

表 題 虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈インターベンション後の心
血管イベント発生に影響する要因についての検討

論文の区分 課程博士

著 者 名 明石 直之

担当指導教員氏名 藤田 英雄 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学系
専攻分野 総合内科
専攻科 内科系総合医学

2023年1月10日申請の学位論文

目次

1. 序論.....	3
2. 主研究 1 経皮的冠動脈インターベンション後の慢性冠症候群患者における 高尿酸血症が心血管イベント発症に与える影響についての検討.....	5
2-1. 研究背景	
2-2. 方法	
2-3. 結果	
2-4. 考察	
2-5. 結語	
3. 主研究 2 慢性冠症候群に対する経皮的冠動脈インターベンション後の心血 管イベントに与える性差の影響についての検討.....	32
3-1. 研究背景	
3-2. 方法	
3-3. 結果	
3-4. 考察	
3-5. 結語	
4. 副研究 糖尿病が ST 上昇型心筋梗塞後の左室リモデリングと心血管イベン	

ト発症に与える影響についての検討.....	54
4-1. 研究背景	
4-2. 方法	
4-3. 結果	
4-4. 考察	
4-5. 結語	
5. 総括.....	81
6. 謝辞.....	83
7. 参考文献.....	85

1. 序論

虚血性心疾患は世界最大の死因の1つであり、2019年の時点で全死因のおよそ16%を占めることが報告されている(1)。日本においても虚血性心疾患は死因の上位を占めており、虚血性心疾患を含めた循環器病の予防に取り組むことにより健康寿命の延伸を図る目的で法律が制定され、2019年12月1日に「脳血管・循環器疾患等対策推進法」が施行された(2)。この法律を基に「循環器病対策推進基本計画」が立案され、その中でも循環器病の予後改善のための病態解明や予防、診断、治療に関わる研究の必要性が記載されている(3, 4)。臨床研究のデザインは研究の目的、方法により様々であり、その中で無作為化比較対象試験(RCT: randomized controlled trial)がエビデンスレベルの高い研究デザインとされている。しかし一方で、RCTは莫大なコストがかかることや、長期的なアウトカムを取得しにくい、介入できない集団が存在するなどの理論的境界が問題となる。最近の研究結果では、リアルワールドデータやレジストリー研究などの後向き研究でも条件次第でRCTの研究結果に近似することが報告され、後向き研究でも因果的な病態の関連、治療効果を推定できる可能性がある(5)。近年の情報通信技術の発達によりビッグデータを利用した臨床研究の開発、検証が加速しているが、日常診療から得られた診療情報を直接利用し標準化するデータベースシステムが確立されておらず、これまで分析に十分に生かされてい

なかった。

我々は、各施設で標準化されていない医療情報データを電子的に収集するシステムを本邦で初めて開発し、CLIDAS (CLInical Deep data Accumulation System) と命名して研究を進めてきた。CLIDAS の研究の目的は、循環器診療に関する医療情報を電子的に収集するデータベースシステムを構築し、循環器診療の質の向上、及び予後改善に取り組むことである。

本研究では、虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈インターベンション (PCI: percutaneous coronary intervention) 後の心血管イベント発症に影響する因子について、現在も未解決な要因に焦点を当てて新たな介入点について探索することを目的とした。主研究 1 では慢性冠症候群 (CCS: chronic coronary syndrome) に対する PCI 後の症例において高尿酸血症が心血管イベントに与えるインパクトを調査し、主研究 2 では CCS に対する PCI 後の心血管イベントに与える性差の影響について調査し、さらに副研究では糖尿病の有無が ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI: ST-elevation myocardial infarction) 後の左室リモデリング (LVR: left ventricular remodeling) と心血管イベント発症に与える影響について調査した。

2. 主研究 1

経皮的冠動脈インターベンション後の慢性冠症候群患者における高尿酸血症が心血管イベント発症に与える影響についての検討

2-1. 研究背景

高尿酸血症の存在は心血管イベントの増加と関連することがこれまでの疫学的研究から報告されている(6-9)。また、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病などの心血管危険因子が高尿酸血症に合併する頻度が多いこともこれまでの研究で報告されている(10-12)。このように高尿酸血症と心血管疾患は共に関連することは知られているが、その因果関係は不明である(13)。実際、高尿酸血症と心血管疾患との正の関係を示した研究もあるが(14, 15)、関係を示さなかった研究もある(16, 17)。我々は、高尿酸血症は高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、肥満、食事などの多くの心血管危険因子と交絡するため(18)、これまでの研究結果の不一致は研究対象者と研究デザインに起因すると仮定した。そこで本研究では PCI 後の CCS 患者を対象に、高尿酸血症と心血管イベントとの関係を、CLIDAS データベースを用いて複数の心血管危険因子を調整して検討した。本研究の目的は、PCI 後の CCS 患者における高尿酸血症が主要有害心血管イベント (MACE: major adverse cardiovascular events) を増やすかどうかを検証することである。

2-2. 方法

● CLIDAS

近年の情報通信技術の発達により、日本では特に大病院において電子カルテを含む病院情報システム（HIS: hospital information systems）が日常的に広く使用されている。しかし、現在の HIS は日常診療における利用を目的としており、データベース構築のためにデータを電子的に抽出することには適していない。また、循環器診療では心エコー・心電図検査などの生理機能検査、心臓カテーテル検査、心臓カテーテル治療など、疾患領域に特徴的な検査・治療が存在するが、これらのデータは HIS とは別のデータストレージに保存されるのが一般的である。このような医療情報システムは複数の企業が独自に開発・販売しており、施設毎に標準化されておらず、これまで臨床研究用に標準化したフォーマットで電子的に収集することが出来なかった。

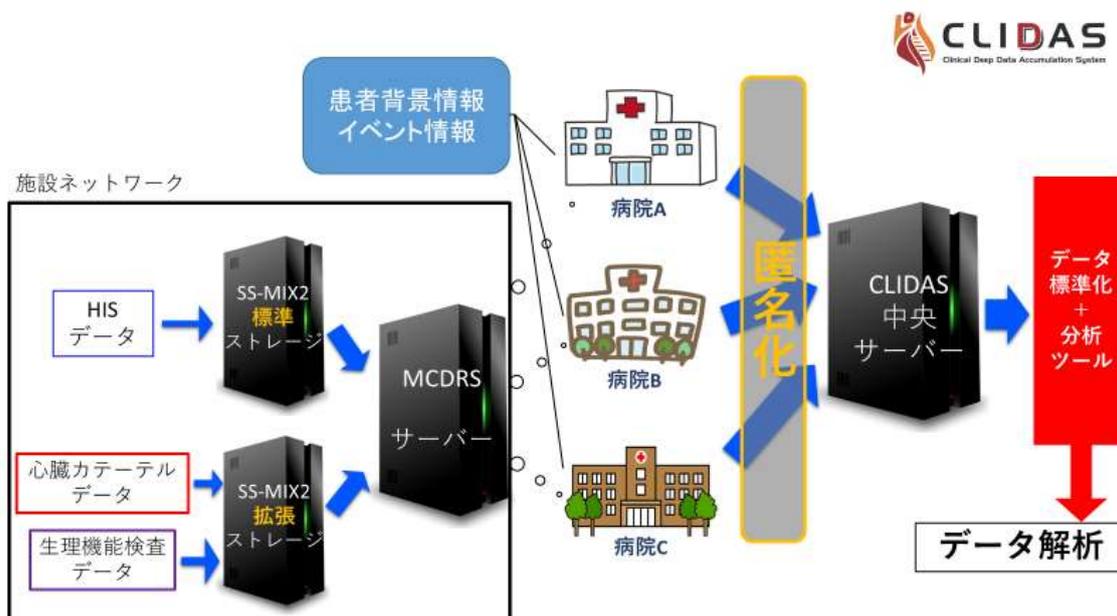
我々は、患者背景、検体検査データ、処方内容、心エコー・心電図検査などの生理機能検査、心臓カテーテル検査、及び長期予後などの各施設で標準化されていないデータを電子的に収集するシステムを開発するために 2015 年に J-IMPACT（Japan Ischemic heart disease Multimodal Prospective data Acquisition for preCision Treatment）プロジェクトを発足した(19)。その後、

