

特 集

性差からみた日本人の急性心筋梗塞症の長期予後
—HIJAMI 研究の結果から—

小川洋司*, 笠貫 宏*, 八木勝宏*
 石井康宏*, 山口淳一*, 藤井真也*
 木村暢孝*, 小金井博士*, 住吉徹哉**
 土師一夫**, 本田 喬**, 堀江俊伸**

はじめに

生活環境の変化に伴って、近年我が国でも冠動脈疾患(Coronary Artery Disease : CAD)罹患患者数は増加している。しかしその有病率、死亡率は、欧米諸国のそれに比して決して高くは無いと言われている。欧米におけるCAD患者を対象とした大規模研究の結果から、冠動脈疾患の予後を悪化させる因子として、高齢、糖尿病罹患、肥満、高度の心肥大等が知られている。また急性心筋梗塞(AMI)を発症した場合には、発症後の心不全の程度、入院治療までの遅れ、再灌流療法の不成功、多枝病変、低心機能症例、腎機能障害の合併、心室頻拍(VT)、心室細動(Vf)などの重症不整脈、 β 遮断薬を投与できなかった場合、等が、その予後を有意に悪化させると言われている。

Framingham 研究の結果から、CADの有病率、死亡率に性差があることは知られている¹⁾。最近ではCADに罹患した女性患者の予後は不良であることが注目されている²⁾。

これらの知見はすべて欧米における大規模臨床研究の結果明らかになったことであり、人種差、生活環境の違いを有する我々日本人においても、欧米の研究で得られた以上のような結果が得られるかどうかは明らかではない。これらの点を明ら

かにするためには、日本人を対象としたCAD患者のcohort研究が必要である。

HIJAMI(The Heart Institute of Japan, Acute Myocardial Infarction) 研究

我々は日本人におけるAMIの病態および治療状況とその予後を明らかにすることを目的に、東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器内科(The Heart Institute of Japan, Cardiology: HIJC)と、その関連17施設における実態調査を行った³⁾。1999年1月から2001年6月の間に、AMI発症後48時間以内に各施設に入院したAMI症例連続3,021例を登録した。対象患者の治療に際しては、特別な介入を受ける事無く各施設の方針に従って治療された。登録された全症例において院内予後を調査した。また退院後長期予後を明らかにするために、毎年1回の割合で追跡調査を実施している。現在平均観察期間29ヵ月での調査を完了し、その追跡率は96.3%である。

本研究の目的は、このHIJAMI研究の結果を分析することにより本邦における女性のAMI患者の診療実態とその予後を明らかにすることである。

対象と方法

1999年1月から2001年6月の間に、東京女子医大循環器内科とその関連17施設に入院した急性心筋梗塞(AMI)患者を全例登録し、その予後調査を行った。本試験における急性心筋梗塞の定義は、以下のいずれか2つ以上に該当するものとした⁴⁾。

①典型的な胸痛、②CPKが正常値の2倍以上に上

*東京女子医科大学循環器内科

**Heart Institute of Japan, Cardiology (HIJC) 多施設共同研究グループ

昇, ③心電図上隣接する2つ以上の誘導で持続するST上昇/低下あるいはT波の変化, 新たな異常Q波・左脚ブロックの出現. 但し, 予定された冠血行再建術に伴う急性心筋梗塞と, 入院中に発症した心筋梗塞は除外した. 試験の対象患者は特別な介入を受ける事無く, 各施設の方針に従い治療された. 患者のデータは共通の登録用紙に転記されデータセンターにおいて一元的に管理された.

統計解析

本試験の統計解析はSAS system8.2を用いて行った. 正規分布を示した連続データは平均値と標準偏差(S.D.)で表わした. 正規分布を示さなかった場合には中央値と四分位範囲(IQR) [25,75%]で表示した. 2群間の比較は, 正規性を仮定できるデータはStudent-t検定, 非正規性データあるいは順序カテゴリデータはMann-Whitney U検定, 順序なしカテゴリデータはカイ2乗検定を用いて行

った. 院内転帰への性別の影響, および初期治療機会の性差を検討するため, logistic analysisを行った. 単変量および多変量 logistic regressionでオッズ比(OR)とその95%信頼区間(CI)を算出した. 全ての検定は両側検定で有意水準を0.05とした.

