

原 著

ST 上昇型心筋梗塞患者における 退院時心拍数の予後への影響 —冠動脈各枝の比較検討も含めて—

昭和大学横浜市北部病院心臓血管カテーテル室

星本 剛一* 大山 祐司 井川 渉
小野 盛夫 木戸 岳彦 荏原誠太郎
岡部 俊孝 山下賢之介 山本 明和
齋藤 重男 雨宮 妃 薬師寺忠幸
磯村 直栄 荒木 浩 落合 正彦

抄録：近年の研究で安静時心拍数の増加が冠動脈疾患の予後因子と報告されているが，ST 上昇型心筋梗塞患者（ST elevated myocardial infarction; STEMI）の退院時心拍数が予後因子となるかどうかの報告はほとんどない．本研究の目的は STEMI を発症し，責任病変に対して経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention; PCI）によって血行再建された患者群の退院時心拍数を測定し，予後に影響を与えるかどうかを検討することである．2001 年 6 月～2013 年 2 月にかけて STEMI を発症し，24 時間以内に責任病変に対して PCI で血行再建された連続 386 人を退院時心拍数が 70 以上群（心拍数 ≥ 70 群），173 人と 70 未満群（心拍数 < 70 群）213 人に割り付け，退院後の主要心脳血管イベント（Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular event; MACCE）発症を後ろ向きに比較検討した．また，同様の分析を右冠動脈枝（right coronary artery; RCA），左前下行枝（left anterior descending coronary artery; LAD），左回旋枝（left circumflex coronary artery; LCX）それぞれで行った．結果は心拍数 < 70 群は心拍数 ≥ 70 群と比較して有意に MACCE，全死亡の発症リスクを低下させていた．また罹患枝別に解析すると LAD 病変では MACCE，全死亡においては有意差を持って心拍数 < 70 群が心拍数 ≥ 70 群と比較し，リスクを低下させていたが，RCA 枝，LCX 枝では両群間に有意差は認めなかった．また，多変量解析を用いて全患者の MACCE 発症リスクを層別化すると心拍数 < 70 は独立した予後因子とはならなかったが，罹患枝毎に層別化すると LAD 病変では心拍数 < 70 は MACCE 発症回避の独立した予後規定因子となった．今回の研究で STEMI 患者において心拍数 < 70 は心拍数 ≥ 70 と比較して MACCE 発症リスクが有意に低かった．患者背景と β 遮断薬使用歴などを調整し解析すると全患者群においては心拍数 < 70 は独立した予後規定因子とならなかったが，LAD 病変に関しては独立した予後規定因子となった．

キーワード：ST 上昇型急性心筋梗塞，経皮的冠動脈インターベンション，心拍数

ST 上昇型心筋梗塞（ST elevated myocardial infarction; STEMI）患者の急性期死亡率は東京都 CCU ネットワークを参考にすると 1982 年の 20.5% が 2000 年代には 6% 程度まで改善している^{1,2)}．これには再灌流療法の普及が関与していると思われる．しかしながら退院後に急性心不全の発症や致死

性不整脈などによる突然死を起こすことも少なくないため，その予後因子を推定することは重要であると思われる．SHIFT-study などでは慢性心不全患者の心拍数とその予後に相関があることが示されたが，STEMI 患者において心拍数とその予後を検討した研究は少ない³⁻⁷⁾．