研究参加施設を増やして CLIDAS と名を改め、2023 年 1 月の時点で日本国内 7 施設（自治医科大学附属病院、自治医科大学附属さいたま医療センター、東京大学医学部附属病院、東北大学病院、九州大学病院、熊本大学病院、国立循環器病研究センター）において研究を進めている。

CLIDAS の概要図を図 1 に示す。SS-MIX (standardized structured medical information exchange) は、厚生労働省が医療情報を医療機関、関連施設間で標準的に交換することのできる環境整備を目的として 2006 年に開発したもので、現在使用されている規格は、2012 年に制定された SS-MIX2 である。電子カルテから患者基本情報、処方内容、検体検査データなどの HIS データを収集するには SS-MIX2 標準ストレージを使用し、一方、生理機能検査、心臓カテーテル検査、心臓カテーテル治療のレポートなど標準的でないフォーマットデータを収集するには SS-MIX2 拡張ストレージを使用する(20)。SS-MIX2 標準、拡張ストレージそれぞれを經由したデータは多目的臨床データ登録システム (MCDRS: Multi-purpose Clinical Data Repository System) サーバーに保存された後、匿名化を行い、各施設より CLIDAS 中央サーバーに出力する。患者の背景情報、及びイベント情報については、各施設のデータ管理者や研究者によって収集を行った。各施設から収集された全てのデータは CLIDAS 中央サーバーに集約された後、各研究者は研究に必要な情報を CLIDAS 独自の分析ツール

を用いて取り出し、患者固有の匿名化 ID に基づいて情報を組み合わせ、データを統合的に解析した。なお、各施設の施設ネットワーク内で入力されたデータの中には入力ミスや用語・単位の違いが存在するため、CLIDAS 中央サーバーに出力されたデータには外れ値や用語・単位の違いが存在した。これらの問題を解決するために、各データのワーキンググループを設けて、外れ値については 1 症例毎に各施設に問い合わせてデータの検証を行い、用語・単位の違いについては標準化を行った。

図 1 CLIDAS の概要図



CLIDAS, clinical deep data accumulation system; HIS, hospital information systems; SS-MIX, standardized structured medical information exchange; MCDRS, multi-purpose clinical data repository system.

● 研究デザイン

本研究デザインは多施設後向き観察研究である。2013年4月から2019年3月の期間に CLIDAS 研究参加 7 施設で PCI を受けた冠動脈疾患患者を登録した。その中で急性冠症候群（ACS: acute coronary syndrome）に対する PCI 施行症例、フォローアップデータが欠損している症例、及びベースラインの血清尿酸値が欠損している症例は除外し、CCS 患者に絞ってベースラインで高尿酸血症を有する患者群（高尿酸血症群）、及びベースラインで高尿酸血症を有さない患者群（非高尿酸血症群）の 2 群に分類した。主要評価項目は心血管死、非致死的心筋梗塞、心不全入院で構成された複合エンドポイント（MACE）とした。副次評価項目は、全死亡と MACE の各構成要素とした。無イベント期間は、ベースライン PCI からイベント発生、または最終フォローアップ日までの期間を算出した。患者はフォローアップが途絶えた時点で打ち切りとした。イベント確認は各施設において患者の来院、電話、手紙などの記録情報を用いて行われた。

本研究は院内倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に準拠して実施された。なお、後向き研究のため書面によるインフォームドコンセントの取得は行わず、ウェブ上で研究に関するオプトアウトを掲載した。

● 定義

CLIDAS データベースでは、複数の冠動脈を段階的に治療した場合、ベース

ライン PCI は試験期間内に最初に施行した PCI と定義した。臨床検査データの取得率を上げるために、ベースラインの臨床検査値はベースライン PCI 施行 60 日前から 30 日後までの平均値として算出した。高尿酸血症は血清尿酸値が男性で 7.0 mg/dL 以上、女性で 6.0 mg/dL 以上、または尿酸降下薬を服用しているものと定義した(21-24)。CCS は ACS 以外に対して PCI を行ったものと定義した(25)。我々のデータベースでは全ての患者が PCI 施行後のため、本研究における CCS の定義は冠動脈狭窄を有する安定した冠動脈疾患とほぼ同義であった。評価項目について、心血管死は心筋梗塞、心臓突然死、心不全、脳卒中、心血管手術、心血管出血、その他特定の原因が分かっている心血管死亡と定義した。心筋梗塞は、以下の①、②いずれも満たすものと定義した； ①心筋バイオマーカーの上昇（99 パーセンタイル以上の心筋トロポニン上昇）、②心筋虚血症状、心電図における新規の ST 上昇／低下または左脚ブロック、心電図における異常 Q 波の出現、新規に生じた局所壁運動異常の画像的根拠、血管造影または剖検による冠動脈内血栓の同定、の中で少なくとも 1 つの項目(26)。

高血圧は収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつ／または拡張期血圧が 90 mmHg 以上、またはベースライン PCI 施行時に高血圧に対する薬物療法が行われているものと定義した。糖尿病は HbA1c が 6.5%以上、随時血糖値が 200 mg/dL 以上、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上、またはベースライン PCI 施行時に糖尿病

に対する薬物療法が行われているものと定義した。脂質異常症はベースライン PCI 時に脂質異常症に対する薬物治療が行われているもの、もしくは電子カルテに脂質異常症の記載があるものと定義した。心エコーはベースライン PCI の 100 日前から PCI 同日までに行われた、ベースライン PCI に最も近い日付の所見を使用した。左室駆出率 (LVEF: left ventricular ejection fraction) は modified Simpson 法を用いて算出したが、modified Simpson 法のデータがない場合は Teichholz 法を用いて算出した。

冠動脈病変枝数は、右冠動脈、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝の心外膜冠動脈主要部に高度狭窄 (75%以上) を有する場合、及び PCI を施行した分枝病変の枝数をカウントして算出した。75%以上の高度狭窄を有する左冠動脈主幹部は、病変枝数とは別にカウントした。内服情報については、ベースライン PCI の 10 日前から 10 日後の間に処方されている薬剤をカウントした。

● 統計学的解析

カテゴリー変数は数 (%) で表示し、連続変数は正規分布の場合は平均値±標準偏差で、非正規分布の場合は中央値 (四分位範囲 [IQR: interquartile range]) で表示した。カテゴリー変数はカイ二乗検定または少量サンプルの場合はフィッシャーの正確確率検定を用いて比較した。正規分布の連続変数は、対応のない

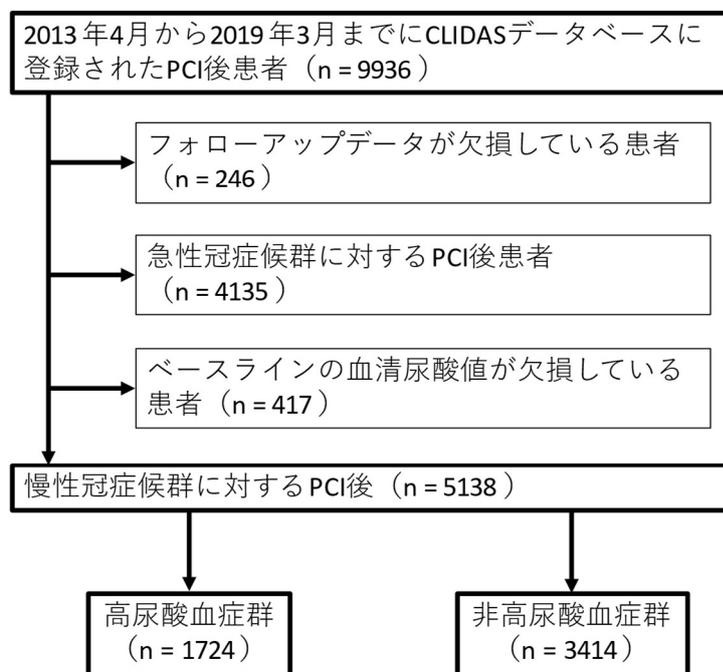
Student's *t* 検定を用いて群間比較した。連続変数が正規分布かどうかを判定するために Shapiro-Wilk 検定を行った。一方、正規分布していない連続変数は、Mann-Whitney *U* 検定を用いて群間比較した。イベントフリー曲線は Kaplan-Meier 法で示し、群間の統計学的差は log-rank 検定を用いて比較した。MACE、全死亡、及び MACE の各構成要素の予測因子を明らかにするために Cox 回帰分析を行った。なお、今回の解析はイベント間の競合リスクを考慮せずに、イベント毎に単一イベントとしてそれぞれ Cox 回帰分析を行った。モデル 1 では、年齢、性別、BMI (body mass index)、推定糸球体濾過量 (eGFR: estimated glomerular filtration rate)、左冠動脈主幹部または 3 枝病変、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心筋梗塞歴、心不全入院歴を共変量として用いた。モデル 2 では、モデル 1 の共変量と利尿薬使用の有無について共変量として用いた。モデル 3 では、モデル 2 の共変量と、ベースラインの B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP: B-type natriuretic peptide)、LVEF を共変量として用いた。BNP と LVEF はカテゴリー変数として変数を投入した (それぞれ、BNP ≥ 100 pg/mL、LVEF $\geq 50\%$)。なお、モデル 2 では処方薬の中で尿酸値の交絡因子として特に重要な利尿薬使用(18)についてのみ共変量として用いた。また、BNP 値、LVEF 値は欠損値が少なくないため、別モデルとして Cox 回帰分析を行った。そのため、モデル 3 の解釈は慎重に行う必要がある。Cox 回帰分析ではハザード比 (HR:

