56)	
左冠動脈回旋枝, n (%)	26 (8.3)	22 (8.4)	4 (8)	
右冠動脈, n (%)	118 (37.7)	101 (38.4)	17 (34)	
冠動脈バイパスグラフト, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
分類不能, n (%)	1 (0.3)	0 (0)	1 (2)	
冠動脈病変数				0.013
1, n (%)	157 (50.2)	140 (53.2)	17 (34)	
2, n (%)	95 (30.4)	78 (29.7)	17 (34)	
3, n (%)	61 (19.5)	45 (17.1)	16 (32)	
有意狭窄なし (冠攣縮性狭心症)	1 (0.3)	0 (0)	1 (2)	
初回 TIMI flow grade				0.479
0, n (%)	179 (57.2)	149 (56.7)	30 (16.8)	
1, n (%)	41 (13.1)	36 (13.7)	5 (10)	
2, n (%)	45 (14.4)	39 (14.8)	6 (12)	
3, n (%)	48 (15.3)	39 (14.8)	9 (18)	
最終 TIMI flow grade				0.28
0, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
1, n (%)	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (2)	
2, n (%)	15 (4.8)	12 (4.6)	3 (6)	
3, n (%)	296 (94.6)	250 (95.1)	46 (14.7)	
病変への治療				0.408
PCI n (%)	310 (98.0)	261 (99.2)	49 (98)	
冠動脈バイパスグラフト, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
薬物療法, n (%)	3 (1.0)	2 (0.8)	1 (2.0)	
PCI におけるステントの種類				0.136
ベアメタルステント, n (%)	288 (92)	244 (92.8)	44 (88)	
薬剤溶出性ステント, n (%)	9 (2.9)	8 (3)	1 (2)	
バルーン拡張のみ, n (%)	13 (4.2)	9 (3.4)	4 (8)	
血栓吸引, n (%)	91/313 (29.1)	80 (30.4)	11 (22)	0.23
左冠動脈主幹部狭窄 >50%, n (%)	20/313 (6.4)	13 (4.9)	7 (14)	0.026
一時的ペースメーカー使用, n (%)	31 (9.9)	28 (10.6)	3 (6)	0.234

大動脈バルーンパンピング, n (%)	27(8.6)	22 (8.4)	5 (10)	0.439
経皮的心肺補助装置, n (%)	0(0)	0(0)	0(0)	

略語：TIMI = thrombolysis in myocardial infarction, PCI = percutaneous coronary intervention

Kaplan-Meier 曲線を用いて、MACE、全死亡、心不全による再入院、AMI、TVR を 2 群間で比較した (図 4)。追跡期間中央値は 223 日 (Q1 : 177 日、Q3 : 310 日) であった。追跡期間中に 55 例の MACE が認められた。MACE は 500m 歩行成功群よりも非成功群の方が高頻度に認められた ($p < 0.01$) (図 4a)。AMI の発生率には両群間で差はなかったが、全死因死亡、心不全再入院、虚血性 TVR の発生率は 500m 合格群よりも 500m 不合格群の方が高頻度であった (図 4b-e)。各臨床転帰の詳細を表 7 に示す。