結果

連続3,021例のAMI患者が登録され, その70.7%が男性であった(図1). 症例の年齢構成を見ると, 男性の33.9%が60歳未満であったのとは対照的に, 女性では70歳代が40.2%, 80歳以上が28.2%を占めた. 院内死亡率は男女ともに高齢になるに従い上昇した. 3,021例全体の院内死亡率は9.4%であったが, 女性の死亡率は12.5%であった. 発症時の年齢は男性に比し女性において有意に高齢であった(表1). また発症から入院に要する時間も女性において長時間を要していた. 男性では一

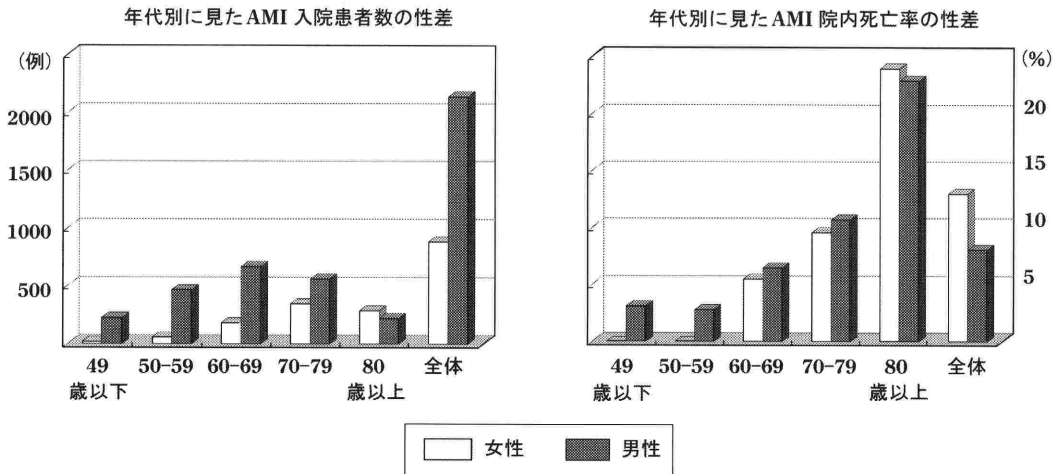


図1

(左)連続3,021例のAMI患者が登録され, その70.7%が男性であった. 男性の33.9%が60歳未満であったが, 女性では70歳代が40.2%, 80歳以上が28.2%を占めた.

(右)院内死亡率は男女ともに加齢とともに上昇した. 全体の院内死亡率は9.4%であったが, 女性の死亡率は12.5%であった.

表1 患者背景

	女性(n=885)	男性(n=2,136)	p-value
発症時年齢(歳)	74.4±10.3	64.8±11.9	<0.0001
発症-入院(時間)	3.7[2.0,10.2]	3.2[1.7,8.3]	<0.0001
冠動脈病変枝数			
0枝または1枝(%)	35.0	46.2	
多枝(%)	26.7	30.2	<0.0001
不明(%)	38.3	23.6	

枝病変例が多いのに対して、女性では冠動脈病変枝数が不明の割合が有意に高率であった。これにはいくつかの理由が考えられる。ひとつには本研究に登録された女性患者は高齢者が多いため、その大部分の症例はCAGの適応が無いと判断された、あるいは入院までに長時間を要したため急性期再灌流の機会を逸してしまったと判断されCAGが施行されなかった、そして入院時の心不全に象徴される悪化した全身状態のためにCAGの施行を中止せざるを得なかった、等である。

冠危険因子を有する割合は、特に高血圧患者の罹患患者が男性に比し女性において有意に高率に認められた(表2)。入院時に女性患者の27.3%の症例がKillip心機能分類⁹⁾2以上の心不全を呈していた。72.1%の症例でAMI発症早期に冠動脈造影検査が施行され、再灌流療法も1,965例(65.0%)の症例に施行された。しかしそれらの侵襲的診断、治療の施行割合は男性に比し女性では有意に低率で

あった。重篤な合併症である心破裂が3,021例中54例(1.8%)に出現し、その内57.4%が女性であった。

全3,021例中285例が入院中に死亡し、生存退院した残る2,736例の追跡調査を行った。退院時には男女ともに高率にアスピリンが処方されていた(表3)。またAngiotensin-converting enzyme(ACE)阻害薬も比較的高率に処方されていた。これらの薬物は男性に比し女性患者で処方された割合は有意に低値であった。逆に硝酸薬は男性患者に比し女性患者で有意に高率に処方されていた。