hazard ratio) 及び 95%信頼区間 (CI: confidence interval) を算出した。*P*値は両側検定によって決定され、0.05 未満を統計学的有意と判断した。統計解析は SPSS version 28 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)で行った。

2-3. 結果

2013年4月から2019年3月までの間にPCIを施行された合計9936人の患者がCLIDASデータベースに登録された。そのうち5138人のPCI後のCCS患者が本研究に含まれ、その患者を高尿酸血症群 (n = 1724) と非高尿酸血症群 (n = 3414) に分類した。本研究のフローチャートを図2に示す。

図 2 主研究 1 のフローチャート



2群の臨床的背景を表1に示す。全体では年齢の中央値 (IQR) は 72 (65-78) 歳であり、78.4%が男性であった。患者の年齢と性別は2群間でバランスがとれていた。高血圧 (87.0% vs. 81.7%) 及び心房細動 (9.0% vs. 4.5%) の有病率、冠動脈バイパス術歴 (8.0% vs. 6.1%)、心不全入院歴 (14.7% vs. 5.6%)、そしてクレアチニン値 (中央値 [IQR]、1.06 [0.88-1.39] mg/dL vs. 0.85 [0.72-1.02] mg/dL) は、高尿酸血症群が非高尿酸血症群より有意に高値であった。一方、糖尿病の有病率 (43% vs. 48%) は非高尿酸血症群より高尿酸血症群で有意に低かった。高尿酸血症群のBNP中央値は非高尿酸血症群より高値であった (89 [35-

282] pg/mL vs. 45 [21-122] pg/mL)。LVEF 値は高尿酸血症群で非高尿酸血症群より低値であった (60.0 [44.0-67.3]% vs. 62.6 [53.4-69.0]%)。左冠動脈主幹部または 3 枝病変は高尿酸血症群で非高尿酸血症群より高頻度に認められた (20.1% vs. 17.0%)。β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE: angiotensin-converting enzyme) 阻害薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB: angiotensin II receptor blocker)、利尿薬、スタチンの処方率は高尿酸血症群で非高尿酸血症群と比較して有意に高かった。尿酸降下薬であるフェブキソスタット及びアロプリノールの処方数は、高尿酸血症群においてそれぞれ 532 (30.9%)、及び 326 (18.9%) であった。

表 1 臨床的背景

	全体 (n = 5138)	欠損 値	高尿酸血症群 (n = 1724)	非高尿酸血症群 (n = 3414)	P 値
患者背景					
年齢, 歳	72 (65-78)	0	72 (65-78)	71 (65-78)	0.42
男性, n (%)	4029 (78.4)	0	1351 (78.4)	2678 (78.4)	0.95
Body mass index, kg/m ²	23.8 (21.8-26.3)	54 (1.1)	24.4 (22.0-27.0)	23.6 (21.6-25.9)	<0.001
高血圧, n (%)	4276 (83.5)	17 (0.3)	1495 (87.0)	2781 (81.7)	<0.001
脂質異常症, n (%)	4043 (79.0)	22 (0.4)	1371 (79.8)	2672 (78.6)	0.33
糖尿病, n (%)	2379 (46.6)	31 (0.6)	744 (43.4)	1635 (48.2)	0.001
心房細動, n (%)	308 (6.0)	17 (0.3)	154 (9.0)	154 (4.5)	0.001

慢性腎臓病, n (%)	2518 (50.0)	104 (2.0)	1188 (70.5)	1330 (39.7)	<0.001
透析, n (%)	385 (7.5)	27 (0.5)	122 (7.1)	263 (7.7)	0.42
CABG 歴, n (%)	345 (6.7)	20 (0.4)	138 (8.0)	207 (6.1)	0.009
PCI 歴, n (%)	1300 (25.4)	24 (0.5)	451 (26.3)	849 (25.0)	0.32
心筋梗塞歴, n (%)	857 (16.8)	30 (0.6)	300 (17.5)	557 (16.4)	0.34
心不全入院歴, n (%)	442 (8.6)	20 (0.4)	252 (14.7)	190 (5.6)	<0.001
脳卒中歴, n (%)	626 (12.2)	25 (0.5)	228 (13.3)	398 (11.7)	0.10
入院時収縮期血圧, mmHg	127 (115-139)	86 (1.7)	126 (114-140)	127 (115-139)	0.47
入院時拡張期血圧, mmHg	69 (61-78)	88 (1.7)	70 (60-78)	69 (61-78)	0.29
検体検査データ					
ヘモグロビン, g/dL	12.8 (11.5-13.9)	0	12.5 (11.1-13.8)	12.9 (11.7-13.9)	<0.001
ヘモグロビン A1C, %	6.2 (5.8-6.8)	233 (4.5)	6.1 (5.7-6.7)	6.2 (5.8-6.9)	<0.001
総コレステロール, mg/dL	165.0 (144.0-186.0)	110 (2.1)	164.5 (143.0-185.5)	165.0 (144.5-186.3)	0.63
LDL コレステロール, mg/dL	88.4 (71.8-107.2)	58 (1.1)	87.6 (71.1-106.7)	88.8 (71.9-107.5)	0.37
HDL コレステロール, mg/dL	46.5 (39.0-55.7)	85 (1.7)	44.0 (37.5-53.0)	47.9 (40.0-57.0)	<0.001
中性脂肪, mg/dL	120.5 (88.0-169.0)	50 (1.0)	133.3 (94.3-188.0)	114.5 (85.2-160.0)	<0.001
クレアチニン, mg/dL	0.91 (0.76-1.15)	107 (2.1)	1.06 (0.88-1.39)	0.85 (0.72-1.02)	<0.001
eGFR, ml/min/1.73m ²	60.1 (45.9-72.2)	107 (2.1)	49.7 (36.6-62.6)	64.5 (53.2-75.5)	<0.001
尿酸, mg/dL	5.7 (4.8-6.6)	0	7.0 (5.8-7.7)	5.3 (4.6-6.0)	<0.001

BNP, pg/mL	55 (24-170)	323 (6.3)	89 (35-282)	45 (21-122)	<0.001
心エコーデータ					
LVEF, %	61.9 (50.0-68.5)	2451 (47.7)	60.0 (44.0-67.3)	62.6 (53.4-69.0)	<0.001
冠動脈造影所見					
左冠動脈主幹部 or 3 枝病変, n (%)	927 (18.0)	405 (7.9)	346 (20.1)	581 (17.0)	0.021
処方薬					
β 遮断薬, n (%)	2868 (55.8)	0	1099 (63.7)	1769 (51.8)	<0.001
ACE 阻害薬 or ARB, n (%)	2997 (58.3)	0	1189 (69.0)	1808 (53.0)	<0.001
利尿薬, n (%)	1174 (22.8)	0	700 (40.6)	474 (13.9)	<0.001
スタチン n (%)	3955 (77.0)	0	1395 (80.9)	2560 (75.0)	<0.001
フェブキシostat, n (%)	532 (10.4)	0	532 (30.9)		
アロプリノール, n (%)	326 (6.3)	0	326 (18.9)		
ベンズプロマロン, n (%)	65 (1.3)	0	65 (3.8)		
プロベネシド, n (%)	3 (0.05)	0	3 (0.1)		

CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BNP, B-type natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker.