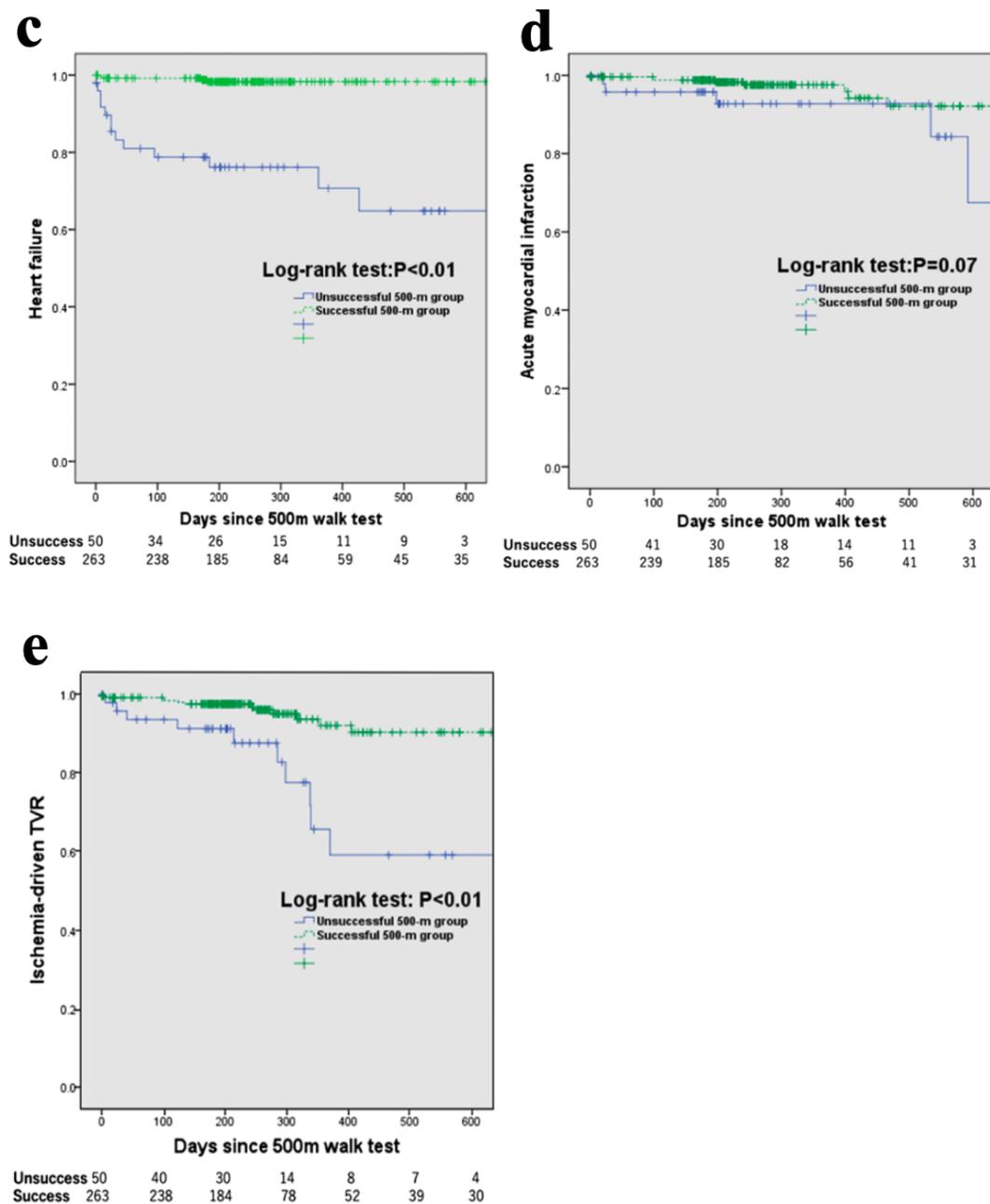


図 4. 副研究における 2 群間の MACE (a)、全死亡 (b)、心不全による再入院 (c)、AMI (d)、TVR (e) の生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線

略語 : MACE = major cardiovascular events, TVR = target vessel revascularization

表 7. 副研究における 2 群間の臨床転帰の比較

All events	ALL (n = 313)	合格群 (n = 263)	不合格群 (n = 50)	Pvalue
MACE, n (%)	55 (17.6)	28 (10.6)	27 (54.0)	<0.01
全死亡, n (%)	12 (3.8)	6 (2.3)	6 (12.0)	0.01
心不全の再入院, n (%)	18 (5.8)	5 (1.9)	13 (26.0)	<0.01
急性心筋梗塞, n (%)	15 (4.8)	10 (3.8)	5 (10.0)	0.73
TVR	24 (7.7)	14 (5.3)	10 (20.0)	<0.01

略語 : MACE = major adverse cardiovascular events, TVR = target vessel revascularization

多変量 Cox 回帰分析を表 8 に示した。初期モデルは、500m 歩行心電図検査不合格、年齢、女性、糖尿病、入院時ショック、血清 Cr、ACE 阻害薬・ARB、利尿薬、入院時 EF、3 枝病変、左主幹動脈狭窄を含んでいた。500m 歩行心電図検査不合格は、交絡因子を考慮した後、MACE と有意に関連していた (HR 5.62、95%CI 3.08-10.08、 $p < 0.01$)。