*責任著者

Table 1 Patient Characteristics

	HR \geq 70	HR < 70	p Value
Patients, n	173	213	
Age, yrs (mean, SD)	66.8 \pm 13.0	64.0 \pm 13.0	0.035
Men	127 (73.4%)	169 (79.3%)	0.179
eGFR (mean, SD)	54.5 \pm 17.5	54.9 \pm 17.5	0.811
LVEF (mean, SD)	46.2 \pm 13.4	50.1 \pm 11.4	0.0003
MAX-CK (mean, SD)	3051 \pm 2349.7	2833 \pm 2351.2	0.366
Systolic pressure (mean, SD)	110.8 \pm 14.1	109.9 \pm 14.1	0.544
Heart rate (mean, SD)	77.3 \pm 6.73	62.0 \pm 6.73	< 0.001
History of hypertension	92 (53.2%)	113 (53.1%)	0.946
History of hyperlipidemia	54 (31.2%)	82 (38.5%)	0.152
History of diabetes mellitus	55 (31.8%)	61 (28.6%)	0.457
History of smoking	100 (57.8%)	154 (72.3%)	0.006
Family History	43 (24.8%)	64 (30.5%)	0.287

Values represent number (%) or mean \pm 1 SD

eGFR = estimated glomerular filtration rate

LVEF = left ventricular ejection fraction

本研究の目的は STEMI 患者において心拍数がその予後に影響を与えるかどうかを検討することである。

研究方法

2001 年 6 月～2013 年 2 月にかけて STEMI を発症後に昭和大学横浜市北部病院を受診し、24 時間以内に責任病変に対して経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI) で血行再建された連続 386 人を対象とした。なお、洞不全症候群、房室ブロック、心房細動・粗動、冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting; CABG) の既往、CABG 移行症例、院内死亡、癌を除外項目とした。

対象患者全員に冠動脈造影後に血行再建を施行した。退院時に安静時心拍数を測定し、それを心拍数 \geq 70 (173 人)、心拍数 < 70 (213 人) の 2 群に分け、主要心脳血管イベント (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular event; MACCE) 発症 (全死亡、脳梗塞、非致死性 MI、不安定狭心症による入院、心不全入院) を一次エンドポイントとし、全死亡、脳梗塞、非致死性 MI、心不全入院を二次エンドポイントとして 2 群間で比較した。平均の観察期間は 1858 日であった。また、同様の分析を右冠動脈枝 (right coronary artery; RCA)、左前下行枝 (left

anterior descending coronary artery; LAD)、左回旋枝 (left circumflex coronary artery; LCX) それぞれについて行った。フォローアップは外来通院と電話にて患者か患者の家族に確認した。 β 遮断薬などの心拍数調整薬の投与に関してはその時の主治医の判断に任せられた。患者背景、投薬内容の比較については t 検定にて行い、生存率の比較は Kaplan-Meier 法において Log-rank 検定を使用して行い、MACCE 発症の層別化の判定には Cox 比例ハザード解析を施行した。なお、それぞれ有意水準は 5% とし、解析ソフトには JMP Pro11 を使用した。

結 果

患者背景では心拍数 < 70 群は心拍数 \geq 70 群と比較して年齢が低く、左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction; LVEF) が高く、喫煙歴が多かった (Table 1)。投薬状況では心拍数 < 70 群は心拍数 \geq 70 群と比較して β 遮断薬、スタチンを多く内服し、インスリン使用が少ない状況であった (Table 2)。

2 群間の MACCE 発症率について Kaplan-Meier 曲線を用いて比較すると、全患者と LAD 枝で心拍数 < 70 は心拍数 \geq 70 と比較して有意に MACCE 発症率が低かった。しかし、RCA 枝、LCX 枝では両群間に有意差は認めなかった (Fig. 1, Table 3)。また、全死亡率について Kaplan-Meier

Table 2 Medical therapy

	HR \geq 70	HR < 70	p Value
ACE inhibitor/ARB	129 (74.6%)	162 (76.1%)	0.755
Ca-blocker	29 (16.8%)	32 (15.0%)	0.656
β -blocker	69 (39.9%)	125 (58.7%)	0.0003
Statin	93 (53.8%)	136 (63.9%)	0.049
Diuretics	54 (46.2%)	46 (37.1%)	0.0035
Nitrates/Nicorandil	50 (28.9%)	58 (27.2%)	0.738
Hypoglycemic agent	38 (22.0%)	48 (22.5%)	0.874
Insulin	12 (4.4%)	5 (2.4%)	0.029