評価項目の発生数を表 2 に示す。フォローアップ期間の中央値 (IQR) は 910 日 (307 日-1479 日) であった。フォローアップ期間中、MACE は 445 人、全死亡は 381 人、心血管死は 133 人、非致死的心筋梗塞は 85 人、心不全入院は 295 人に起きていた。

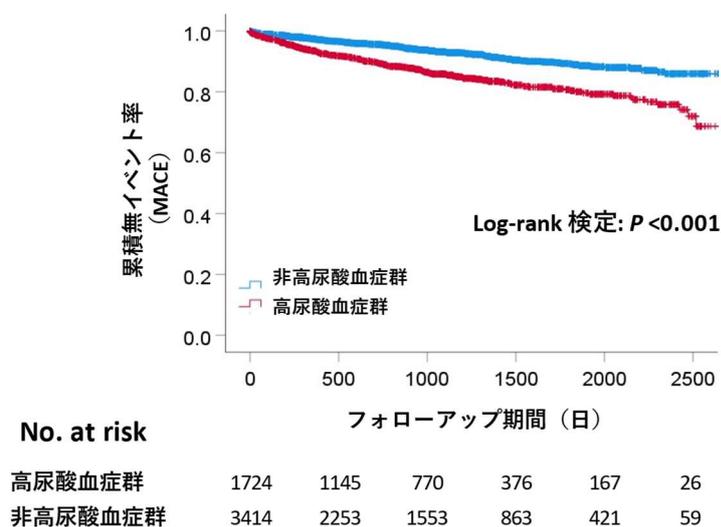
表 2 臨床アウトカムの発生数

	全体 (n = 5138)	高尿酸血症群 (n = 1724)	非高尿酸血症群 (n = 3414)
MACE, n (%)	445 (8.7)	226 (13.1)	219 (6.4)
全死亡, n (%)	381 (7.4)	171 (9.9)	210 (6.2)
心血管死, n (%)	133 (2.6)	64 (3.7)	69 (2.0)
非致死的心筋梗塞, n (%)	85 (1.7)	31 (1.8)	54 (1.6)
心不全入院, n (%)	295 (5.7)	173 (11.3)	122 (3.6)

MACE, major adverse cardiovascular events.

MACE の Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。MACE の発生率は高尿酸血症群が非高尿酸血症群と比べて有意に高かった (log-rank 検定; $P < 0.001$)。

図 3 MACE の Kaplan-Meier 曲線

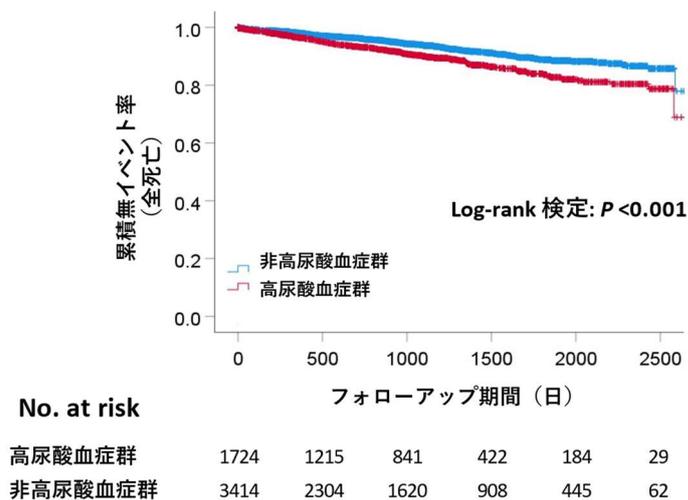


全死亡と MACE の各構成要素の Kaplan-Meier 曲線を図 4 に示す。全死亡、

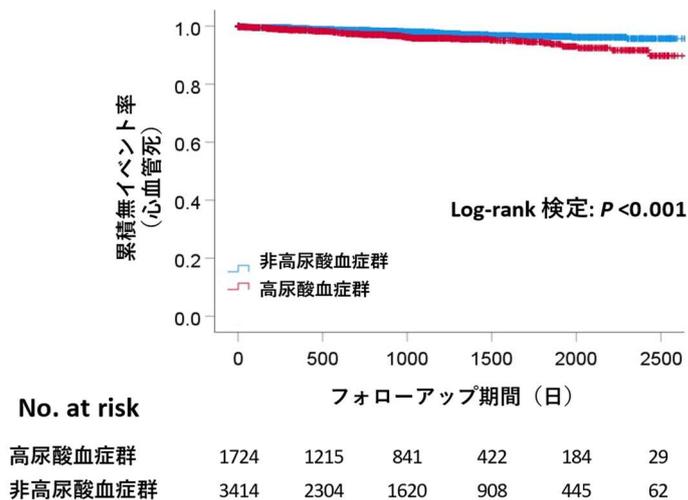
心血管死、心不全入院の発生率は、高尿酸血症群が非高尿酸血症よりも有意に高かった (log-rank 検定; それぞれ全て $P < 0.001$)。非致死的心筋梗塞の発症率は両群間に差はなかった。

図 4 全死亡と MACE の各構成要素の Kaplan-Meier 曲線

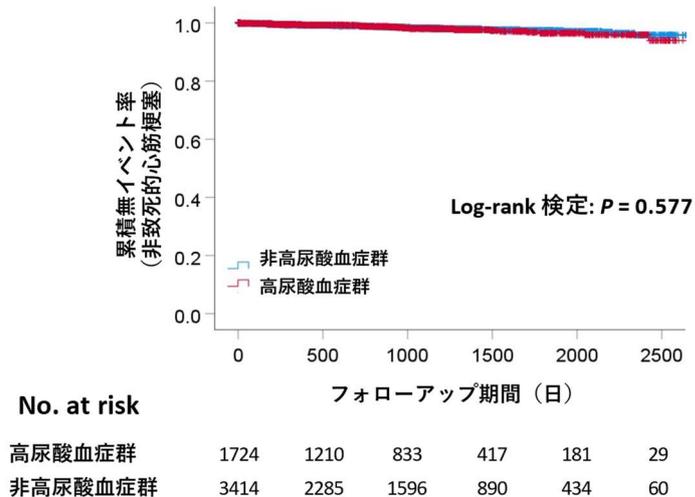
(A) 全死亡



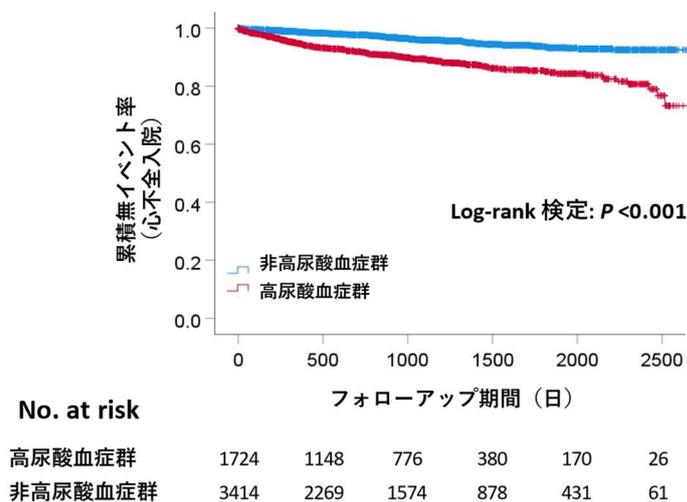
(B) 心血管死



(C) 非致死的心筋梗塞



(D) 心不全入院



血清尿酸値は男女間で有意な差があった。そのため、性別に基づく感度解析を追加で行った。男女別に行った生存時間解析の結果は、女性の心血管死に有意な差がなかった ($P = 0.211$) 以外はおおむね一致していた。