表 8. 副研究における多変量 Cox 回帰分析

Variables	HR	95%CI	Pvalue
女性	0.75	0.39-1.44	0.37
eGFR	1.01	0.99-1.02	0.31
入院時ショックバイタル	1.56	0.73-3.40	0.26
3 枝病変	1.59	0.91-1.02	0.10
500m 歩行検査不合格	6.57	3.74-11.55	<0.001

略語 : HR = hazard ration, CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate

4. 考察

主研究では、773 人の AMI 患者を対象とし、nARS に従って L リスク群 (n=332)、I リスク群 (n=164)、H リスク群 (n=277) に分類した。退院後の追跡調査期間の中央値は 686 日であった。MACE は H リスク群で他の群より多く観察され、多変量 COX ハザード解析により、複数の交絡因子を制御した結果、H リスクは MACE と有意に関連していた。nARS は AMI 患者の院内リハビリテーションを促進し、入院期間を短縮するために導入されたが、今回の結果は、nARS が退院後の高リスク AMI 患者の層別化に有用であることを示唆している。

AMI のリスクを分類することに関しては、Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) スコアや TIMI リスクスコアがよく知られたリスクスコアであるが^{20,21}、これらのリスクスコアは primary PCI が開発される前に考案されたため、これらのリスクスコアが primary PCI による結果を反映しているとは言い難い。言い換えれば、primary PCI を受けた患者の GRACE score は primary PCI を受けなかった患者の GRACE score と同じである可能性がある。さらに、primary PCI によって TIMI flow grade 3 を獲得した患者の GRACE score は、TIMI flow grade 3 を獲得できなかった患者の GRACE score と同じである可能性もある。これらの古典的なリスクスコアは primary PCI の結果を

反映していないため、AMI 患者をより効率的に層別化するためには、primary PCI の結果を反映した新しいリスクスコアまたはクラス分類が必要となる。そこで、我々は nARS を導入し、AMI 患者にとってより合理的なリスク層別化に従って院内リハビリテーションプログラムを提案することにした。

AMI の死亡率は急性期が最も高く、次いで亜急性期、慢性期が最も低いいため、最も重症の AMI 患者は入院中に死亡することになる²²⁻²⁴。したがって、院内死亡の危険因子は、退院後の死亡や心血管イベントの危険因子と必ずしも一致しない可能性がある。Aissaoui らは、退院後 30 日を基準としたランドマーク解析で、心原性ショックのある AMI 患者は、心原性ショックのない患者よりも 1 年予後が悪いことを明らかにした²⁵。また、Wada らは、退院後 30 日を基準としたランドマーク解析において、心原性ショックを有する AMI 患者は心原性ショックを有しない患者よりも長期的な臨床転帰が悪いと報告している²⁶。これらの研究は、心原性ショックが短期および長期の臨床転帰の強い危険因子であることを示唆している。Wright らは、腎機能障害を有する AMI 患者では、軽度の腎機能障害であっても退院後の死亡率が高いことを示している²⁷。また、発症から 12 時間以上経過した Primary PCI は長期的な臨床転帰の危険因子であることが報告されている²⁸。

なぜ退院前の H リスクが長期的な MACE と関連したのかを考察する必要

がある。まず、H リスク群には L リスク群や I リスク群よりも重症の患者が含まれている。H リスク群の患者は、発症から 24 時間以上の primary PCI、最終 TIMI flow grade \leq 2、低 LVEF (\leq 30%) など、少なくとも 1 つの高リスクの特徴を有していた⁹。さらに、MACE の 4 つの要素のうち、心不全による再入院は H-risk 群と最も有意に関連していた。LVEF の低い AMI 患者は心不全による再入院に悩まされるため²⁹、H リスク群の LVEF が低いという特徴は、心不全による再入院を増加させる理由になっている可能性がある。次に、2 分間起立、200m 歩行テスト、500m 歩行テストを含むリハビリテーションテストに合格できなかった L リスク群または I リスク群の患者は、退院前に H リスク群に再分類された。これまでの研究で、200m 歩行試験で歩行速度が遅い AMI 患者は長期臨床転帰が悪いことが示されている³⁰。さらに、我々のグループは、500m 歩行テストで不合格となった AMI 患者では、心不全による再入院がより頻繁に観察されたことを報告している¹² (副研究)。さらに、200m や 500m 歩行リハビリテーションテストがうまくいかないのは、フレイル (Frailty) を反映しているのかもしれない。フレイルは心血管イベントと密接な関係があるため³¹⁻³³、フレイルな AMI 患者は長期の MACE を発症しやすいと考えられる。