平均29ヵ月間の予後調査を施行し、96.3%の症例で調査が可能であった。この期間における死亡率は14.3%であった。追跡期間中の死亡率は女性において有意に高率であった。再梗塞や心不全による心臓死は、いずれも女性において高率であった(図2)。

HIJAMI研究では、治療方針に関して何らの介入

表2 患者背景

	女性(%)	男性(%)	p-value
高血圧症	61.7	52.4	<0.0001
高脂血症	40.4	37.6	0.1406
糖尿病	36.0	36.9	0.6502
喫煙歴	16.4	69.5	<0.0001
家族歴	11.6	14.5	0.0353
心筋梗塞の既往	13.9	17.2	0.0281
PCIの既往	5.9	9.5	0.0011
CABGの既往	1.6	2.3	0.2126
梗塞前狭心症	36.9	41.1	0.0395
心不全(Killip \geq 2)	27.3	17.3	<0.0001
緊急CAG施行	61.7	76.4	<0.0001
再灌流療法(24時間以内)	53.8	69.7	<0.0001
心室頻拍・心室細動	5.0	6.9	0.0653
高度徐脈	8.0	5.6	0.0115
梗塞後狭心症	6.0	3.9	0.0134
心破裂	3.5	1.1	<0.0001

CABG: Coronary artery bypass graft, PCI: Percutaneous coronary intervention

表3 退院時処方

	女性(%)	男性(%)	全体(%)	p-value
アスピリン	85.7	90.1	88.9	0.0009
ACE阻害薬	53.7	58.5	57.1	0.0248
硝酸薬	67.2	59.0	61.3	<0.0001
ベータ遮断薬	33.2	31.8	32.2	0.4643
カルシウム拮抗薬	32.7	30.2	30.9	0.1999
高脂血症治療薬	23.1	22.9	23.0	0.8922

ACE: Angiotensin-converting enzyme

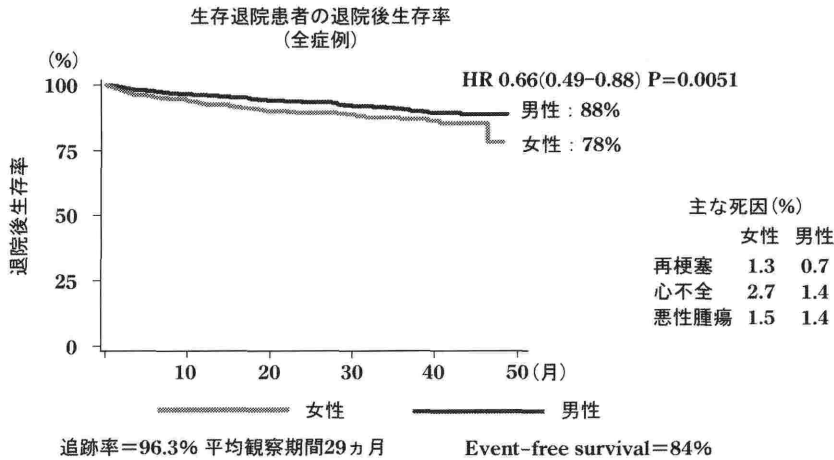


図2

生存退院できた症例の予後調査を施行した。平均観察期間は29ヵ月で追跡率は96.3%であった。この期間における死亡率は14.3%であった。追跡期間中の死亡率は女性において有意に高率であった。再梗塞や心不全による心臓死は、いずれも女性において高率であった。

表4 性別から見た入院後治療の違い(女性 v.s. 男性)

	Unadjusted OR(95% CI)	p-value	Age-adjusted OR(95% CI)	p-value
24時間以内のCAG	0.50(0.42-0.59)	<0.0001	0.75(0.62-0.90)	0.0017
24時間以内の再灌流療法	0.51(0.43-0.59)	<0.0001	0.70(0.59-0.83)	<0.0001
ICT	0.56(0.44-0.71)	<0.0001	0.83(0.64-1.07)	0.146
PCI	0.57(0.49-0.67)	<0.0001	0.71(0.60-0.84)	<0.0001
CABG	0.84(0.36-2.00)	0.6996	1.04(0.41-2.61)	0.9398

