

リハビリプログラムを包括した
新たな急性心筋梗塞のリスク分類についての検討

論文博士

山本 慶

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

2019年4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（研究1）.....	3
結果（研究1）.....	8
方法（研究2）.....	17
結果（研究2）.....	20
考察	28
本研究の限界	33
おわりに	34
謝辞	35
利益相反	35
参考文献	36

【はじめに】

経皮的冠動脈形成術形成術、至適薬物療法、心臓リハビリテーションの進歩により急性心筋梗塞の臨床予後は劇的に改善した(1-7)。しかしながら、院内死亡率は7-8%程度と依然高く(8-9)、それらはハイリスク患者の予後がこのprimary PCIの時代においても予後不良であることを示している。さらに、リスク別におけるリハビリテーションプログラムは十分に確立されていない。The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk scoreや Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk scoreなどが院内死亡や長期予後の因子として知られているが(10-11)、これらは院内リハビリテーションプログラムには反映されているとは言い難い。

西欧諸国と比べて、我が国の急性心筋梗塞による入院期間は有意に長い(12)。しかしながらカナダやアメリカと比較して再入院となると割合は日本が有意に低く(13-14)、これは入院期間がリスク分類というより社会経済的な要因により決定されていることを示している。したがって入院期間の短縮と同様に再入院リスクがより少ない、適切なリスク分類を確立する必要がある。

我々は実際の臨床の中で、これまでの最新の知見、経皮的冠動脈形成術の結

果や心臓合併症も踏まえ、院内リハビリテーションと連携したに準じた独自の急性心筋梗塞患者のリスク分類を導入した（novel AMI Risk Stratification ; nARS）。我々はnARSが入院期間を減らし、かつ再入院が少ないリスク分類であると仮定する。この研究の目的は、nARSによるリスク別の入院中および中期臨床予後を比較すること(研究1)、またnARS開始前と開始後の入院期間を比較すること(研究2)により、nARSによるリスク分類の正当性を示すことである。

研究1

リハビリプログラムの新たなリスク分類に準じた急性心筋梗塞の臨床予後

【方法】

研究デザイン：2015年4月から2016年6月まで当施設で治療した急性心筋梗塞の患者を対象とした。さらにそれらの患者を低リスク群（Lリスク）、中リスク群（Iリスク）、高リスク群（Hリスク）にnARSに沿って分けた。このnARSにはprimary PCI, Ejection fraction（EF）、右室梗塞、心尖部瘤、至適薬物療法、心膜液、機械的合併症、機械的補助、その他高リスク合併症などが考慮される（14-22）（表

1)。

表 1. リスク分類のアルゴリズム

	リスク分類		
	L (Low) リスク	I (Intermediate) リスク	H (High) リスク
条件	下記項目を <u>全て</u> 満たすこと	L リスク、H リスクいずれにも属さない	<u>少なくとも 1 つ</u> でも当てはまれば H リスク
Primary PCI のタイミング	発症 12 時間以内に primary PCI を施行	-	発症から 24 時間以上経過して primary PCI を施行
Primary PCI の結果	TIMI-3 flow grade	-	TIMI 0, 1, 2 flow grade
EF	40%以上	-	30%以下
薬物療法	ACE-I/ARB と β 遮断薬の導入が入院翌日にできる	-	-
残存病変	残存病変なし (2015 年 4 月から 12 月)。 2016 年 1 月以降は「残存病変なし」は L risk の必要条件でなくなった	-	残存病変あり運動負荷試験でクリアできないこと (立位、200 m 歩行、500 m 歩行) (2016 年 1 月から)
ハイリスク合併症	なし	-	* 喘息、ステロイド使用、心不全、高度貧血のいずれか
右室梗塞	血行動態に影響する右室梗塞なし	-	血行動態に影響する右室梗塞合併
心膜液	エコーで認めない、もしくは 10 mm 以下	-	エコーで 10 mm 以上
心尖部瘤	なし	-	抗凝固療法が必要な心尖部瘤
機械的合併症(心室中隔穿孔、自由壁破裂、乳頭筋断裂)	なし	-	あり、もしくは外科的治療後
IABP サポート	なし、もしくは 48 時間以内に抜去可能	-	48 時間以上必要
Very low リスク (2016 年 1 月から)	Troponin I の上昇のみ (\geq 99th percentile of URL)	-	-

Very high リスク (2016 年 1 月から)	-	-	H リスクのリハビリプログラ ムを達成できなかった場合
---------------------------------	---	---	--------------------------------

それぞれの患者のAMIリスクは日常のCCUカンファレンスで決定され、PCI翌日にL、I、Hリスクと分類する。リハビリテーションスケジュールでは、3つのリハビリテーション（2分間の立位保持試験、200 m歩行試験、500 m歩行試験）がそれぞれのリスク別スケジュールに合わせて要求される。それぞれのスケジュールを図1に示す。リスク分類のクロスオーバー（LリスクからHリスク、IリスクからHリスク）は予定されたリハビリテーションがクリアできないときに適応される。

図1. リスク分類に沿ったリハビリテーション試験およびスケジュール

負荷試験	チェックリスト	タイミング	症状	バイタルサイン	心電図
立位負荷	症状/バイタルサイン/ 心電図	負荷前	胸痛なし	SBP 上昇 ≤ 20 mmHg (vs. 安静時)	ST-T 低下 ≤ 2mV
		負荷直後		HR 上昇 ≤ 40 bpm (vs. HR 安静時)	ST 上昇なし
		負荷3分後		負荷中 HR ≤ 120 bpm	致命的不整脈なし
200-m歩行負荷	症状/バイタルサイン/ 心電図	負荷前	胸痛なし	BP 上昇 ≤ 30 mmHg (vs. 安静時)	ST-T 低下 ≤ 2mV
		負荷直後		HR 上昇 ≤ 40 bpm (vs. HR 安静時)	ST 上昇なし
		負荷3分後		負荷中 HR ≤ 120 bpm	致命的不整脈なし
500-m歩行負荷	症状/バイタルサイン/ 心電図	負荷前	胸痛なし	BP 上昇 ≤ 30 mmHg (vs. 安静時)	ST-T 低下 ≤ 2mV
		負荷直後		HR 上昇 ≤ 40 bpm (vs. HR 安静時)	ST 上昇なし
		負荷3分後		負荷中 HR ≤ 120 bpm	致命的不整脈なし

リスク	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10
Lリスク*	Primary PCI	立位負荷	200-m 歩行負荷	500-m 歩行負荷	退院					
Iリスク	Primary PCI	立位負荷	立位フリー	200-m 歩行負荷	一般病棟フリー	500-m 歩行負荷	退院			
H リスク ¶	Primary PCI または IABP 療法	座位 (もしくは 2 日)	立位負荷	立位フリー	立位フリー	200-m 歩行負荷	一般病棟フリー	一般病棟フリー	500-m 歩行負荷	退院 (1, 2 日追加検診)

*Very Low リスク患者は立位負荷、200-m 負荷はスキップし Day2 に 500-m リハを行う。

¶ Very high リスク患者 (H リスクプログラムをクリアできなかった患者) は、より長くリハビリ間の間隔をとることを考慮。

冠攣縮性狭心症に伴う AMI、入院中に冠動脈バイパス術を行った患者は除外した。また、AMI だが冠動脈造影を行わなかった患者も除外した。主要エンドポイントは主要有害心臓イベント (MACE) であり、それらは全死亡、心臓死、非致死性心筋梗塞、ステント血栓症、虚血性標的病変血行再建、虚血性標的血管血行再建を定義とした。院内、中期臨床予後は院内カルテから得られたものである。この研究は院内倫理委員会で承認され、後ろ向き研究のためインフォームド Consent はウェブで掲載とした。

定義：この研究では、AMI は心臓マーカーの上昇 (99 パーセンタイル以上のト

ロポニン上昇)に加え、Universal definition of myocardial infarction (21)に従って1) 虚血症状、2) 新規のST-T変化もしくは左脚ブロック、3) 病理学的Q波の進展、4) 新たな生存心筋の低下もしくは新たな局所的な心筋運動障害、5) 血管造影もしくは剖検で冠動脈内に血栓が認められること、のいずれか一つが認められることとした。ここではARC definitionでのdefinite stent thrombosisのみステント血栓症と定義した。高血圧は収縮期血圧が140 mmHg以上、拡張期血圧90 mmHg以上、もしくは高血圧に対する薬物療法がなされているものとした。糖尿病はHbA1cが6.5%以上もしくは糖尿病に対する薬物療法がなされているものとした。脂質異常症は総コレステロールが220 mg/dl以上、LDLコレステロールが140 mmHg以上、もしくは脂質異常症の薬物療法がなされているものとした。慢性腎臓病はクレアチニンクリアランスが60 ml/min未満とした。ショックは収縮期血圧が90 mmHg未満もしくは血圧維持に血管収縮薬が必要であること、心肺蘇生が必要な状態と定義した。