Cox 回帰分析の結果を表 3 に示す。高尿酸血症群は、モデル 1、2、3 いずれにおいても MACE の増加と有意に関連していた (モデル 1: HR, 1.52, 95% CI, 1.23-1.86, $P < 0.001$; モデル 2: HR, 1.31, 95% CI, 1.06-1.62, $P = 0.012$; モデル 3: HR, 1.33, 95% CI, 1.01-1.77, $P = 0.046$)。高尿酸血症群は、モデル 1、2、3 いずれにおいても心不全入院の増加と有意に関連していた (モデル 1: HR, 2.19, 95% CI, 1.69-2.83, $P < 0.001$; モデル 2: HR, 1.76, 95% CI, 1.35-2.29, $P < 0.001$;

モデル 3: HR, 1.71, 95% CI, 1.21-2.41, $P=0.003$)。全死亡はモデル 1 においてのみ高尿酸血症と有意に関連していた。心血管死及び非致死的心筋梗塞は、多変量解析後も 2 群間で有意差はなかった。

表 3 Cox 回帰分析

	ハザード比	95% 信頼区間	P値
MACE			
非高尿酸血症	基準		
調整前 高尿酸血症	2.10	1.74-2.52	<0.001
調整後 高尿酸血症 (モデル 1)	1.52	1.23-1.86	<0.001
調整後 高尿酸血症 (モデル 2)	1.31	1.06-1.62	0.012
調整後 高尿酸血症 (モデル 3)	1.33	1.01-1.77	0.046
全死亡			
非高尿酸血症	基準		
調整前 高尿酸血症	1.60	1.31-1.96	<0.001
調整後 高尿酸血症 (モデル 1)	1.26	1.01-1.57	0.044
調整後 高尿酸血症 (モデル 2)	1.15	0.92-1.45	0.23
調整後 高尿酸血症 (モデル 3)	1.13	0.82-1.56	0.47
心血管死			
非高尿酸血症	基準		
調整前 高尿酸血症	1.83	1.30-2.57	<0.001
調整後 高尿酸血症 (モデル 1)	1.20	0.82-1.74	0.35
調整後 高尿酸血症 (モデル 2)	1.05	0.72-1.55	0.80
調整後 高尿酸血症 (モデル 3)	1.00	0.59-1.71	0.99
非致死的心筋梗塞			
非高尿酸血症	基準		
調整前 高尿酸血症	1.13	0.73-1.76	0.58
調整後 高尿酸血症 (モデル 1)	0.83	0.51-1.33	0.44
調整後 高尿酸血症 (モデル 2)	0.87	0.53-1.41	0.56
調整後 高尿酸血症 (モデル 3)	0.89	0.45-1.76	0.74
心不全入院			
非高尿酸血症	基準		
調整前 高尿酸血症	2.89	2.29-3.65	<0.001
調整後 高尿酸血症 (モデル 1)	2.19	1.69-2.83	<0.001
調整後 高尿酸血症 (モデル 2)	1.76	1.35-2.29	<0.001
調整後 高尿酸血症 (モデル 3)	1.71	1.21-2.41	0.003

以下の共変量を用いて Cox 回帰分析を行った；

モデル 1: 年齢、性別、BMI (Body mass index)、eGFR (estimated glomerular filtration rate)、左冠動脈主幹部または 3 枝病変、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心筋梗塞歴、心不全入院歴

モデル 2: モデル 1 の共変量、利尿薬使用

モデル 3: モデル 2 の共変量、BNP (B-type natriuretic peptide)、LVEF

なお、BNP と LVEF はカテゴリー変数として変数を投入した (それぞれ、BNP ≥ 100 pg/mL、LVEF $\geq 50\%$)。

2-4. 考察

主研究 1 では、PCI 後の CCS 患者における高尿酸血症の存在は、追跡期間中央値 910 日の間に、非高尿酸血症に比べて MACE 発生率が 2 倍高いことが明らかとなった。多変量解析後も高尿酸血症は独立して MACE のリスク上昇と関連していた (モデル 1: HR, 1.52; モデル 2: HR, 1.31; モデル 3: HR, 1.33)。

MACE の各構成要素に関する多変量解析後の結果では、高尿酸血症は心不全入院の増加と独立して関連していた (モデル 1: HR, 2.19; モデル 2: HR, 1.76; モデル 3: HR, 1.71) が、心血管死と非致死的心筋梗塞に関しては関連していなかった。これらの結果から、PCI 後の CCS 患者における高尿酸血症は、MACE、特に心不全入院のリスク予測因子となり得ることが示唆された。

本研究の強みは、高尿酸血症に関わる多くの交絡因子を複数のモデルで調整したことである。血清尿酸値は、年齢、性別、BMI、eGFR、高血圧、糖尿病、脂質異常症等の多くの心血管危険因子と関連しており、これらの因子を慎重に調整した。さらに、サイアザイド系利尿薬やループ利尿薬は尿酸排泄を減少させ

ることで血清尿酸値を上昇させるため、Cox 回帰分析のモデル 2 で利尿薬の使用について調整した。モデル 2 における MACE のハザード比はモデル 1 よりも小さく (1.31 vs. 1.52)、血清尿酸値に関連する交絡因子の影響を取り除くためには複数のモデルによる解析を行うことが重要であることが示された。利尿薬の使用について調整後も、その他の因子を調整後も、高尿酸血症は MACE の増加と独立して関連していた。加えて、モデル 2 における心不全入院のハザード比もモデル 1 よりも低く (1.76 vs. 2.19)、心不全入院のイベント発症に高尿酸血症と利尿薬の使用が互いに関連していることが示唆された。現状の心不全治療ガイドラインでは利尿薬の使用が推奨されている(27, 28)。今回の結果は、心不全入院の競合リスクとして、心不全に対する利尿薬使用時に高尿酸血症に注意が必要であることを示唆している。

血清尿酸値は男女間で大きく異なっており、男女別に層別した解析を行った。生存時間解析の結果、高尿酸血症は男性では心血管死の増加と有意に関連していたが、女性では関連がみられなかった。しかし、女性のハザード比は男性のハザード比と同様であり、いずれも 1 以上であったことから、その差は患者数の差に起因している可能性が考えられる。実際、心血管死よりもイベント数が多い全死亡では、男女ともに有意差がみられた。女性の患者数は男性の患者数の 3 分の 1 以下であった。これまでの研究で、女性の高尿酸血症は男性のそれよりも

リスクが高いことが報告されている(18, 29)。この差は、主に女性では統計的検出力不足に起因すると考えられる。

これまでのいくつかの研究で示されてきたように、血清尿酸値の上昇は冠動脈疾患患者における心血管イベントの発生と関連していた(14, 30-32)。ある多施設前向き観察研究では、冠動脈造影により冠動脈の少なくとも1枝に75%以上の狭窄を有する患者において、血清尿酸値の上昇は心血管イベント及び全死亡の独立した予測因子であると報告された(14)。3年間の追跡期間中、心血管イベント及び全死亡の複合エンドポイントのハザード比は、共変量調整後も血清尿酸値の最高四分位（血清尿酸値 ≥ 6.8 mg/dL）で1.25（95% CI, 1.07-1.45）であった。複合エンドポイントの構成要素は我々の研究とは若干異なっていたが、血清尿酸値上昇は一貫して有害事象の増加と関連していた。しかし、いくつかの先行研究では、血清尿酸値の上昇は冠動脈疾患患者の心血管死亡率の上昇とは関連がなかったことが示されている(33, 34)。イタリアの前向きレジストリー研究では、血清尿酸値が高くてもPCI施行の有無に関わらずCCS患者の1年心血管イベントに有意な影響はないと報告されている(33)。我々の研究結果とは異なり、このイタリアのレジストリー研究では血清尿酸値上昇と心血管イベントとの関連はみられなかった。この研究と我々の研究との結果の不一致は、イタリアのレジストリー研究の追跡期間（1年）が我々の追跡期間（中央値910日）より

