

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：御手洗 敬信

専攻分野：内科学（循環器内科）

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

A Novel Risk Stratification System “Angiographic GRACE Score” for Predicting in-Hospital Mortality of Patients with Acute Myocardial Infarction: Data from the K-ACTIVE Registry

(急性心筋梗塞患者の院内死亡率を予測するための新しいリスク層別化システム「血管造影 GRACE スコア」: K-ACVITE レジストリーデータより)

共著者：

Yasuhiro Tanabe, Yoshihiro J. Akashi, Atsuo Maeda, Junya Ako, Yuji Ikari, Toshiaki Ebina, Atsuo Namiki, Kazuki Fukui, Ichiro Michishita, Kazuo Kimura, Hiroshi Suzuki.

緒言：

欧米で考案された The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score は急性心筋梗塞 (AMI) の正確なリスク評価システムである。しかし、このシステムは緊急経皮的冠動脈形成術 (PCI) の普及以前に考案されたもので、緊急 PCI で早期血行再建がなされた患者に適応できるか、また、血管攣縮の有病率が高い日本人において適切な評価であるか不明である。本研究の目的は以下の点である。1) 早期に PCI で血行再建をうけた日本人 AMI 患者のリスク層別化における GRACE score の有用性を明らかにする。2) GRACE score に心筋梗塞責任病変と PCI 前後の血流の状態を加味した新たなリスクスコアリングシステムである Angiographic GRACE score を考案し、その有用性を検証する。

## 方法・対象

2015 年 10 月から 2017 年 8 月の間に神奈川循環器救急レジストリー (K-ACTIVE) に登録され発症から 24 時間以内に PCI を受けた連続 1817 人の AMI 患者を対象とし、その臨床経過と院内死亡率との関連を調査した。統計解析には SPSS Statistics Ver24 及び STATA14 を用いた。なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認第 3044 号）の承認を得たものである。

## 結果

### 院内死亡群と生存群との比較

1817 症例中 79 症例の院内死亡が確認された。生存群と比較し、院内死亡群では高齢発症の ST 上昇型急性心筋梗塞 (STEMI) 症例が多くみられた。更に院内死亡群では、重度の Killip 分類の患者、病着時の心肺停止状態の患者が多く含まれていた。採血データ上、血清 Cr、peak CK、CK-MB が院内死亡群でより高値であった。造影所見を比較すると院内死亡群では LMT、LAD を責任病変とする症例の割合が多く、PCI 前後の TIMI3 の血流を得られた症例が少なかった。GRACE score、Angiographic GRACE score とともに院内死亡群で有意差 ( $p < 0.0001$ ) をもって高値であった。

### 院内死亡の予測因子としての GRACE score

年齢、STEMI、Killip 分類、心停止、血圧、心拍数、高脂血症、血清 Cr 及び peak CK の値、IABP または経皮的人工心肺使用症例、責任病変が LAD または LMT であること、PCI 前後の冠動脈血流等が院内死亡率の予測因子であることが明らかになった。GRACE score の AUC は 0.86 で、年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、Killip 分類、血清 Cr、及び peak CK の AUC よりも高かった。ROC 曲線分析によって特定された GRACE score の Cut-off 値は 170 で、GRACE score  $> 170$  での病院内死亡率は感度 84%、特異度 75% と予測した。

### Angiographic GRACE score

院内死亡に関して Angiographic GRACE score の ROC 曲線分析による C 統計は 0.89 で、従来の GRACE score より有意差( $p<0.05$ )を持って高値であった。STEMI 症例及び非 ST 上昇型急性心筋梗塞 (NSTEMI) 症例における GRACE score、Angiographic GRACE score の院内死亡率を比較した。Angiographic GRACE score は、特に STEMI 患者で GRACE score より優れていた。

Angiographic GRACE score の四分位ごとの院内死亡率を算出すると、心臓死だけでなく非心臓死も院内死亡率は数値の上昇とともに増加し、 $\geq 220$  (Q4) の群では院内死亡率が 13.7%と高値であった。

Cut-off 値を 200 に設定した場合、Angiographic GRACE score が 200 未満の患者の院内死亡率は 0.6%であり、これは 200 以上の患者の 9.4%と比較し極めて低率であった。

## 考察

2015 年 10 月から 2017 年 8 月の間に K-ACTIVE Registry に登録された 2539 人の AMI 患者の内 1817 人が PCI での早期再灌流療法を受けており、早期 PCI が AMI に対する標準的な治療であることが改めて示された。

本研究で GRACE score が、早期に PCI を受けている日本人 AMI 患者の院内死亡率の有用な予測因子であることを明らかにした。更に、我々の考案した新たなリスクスコアリングシステム “Angiographic GRACE score” は、その精度をさらに改善した。

過去に日本人のデータを用いた GRACE score の研究で、STEMI 患者の急性期・慢性期の死亡率の予測因子として有用であること、ACS 患者の院内死亡び予後予測因子として有用であることは示されていたが、いずれの研究も PCI での早期再灌流療の影響が加味されていなかった。

本研究で、GRACE score が発症早期に PCI を受けた日本人 AMI 患者の院内死亡の予測因子として有用であることを示した。我々の示した GRACE score の cut-off 値は 170 で、GRACE Registry で示された 140 より高

値であった。この差は、重症度の高い症例が多い事が影響していると考えた。

一方 GRACE score の PCI 後の予後予測因子としての精度を疑問視する研究もある。また、過去にはその精度を向上させる研究が数多く行われたが、いずれも複雑で精度の向上には至らなかった。我々は GRACE score に責任病変の PCI 前後の血流の情報を追加し Angiographic GRACE score を考案した。従来の GRACE score に比べ予後予測因子としての有用性を示した。

今回、我々は Angiographic GRACE score の Cut-off 値を 200 と設定した。Angiographic GRACE score  $\geq 200$  の場合、院内死亡のリスクが高く、CCU での患者の慎重な管理が必要で、リハビリテーションを慎重に進める必要がある。Angiographic GRACE スコアが  $< 200$  である場合、低リスクとし早期退院を考慮する。また本研究では死因を心臓死及び非心臓死にわけて分析した。注目すべきことに、非心臓死の割合は Angiographic GRACE score が高値の患者で高かった。我々は、リスクの高い患者に対しては心臓死と同様に、非心臓死に対しても注意深く対応しなければならないと考える。

## 結論

GRACE score は、PCI での早期再灌流療法を受けた日本人 AMI 患者の院内死亡の有用な予測因子である。更に、我々の考案した Angiographic GRACE score は予後予測因子としての可用性を向上させ、AMI 患者を効率的に管理できる可能性を示した。