【統計学的分析】

データは平均±標準偏差もしくは%で示した。カテゴリー変数は数(%)で示されカイ二乗検定(もしくは少数サンプルではFisher直接検定)で比較した。連

続変数はStudent t検定で比較した。MACEのイベントフリー曲線はKaplan-Meier法で示し、log-rank試験で分析した。P値が0.05未満を統計的有意値とした。統計分析はSPSS 18.0/windows(Chicago, Illinois, USA)で行った。

【結果】

2015年4月から2016年3月までの当施設で327人がAMIと診断され、そのうち292人が本研究に含まれた。リスククロスオーバーののち、最終的に108人がLリスク、72人がIリスク、112人がHリスクに分類された。本研究のフローチャートを図2に示す。平均フォローアップ期間は252日であった。

図2 研究1のフローチャート



3群の臨床的背景を表2に示す。平均年齢はHリスクでもっとも高く (74±11 歳)、
 ついでIリスクが高く (69±11 歳)、Lリスクがもっとも若い (68±12 歳) ($P < 0.001$)。
 慢性腎不全、透析、ショック、心肺停止、ST上昇型心筋梗塞の割合はHリスクで
 もっとも高く、Iリスクが続き、Lリスクでもっとも低かった。Killip 1 もしくは2
 や、最終TIMI grade 3はLリスクでもっとも高く、Iリスクが続き、Hリスクでも
 っとも低かった。退院時の薬物療法は利尿剤、インスリンを除き3群ともほぼ同
 様であった。アスピリン、スタチン、 β 遮断薬といった至適薬物療法は3群とも
 ほぼ同様であったが、ACE阻害薬/ARBに関してはHリスク (85.9%)で少ない傾向
 にあった ($P=0.086$)。

表 2. L リスク、I リスクおよび H リスクにおける臨床的背景

変数	All (n=292)	L リスク (n=108)	I リスク (n=72)	H リスク (n=112)	P 値
患者背景					
年齢, 歳	70±12	68±12	69±11	74±11	<0.001
男性 – no. (%)	227 (77.7)	82 (75.9)	58 (80.6)	87 (77.7)	0.765
高血圧 – no. (%)	261 (89.4)	95 (88.0)	64 (88.9)	94 (83.9)	0.552
糖尿病 – no. (%)	131 (44.9)	47 (43.5)	27 (37.5)	57 (50.9)	0.192
脂質異常症 – no. (%)	214 (73.3)	84 (77.8)	49 (68.1)	81 (72.3)	0.337
慢性腎臓病 – no. (%)	119 (40.8)	28 (25.9)	25 (34.7)	66 (58.9)	<0.001
透析 – no. (%)	25 (8.6)	3 (2.8)	7 (9.7)	15 (13.4)	0.018
喫煙 – no. (%)	96 (32.9)	40 (37.0)	27 (37.5)	29 (25.9)	0.134
心筋梗塞の既往 – no. (%)	59 (20.2)	22 (20.4)	14 (19.4)	23 (20.5)	0.983
PCI の既往 – no. (%)	63 (21.6)	24 (22.2)	14 (19.4)	25 (22.3)	0.880

冠動脈バイパス術の既往 –no. (%)	12 (4.1)	5 (4.6)	3 (4.2)	4 (3.6)	0.924
ショック –no. (%)	45 (15.4)	1 (0.9)	6 (8.3)	38 (33.9)	<0.001
心肺停止 –no. (%)	19 (6.5)	0	2 (2.8)	17 (15.2)	<0.001
STEMI –no. (%)	174 (59.6)	49 (45.4)	47 (65.3)	78 (69.6)	0.001
NSTEMI –no. (%)	118 (40.4)	59 (54.6)	25 (34.7)	34 (30.4)	0.001
梗塞部位					0.100
前壁–no. (%)	132 (45.2)	45 (41.7)	28 (38.9)	59 (52.7)	
下壁–no. (%)	110 (37.7)	38 (35.2)	34 (47.2)	38 (33.9)	
後壁–no. (%)	45 (15.4)	23 (21.3)	10 (13.9)	12 (10.7)	
特定できず–no. (%)	5 (1.7)	2 (1.9)	0	3 (2.7)	
Killip 1 または 2–no. (%)	225 (77.1)	105 (97.2)	63 (87.5)	57 (50.9)	<0.001
初回 TIMI 0 または 1 –no. (%)	179 (61.3)	59 (54.6)	39 (54.2)	81 (72.3)	0.014
TIMI 2 または 3–no. (%)	113 (38.7)	49 (45.4)	33 (45.8)	31 (27.7)	0.010
最終 TIMI 0 または 1 または 2 –no. (%)	24 (8.2)	0	3 (4.2)	21 (18.8)	<0.001
TIMI 3 –no. (%)	268 (91.8)	108 (100)	69 (95.8)	91 (81.3)	<0.001
Ejection fraction, %	53.3±14.6	58.2±12.0	59.0±11.0	44.8±15.1	<0.001
IABP 使用 –no. (%)	46 (15.8)	4 (3.7)	8 (11.1)	34 (30.4)	<0.001
PCPS 使用 –no. (%)	17 (5.8)	0	0	17 (15.2)	<0.001
Peak CK, mU/ml	1629±2927	962±1375	1226±1504	2530±4222	<0.001
Peak CK-MB, mU/ml	145±228	94±156	133±183	202±293	<0.001
Peak CK 正常上限の 2 倍以上 –no (%)	163 (55.8)	42 (38.9)	43 (59.7)	78 (69.6)	
退院時薬剤					
アスピリン–no. (%)	271/272 (99.6)	108/108 (100)	71/72 (98.6)	92/92 (100)	0.248
チエノピリジン–no. (%)	259/272 (95.2)	105/108 (97.2)	67/72 (93.1)	87/92 (94.6)	0.411
スタチン–no. (%)	267/272 (98.2)	107/108 (99.1)	70/72 (97.2)	90/92 (97.8)	0.635
ACE 阻害薬/ ARB–no. (%)	248/272 (91.2)	101/108 (93.5)	68/72 (94.4)	79/92 (85.9)	0.086
β 遮断薬–no. (%)	254/272 (93.4)	103/108 (95.4)	66/72 (91.7)	85/92 (92.4)	0.554
カルシウム拮抗薬–no. (%)	58/272 (21.3)	20/108 (18.5)	15/72 (20.8)	23/92 (25.0)	0.533
利尿薬–no. (%)	82/272 (30.1)	19/108 (17.6)	18/72 (25.0)	45/92 (48.9)	<0.001
インスリン –no. (%)	30/272 (11.0)	9/108 (8.3)	2/72 (2.8)	19/92 (20.7)	0.001

PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST elevated myocardial infarction; NSTEMI, non-ST elevated myocardial infarction; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; IABP, intra-aortic balloon pumping; PCPS, percutaneous cardio-pulmonary support; CK, creatine kinase; CK-MB, creatine kinase-muscle/brain; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB,

angiotensin II receptor blocker.

臨床アウトカムを表3に示す。MACEはHリスクでもっとも多く(26.8%)、Iリスクで次いで多く(5.6%)、Lリスクでもっとも少なかった(1.9%)($P < 0.001$)。CCU滞在日数、総入院日数はLリスクで最も短く(CCU滞在日数 1.0 ± 1.0 日; 総入院日数 5.6 ± 3.2 日)、Iリスクが続く(CCU滞在日数 2.3 ± 1.8 日; 総入院日数 8.1 ± 2.7 日)、Hリスクが最長であった (CCU滞在日数, 5.1 ± 5.0 日; 総入院日数, 14.6 ± 12.6 日) (CCU滞在日数, $P < 0.001$; 総入院日数, $P < 0.001$)。