短かったことに起因すると考えられる。実際、血清尿酸値の最高三分位（血清尿酸値 ≥ 6.23 mg/dL）では、心血管死や心筋梗塞、心不全、狭心症、再灌流による入院などで構成された MACE 発生率が高い傾向にあり、より長期的な追跡を行えばイタリアのレジストリー研究においても血清尿酸値の上昇と MACE との有意差が明らかになった可能性が考えられた(33)。

次に、本研究ではなぜ高尿酸血症群で MACE、特に心不全入院が増加したのかを議論する必要がある。我々の結果から、PCI 後の CCS 患者における高尿酸血症の有無は、心不全入院の独立した予測因子であったが、高尿酸血症と心血管死や心筋梗塞などの心血管イベントの間には独立した関連がないことが明らかとなった。尿酸代謝は、心血管疾患の発症、特にその初期段階において重要な役割を果たすことが報告されている(35)。CARDIA（Coronary Artery Risk Development in Young Adults）試験では、若い被験者のコホートにおいて血清尿酸値の上昇は冠動脈石灰化プラーク及び頸動脈内膜中膜厚によって評価される早期動脈硬化のバイオマーカーとなりうることが示された(36)。また、最近のデュアルエネルギーCT（computed tomography）を用いた研究では、痛風患者において冠動脈にナトリウム尿酸血症の沈着が検出された(37)。しかし、いくつかの研究では血清尿酸値の高さは冠動脈疾患患者の心血管死亡率の高さと有意に関連しないことが示されており、これらの知見は、高尿酸血症が動脈硬化の初期

段階において冠動脈疾患の進行に寄与している可能性を示唆している。これらの知見にも関わらず、我々の研究結果では両群間に非致死的心筋梗塞に有意差はみられなかったことから、PCI後のCCS患者においては、高尿酸血症は動脈硬化性疾患の進行よりも心不全イベントに寄与している可能性が示唆された。あるメタアナリシスでは、血清尿酸値が1 mg/dL上昇するごとに心不全発症リスクが19%増加すると報告されている (HR 1.19, 95% CI 1.17-1.21) (38)。さらに、いくつかの観察研究では、血清尿酸値の上昇は、冠動脈疾患患者における心不全リスクの上昇と関連することが示されている(39, 40)。尿酸が心不全発症に影響を与える機序としては、キサンチンオキシダーゼ由来の尿酸増加と活性酸素による酸化ストレスの増加が考えられている(41)。その他、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系や利尿薬の使用(42)などの要因も考えられているが、まだ十分な解明には至っていない。

本研究の臨床的意義は以下の通りである。PCI後のCCS患者における高尿酸血症の存在は、MACEの増加、特に心不全入院と関連することが明らかとなった。近年の臨床ガイドラインの中には、高尿酸血症や痛風患者において尿酸降下薬が心血管イベントリスクの低減につながる可能性を示すものがあるが、尿酸降下薬がCCS患者のその後の心血管イベント発症を予防できるかどうかはまだ不明である(43)。尿酸降下薬であるオキシプリノールとアロプリノールの使用が

LVEF の低下した症候性心不全患者の心血管イベント発症を抑制できるかを検討した無作為化比較試験の結果は、臨床転帰の改善を示せなかった(44, 45)。また有意ではないが、EXACT-HF (Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients) 研究において、アロプリノールの使用が心不全入院を減らす傾向がみられた(45)。これらの結果と我々の結果を検討すると、PCI 後の CCS 患者において尿酸降下療法が心不全入院を含む心血管イベントを低下させるかどうか、今後さらなる研究が必要である。

● 本研究の限界

第 1 に、本研究は後向き観察研究であるため、高尿酸血症と MACE の因果関係を示すことができなかった。高尿酸血症に対する尿酸降下療法が MACE を減少させるかどうかについてはさらなる研究が必要である。加えて本研究では選択バイアスが存在する可能性があり、それを軽減するために本研究では 7 つの病院における研究期間中の全ての患者を対象とした。第 2 に、心エコーデータ及び BNP 値の欠損値があり多変量解析ではこれらの因子を別々に解析したため、結果に偏りが生じる可能性がある。この問題に対処するため、多変量解析の際にいくつかのモデルを作成した。3 つのモデルの結果は同じ方向を示しており、信頼できる結果であると考えられる。第 3 に、我々のデータベースには痛風

の既往に関する情報が含まれていないため、症候性高尿酸血症と無症候性高尿酸血症が混在していることである。尿酸降下薬を服用している患者は痛風の既往がある可能性があるが、尿酸降下薬の有無による高尿酸血症群の MACE の生存時間解析では有意差は認められなかった (log-rank 検定; $P = 0.232$)。第 4 に、本研究では全てのベースライン検査データは PCI 施行 60 日前から 30 日後までの平均値として算出されており、サンプル採取から PCI 施行までの間に時間差があった。したがって、この時間差は結果に影響を与える可能性がある。しかし、検査データの取得率を上げることも重要であり、本研究ではこの方法を採用した。第 5 に、本研究では食事、アルコール、果糖の摂取に関する情報を得ることはできなかった。血清尿酸値はアルコールと果糖の摂取に影響されるが、これは後向き観察研究の性質上、限界である。

2-5. 結論

本 CLIDAS データベースを用いて、CCS 患者において高尿酸血症は PCI 後の MACE、特に心不全入院のリスク増加と関連することが示された。尿酸降下療法が CCS 患者の MACE を抑制できるかどうかについては、今後のさらなる介入試験が必要である。

3. 主研究 2

慢性冠症候群に対する経皮的冠動脈インターベンション後の心血管イベントに与える性差の影響についての検討

3-1. 研究背景

これまでの疫学的研究では、冠動脈疾患患者の患者背景や臨床予後について女性と男性の間に差があることが報告されている。ACS の短期・長期予後は、男性より女性のほうが悪いとする研究が多い(46-49)。これは、出血イベントや再梗塞が男性よりも女性に多いこと(50-52)や、女性の ACS 発症時の症状の訴えが非典型的であること(53)が原因と考えられる。一方、安定狭心症の予後は一貫せず、男女差がないとする研究(54-56)と、男性で予後が悪いとする研究(57, 58)、女性で予後が悪いとする研究(59)が存在する。我々は、この研究結果の不一致は主に交絡因子、有害事象の定義、フォローアップ期間の違いに起因しているのではないかと仮定した。そこで、PCI 後の CCS 患者の女性と男性の長期予後の違いを実証するために、CLIDAS データベースを用いて複数の心血管危険因子を調整して検討した。

本研究では CLIDAS の日本人多施設データベースを用いて、PCI 後の CCS の長期予後における性差を検討することを目的とした。

3-2. 方法

● 研究デザイン

本研究は、2013年4月から2019年3月の期間に CLIDAS 研究参加 7 施設で PCI を受けた冠動脈疾患患者を登録した多施設後向き観察研究である。その中で ACS に対する PCI 施行症例、フォローアップデータが欠損している症例は除外し、CCS 患者に絞って女性と男性の 2 群に分類した。

主要評価項目は心血管死、非致死的心筋梗塞、心不全入院で構成された複合エンドポイント (MACE) とした。副次評価項目は、心血管死、非致死的心筋梗塞、心不全入院の各エンドポイントとした。無イベント期間は、ベースライン PCI からイベント発生、または最終フォローアップ日までの期間を算出した。患者はフォローアップが途絶えた時点で打ち切りとした。イベント確認は各施設において患者の来院、電話、手紙などの記録情報を用いて行われた。

本研究は院内倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に準拠して実施された。なお、後向き研究のため書面によるインフォームドコンセントの取得は行わず、ウェブ上で研究に関するオプトアウトを掲載した。