Values represent number (%)

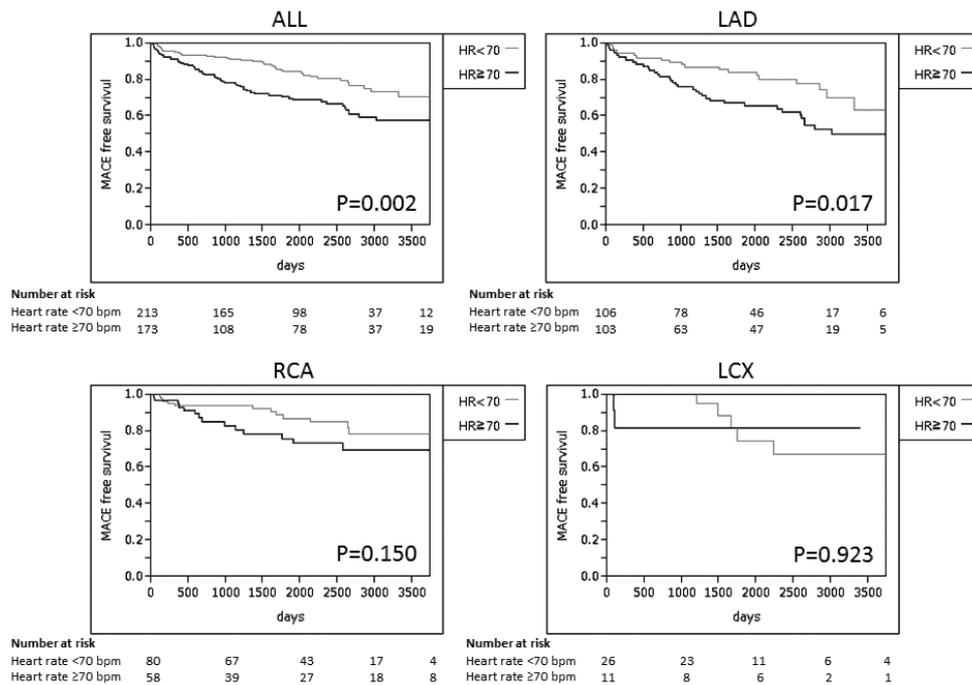


Fig. 1 MACCE free survival

ヤール曲線を用いて比較すると、全患者と LAD 枝で心拍数 < 70 は心拍数 \geq 70 と比較して有意に全死亡発症率が低かったが、RCA 枝、LCX 枝ではやはり両群間に有意差は認めなかった (Fig. 2)。その後、心不全入院、非致死性 MI、脳梗塞の発症率について同様の解析を行った。RCA 枝で心拍数 < 70 は心拍数 \geq 70 と比較して脳梗塞発症が少ない結果となったが、他のカテゴリーで両群間に有意差は認めなかった (Table 5)。その後、Cox 比例ハザード回帰分析を用いて MACCE 発症リスクを層別化した

(Table 3)。全患者についての単変量解析では年齢、心拍数 < 70、LVEF、糸球体濾過量 (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) が独立した予後因子となったが、その後の多変量解析では年齢と LVEF のみが独立した予後因子となった。次に、LAD 病変について同様のリスク層別化を行った結果、単変量モデルでは年齢、心拍数 < 70、LVEF、eGFR が独立した予後因子となったが、多変量モデルでは心拍数 < 70 と LVEF が独立した予後因子として残った。