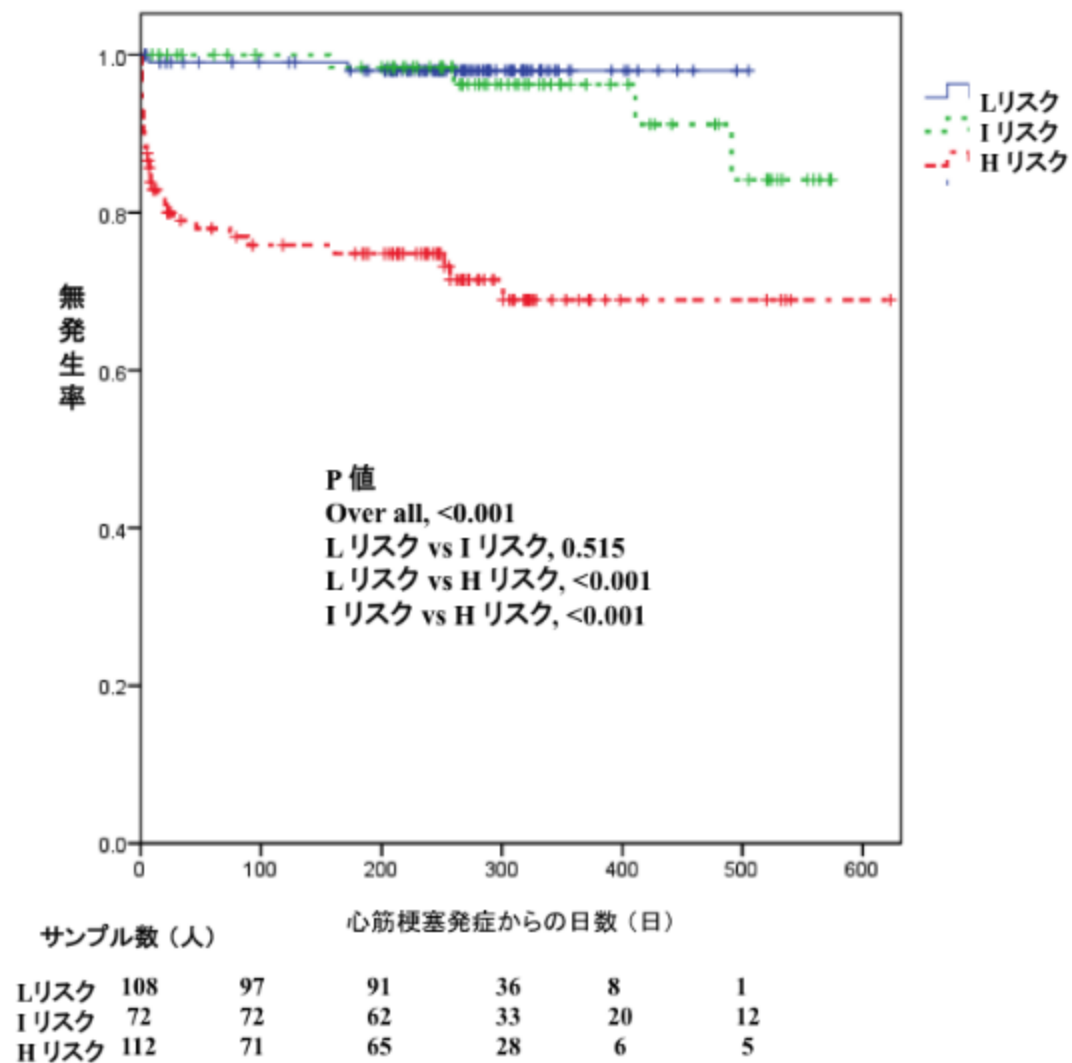
表 3. L リスク、I リスクおよび H リスクの臨床アウトカム

変数	All (n=292)	L リスク (n=108)	I リスク (n=72)	H リスク (n=112)	P 値
MACE – no. (%)	36 (12.3)	2 (1.9)	4 (5.6)	30 (26.8)	<0.001
全死亡 – no. (%)	36 (12.3)	3 (2.8)	4 (5.6)	29 (25.9)	<0.001
心臓死 – no. (%)	18 (6.2)	0	0	18 (16.1)	<0.001
ステント血栓症 – no. (%)	6 (2.1)	1 (0.9)	1 (1.4)	4 (3.6)	0.346
非致死的心筋梗塞 – no. (%)	10 (3.4)	3 (2.8)	2 (2.8)	5 (4.5)	0.743
標的病変再血行再建 (all) – no. (%)	12 (4.1)	2 (1.9)	4 (5.6)	6 (5.4)	0.329
標的病変再血行再建(ischemic-driven) – no. (%)	10 (3.4)	1 (0.9)	3 (4.2)	6 (5.4)	0.181
標的血管再血行再建(all) – no. (%)	22 (7.5)	6 (5.6)	6 (8.3)	10 (8.9)	0.611
標的血管再血行再建(ischemic-driven) – no. (%)	14 (4.8)	1 (0.9)	4 (5.6)	9 (8.0)	0.045
CCU 滞在期間, 日	2.9 ± 3.7	1.0 ± 1.0	2.3 ± 1.8	5.1 ± 5.0	<0.001
全入院期間, 日	9.7 ± 9.1	5.6 ± 3.2	8.1 ± 2.7	14.6 ± 12.6	<0.001
28 日以内の予定外再入院 (all) – no. (%)	16 (5.5)	3 (2.8)	6 (8.3)	7 (6.3)	0.249
28 日以内の予定外再入院 (心血管) – no. (%)	9 (3.1)	2 (1.9)	3 (4.2)	4 (3.6)	0.631

MACE, major adverse cardiac event; CCU, cardiac care unit.

MACEのKaplan-Meier curveを図3に示す。イベントはHリスクで他のグループと比較して有意に高く起こっていた(overall ; $P<0.001$ 、Lリスク vs Hリスク ; $P<0.001$ 、I リスク vs H リスク ; $P<0.001$)。

図 3. MACE における Kaplan-Meier curve



291人の患者のGRACEリスクスコアを測定したものを図4Aに示す。GRACEスコアはHリスクで最も高く、次いでIリスク群が高く、Lリスク群が最も低かった($P < 0.001$)。169人のTIMIリスクスコア(STEMI患者のみ)を測定したものを図4Bに示す。TIMIリスクにおいても同様にHリスクで最も高く、次いでIリスク群が高く、Lリスク群が最も低かった($P < 0.001$)。

図4A Lリスク、Iリスク、HリスクそれぞれのGRACE score

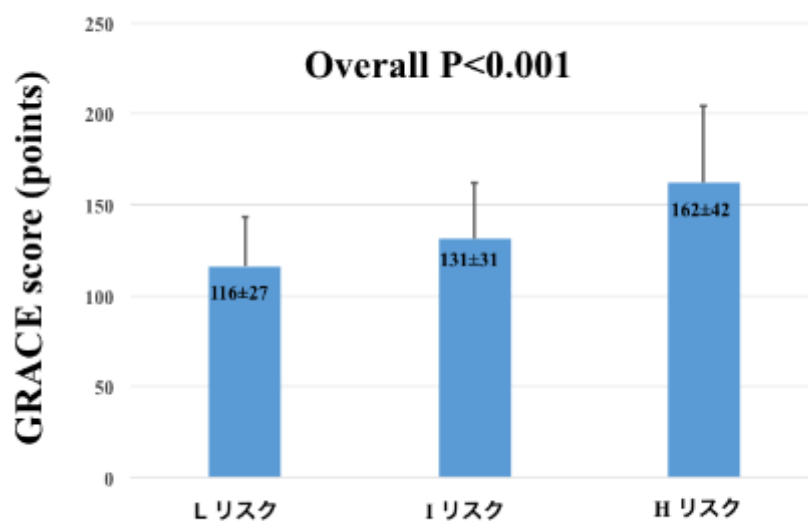
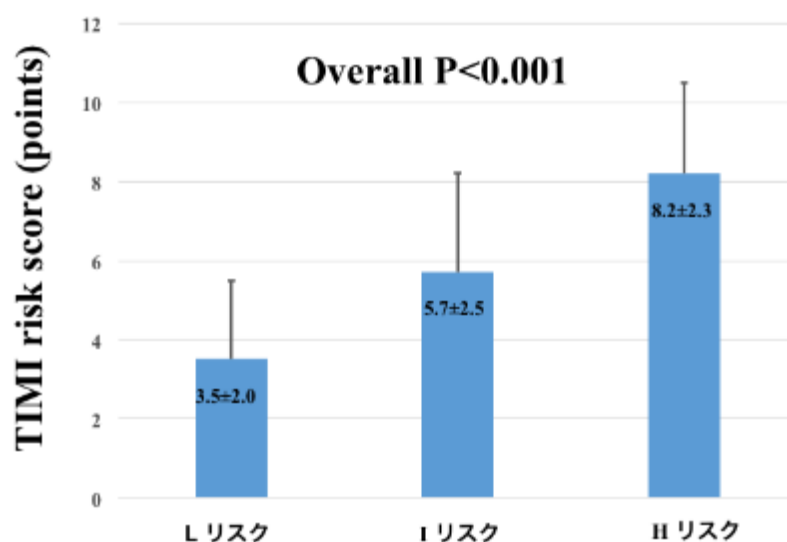