本研究の臨床的意義について述べる。第一に、本研究は、AMI 患者の長期転帰のリスクマーカーとしての nARS に注目した^{7,9,10}。nARS の有用性は以前

から報告されていたが、主に AMI の急性期に重点を置いていた。本研究では、AMI 患者の院内転帰だけでなく、長期転帰のリスクマーカーとしての nARS の有用性が示唆された。第二に、nARS は再入院を来しやすい高リスク患者群を選択するのに役立つ可能性があり、そのような高リスク患者群を外来診療で注意深くフォローアップすることが可能である。前例のない高齢化社会では医療資源が限られているため、すべての AMI 患者に対して綿密なフォローアップを計画することは困難である。H リスクの患者をきめ細かくフォローアップすることで、心不全による再入院を防ぐことができ、医療資源の節約にもなる^{34,35}。

副研究では、313 例の STEMI 患者を対象とし、500m 歩行合格群 (n = 263) と 500m 歩行不合格群 (n = 50) に分類した。追跡調査期間の中央値は 223 日であり、合計 55 例の MACE が認められた。500m 歩行合格群よりも 500m 歩行不合格群の方が中期的な MACE の発現頻度が高かった。さらに、500m 歩行心電図検査不合格は交絡因子をコントロールした後も MACE と有意に関連していた。以上の結果から、500m 歩行心電図検査は STEMI 患者と高リスク群の層別化に有用であることが示唆された。

STEMI 後の心臓リハビリテーションは、死亡率の低下、運動耐容性の向上、健康関連 QOL (Quality of life) の向上につながることを報告されている³⁶⁻³⁹。一般的には、心筋梗塞患者は心肺機能検査 (CPX) 後に心臓リハビリテーション

を計画し、その後外来で数ヶ月間心臓リハビリテーションを継続して行うことで、より良い臨床転帰を得ることができるとされている^{40,41}。しかし、STEMI発症後数日では心肺運動検査が実施されないことから、STEMI後の急性期におけるリハビリテーションプログラムに関するエビデンスは少なかった。

MatsuzawaらはAMI患者における退院前200m歩行の有用性を報告しており、200m歩行時の歩行速度と心血管イベントとの関連性を示している³⁰。当院ではSTEMI後の急性期に200m歩行と500m歩行の両方の心電図検査を行っているが、200m歩行心電図検査成功後、退院前に500m歩行心電図検査を行っている^{7,9}。残存虚血を発見するための心拍数は200m歩行よりも500m歩行の方が高くなるため、500m歩行心電図検査の合格・不合格は200m歩行心電図検査よりも患者の長期予後をより正確に反映すると考えた。

500m歩行心電図検査不合格と心血管イベントとの関連性について議論する。歩行は心臓、肺、血管、神経系、筋骨格系を含む複数の臓器システムと密接に関連しているため⁴²⁻⁴⁶、500m歩行心電図検査が失敗した原因は、冠動脈虚血、心肺機能低下、虚弱性に分類することができる。500m歩行心電図検査不合格の基準の1つに有意な心電図変化（ST-T低下 $<2\text{mV}$ ）があるため、500m歩行心電図検査不合格の理由として冠動脈虚血の関与が考えられる。実際、500m歩行不合格群の約60%が有意なST低下を示し、500m歩行不合格群の約30%が胸痛

を訴えていた。AMI 患者の残存冠動脈虚血があることは、臨床転帰不良の原因となることが知られている^{47, 48}。心肺機能の低下は、歩行能力の低下と関連しているはずであり、冠動脈虚血とは無関係に臨床転帰不良の独立した危険因子である⁴⁹。実際に、500m 歩行が成功しなかった群の約 20%が異常なバイタルサインを示しており、これは心肺機能の低下を示唆している。さらに、フレイルも歩行不成功の理由の一つであるはずである。実際、500m 不合格群の約 20%が 500m 歩行を完遂することができなかった。フレイルと心血管イベントの関連は多くの文献で報告されている^{31, 32, 50}。