ICT: Intracoronary thrombolysis, CABG: Coronary artery bypass graft, PCI: Percutaneous coronary intervention

表5 AMI発症後の死亡に影響を及ぼす因子(女性 v.s. 男性)

	Univariate OR(95% CI)	p-value	Multivariate OR(95% CI)	p-value
性別(女性)	1.62(1.26-2.08)	0.0002	1.21(0.85-1.73)	0.2843
24時間以内の再灌流	0.41(0.32-0.53)	<0.0001	0.77(0.57-1.04)	0.0843
年齢(10歳毎)	2.08(1.84-2.36)	<0.0001	1.62(1.38-1.89)	<0.0001
喫煙	0.58(0.45-0.75)	<0.0001	0.96(0.68-1.35)	0.8078
高脂血症	0.41(0.30-0.55)	<0.0001	0.56(0.40-0.79)	0.0008
心筋梗塞の既往	2.02(1.52-2.69)	<0.0001	1.05(0.73-1.50)	0.7992
前壁梗塞	1.73(1.34-2.23)	<0.0001	1.46(1.09-1.96)	0.0112
心不全(Killip≥2)	12.3(9.39-16.16)	<0.0001	9.24(6.82-12.52)	<0.0001

も行わなかった。登録された症例に対して施行された侵襲的診療手段を男女別に解析した(表4)。女性のAMI患者に対して、急性期に冠動脈造影検査(CAG)が施行された割合は、男性に比して有意に少数であった。その結果冠動脈内血栓溶解療法や経皮的冠動脈インターベンション(PCI)が施行された割合も有意に少なくなっていた。

AMI発症後の急性期の院内予後も、平均29ヵ月

に及ぶ追跡調査の結果からも、日本人において女性のAMI患者の生命予後は不良であることが明らかとなった。以上の観察の結果から得られた項目を単変量解析、多変量解析を用いることによって、多くの因子のうち、その予後に強く影響している因子を明らかにすることを試みた(表5)。女性であることが予後不良を予測する因子のひとつであった。また入院時に心不全を合併していることは、

その生命予後に大きく影響していた。梗塞部位では前壁梗塞、高齢者であることも悪い予後と密接に関係していた。

考 察

欧米の大規模研究の結果から、冠動脈疾患の有病率、死亡率には性差が存在することが知られている。特に女性のAMI患者、CABG患者の予後は男性に比し不良であると言われている。WISE研究では、従来知られている冠危険因子とは無関係に、胸痛を訴える女性患者では冠微小循環系の障害が関与していると報告し⁶⁾、従来の方法では評価困難なCADに罹患した女性患者の予後の悪さは、これによって説明できるとしている。今回の研究の結果でも、日本人女性のAMI患者の長期予後は、男性患者のそれと比較して有意に不良であった。しかし我々の研究は、観察研究であり個々の症例における冠動脈の vasomotor 機能は評価できなかった。一方、冠拡張薬としての硝酸薬が、男性患者に比し女性患者で有意に高率に処方されていた。これにはいくつかの理由が考えられる。ひとつは急性期再灌流、血行再建術を施行しなかった例が女性患者に多かったこと、そして梗塞後狭心症を認めた症例が女性において有意に多かったこと、である。今後さらに長期間の追跡を行うことにより、これらの背景を有する日本人女性のAMI患者の予後を明らかにできると考える。

近年の欧米におけるAMIを対象とした大規模研究では、発症から入院までの時間が短縮し、急性期再灌流療法の施行率が高まり、その結果AMI患者の院内予後が改善したと報告している⁷⁾。一方、高齢者のAMIでは、若年者に比し典型的な症状を欠くため発見が遅れがちである⁸⁾。その結果、高齢者ではAMI発症から入院までの時間が長くなることが指摘されている。今回の我々の研究では、男性患者に比し女性のAMI患者では有意に高齢者が多く含まれていた。そして女性患者においては、発症から入院に要する時間が有意に長くなっていた。これらの要素も日本人女性のAMI患者の予後を悪化させていた原因として考えられる。