図4B Lリスク、Iリスク、HリスクそれぞれのTIMI risk score



初回リスクから最終リスクに変更した患者はLからHリスクが12人、IからHリスクが4人

であり(図1)、その内訳は下記の通りである(表4)。

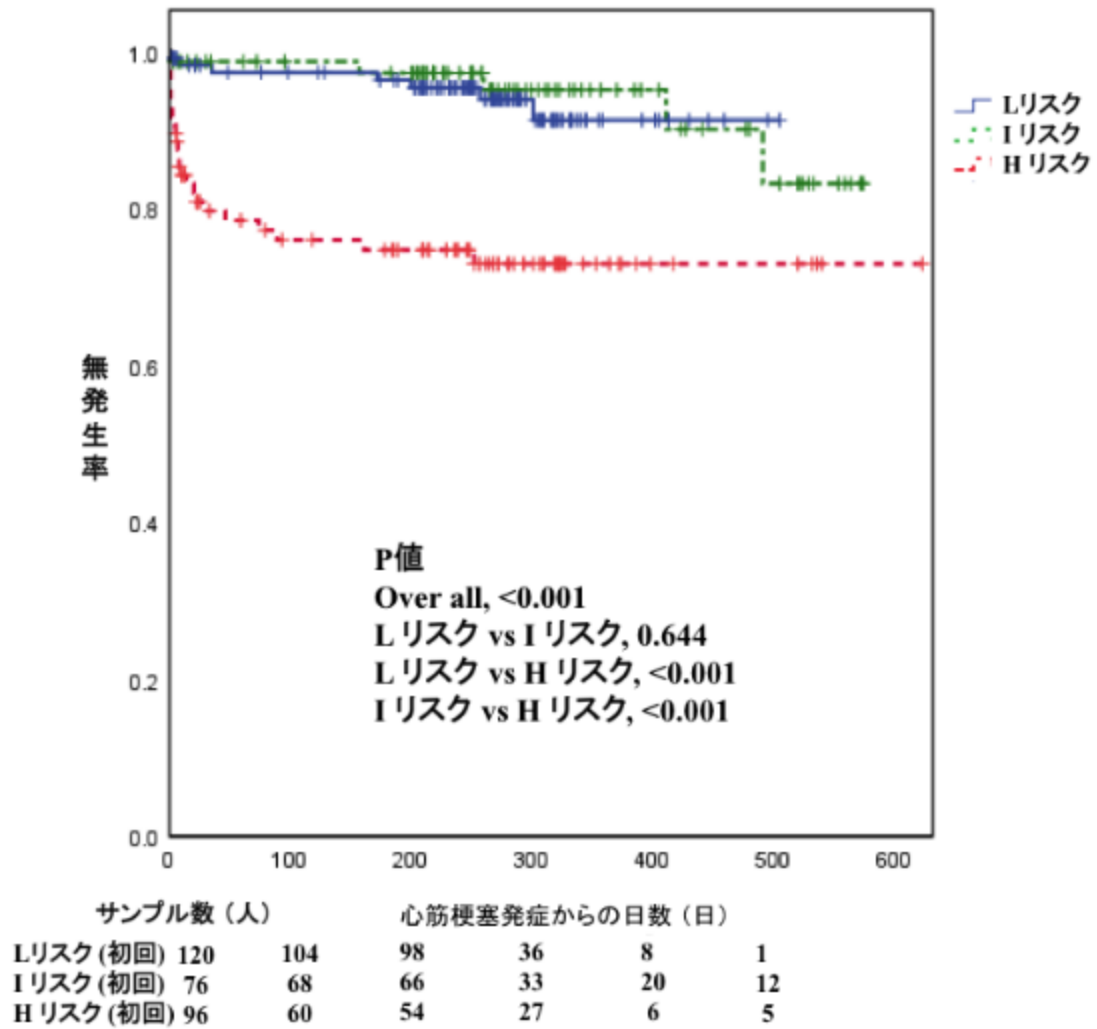
表 4 初回リスクから変更した患者の内訳

No.	年 齢 (歳)	性別	初回 リスク	最終 リスク	STEMI or NSTEMI	リスク変更理由
1	79	男	L	H	STEMI	リハビリクリアできず
2	70	男	I	H	STEMI	IABP 早期抜去できず
3	84	男	I	H	NSTEMI	残存治療合併症
4	75	男	L	H	STEMI	リハビリクリアできず
5	63	女	L	H	STEMI	リハビリクリアできず
6	97	女	I	H	STEMI	リハビリクリアできず
7	49	男	L	H	STEMI	貧血進行、リハビリクリアできず
8	76	男	L	H	NSTEMI	側枝翌日閉塞のため再治療
9	76	男	L	H	STEMI	リハビリクリアできず

10	69	男	L	H	NSTEMI	貧血進行、リハビリクリアできず（悪性腫瘍初めて指摘）
11	84	男	L	H	NSTEMI	貧血進行、リハビリクリアできず
12	69	女	L	H	NSTEMI	リハビリクリアできず
13	81	男	L	H	NSTEMI	リハビリクリアできず
14	88	男	L	H	STEMI	リハビリクリアできず
15	86	女	I	H	STEMI	リハビリクリアできず
16	76	男	L	H	STEMI	亜急性ステント血栓症のため

また、初回リスク分類におけるMACEのKaplan-Meier曲線を下記に示す。初回リスク分類においてもイベントはHリスクで他のグループと比較して有意に高く起こっていた(overall ; $P<0.001$ 、Lリスク vs Hリスク ; $P<0.001$ 、I リスク vs H リスク ; $P<0.001$)。

図5. 初回リスク分類におけるMACEの比較



研究2

新たな急性心筋梗塞のリスク分類による入院期間短縮の検討

【方法】

2014年4月から2016年9月まで当院で治療したAMI患者を調査した。nARSが開始されたのが2015年4月20日からであり、開始前のAMI患者をpre-nARS群(2014年4月から2015年4月19日まで)、nARS開始後をnARS群(2015年4月20日から2016年9月まで)とした。nARS群において、それぞれのAMIリスク分類は入院翌日(primary PCIもしくは冠動脈造影の翌日)にCCUカンファレンスで決定される。前述した通りの基準でそれぞれL、IおよびHに分類した(研究1参照)。一方でpre-nARS群は各患者にリスク分類をしていないので、nARSに照らし合わせて各リスク相当に当たる分類を後ろ向きに行い、それぞれequivalent L (eL)、equivalent I (eI)、または equivalent H (eH) リスクに分類した。

2014年4月から2016年9月まで連続したAMI患者を含めた。緊急で冠動脈バイパス術を行った患者、また入院中に機械的合併症で開心術となった患者、開心術後のAMI患者は本研究から除外した。冠動脈造影を施行しなかったAMI患者も除外した。もし研究期間に2度目、もしくはそれ以上のAMIを発症した場合は1度目のもの

のみ含め、2回目以降は除外した。一般外科など他科で入院管理している患者も除外した。一時エンドポイントはCCU滞在期間および全入院期間である。院内の心血管イベントも評価し、全死亡、心臓死、ステント血栓症をそれと定義した。この研究は院内倫理委員会で承認され、後ろ向き研究のためインフォームドコンセントはウェブで掲載とした。これら集められたデータやストレージは厚生労働省のガイドラインに沿って匿名化された。

【定義】

この研究では、AMIは心臓マーカーの上昇（99パーセンタイル以上のトロポニン上昇）に加え、Universal definition of myocardial infarction（21）に従って1）虚血症状、2）新規のST-T変化もしくは左脚ブロック、3）病理学的Q波の進展、4）新たな生存心筋の低下もしくは新たな局所的な心筋運動障害、5）血管造影もしくは剖検で冠動脈内に血栓が認められること、のいずれか一つが認められることとした。ここではARC definitionでのdefinite Stent thrombosisのみステント血栓症と定義した。高血圧は収縮期血圧が140 mmHg以上、拡張期血圧90 mmHg以上、もしくは高血圧に対する薬物療法がなされているものとした。糖尿病はHbA1cが6.5%以上もしくは糖尿病に対する薬物療法がなされているものと

した。脂質異常症は総コレステロールが220 mg/dl以上、LDLコレステロールが140 mmHg以上、もしくは脂質異常症の薬物療法がなされているものとした。慢性腎臓病はクレアチニンクリアランスが60 ml/min未満とした。クレアチニンクリアランスもまた測定しており、 $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287}$ (男性)、 $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287} \times 0.739$ (女性)。ショックは収縮期血圧が90 mmHg未満もしくは血圧維持に血管収縮薬が必要であること、心肺蘇生が必要な状態と定義した。心エコーによるejection fractionはmodified Simpson法を用いるが測定できなかったものにはTeichholz法を用いて測定した。心臓超音波検査は入院中に行われ、ほとんどの患者はPCI後に行われるが、NSTEMI患者の待機的PCIになったものに関してはPCI前に行われたものもいた。右室梗塞はV4_Rの1 mm以上のST上昇もしくは心臓超音波で右室壁運動異常があるもので、低血圧などの臨床所見を認めるものとした。また、GRACE risk scoreおよびTIMI risk scoreも測定し2群間の重症度を比較した (TIMI risk scoreに関してはSTEMI患者のみとしている(10, 11)。入院のDPC costに関しては、入院期間が延びることに段階的に減少してくる日本のDiagnosis Procedure Combinations (DPC) payment systemに則って計算した(23, 24)。

【統計学的解析】

データは平均±標準偏差もしくは%で示した。カテゴリー変数は数（%）で示されカイ二乗検定（もしくは少数サンプルではFisher直接検定）で比較した。連続変数はStudent t検定で比較した。P値が0.05未満を統計的有意とした。統計分析はSPSS 18.0/windows(Chicago, Illinois, USA)で行った。