本研究の臨床的意義について述べる。第一に、500m 歩行心電図検査は実用的な退院の指標となる検査である。退院後の一般生活では、しばしば 500m 以上の歩行能力が必要であり、500m 歩行心電図検査に合格できない場合、退院後の日常生活を満足に送ることができない可能性がある。第二に、500m 歩行心電図検査は心電図と血圧測定だけで済むため、低コストである。どの病院でも 500m 歩行心電図検査は特別な機器がなくても開始することができる。第三に、500m 歩行心電図検査を行うことで高リスク患者を層別化することができ、高リスク群に介入する機会を得ることができる。そのような患者には、CPX を用いた心臓リハビリテーションプログラムが適しているかもしれない。

5. 研究の限界

主研究、副研究における、いくつかの限界を言及する。本研究は単一施設の後方視的研究であるため、選択バイアスの可能性がある。過去の文献^{7 9 10}で nARS を提案しているが、他の施設では nARS の有効性はまだ評価されていない。本研究では退院後の臨床イベントを評価しているため、指標となる入院期間中に死亡した重症患者は含まれていない。主研究において、nARS は low EF や Killip class 4 などの他の AMI の長期リスクマーカーと比較して、複雑な構成となっているが、長期予後を予測するために nARS を作成した訳ではない。我々はもとも、200m 歩行試験や 500m 歩行試験などの病院内でのリハビリテーションを容易にし、入院期間を安全に短縮するために nARS を提案した。本研究では、nARS に新たな価値を付加することを意図している。副研究では、AMI 患者はすべて当院で 500m 歩行心電図検査を実施した。500m 歩行心電図検査の合格・不合格の基準は同じであったが、最終的な判定は日常の CCU カンファレンスで行われた。500m 歩行後の血圧上昇が 30mmHg を超えた患者が、その患者背景を考慮して合格と判定され、翌日退院となることは、実臨床の現場ではよくあることである。しかし、今回の後ろ向き研究では、500m 歩行後の心電図検査を基準に厳密に判定しているため、500m 歩行後に血圧が 30mmHg 以上上昇した患者が不合格と判定されることがある。そのため、実臨床で合格と判定され

た患者の中には、本研究では 500m 歩行の不合格群に割り振られていた患者もいた。副研究では 200m 歩行心電図検査ではなく 500m 歩行心電図検査を採用したが、500m 歩行心電図検査の有用性と 200m 歩行心電図検査の有用性を直接比較したわけではない。また、多変量 Cox ハザード分析を行ったが、後ろ向き研究ですべての交絡因子を管理することはできなかった。500m 歩行不合格群では ACE 阻害薬/ARB の処方率が有意に低かったが、これは 500m 歩行不合格群の再入院率の高さに影響を与えている可能性があると考えられた。また、初期 BNP 値は 500m 不合格群で有意に高く、LVEF は 500m 不合格群で有意に低かった。そのため、500m 不合格群では心不全再入院のリスクが高い項目がいくつかあり、未調整の潜在的バイアスを認めた。さらに、BNP のように欠損値をもつパラメータがいくつかあった。

6. おわりに

AMI 患者において、退院前の nARS による H リスクは、退院後の長期有害事象と有意に関連していた。これらの結果は、長期転帰のリスクマーカーとしての nARS の有効性を支持するものである。

7. 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循環器病棟、カテーテル検査室のスタッフがサポートをしてくれたことに感謝を述べたい。

8. 利益相反

紹介教員の坂倉医師は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。

9. 参考文献

1. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773-1783, doi:10.1016/s0140-6736(05)67702-1.
2. Daida H, Miyauchi K, Ogawa H, Yokoi H, Matsumoto M, Kitakaze M, Kimura T, Matsubara T, Ikari Y, Kimura K, Tsukahara K, Origasa H, Morino Y, Tsutsui H, Kobayashi M, Isshiki T. Management and two-year long-term clinical outcome of acute coronary syndrome in Japan: prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack (PACIFIC) registry. *Circ J* 2013; 77: 934-943, doi:10.1253/circj.cj-13-0174.
3. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernández-Antolín R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vázquez N, Backx B, Serruys PW. 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 Cardiovasc Interv* 2014; 7: 64-71, doi:10.1016/j.jcin.2013.09.006.
4. Nakayama N, Kimura K, Endo T, Fukui K, Himeno H, Iwasawa Y, Mochida Y, Morita Y, Shimizu M, Shimizu T, Takei T, Yoshida K, Wada A, Umemura S. Current status of emergency care for ST-elevation myocardial infarction in an urban setting in Japan. *Circ J* 2009; 73: 484-489, doi:10.1253/circj.cj-08-0554.
5. Jiang Y, Hu S, Cao M, Li X, Zhou J, Ding B, Zhang F, Chen T, Zhou Y.