Table 3 All patients Cox regression analysis

Clinical characteristics	Univariate model		Multivariate model	
	Hazard ratio	p value	Hazard ratio	p value
Men	0.734 (0.477-1.193)	0.228	0.925 (0.541-1.617)	0.779
Age	1.049 (1.031-1.068)	< 0.001	1.035 (1.014-1.057)	0.002
HR < 70bpm	0.533 (0.354-0.802)	0.003	0.647 (0.431-1.044)	0.052
SBP (mmHg)	1.008 (0.993-1.022)	0.298	1.008 (0.993-1.022)	0.291
LVEF (%)	0.956 (0.940-0.972)	< 0.001	0.969 (0.953-0.986)	< 0.001
eGFR (mL/min/1.73)	0.982 (0.970-0.994)	0.005	0.988 (0.973-1.001)	0.076
MAX CK (mean, SD)	1.018 (0.930-1.114)	0.698	1.000 (0.999-1.000)	0.892
β -blocker	1.201 (0.804-1.812)	0.365	1.259 (0.808-1.955)	0.305

Values represent hazard ratio (HR; 95% CI),
 HR = heart rate
 SBP = systolic blood pressure
 LVEF = left ventricular ejection fraction
 eGFR = estimated glomerular filtration rate
 CK = creatinine kinase

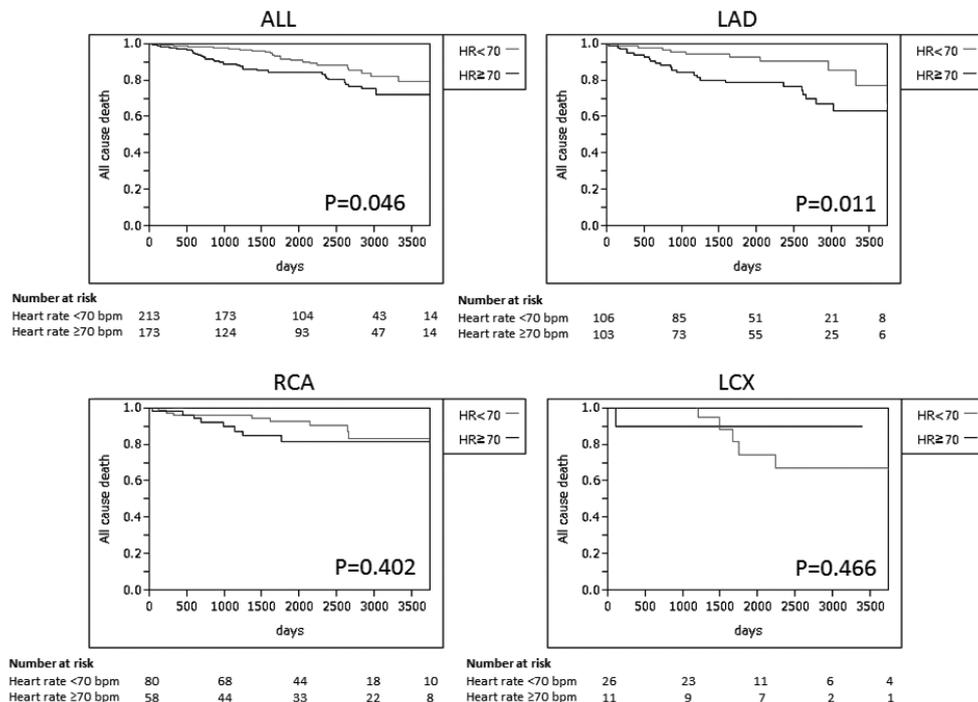


Fig. 2 All cause death

考 察

STEMI 患者の退院時心拍数 70 未満は 70 以上と比較して有意に MACCE, 全死亡の発症リスクが低下していた。また各責任病変について解析すると

LAD 病変では MACCE, 全死亡において有意差をもってリスク低下を認めたと、RCA, LCX 病変では RCA 病変での脳梗塞発症を除きリスク低下を認めなかった。また、多変量解析を行うと全患者においては心拍数 < 70 は独立した予後因子とならな