【結果】

2014年4月から2016年9月の間、当院で560人がAMIと診断され、nARS開始前に179

人、nARS開始後に381人が診断された。最終的に163人が pre-nARS群になり、

その内 eLリスク (n = 69)、eIリスク(n = 31)、eHリスク (n = 63)に分けられた。

Primary PCI翌日のACE 阻害薬/ARBと β 遮断薬導入がnARS群のLリスクの必要

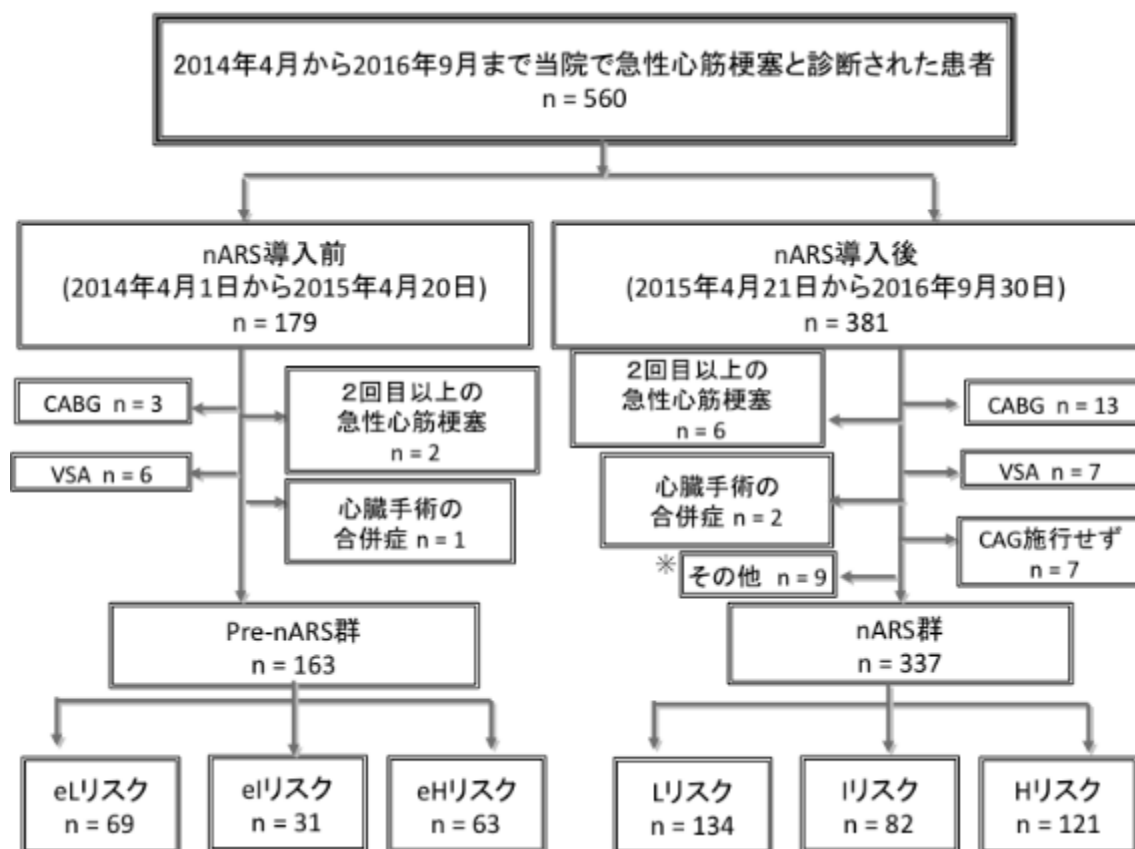
条件となっていたが、nARS開始以前では早期導入が強調されておらずeLリスク

の必要条件からは除外した。一方、337人がnARS群に含められ、Lリスク (n = 134)、

I リスク(n = 82)、そしてHリスク (n = 121)に分けられた。本研究のフローチャート

を図6に示す。

図6. 研究2のフローチャート



2 群間の臨床的背景を表5に示す。透析患者はnARS群(8.3 %)がpre-nARS群(3.1 %)と比較して有意に多かった($P = 0.027$)。STEMI患者の割合はpre-nARS群(74.8 %) がnARS群(61.1 %)に比較して有意に高かった($P = 0.002$)。Peak CK、peak CK-MB はともに pre-nARS 群 (1936 ± 2712 U/L and 179 ± 230 U/L) が nARS 群 (1601 ± 2795 U/L and 141 ± 219 U/L)と比較して有意に高いが($P = 0.002$)、他のAMI重症度を示すパラメーターは2群間で同等であった。退院時の β 遮断薬の割合はnARS群(92.4%)でpre-nARS群(83.1%) と比較して有意に高かった($P = 0.002$)。

表 5. Pre-nARS 群および nARS 群における臨床的背景

変数	All (n = 500)	Pre-nARS (n = 163)	nARS (n = 337)	P 値
患者背景				
年齢, 歳	70±12	69±13	70±12	0.480
男性-no. (%)	338 (67.6)	117 (71.8)	259 (76.9)	0.218
高血圧 - no. (%)	423 (84.6)	133 (81.6)	290 (86.1)	0.195
糖尿病 - no. (%)	214 (42.8)	61 (37.4)	153 (45.4)	0.091
脂質異常症 - no. (%)	344 (68.8)	102 (62.6)	242 (71.8)	0.037
eGFR <60 mL/minute/1.73 m ² at admission - no. (%)	191 (38.2)	56 (34.4)	135 (40.1)	0.219
透析 - no. (%)	33 (6.6)	5 (3.1)	28 (8.3)	0.027
喫煙 - no. (%)	140 (28.0)	31 (19.0)	109 (32.3)	0.002
心筋梗塞の既往 - no. (%)	94 (18.4)	27 (16.6)	67 (19.9)	0.374
PCI の既往 - no. (%)	94 (18.4)	22 (13.5)	72 (21.4)	0.035
CABG の既往 - no. (%)	18 (3.6)	5 (3.1)	13 (3.8)	0.657
ショック - no. (%)	65 (13.0)	18 (11.0)	47 (13.9)	0.341
心肺停止 - no. (%)	30 (6.0)	10 (6.1)	20 (5.9)	0.930
STEMI - no. (%)	328 (65.6)	122 (74.8)	206 (61.1)	0.002
NSTEMI - no. (%)	172 (34.4)	41 (25.2)	131 (38.9)	0.002
リスク分類*				0.421
L リスク	203 (40.6)	69 (42.3)	134 (39.8)	
I リスク	113 (22.6)	31 (19.0)	82 (24.3)	
H リスク	184 (36.8)	63 (38.7)	121 (35.9)	
梗塞部位				0.135
前壁-no. (%)	242 (48.4)	88 (54.0)	154 (45.7)	
下壁-no. (%)	173 (34.6)	47 (28.8)	126 (37.4)	
後壁-no. (%)	77 (15.4)	27 (16.6)	50 (14.8)	
同定できず-no. (%)	8 (1.6)	1 (0.6)	7 (2.1)	
Killip 1 または 2-no. (%)	396 (79.8)	130 (79.8)	266 (78.9)	0.832
Killip 3 または 4-no. (%)	104 (20.2)	33 (20.2)	71 (21.1)	0.832

Ejection fraction, (%)	54.3±14.3	55.2±14.1	53.9±14.4	0.298
IABP 使用 – no. (%)	69 (13.8)	20 (12.3)	49 (14.5)	0.490
PCPS 使用 – no. (%)	21 (4.2)	4 (2.5)	17 (5.0)	0.176
Peak CK, mU/ml	1710±2770	1936±2712	1601±2795	0.005
Peak CK-MB, mU/ml	153±223	179±230	141±219	0.002
Grace score	137±38	137±36	137±39	0.705
TIMI risk score	6.2±3.1	5.9±2.7	6.2±3.2	0.078
退院時薬剤				
アスピリン – no. (%)	468/468 (100)	154/154 (100)	314/314 (100)	-
チエノピリジン – no. (%)	445/469 (94.9)	150/154 (97.4)	295/315 (93.7)	0.104
スタチン – no. (%)	461/468 (98.3)	153/154 (99.4)	308/314 (98.1)	0.291
ACE 阻害薬/ ARB – no. (%)	420/468 (89.7)	133/154 (86.4)	287/314 (91.4)	0.091
β 遮断薬 – no. (%)	419/468 (89.5)	128/154 (83.1)	291/314 (92.7)	0.002

* Pre-nARS 群のリスク分類は後ろ向き nARS のそれぞれのリスク相当するものとした

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; CABG, coronary artery bypass grafting; CK, creatine kinase; EF, ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; H, high; I, intermediate; IABP, intra-aortic balloon pumping; L, low; MI, myocardial infarction; nARS, novel Acute Myocardial Infarction Risk Stratification; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; PCPS, percutaneous cardio-pulmonary support; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