- Evaluation of acute myocardial infarction patients with mid-range ejection fraction after emergency percutaneous coronary intervention. *Postgrad Med J* 2019; 95: 355-360, doi:10.1136/postgradmedj-2018-136334.
6. Jiang Y, Boris AF, Zhu Y, Gan H, Hu X, Xue Y, Xiang Z, Sasmita BR, Liu G, Luo S, Huang B. Incidence, Clinical Characteristics and Short-Term Prognosis in Patients With Cardiogenic Shock and Various Left Ventricular Ejection Fractions After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2022, doi:10.1016/j.amjcard.2021.11.040.
 7. Yamamoto K, Sakakura K, Akashi N, Watanabe Y, Noguchi M, Taniguchi Y, Ugata Y, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Clinical outcomes after acute myocardial infarction according to a novel stratification system linked to a rehabilitation program. *J Cardiol* 2018; 72: 227-233, doi:10.1016/j.jjcc.2018.02.008.
 8. Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Nakagawa Y, Nakao K, Miyauchi K, Sakamoto T, Tsujita K, Hagiwara N, Miyazaki S, Ako J, Arai H, Ishii H, Origuchi H, Shimizu W, Takemura H, Tahara Y, Morino Y, Iino K, Itoh T, Iwanaga Y, Uchida K, Endo H, Kongoji K, Sakamoto K, Shiomi H, Shimohama T, Suzuki A, Takahashi J, Takeuchi I, Tanaka A, Tamura T, Nakashima T, Noguchi T, Fukamachi D, Mizuno T, Yamaguchi J, Yodogawa K, Kosuge M, Kohsaka S, Yoshino H, Yasuda S, Shimokawa H, Hirayama A, Akasaka T, Haze K, Ogawa H, Tsutsui H, Yamazaki T, on behalf of the Japanese Circulation Society Joint Working G. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circulation Journal* 2019; 83: 1085-1196, doi:10.1253/circj.CJ-19-0133.
 9. Yamamoto K, Sakakura K, Akashi N, Watanabe Y, Noguchi M, Seguchi M, Taniguchi Y, Ugata Y, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Novel Acute Myocardial Infarction Risk Stratification (nARS) System Reduces the Length of Hospitalization for Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 2019; 83: 1039-1046, doi:10.1253/circj.CJ-18-1221.
 10. Sawano S, Sakakura K, Yamamoto K, Taniguchi Y, Tsukui T, Seguchi M, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Further Validation of a Novel Acute Myocardial Infarction Risk Stratification (nARS) System for Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J* 2020; 61: 463-469, doi:10.1536/ihj.19-678.

11. Ohashi J, Sakakura K, Jinnouchi H, Taniguchi Y, Tsukui T, Watanabe Y, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H, Fujita H. Comparison of Long-Term Clinical Outcomes in Patients Stratified by a Novel Acute Myocardial Infarction Risk Stratification (nARS) System. *Circ J* 2022, doi:10.1253/circj.CJ-22-0188.
12. Ohashi J, Sakakura K, Sasaki W, Taniguchi Y, Kani K, Yamamoto K, Tsukui T, Seguchi M, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Usefulness of 500-m walk electrocardiogram test on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart Vessels* 2021; 36: 48-57, doi:10.1007/s00380-020-01667-0.
13. Sawano M, Yamaji K, Kohsaka S, Inohara T, Numasawa Y, Ando H, Iida O, Shinke T, Ishii H, Amano T. Contemporary use and trends in percutaneous coronary intervention in Japan: an outline of the J-PCI registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2020; 35: 218-226, doi:10.1007/s12928-020-00669-z.
14. Shibata K, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Tsukui T, Seguchi M, Jinnouchi H, Wada H, Fujita H. Comparison of Clinical Outcomes of Acute Myocardial Infarction Between Prasugrel and Clopidogrel. *Int Heart J* 2021; 62: 479-486, doi:10.1536/ihj.20-357.
15. Yamamoto K, Sakakura K, Hamamoto K, Hasegawa H, Tsukui T, Seguchi M, Taniguchi Y, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Determinants of Greater Peak radiation skin dose in percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *J Cardiol* 2020; 76: 217-223, doi:10.1016/j.jjcc.2020.02.021.
16. Murakami T, Sakakura K, Jinnouchi H, Taniguchi Y, Tsukui T, Watanabe Y, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H, Fujita H. Complications related to veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute myocardial infarction: VA-ECMO complications in AMI. *J Cardiol* 2022; 79: 170-178, doi:10.1016/j.jjcc.2021.10.003.
17. Otani A, Sakakura K, Yamamoto K, Taniguchi Y, Ito M, Ibe T, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Comparison of mid-term clinical outcomes after acute myocardial infarction in diabetic men between living alone and living together. *Heart Vessels* 2019; 34: 1288-1296, doi:10.1007/s00380-019-01366-5.
18. Ban S, Sakakura K, Jinnouchi H, Taniguchi Y, Tsukui T, Watanabe Y,