● 定義

CLIDAS データベースでは、複数の冠動脈を段階的に治療した場合、ベースライン PCI は試験期間内に最初に施行した PCI 処置と定義した。臨床検査データの取得率を上げるために、ベースラインの臨床検査値はベースライン PCI 施行 60 日前から 30 日後までの平均値として算出した。CCS は ACS 以外に対して PCI を行ったものと定義した(25)。評価項目の定義については、主研究 1 と同義とした。高血圧は収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつ／または拡張期血圧が 90 mmHg 以上、またはベースライン PCI 施行時に高血圧に対する薬物療法が行われているものと定義した。糖尿病は HbA1c が 6.5%以上、随時血糖値が 200 mg/dL 以上、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上、またはベースライン PCI 施行時に糖尿病に対する薬物療法が行われているものと定義した。脂質異常症はベースライン PCI 時に脂質異常症に対する薬物治療が行われているもの、もしくは電子カルテに脂質異常症の記載があるものと定義した。内服情報については、ベースライン PCI の 10 日前から 10 日後の間に処方されている薬剤をカウントした。

冠動脈病変枝数は、右冠動脈、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝の心外膜冠動脈主要部に高度狭窄（75%以上）を有する場合、及び PCI を施行した分枝病変の枝数をカウントして算出した。75%以上の高度狭窄を有する左冠動脈主幹部は、病変枝数とは別にカウントした。心エコーはベースライン PCI の 100

日前から PCI 同日までに行われた、ベースライン PCI に最も近い日付の所見を使用した。LVEF は modified Simpson 法を用いて算出したが、modified Simpson 法のデータがない場合は Teichholz 法を用いて算出した。

● 統計学的解析

カテゴリー変数は数 (%) で表示し、連続変数は正規分布の場合は平均値±標準偏差で、非正規分布の場合は中央値 (IQR) で表示した。カテゴリー変数はカイ二乗検定または少量サンプルの場合はフィッシャーの正確確率検定を用いて比較した。正規分布の連続変数は、対応のない Student's *t* 検定を用いて群間比較した。連続変数が正規分布かどうかを判定するために Shapiro-Wilk 検定を行った。一方、正規分布していない連続変数は、Mann-Whitney *U* 検定を用いて群間比較した。イベントフリー曲線は Kaplan-Meier 法で示し、群間の統計学的差は log-rank 検定を用いて比較した。

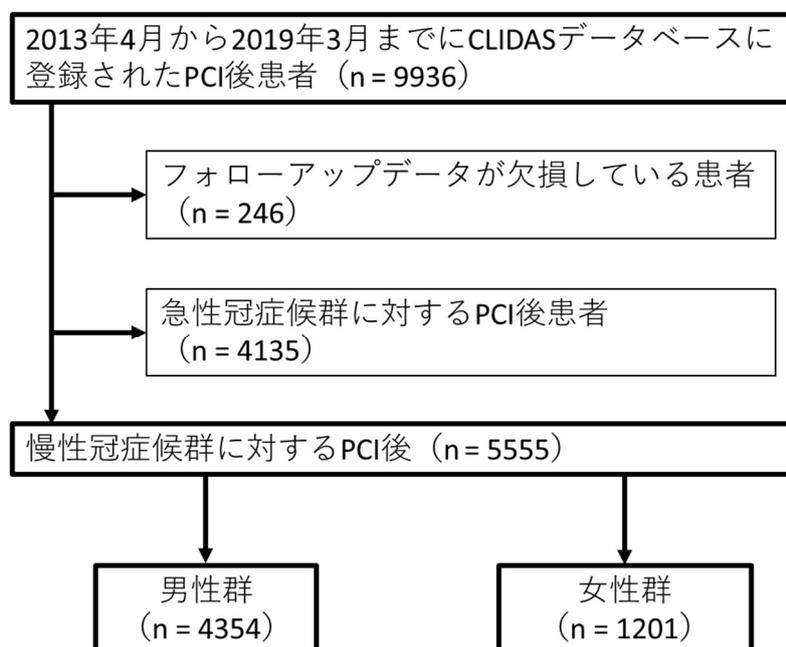
MACE に対する性差の影響を明らかにするために Cox 回帰分析を行った。なお、今回の解析はイベント間の競合リスクを考慮せずに、イベント毎に単一イベントとしてそれぞれ Cox 回帰分析を行った。モデル 1 では、年齢、性別、BMI、eGFR、左冠動脈主幹部または 3 枝病変、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心筋梗塞歴、心不全入院歴、脳卒中歴、心房細動歴、透析、ヘモグロビン値を共変量と

して用いた。モデル 2 では、モデル 1 の共変量と BNP を共変量として用いた。モデル 3 では、モデル 2 の共変量と、ベースライン時の β 遮断薬、ACE 阻害薬もしくは ARB、利尿薬、スタチン、カルシウム拮抗薬の処方の有無を共変量として用いた。モデル 4 では、モデル 3 の共変量と LVEF を用いて実施した。なお、BNP 値、LVEF 値は欠損値が少なくないため、別モデルとして Cox 回帰分析を行った。また、モデル 3 では MACE に臨床的に影響する内服薬について、2 群間の統計学的有意差の有無に関わらず共変量として使用した。BNP と LVEF はカテゴリー変数として変数を投入した（それぞれ、BNP ≥ 100 pg/mL、LVEF $\geq 50\%$ ）。Cox 回帰分析では HR 及び 95% CI を算出した。P 値は両側検定によって決定され、0.05 未満を統計学的有意と判断した。統計解析は SPSS version 28 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)で行った。

3-3. 結果

2013 年 4 月から 2019 年 3 月までの間に PCI を施行された合計 9936 人の患者が CLIDAS データベースに登録された。そのうち 5555 人の PCI 後の CCS 患者が本研究に含まれ、その患者を女性群 (n = 1201、21.6%) と男性群 (n = 4354、78.4%) に分類した。本研究のフローチャートを図 5 に示す。

図5 主研究2のフローチャート



女性、男性両群の臨床的背景を表4に示す。女性群の年齢（75 [68-80]）は、男性群の年齢（70 [64-77]）より高かった。女性群における慢性腎臓病の有病率、心不全入院歴、LDL（low-density lipoprotein）コレステロール値、BNP値は、男性よりも高かった。一方、男性群では糖尿病の有病率、PCI歴、心筋梗塞歴、ヘモグロビン値が女性群と比べて高かった。また、利尿薬やカルシウム拮抗薬の処方方は女性群の方が男性よりも多かった。

表4 臨床的背景

	全体 (n = 5555)	欠損 値	男性群 (n = 4354)	女性群 (n = 1201)	P値
患者背景					
年齢, 歳	72 (65-78)	0	70 (64-77)	75 (68-80)	<0.001
身長, cm	163.0 (156.0-168.7)	20 (0.4)	165.0 (161.0-170.0)	150.0 (146.0-154.0)	<0.001

体重, kg	63.0 (55.0-71.0)	37 (0.7)	65.0 (59.0-73.0)	52.0 (46.0-59.9)	<0.001
BMI, kg/m ²	23.9 (21.7-26.3)	55 (1.0)	24.0 (22.0-26.3)	23.4 (20.8-26.2)	<0.001
高血圧, n (%)	4564 (82.6)	28 (0.5)	3572 (82.5)	992 (82.8)	0.81
脂質異常症, n (%)	4323 (78.3)	33 (0.6)	3396 (78.5)	927 (77.5)	0.46
糖尿病, n (%)	2567 (46.6)	42 (0.8)	2045 (47.4)	522 (43.6)	0.022
心房細動, n (%)	348 (6.3)	28 (0.5)	284 (6.6)	64 (5.3)	0.12
慢性腎臓病%	2701 (49.7)	116 (2.1)	2083 (48.9)	618 (52.5)	0.027
透析 n (%)	422 (7.6)	38 (0.7)	347 (8.0)	75 (6.3)	0.046
CABG 歴, n (%)	358 (6.5)	31 (0.6)	291 (6.7)	67 (5.6)	0.16
PCI 歴, n (%)	1393 (25.2)	33 (0.6)	1155 (26.7)	238 (19.9)	<0.001
心筋梗塞歴, n (%)	903 (16.4)	41 (0.7)	776 (18.0)	127 (10.6)	<0.001
心不全入院歴, n (%)	470 (8.5)	31 (0.6)	342 (7.9)	128 (10.7)	0.002
脳卒中歴, n (%)	631 (11.4)	35 (0.6)	506 (11.7)	125 (10.4)	0.22
入院時収縮期血圧, mmHg	127 (115-140)	86 (1.5)	126 (115-139)	128 (116-142)	0.002
入院時拡張期血圧, mmHg	69 (61-78)	88 (1.6)	70 (61-78)	68 (60-77)	<0.001
検体検査データ					
ヘモグロビン, g/dL	12.8 (11.5-13.9)	398 (7.2)	13.1 (11.9-14.1)	11.7 (10.6-12.6)	<0.001
ヘモグロビン A1C, %	6.2 (5.7-6.8)	257 (4.6)	6.2 (5.7-6.8)	6.1 (5.7-6.8)	0.96