病変背景および手技背景の比較を表6に示す。3枝病変の割合はnARS群(24.0%)

がpre-nARS群(9.8%)に比較して有意に高かった(P <0.001)。血栓吸引の割合は

pre-nARS群(53.1%)がnARS群(19.7%)に比較して有意に高かった(P <0.001)。

表 6. Pre-nARS 群と nARS 群における病変・手技背景の比較

変数	All (n = 500)	Pre-nARS (n = 163)	nARS (n = 337)	P 値
病変数				<0.001
1 枝-no (%)	239 (47.8)	95 (58.3)	144 (42.7)	
2 枝-no (%)	164 (32.8)	52 (31.9)	112 (33.2)	
3 枝-no (%)	97 (19.4)	16 (9.8)	81 (24.0)	
初回 TIMI 0 もしくは 1-no. (%)	309 (61.8)	102 (62.6)	207 (61.4)	0.804
TIMI 2 もしくは 3-no. (%)	191 (38.2)	61 (37.4)	130 (38.6)	0.804
最終 TIMI 0 or 1 or 2-no. (%)	46 (9.2)	18 (11.0)	28 (8.3)	0.321
TIMI 3-no. (%)	454 (90.8)	145 (89.0)	309 (91.7)	0.321
薬物療法のみ-no (%)	20 (4.0)	2 (1.2)	18 (5.3)	0.028
PCI-no (%)	480 (96.0)	161 (98.8)	319 (94.7)	0.028
最終 PCI 手技				0.001
薬剤溶出性ステント-no (%)	423/480 (88.1)	135/161 (83.9)	288/319 (90.3)	
金属ステント使用-no (%)	34/480 (7.1)	21/161 (13.0)	13/319 (4.1)	
ステント留置なし-no (%)	23/480 (4.8)	5/161 (3.1)	18/319 (5.6)	
血栓吸引-no (%)	149/480 (31.0)	86/161 (53.4)	63/319 (19.7)	<0.001
アクセス部位				0.031
橈骨動脈-no. (%)	247/480 (51.5)	94/161 (58.4)	153/319 (48.0)	
上腕動脈-no. (%)	15/480 (3.1)	7/161 (4.3)	8/319 (2.5)	
大腿動脈-no. (%)	218/480 (45.4)	60/161 (37.3)	158/319 (49.5)	
カテーテルサイズ				0.021
6 Fr-no (%)	309/480 (64.4)	117/161 (72.7)	192/319 (60.2)	
7 Fr-no (%)	166/480 (34.6)	42/161 (26.1)	124/319 (38.9)	
8 Fr-no (%)	5/480 (1.0)	2/161 (1.2)	3/319 (0.9)	

Pre-nARS群とnARS群の臨床結果の比較 (eL vs. Lリスク、eI vs. Iリスク、eH vs. Hリスク) を表7に示す。CCU滞在期間は、nARS群(2.8 ± 3.5 日)がpre-nARS群(4.4 ± 5.4 日)と比較して有意に短かった($P < 0.001$)。全入院期間も同様にnARS

群(9.4 ± 8.9 日)がpre-nARS群(13.4 ± 12.8 日)と比較して有意に短かった($P < 0.001$)。Lリスク群(1.1 ± 1.0 日)のCCU滞在期間は、eLリスク群(2.2 ± 1.1 日)と比較して有意に短く($P < 0.001$)、全入院期間においてもLリスク群(5.5 ± 3.0 日)がeLリスク群(8.0 ± 2.5 日)と比較して有意に短かった($P < 0.001$)。Iリスク群(2.8 ± 3.5 日)のCCU滞在期間は、eIリスク群(4.4 ± 5.4 日)と比較して有意に短く($P < 0.001$)、全入院期間においてもIリスク群(8.0 ± 2.5 日)がeIリスク群(11.7 ± 4.3 日)と比較して有意に短かった($P < 0.001$)。Hリスク群(5.0 ± 4.8 日)のCCU滞在期間は、eHリスク群(7.1 ± 7.8 日)と比較して有意に短く($P < 0.001$)、全入院期間においてもHリスク群(14.6 ± 12.7 日)がeHリスク群(20.1 ± 18.3 日)と比較して有意に短かった($P = 0.002$)。

28日以内の予定外再入院の頻度は両群で有意差を認めないもののnARS群に多い傾向があった(pre-nARS群 : 2.5%、 nARS群 : 5.0%、 $P = 0.176$)。心血管由来による28日以内の予定外再入院の頻度も同様に両群で差を認めなかった(pre-nARS群 : 2.5%、 nARS群 : 3.0%、 $P = 0.744$)。表8に予定外再入院の内訳を示す。DPCコストは両群で同等であった(pre-nARS群 : $\text{¥}210,695 \pm 162,377$ 、 nARS群 : $\text{¥}199,971 \pm 133,721$ 、 $P = 0.425$)。

表 7. Pre-nARS 群と nARS 群、eL と L リスク、eI と I リスクおよび eH と H リスクにおける臨床アウトカム

変数	All (n = 500)	Pre-nARS (n = 163)	nARS (n = 337)	P 値
全死亡(院内) – no. (%)	32 (6.4)	9 (5.5)	23 (6.8)	0.577
心臓死(院内) – no. (%)	26 (5.2)	8 (4.9)	18 (5.3)	0.838
ステント血栓症 (院内) – no. (%)	2 (0.4)	0	2 (0.6)	0.324
CCU 滞在期間, 日	3.3±4.3	4.4±5.4	2.8±3.5	<0.001
全入院期間, 日	10.7±10.5	13.4±12.8	9.4±8.9	<0.001
28 日以内の予定外入院 (all) – no. (%)	21 (4.2)	4 (2.5)	17 (5.0)	0.176
28 日以内の予定外入院 (心血管) – no. (%)	14 (2.8)	4 (2.5)	10 (3.0)	0.744
DPC コスト (¥)	203,467±143,616	210,695±162,377	199,971±133,721	0.425

	eL と L リスク (n=203)	eL リスク (n=69)	L リスク (n=134)	P 値
全死亡(院内) – no. (%)	0	0	0	-
心臓死(院内) – no. (%)	0	0	0	-
ステント血栓症 (院内) – no. (%)	0	0	0	-
CCU 滞在期間, 日	1.4±1.1	2.2±1.1	1.1±1.0	<0.001
全入院期間, 日	6.3±3.1	8.0±2.5	5.5±3.0	<0.001
28 日以内の予定外入院 (all) – no. (%)	5 (2.5)	2 (2.9)	3 (2.2)	0.774
28 日以内の予定外入院 (心血管) – no. (%)	4 (2.0)	2 (2.9)	2 (1.5)	0.495
DPC コスト (¥)	147,115±59,952	153,410±48,055	143,874±65,169	0.048-

	eI と I リスク (n=113)	eI リスク (n=31)	I リスク (n=82)	P 値
全死亡(院内) – no. (%)	0	0	0	-
心臓死(院内) – no. (%)	0	0	0	-
ステント血栓症 (院内) – no. (%)	0	0	0	-
CCU 滞在期間, 日	2.7±1.9	4.4±5.4	2.8±3.5	<0.001
全入院期間, 日	9.1±3.5	11.7±4.3	8.0±2.5	<0.001

28 日以内の予定外入院 (all)– no. (%)	8 (7.1)	1 (3.2)	7 (8.5)	0.326
28 日以内の予定外入院 (心血管)– no. (%)	5 (4.4)	1 (3.2)	4 (4.9)	0.703
DPC コスト (¥)	186,009±73,062	195,591±75,820	182,386±72,135	0.491-

	eH と H リスク (n=184)	eH リスク (n=63)	H リスク (n=121)	P 値
全死亡(院内)– no. (%)	32 (17.4)	9 (14.3)	23 (19.0)	0.423
心臓死(院内)– no. (%)	26 (14.1)	8 (12.7)	18 (14.9)	0.687
ステント血栓症 (院内)– no. (%)	2 (0.1)	0	2 (1.7)	0.305
CCU 滞在期間, 日	5.7±6.1	7.1±7.8	5.0±4.8	0.004
全入院期間, 日	16.5±15.0	20.1±18.3	14.6±12.7	0.002
28 日以内の予定外入院 (all)– no. (%)	8 (4.3)	1 (1.6)	7 (5.8)	0.185
28 日以内の予定外入院 (心血管)– no. (%)	5 (2.7)	1 (1.6)	4 (3.3)	0.496
DPC コスト (¥)	276,360±199,884	280,869±234,112	274,012±180,542	0.574

CCU, cardiac care unit; DPC, Diagnosis Procedure Combinations.