- Yamamoto K, Seguchi M, Wada H, Fujita H. Association of Asymptomatic Low Ankle-Brachial Index with Long-Term Clinical Outcomes in Patients after Acute Myocardial Infarction. *J Atheroscler Thromb* 2021, doi:10.5551/jat.62998.
19. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992, doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.034.
 20. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345-2353, doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
 21. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102: 2031-2037, doi:10.1161/01.cir.102.17.2031.
 22. Miyachi H, Takagi A, Miyauchi K, Yamasaki M, Tanaka H, Yoshikawa M, Saji M, Suzuki M, Yamamoto T, Shimizu W, Nagao K, Takayama M. 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 Vessels* 2016; 31: 1740-1751, doi:10.1007/s00380-015-0791-9.
 23. Ito R, Yamashita J, Chikamori T, Kondo S, Mitsuhashi Y, Iwata H, Saji M, Asano T, Wakabayashi K, Yahagi K, Shinke T, Mase T, Abe K, Miyachi H, Higuchi S, Kishi M, Tanaka H, Yamasaki M, Miyauchi K, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. Clinical Differences of Recent Myocardial Infarction Compared With Acute Myocardial Infarction - Insights From the Tokyo CCU Network Multicenter Registry. *Circ J* 2020; 84: 1511-1518, doi:10.1253/circj.CJ-20-0333.
 24. Ventura M, Belleudi V, Sciattella P, Di Domenicantonio R, Di Martino M, Agabiti N, Davoli M, Fusco D. High quality process of care increases one-year survival after acute myocardial infarction (AMI): A cohort study in Italy. *PLoS One* 2019; 14: e0212398,

- doi:10.1371/journal.pone.0212398.
25. Aissaoui N, Puymirat E, Simon T, Bonnefoy-Cudraz E, Angoulvant D, Schiele F, Benamer H, Quandalle P, Prunier F, Durand E, Berard L, Blanchard D, Danchin N. Long-term outcome in early survivors of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a landmark analysis from the French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry. *Crit Care* 2014; 18: 516, doi:10.1186/s13054-014-0516-y.
 26. Wada H, Ogita M, Suwa S, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, Ako J, Noguchi T, Yasuda S, Fujimoto K, Nakama Y, Morita T, Shimizu W, Saito Y, Hirohata A, Morita Y, Inoue T, Okamura A, Mano T, Wake M, Tanabe K, Shibata Y, Owa M, Tsujita K, Funayama H, Kokubu N, Kozuma K, Uemura S, Tobaru T, Saku K, Oshima S, Nishimura K, Miyamoto Y, Ogawa H, Ishihara M. Long-Term Clinical Impact of Cardiogenic Shock and Heart Failure on Admission for Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J* 2021; 62: 520-527, doi:10.1536/ihj.20-646.
 27. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, Miller WL, Murphy JG, Kopecky SL, Jaffe AS. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563-570, doi:10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00007.
 28. Nepper-Christensen L, Lønborg J, Høfsten DE, Sadjadieh G, Schoos MM, Pedersen F, Jørgensen E, Kelbæk H, Haahr-Pedersen S, Flensted Lassen J, Køber L, Holmvang L, Engstrøm T. Clinical outcome following late reperfusion with percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020, doi:10.1177/2048872619886312.
 29. Serrao GW, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Predictors of Left Ventricular Ejection Fraction Improvement After Primary Stenting in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol* 2018; 121: 678-683, doi:10.1016/j.amjcard.2017.12.004.
 30. Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, Suzuki H, Nakayama N, Kiyokuni M, Sumita S, Ebina T, Kosuge M, Hibi K, Tsukahara K,