ST 上昇型心筋梗塞患者における退院時心拍数の予後への影響

Table 4 LAD patients Cox regression analysis

Clinical characteristics	Univariate model		Multivariate model	
	Hazard ratio	p value	Hazard ratio	p value
Men	0.837 (0.451-1.552)	0.573	0.861 (0.410-1.925)	0.707
Age	1.041 (1.019-1.063)	< 0.001	1.017 (0.993-1.044)	0.175
HR < 70bpm	0.498 (0.293-0.845)	0.010	0.552 (0.313-0.973)	0.040
SBP (mmHg)	1.016 (0.999-1.033)	0.063	1.013 (0.996-1.031)	0.126
LVEF (%)	0.949 (0.928-0.970)	< 0.001	0.958 (0.936-0.981)	< 0.001
eGFR (mL/min/1.73)	0.983 (0.966-0.999)	0.042	0.988 (0.970-1.007)	0.221
MAX CK (mean, SD)	0.998 (0.987-1.007)	0.644	1.000 (1.000-1.000)	0.724
β -blocker	1.208 (0.723-2.012)	0.471	1.174 (0.677-2.050)	0.567

Values represent hazard ratio (HR; 95% CI),
 HR = heart rate
 SBP = systolic blood pressure
 LVEF = left ventricular ejection fraction
 eGFR = estimated glomerular filtration rate
 CK = creatinine kinase

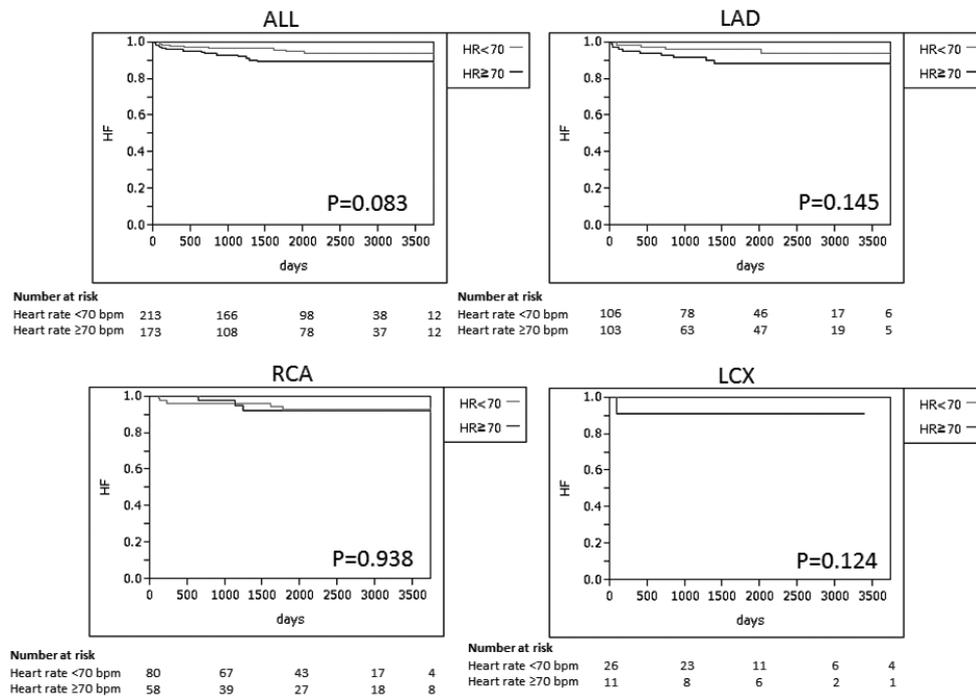


Fig. 3 Heart failure

かったが、LAD 病変に関しては独立した予後因子となった。一般的にLADのSTEMIはRCA、LCX病変よりも左室梗塞範囲が大きいため梗塞後にLVEFが低下することが多い。今回の試験でもLADのLVEFはRCA、LCXと比較しても有意に低