表 8. 予定外再入院の内訳

リスク	年 齢 (歳)	性別	群	STEMI or NSTEMI	再入院理由	再入院ま での期間 (日)
L	65	男	nARS	STEMI	ステント血栓症	2
L	85	女	nARS	STEMI	イレウス	21
L	79	男	nARS	NSTEMI	うっ血性心不全	10
eL	81	女	Pre-nARS	STEMI	胸痛、ステント内再狭窄	11
eL	70	男	Pre-nARS	NSTEMI	胸痛、冠攣縮疑い	9
I	66	男	nARS	STEMI	うっ血性心不全	24
I	67	男	nARS	STEMI	急性硬膜下血腫	18
I	78	男	nARS	NSTEMI	脳出血	8
I	53	女	nARS	NSTEMI	胸痛再燃 (新規病変なし)	15
I	77	男	nARS	NSTEMI	尿路感染症	14
I	80	男	nARS	NSTEMI	NSTEMI (他病変)	25
I	77	女	nARS	STEMI	うっ血性心不全、大動脈弁狭窄症	17
eI	73	男	Pre-nARS	STEMI	胸痛、残存病変由来	15
H	87	男	nARS	NSTEMI	うっ血性心不全	27
H	69	男	nARS	NSTEMI	うっ血性心不全、肺炎	17
H	71	男	nARS	STEMI	うっ血性心不全、肺炎	7
H	67	男	nARS	STEMI	脳出血	18
H	78	男	nARS	NSTEMI	肺炎	1
H	92	男	nARS	STEMI	脳梗塞	6

H	97	女	nARS	STEMI	うっ血性心不全	1
eH	64	男	Pre-nARS	NSTEMI	うっ血性心不全、脳梗塞	24

【考察】

研究1では、292人のAMI患者が含まれ、nARSに沿ってLリスク、Iリスク、Hリスクに分類された。その結果、CCU滞在日数、総入院日数ともにLリスクで最短であり、Iリスクが続き、Hリスクが最長であった。MACEの割合はHリスクが最も高く、Iリスクが続き、Lリスクが最も低かった。また研究2では、500人のAMI患者が含まれ、pre-nARS群、nARS群にそれぞれ分類した。CCU滞在期間および全入院期間はいずれもnARS群で有意に短く、それに関わらず院内イベントや予定外再入院が増えることはなかった。リスク別に見ても、CCU滞在期間および全入院期間は、L、I、HリスクそれぞれeL、eI、eHリスクと比較して有意に短かった。これらの結果により、nARSはAMI患者の重症別に見てもCCU滞在期間および全入院期間を減少させることができ、それにより医療資源を削減できることが示唆される。

加えて、28日以内の予定外の再入院はそれぞれ5%未満でありこれは西欧諸国

の予定外の再入院に比べて低い (12, 13) さらにGRACEリスクスコア、TIMIリスクスコアともにHリスク群で最も高く、Iリスク群が続き、Lリスク群が最も低かった。これらの結果はnARSの妥当性をサポートするものと考えられる。

我々のnARSはprimary PCIの結果とともにPCIのタイミングも強調している。発症から12時間以内のprimary PCIはACC/AHAガイドラインでclass I と推奨されており (14) 、これをLリスク分類の必要条件とし、一方で24時間以上経過したものをHリスクに分類とした。最終TIMI3の重要性も広く認識されており (15) 、TIMI3が得られていることもLリスクの必要条件とした。EF>40%が長期予後によい因子とされており (17) 、こちらもLリスクの必要条件としている。さらにACE阻害薬/ARBとβ遮断薬の早期導入もLリスクの必要条件とし、一方でHリスク群でも退院までにほとんどの患者で導入した。この研究でのACE阻害薬/ARBsやβ遮断薬導入の割合は、日本での多施設のAMIレジストリーや無作為試験での選択された人口における割合より多く (9, 25) 、Lリスクへの必要条件になることで至適薬物療法を全AMI患者に投与することを促すことになる。

社会経済学的な理由により入院期間は国によって様々である。西欧諸国に比較して (16) 、日本におけるAMI患者の入院期間は長く (12, 26) 、これは日本

における保険制度では自己負担が安いことを反映していると考えられる (27)。

現在日本のガイドラインは200 m歩行、500 m歩行を含めた14日のリハビリテーションプログラムを推奨しており、これは再灌流が成功しているKillip 1の患者にも適応されている (28)。 加えてMatsuzawaらは200 m歩行試験が心血管イベントを予測する有用性と、入院してから200 m歩行まで平均で 7 ± 7.5 日かかることを報告している (29)。リハビリテーションスケジュールに関して明確なエビデンスはなく、我々はそれぞれの負荷試験の間隔をリスク毎に設定し検証を行ったが、本研究の結果により、ほとんどのAMIの症例で200 m歩行試験までの期間を短縮できることが可能であると示唆される。さらに200 m歩行試験や500 m歩行試験はAMIリスクの修正にも使用できる。例えば、Lリスクに分類された患者が200 m歩行試験で有意なST低下があった場合にHリスクと修正される。研究1で初回リスクより最終リスクの方が、特にLリスク患者のMACEを抑制できたこともあり、このような修正は潜在的なハイリスク患者を抽出するのに重要である。修正さらに28日以内の予定外再入院が少ないことも、安全性を損なうことなくnARSが価値あるものと示すものである。本研究では、pre-nARS群とnARS群との間に、28日以内の予定外再入院で差はなかった。加えて、eLリスクとLリスク、eIリ

スクとIRスク、eHリスクとHリスクそれぞれの比較においても、28日以内の予定外再入院は同等であった。一方で、心臓外再入院に関しては、nARS群で多い傾向にあり、再入院理由は肺炎や脳卒中由来が主であった。nARS群は高齢、透析など心臓外合併症を起こしやすい背景が多いことも一因の可能性もあるが、今後検証が必要である。しかしながら、本研究では、心臓由来の再入院の差は認めないことより、心血管リスク増加に関連せず、nARSの安全性を示唆するものである。

我々のリハビリ条件には透析、糖尿病の有無、年齢といった従来ハイリスクと言われていた条件を含んでいない(10, 11)。本研究のHリスク群には結果として透析、糖尿病、高齢患者が多く含まれていた。我々のnARSの条件が経皮的冠動脈形成術や心臓合併症を強調している一方、従来のハイリスク群とオーバーラップする部分が多いと考えられる。

本研究のリハビリテーション領域における意味合いについて論じたい。AMI後の心臓リハビリテーションについては豊富なエビデンスがある(6)(30-32)。しかしながら、ほとんどの心臓リハビリテーションプログラムは退院後もしくはAMI発症後1週間後のものであり(6, 30, 32)、それはcardiopulmonary exercise testing (CPX)が発症超急性期の入院患者には適応にならないことが一因と思わ

れる。超急性期におけるエビデンスは少なく、特にAMI発症1週間のものはほとんど報告がない。我々のnARSは、CPXが容認できない超急性期とCPXが容認できる急性期の間の架け橋となりうる。さらに、nARSによりCPXを含めた心臓リハビリテーションの系統だった導入が可能と思われる。研究2でDPCコストがnARS群とpre-nARS群の間に差がなかったが、それぞれの患者の入院期間を短縮できることで地域健康管理システムにおける医療資源を節約できる(33)。日本の都市部や非都市部いずれもAMI患者の病床は限られているため(34)、nARSにより多くのAMI患者のベッドを確保できると思われる。さらに、もし現医療システムでCCUベッドが確保できない場合、AMI患者はprimary PCIを含めた急性期の治療機会を失うこととなりうる。それぞれのAMI患者の入院期間を減少させることで、nARSは病床を確保することにより地域医療システムのために貢献できると考える。

【本研究の限界】

まず第1に、この研究は単施設の後ろ向き研究である。第2に、nARSはこの研究のためではなく、急性心筋梗塞患者を臨床的に分類したものである。患者をnARSに沿って前向きにそれぞれのリスクに当てはめていたが、臨床データは後ろ向きに解析されたものである。したがって、後ろ向き研究による患者選択バイアス、グループ選択バイアスが起こるリスクがある。第3に、統計学に十分な解析が得ることができず、特にLリスクとIリスクの比較において β エラーを起こす可能性がある。第4に、nARSには2つの違った面がある。一つはリスク分類でもう一つはリハビリテーションプログラムである。リスク分類がリハビリテーションに沿っているため、本研究ではリスク分類の重要性が個別に評価できない。第4に、L、I、HリスクのKaplan Meier曲線は短期でイベントに差がついており、中長期までの予後規定となっている可能性があり、本リスク分類での中長期予後を予測できるかは不明である。第5に、我々のリスク分類の条件として、心臓合併症、経皮的冠動脈形成術の結果が反映されているが、年齢、透析、糖尿病などは含まれていない。Hリスクに多く含まれているが、これらが交絡因子として結果に影響しうる。リスク分類の条件項目として本研究のものが最適か