- Iwahashi N, Endo M, Maejima N, Saka K, Hashiba K, Okada K, Taguri M, Morita S, Sugiyama S, Ogawa H, Sashika H, Umemura S, Kimura K. Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1964-1972, doi:10.1016/j.jacc.2013.02.020.
31. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, Walston JD, Fried LP. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M158-166, doi:10.1093/gerona/56.3.m158.
 32. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus JA, Nair KS, Roger VL. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 496-502, doi:10.1161/circoutcomes.111.961375.
 33. Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L, Ventura S, Rodríguez-Borja E, Chorro FJ, Hermenegildo C, Bertomeu-González V, Núñez E, Núñez J. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014; 168: 784-791, doi:10.1016/j.ahj.2014.07.022.
 34. Matsukawa R, Masuda S, Matsuura H, Nakashima H, Ikuta H, Okabe K, Okahara A, Kawai S, Tokutome M, Tobushi T, Mukai Y. Early follow-up at outpatient care after discharge improves long-term heart failure readmission rate and prognosis. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 3002-3013, doi:10.1002/ehf2.13391.
 35. Tung YC, Chang GM, Chang HY, Yu TH. Relationship between Early Physician Follow-Up and 30-Day Readmission after Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *PLoS One* 2017; 12: e0170061, doi:10.1371/journal.pone.0170061.
 36. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682-692, doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.009.
 37. Kureshi F, Kennedy KF, Jones PG, Thomas RJ, Arnold SV, Sharma P, Fendler T, Buchanan DM, Qintar M, Ho PM, Nallamothu BK, Oldridge NB, Spertus JA. Association Between Cardiac Rehabilitation

- Participation and Health Status Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 980-988, doi:10.1001/jamacardio.2016.3458.
38. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 892-902, doi:10.1056/NEJMra001529.
 39. Izawa K, Hirano Y, Yamada S, Oka K, Omiya K, Iijima S. Improvement in physiological outcomes and health-related quality of life following cardiac rehabilitation in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2004; 68: 315-320, doi:10.1253/circj.68.315.
 40. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: Cd001800, doi:10.1002/14651858.CD001800.pub2.
 41. Curnier DY, Savage PD, Ades PA. Geographic distribution of cardiac rehabilitation programs in the United States. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 80-84, doi:10.1097/00008483-200503000-00006.
 42. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 553-561, doi:10.1161/01.cir.97.6.553.
 43. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Berman N, Ginzton L, Purcaro A. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995; 91: 2775-2784, doi:10.1161/01.cir.91.11.2775.
 44. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, Arnolda L, Meyer T, Thompson CH, Dunn JF, Stratton J, Kemp GJ, Radda GK, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1101-1106, doi:10.1016/0735-1097(93)90231-o.
 45. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107: 3152-3158,

- doi:10.1161/01.Cir.0000074229.93804.5c.
46. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study. *Circulation* 2000; 102: 2588-2592, doi:10.1161/01.cir.102.21.2588.
 47. Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Culprit Vessel-Only vs. Staged Multivessel Percutaneous Coronary Intervention Strategies in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ J* 2016; 80: 371-378, doi:10.1253/circj.CJ-15-0493.
 48. Manari A, Varani E, Guastaroba P, Menozzi M, Valgimigli M, Menozzi A, Magnavacchi P, Franco N, Marzocchi A, Casella G. Long-term outcome in patients with ST segment elevation myocardial infarction and multivessel disease treated with culprit-only, immediate, or staged multivessel percutaneous revascularization strategies: Insights from the REAL registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84: 912-922, doi:10.1002/ccd.25374.
 49. Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetière P, Tavernier B, Alpérovitch A, Tzourio C. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *Bmj* 2009; 339: b4460, doi:10.1136/bmj.b4460.
 50. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N, Bauer DC, Kritchevsky SB, Butler J. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013; 166: 887-894, doi:10.1016/j.ahj.2013.07.032.