欧米では、若年女性のAMI患者は糖尿病罹患率が高いため、男性AMI患者に比しその予後は不良であるが、一方高齢女性のAMI患者では比較的予

後良好であるとの報告がある⁹⁾。逆に今回の我々の研究結果と同様に、女性のAMI患者では高齢者が多く入院時全身状態が不良のため急性期の予後は不良であるという報告もある¹⁰⁾。多数の症例を全例登録することにより対象症例の選択における恣意性を排することができ、さらにそれを長期間に亘って可能な限り高い追跡率をもって調査することにより、このような矛盾を解決できると考える。

CADを有する患者のうち、女性患者は男性患者に比し有意に心臓突然死は少ないことが報告されている¹¹⁾。それには女性のCAD罹患患者において、特に重症不整脈が出現し難いことが寄与しているといわれている¹²⁾。今回の研究では、女性患者のAMI急性期にはペースメーカーを必要とする高度の徐脈は有意に多く出現していたが、心室性頻脈性不整脈の出現頻度は男性患者に比し少ない傾向にあった(表2)。今後長期の追跡を行うことにより、日本女性のAMI罹患患者に不整脈死、心臓急死がどの程度出現するかを明らかにできると考える。

Study limitation

今回の研究は観察研究であり、薬物療法や治療手段の効果を評価するための比較対照試験ではない。したがって本研究の結果から日本人女性のAMI患者の予後を改善するために必要な治療法を明らかにすることは困難である。しかし日本人女性のAMI患者においてその予後を悪化させている要因のいくつかを明らかにすることができた。今後この結果を基にして、厳密な前向き臨床研究が行われることが必要である。

結 語

現代の日本ではAMI症例に対して積極的に侵襲的治療が施行されているが急性期死亡率に満足できるほどの低下は認められない。特に女性は、発症年齢の上昇とともに症例数が増加し、それに伴って合併症の出現頻度、院内死亡率、遠隔期死亡率が上昇する(図3)。日本人のAMI患者の予後を改善するためには、高齢で発症時に既に心不全を合併することの多い女性のAMIに対する治療手段の検討が重要であるといえる。

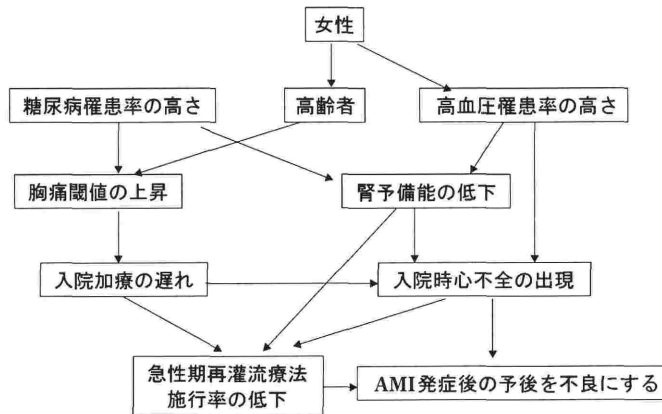


図3

日本人女性のAMI患者では、発症年齢や高血圧罹患の割合が高く、それに伴って合併症の出現頻度、院内死亡率、遠隔期死亡率が上昇する。

文 献

- 1) Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
- 2) Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, et al: A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 8-14.
- 3) Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, et al: Prognostic significance of serum creatinine concentration for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful primary percutaneous coronary intervention (from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction [HIJAMI] Registry). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1526-8.
- 4) Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.
- 5) Killip T, Kimball JT: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-64.
- 6) Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al: Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001; 141: 735-41.
- 7) Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al: Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2056-63.
- 8) Aronow WS, Silent MI: Prevalence and prognosis in older patients diagnosed by routine electrocardiograms. *Geriatrics* 2003; 58: 24-6, 36-8, 40.
- 9) Rosengren A, Spetz CL, Koster M, et al: Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden: Data from the Swedish National Acute Myocardial Infarction register. *Eur Heart J* 2001; 22: 314-22.
- 10) Gottlieb S, Harpaz D, Shotan A, et al: Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: A prospective observational community-based study: Israeli Thrombolytic Survey Group. *Circulation* 2000; 102: 2484-90.
- 11) Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, et al: Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998; 136: 205-12.
- 12) Lampert R, McPherson CA, Clancy JF, et al: Gender differences in ventricular arrhythmia recurrence in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2293-9.