下している結果であった(LAD49.3%, RCA55.8%, LCX55.8%, $p < 0.001$)。SHIFT studyやBEAUTIFUL studyでもそれぞれLVEFが35%以下、40%以下に低下している症例を対象として心拍数低下が心血管イベント抑制に結びつくことを示している^{3,4)}。

Table 5 Adjusted HR for elevated resting heart rate at baseline and as a continuous variable for cardiovascular mortality and morbidity

A All (n = 386)			
Mortality	Events n (%)	HR \geq 70 versus < 70 bpm	
		Hazrd ratio	p value
MACCE	94 (24.4%)	1.919 (1.275-2.919)	0.002
All cause death	55 (14.3%)	1.782 (1.044-3.100)	0.046
Heart faifure	25 (6.5%)	2.001 (0.908-4.604)	0.083
Non fatal MI	10 (2.6%)	1.886 (0.538-7.381)	0.316
Stroke	15 (3.9%)	2.681 (0.952-8.611)	0.106
B LAD patients (n = 209)			
Mortality	Events n (%)	HR \geq 70 versus < 70 bpm	
		Hazrd ratio	p value
MACCE	61 (29.2%)	1.947 (1.157-3.372)	0.017
All cause death	34 (16.3%)	2.421 (1.190-5.312)	0.011
Heart faifure	15 (7.2%)	2.165 (0.769-6.951)	0.145
Non fatal MI	9 (4.3%)	1.289 (0.341-5.213)	0.705
Stroke	11 (5.3%)	1.312 (0.395-4.557)	0.652
C RCA patients (n = 138)			
Mortality	Events n (%)	HR \geq 70 versus < 70 bpm	
		Hazrd ratio	p value
MACCE	26 (18.8%)	1.751 (0.807-3.857)	0.150
All cause death	16 (12.6%)	1.310 (0.480-3.571)	0.402
Heart faifure	8 (5.8%)	0.944 (0.193-3.857)	0.938
Non fatal MI	1 (0.7%)	3.213×10^9	0.237
Stroke	4 (2.9%)	2.662×10^9	0.014
D LCX patients (n = 37)			
Mortality	Events n (%)	HR \geq 70 versus < 70 bpm	
		Hazrd ratio	p value
MACCE	7 (18.9%)	0.923 (0.132-4.291)	0.923
All cause death	6 (16.2%)	1.782 (1.044-3.100)	0.466
Heart faifure	1 (6.5%)	7.901×10^9	0.124
Non fatal MI	0 (0%)	-	-
Stroke	1 (6.5%)	9.345×10^9	0.438

Values represent hazard ratio (HR; 95% CI),

HR = heart rate

MACCE = Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular event

MI = myocardial infarction

そのため今回の試験においても、より LVEF が低下している LAD 病変の患者群でのみ心拍数 < 70 が独立した予後因子となったことも理解できる。また、心拍数の低下は過剰な交感神経活性を抑制することと置き換えられるため、低左心機能から生じる致死性不整脈を予防することが死亡率の低下に繋がったと思われる。心不全入院に関しては、LVEF がそれほど低下していない症例も多くいたことや全体の症例数が少なかったため有意差はつかなかったが、LAD 病変に関しては心拍数 < 70 群で心不全入院が低下している傾向であった。また、本試験では心拍数 < 70 群で β 遮断薬内服が多かったにも関わらず、 β 遮断薬自体のイベント抑制効果は認められなかった。 β 遮断薬は心拍数を減少させ心筋酸素消費量、交感神経活性を低下させることで心筋梗塞や心不全患者の長期予後を改善する。しかし、PCI にて再灌流療法を受けた STEMI 患者に対して β 遮断薬が有効であるエビデンスはまだ乏しい²⁾。今回の試験では PCI による早期の再灌流療法による LVEF の保持や左室リモデリングの抑制効果が β 遮断薬の有効性をマスクした可能性がある。また、CAPRICORN 試験では carvedilol は全死亡、心血管死、非致死性心筋梗塞の発症を低下させたが、対象患者の平均の LVEF は 32.8% と低値であった⁸⁾。本試験での平均 LVEF が 52.2% であったことを考えると β 遮断薬の恩恵を受けられなかった群が多かったこと、また後ろ向き試験であるため選択バイアスが生じたこともイベント抑制できなかった要因であるとも考える。Limitation としては単一施設の後ろ向き観察研究であり症例数自体が少なかったこと、また、退院時の心拍数を使用しているためイベントが起こった時の心拍数の影響は分からず、退院後のイベントを対象としているため院内で起こったイベントは含まれていないことなどが挙げられる。また、本試験の結果から STEMI 患者の目標心拍数を 70 以下にすべきとするのは早計である。STEMI 患者の退院時の至適心拍数については今後目標心拍数をさらに細分化した上での前向き多施設共同研究などが必要にな