どうかは検討の余地がある。第6に、pre-nARS群とnARS群の比較において、TIMIリスクスコアやGraceリスクスコアに差はないものの、Peak CK、peak CK-MB、STEMIの割合に差があり無視できないbiasとなっている可能性がある。さらに、28日以内の予定外再入院患者（all）に関して、nARS群で多い傾向にあり、本来ある有意な差が β エラーによって過小評価されている可能性がある。最後に、これらpre-nARS群とnARS群の比較は、急性心筋梗塞の定義、経皮的冠動脈形成術の内容、内服投与や心臓リハビリテーションプログラムの違いは重要な因子であり、さらに時期の異なる研究であることによる制限も存在する。

【おわりに】

我々はnARSに沿ってAMI患者をLリスク、Iリスク、およびHリスクに分類した。全入院期間、CCU滞在期間は有意にLリスク、Iリスク、Hリスクの順に短かった。MACEはHリスクに最も多く認められ、ついでIリスク、最も少なかったのはLリスクであった。さらに、CCU滞在期間および全入院期間はpre-nARS群と比較してnARS群で有意に短縮できた。AMI患者をnARSに適応して分類すること

は現状の医療システムで医療資源の節約につながる可能性がある。これらの結果によりnARSによるリスク分類の妥当性が示された。

【謝辞】

自治医科大学附属さいたま医療センターの CCU、循環器科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】

この研究は一部 Boehringer Ingelheim から一部研究助成金の支援を受けている。また坂倉医師は 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。

【参考文献】

1. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez 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* 7:64-71, 2014.
2. Freimark D, Matetzky S, Leor J, Boyko V, Barbash IM, Behar S, Hod H. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 89:381-385, 2002.
3. Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Brodie B, Turco M, Rutherford BD, Aymong E, Lansky AJ, Stone GW. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 43:1780-1787, 2004.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of

pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335:1001-1009, 1996.

5. Konishi H, Miyauchi K, Kasai T, Tsuboi S, Ogita M, Naito R, Nishizaki Y, Okai I, Tamura H, Okazaki S, Isoda K, Daida H. Long-term effect of beta-blocker in ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved left ventricular systolic function: a propensity analysis. *Heart Vessels* 31:441-448, 2016.

6. Witt BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Killian JM, Meverden RA, Allison TG, Reeder GS, Roger VL. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 44:988-996, 2004.

7. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, Thompson PD, Williams MA, Lauer MS. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of

Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 111:369-376, 2005.

8. Ishihara M, Fujino M, Ogawa H, Yasuda S, Noguchi T, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, Suwa S, Fujimoto K, Nakama Y, Morita T, Shimizu W, Saito Y, Tsujita K, Nishimura K, Miyamoto Y. Clinical Presentation, Management and Outcome of Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction in the Troponin Era - Japanese Registry of Acute Myocardial Infarction Diagnosed by Universal Definition (J-MINUET). *Circ J* 79:1255-1262, 2015.

9. 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* 31:1740-1751, 2016.

10. Fujii T, Suzuki T, Torii S, Murakami T, Nakano M, Nakazawa G, Masuda N, Shinozaki N, Matsukage T, Ogata N, Yoshimachi F, Ikari Y. Diagnostic accuracy of Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score in ST-elevation myocardial infarction for in-hospital and 360-day mortality in Japanese patients. *Circ J*

78:2950-2954, 2014.

11. 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* 102:2031-2037, 2000.

12. Tiessen J, Kambara H, Sakai T, Kato K, Yamauchi K, McMillan C. What causes international variations in length of stay: a comparative analysis for two inpatient conditions in Japanese and Canadian hospitals. *Health Serv Manage Res* 26:86-94, 2013.

13. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, Sonnenfeld N, Fine JM, Pandolfi MM, Eckenrode S, Bakullari A, Galusha DH, Jaser L, Verzier NR, Nuti SV, Hunt D, Normand SL, Krumholz HM. Association Between Hospital Performance on Patient Safety and 30-Day Mortality and Unplanned Readmission for Medicare Fee-for-Service Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 5:e003731, 2016.

14. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos

JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 61:e78-140, 2013.

15. 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* 87:1829-1839, 1993.

16. Jones DA, Rathod KS, Howard JP, Gallagher S, Antoniou S, De Palma R, Guttmann O, Cliffe S, Colley J, Butler J, Ferguson E, Mohiddin S, Kapur A, Knight CJ, Jain AK, Rothman MT, Mathur A, Timmis AD, Smith EJ, Wragg A. Safety and feasibility of hospital discharge 2 days following primary percutaneous intervention for

ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 98:1722-1727, 2012.

17. Daneault B, Genereux P, Kirtane AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Paradis JM, Fahy MP, Mehran R, Stone GW. Comparison of Three-year outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fraction <40% versus \geq 40% (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol* 111:12-20, 2013.

18. Hamon M, Agostini D, Le Page O, Riddell JW, Hamon M. Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: meta-analysis. *Crit Care Med* 36:2023-2033, 2008.

19. Figueras J, Barrabes JA, Serra V, Cortadellas J, Lidon RM, Carrizo A, Garcia-Dorado D. Hospital outcome of moderate to severe pericardial effusion complicating ST-elevation acute myocardial infarction. *Circulation* 122:1902-9, 2010.

20. Shen WF, Tribouilloy C, Mirode A, Dufosse H, Lesbire JP. Left ventricular aneurysm and prognosis in patients with first acute transmural anterior myocardial infarction and isolated left anterior descending artery disease. *Eur Heart J* 13:39-44, 1992.

21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BR, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow JJ, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Morais J, Aguiar C, Almahmeed W, Arnar DO, Barili F, Bloch KD, Bolger AF, Botker HE, Bozkurt B, Bugiardini R, Cannon C, de Lemos J, Eberli FR, Escobar E, Hlatky M, James S, Kern KB, Moliterno DJ, Mueller C, Neskovic AN, Pieske BM, Schulman SP, Storey RF, Taubert KA, Vranckx P, Wagner DR. Third universal definition of myocardial

infarction. *J Am Coll Cardiol* 60:1581-1598, 2012.

22. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW, Academic Research C. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115:2344-2351, 2007.

23. Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Impact of the Japanese Diagnosis Procedure Combination-based Payment System on cardiovascular medicine-related costs. *Int Heart J* 46:855-866, 2005.

24. Wang K, Li P, Chen L, Kato K, Kobayashi M, Yamauchi K. Impact of the Japanese diagnosis procedure combination-based payment system in Japan. *J Med Syst* 34:95-100, 2010.

25. Stone GW, Mehran R, Goldstein P, Witzenbichler B, Van't Hof A, Guagliumi G, Hamm CW, Genereux P, Clemmensen P, Pocock SJ, Gersh BJ, Bernstein D, Deliargyris EN, Steg PG. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: pooled patient-level analysis from the HORIZONS-AMI and EUROMAX

trials. *J Am Coll Cardiol* 65:27-38, 2015.

26. Jinnouchi H, Sakakura K, Wada H, Kubo N, Sugawara Y, Nakamura T, Funayama H, Ako J, Momomura S. Transradial percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction reduces CCU stay in patients 80 or older. *Int Heart J* 53:79-84, 2012.

27. Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Analysis of factors affecting willingness to pay for cardiovascular disease-related medical services. *Int Heart J* 47:273-286, 2006

28. JCS Joint Working Group. Guidelines for the management of patients with ST-elevation acute myocardial infarction (JCS 2013). *The Japanese Circulation Society*.
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf

29. 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* 61:1964-1972,

2013.

30. Suzuki Y, Ito K, Yamamoto K, Fukui N, Yanagi H, Kitagaki K, Konishi H, Arakawa T, Nakanishi M, Goto Y. Predictors of improvements in exercise capacity during cardiac rehabilitation in the recovery phase after coronary artery bypass graft surgery versus acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 33:358-366, 2018.

31. Arakawa T, Kumasaka L, Nakanishi M, Nagayama M, Adachi H, Ikeda K, Fujimoto K, Tashiro T, Momomura S, Goto Y. Regional Clinical Alliance Path and Cardiac Rehabilitation After Hospital Discharge for Acute Myocardial Infarction Patients in Japan- A Nationwide Survey. *Circ J* 80:1750-1755, 2016.

32. Kamakura T, Kawakami R, Nakanishi M, Ibuki M, Ohara T, Yanase M, Aihara N, Noguchi T, Nonogi H, Goto Y. Efficacy of out-patient cardiac rehabilitation in low prognostic risk patients after acute myocardial infarction in primary intervention era. *Circ J* 75:315-321, 2011.

33. Motohashi T, Hamada H, Lee J, Sekimoto M, Imanaka Y. Factors associated with prolonged length of hospital stay of elderly patients in acute care hospitals in Japan: a multilevel analysis of patients with femoral neck fracture. *Health policy*

(*Amsterdam, Netherlands*)111:60-67, 2013.

34. Tomoike H, Yokoyama H, Sumita Y, Hanai S, Kada A, Okamura T et al.
Nationwide distribution of cardiovascular practice in Japan - results of Japanese
circulation society 2010 annual survey. *Circ J* 79:1058-1067.2015.