ると考えられる。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 東京都 CCU 連絡協議会事務局. 東京都 CCU ネットワークの実績報告 2003 年拡大再編成後の実績. ICU と CCU. 2005;29:704-709.
- 2) 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本救急医学会, ほか. ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013 年改訂版). (2015 年 6 月 3 日アクセス) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf
- 3) Bohm M, Swedberg K, Komajda M, *et al.* Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:886-894.
- 4) Fox K, Ford I, Steg PG, *et al.* Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:817-821.
- 5) Cook S, Hess OM. Resting heart rate and cardiovascular events: time for a new crusade? *Eur Heart J.* 2010;31:517-519.
- 6) Bangalore S, Messerli FH, Ou FS, *et al.* The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:552-560.
- 7) Honda T, Kanazawa H, Koga H, *et al.* Heart rate on admission is an independent risk factor for poor cardiac function and in-hospital death after acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2010;56:197-203.
- 8) Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1385-1390.

IMPACT OF HEART RATE AT DISCHARGE AS A PROGNOSIS FACTOR IN
PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
(STEMI)

Koichi HOSHIMOTO, Yuji OYAMA, Wataru IGAWA,
Morio ONO, Takehiko KIDO, Seitaro EBARA,
Toshitaka OKABE, Kennosuke YAMASHITA, Myong Hwa YAMAMOTO,
Shigeo SAITO, Kisaki AMEMIYA, Tadayuki YAKUSHIJI,
Naoei ISOMURA, Hiroshi ARAKI and Masahiko OCHIAI

Cardiovascular Catheter Laboratories,
Showa University Northern Yokohama Hospital

Abstract —Historically, an increased resting heart rate (HR) in patients with coronary artery disease has been reported to be associated with a prognosis factor. However, it is unclear if an increased HR at discharge is associated with the prognosis of ST elevated myocardial infarction (STEMI) in the coronary intervention era. We enrolled 386 consecutive patients with STEMI within 24 hr of symptom onset between June 2001 and February 2013. They were divided into groups with a heart rate of 70 bpm or greater (173 patients) versus less than 70 bpm (213 patients). We assessed the rates of major adverse cardiac and cerebrovascular event (MACCE*) between two groups. In addition to the overall analysis we also performed the same analyses separately for patients with LAD, RCA, and LCX lesion. The HR > 70 group had a significantly higher incidence of MACCE than the HR < 70 group ($p = 0.002$). Although there was a significant difference between the two groups in LAD ($p = 0.017$), there were no differences in RCA and LCX ($p = 0.150, 0.923$). Although multivariate analysis demonstrated that HR < 70 was one of independent predictors of MACCE in LAD lesion, HR < 70 was not an independent predictor of MACCE in all patients. The present study suggested that in patients with STEMI, elevated heart rate at discharge could be an independent prognosis factor, especially in patients with LAD lesion.

Key words: ST elevated myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, heart rate

[受付：6月22日，受理：9月24日，2015]