総コレステロール, mg/dL	165.0 (144.0-186.0)	126 (2.3)	162.0 (141.5-182.2)	177.0 (153.2-200.0)	<0.001
LDL コレステロール, mg/dL	88.6 (71.8-107.6)	82 (1.5)	86.9 (70.6-105.0)	95.6 (78.0-118.2)	<0.001
HDL コレステロール, mg/dL	46.3 (39.0-55.5)	111 (2.0)	45.0 (38.0-53.9)	51.8 (43.2-61.0)	<0.001
中性脂肪, mg/dL	120.5 (88.0-169.0)	68 (1.2)	122.0 (88.0-172.0)	116.0 (88.0-157.7)	0.006
クレアチニン, mg/dL	0.91 (0.76-1.14)	120 (2.2)	0.94 (0.81-1.18)	0.73 (0.62-0.96)	<0.001
eGFR, ml/min/1.73m ²	60.2 (46.0-72.5)	120 (2.2)	60.6 (46.8-72.9)	58.7 (42.9-71.3)	0.006
CRP, mg/dL	0.23 (0.89-0.75)	440 (7.9)	0.23 (0.09-0.73)	0.23 (0.09-0.81)	0.89
尿酸, mg/dL	5.7 (4.8-6.6)	417 (7.5)	5.8 (5.0-6.7)	5.1 (4.2-6.1)	<0.001
BNP, pg/mL	55 (24-170)	731 (13.2)	51 (22-150)	72 (30-229)	<0.001
処方薬					
アスピリン, n (%)	5103 (91.9)	0	4013 (92.2)	1090 (90.8)	0.11
チエノピリジン, n (%)	4875 (87.8)	0	3815 (87.6)	1060 (88.3)	0.55
β 遮断薬, n (%)	3049 (54.9)	0	2399 (55.1)	650 (54.1)	0.55
ACE 阻害薬 or ARB, n (%)	3207 (57.7)	0	2507 (57.6)	700 (58.3)	0.66
利尿薬, n (%)	1264 (22.8)	0	927 (21.3)	337 (28.1)	<0.001
スタチン n (%)	4195 (75.5)	0	3282 (75.4)	913 (76.0)	0.65
カルシウム拮抗薬, n (%)	2519 (45.3)	0	1900 (43.6)	619 (51.5)	<0.001

BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein; BNP, B-type natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker.

表 5 には両群の冠動脈造影及び心エコー所見を示す。右冠動脈病変と左冠動脈主幹部病変は男性群の方が女性群よりも多く認められた。また軽微ではある

が、左冠動脈主幹部または 3 枝病変は男性群で多い傾向にあった (19.6% vs 17.9%)。LVEF は女性群より男性群の方が低かった (61.0 [48.9-67.6] % vs. 65.7 [57.0-71.7] %)。左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室心筋重量係数などの左室形状及び質量は女性群よりも男性群の方が大きかった。

表 5 冠動脈造影及び心エコー所見

	全体 (n = 5555)	欠損値	男性群 (n = 4354)	女性群 (n = 1201)	P値
冠動脈造影所見					
右冠動脈病変, n (%)	2617 (51.8)	507 (9.1)	2093 (52.7)	524 (48.6)	0.017
左冠動脈主幹部病変, n (%)	388 (7.7)	507 (9.1)	329 (8.3)	59 (5.5)	0.002
左冠動脈前下行枝病変, n (%)	3642 (72.1)	507 (9.1)	2866 (72.2)	776 (72.0)	0.89
左冠動脈回旋枝病変, n (%)	2155 (42.7)	507 (9.1)	1716 (43.2)	439 (40.7)	0.14
1 枝病変, n (%)	2701 (53.5)	507 (9.1)	2160 (54.4)	541 (50.2)	0.014
左冠動脈主幹部 or 3 枝病変, n (%)	973 (19.3)	507 (9.1)	780 (19.6)	193 (17.9)	0.20
心エコー所見					
LVEF, %	62.0 (50.0-68.7)	2620 (47.2)	61.0 (48.9-67.6)	65.7 (57.0-71.7)	<0.001
左室拡張末期径, mm	48.0 (43.9-53.0)	2861 (51.5)	49.0 (44.9-54.0)	44.4 (40.9-48.4)	<0.001
左室収縮末期径, mm	31.0 (27.0-37.6)	2311 (41.6)	32.0 (28.0-39.0)	28.0 (24.6-32.9)	<0.001
心室中隔壁厚, mm	10.0 (9.0-11.4)	2837 (51.1)	10.0 (9.0-11.5)	10.0 (9.0-11.0)	<0.001
左室後壁厚, mm	10.0 (9.0-11.0)	2847 (51.3)	10.0 (9.0-11.1)	10.0 (9.0-11.0)	<0.001
左室心筋重量係数, g/m ²	104.3 (87.3-129.1)	2900 (52.2)	105.7 (88.2-130.2)	100.0 (83.5-124.9)	<0.001
相対的左室壁厚	0.42 (0.37-0.48)	2871 (51.7)	0.42 (0.36-0.48)	0.44 (0.38-0.50)	<0.001
左房径, mm	40.0 (35.0-44.0)	3804 (68.5)	40.0 (35.0-44.0)	38.1 (34.0-43.0)	<0.001

LVEF, left ventricular ejection.

両群間の臨床アウトカムの発生数を表 6 に示す。フォローアップ期間の中央値 (IQR) は 917 日 (312 日-1508 日) であった。フォローアップ期間中、MACE は 508 人、心血管死は 149 人、非致死的心筋梗塞は 93 人、心不全入院は 339 人に起きていた。

表 6 臨床アウトカムの発生数

	全体 (n = 5555)	男性群 (n = 4354)	女性群 (n = 1201)
MACE, n (%)	508 (9.1)	389 (8.9)	119 (9.9)
心血管死, n (%)	149 (2.7)	112 (2.6)	37 (3.1)
非致死的心筋梗塞, n (%)	93 (1.7)	73 (1.7)	20 (1.7)
心不全入院, n (%)	339 (6.1)	256 (5.9)	83 (6.9)

MACE, major adverse cardiovascular events.

MACE の Kaplan-Meier 曲線を図 6 に示す。MACE の発生率は両群間で有意差はなかった (HR, 1.20; 95% CI, 0.97-1.47, log-rank 検定; $P = 0.087$)。また、MACE の各構成要素も両群間で有意差はなかった (図 7A-C)。

図 6 MACE の Kaplan-Meier 曲線

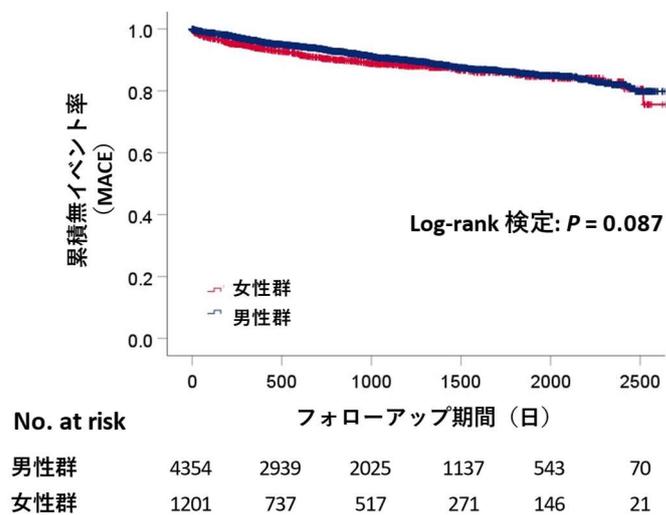
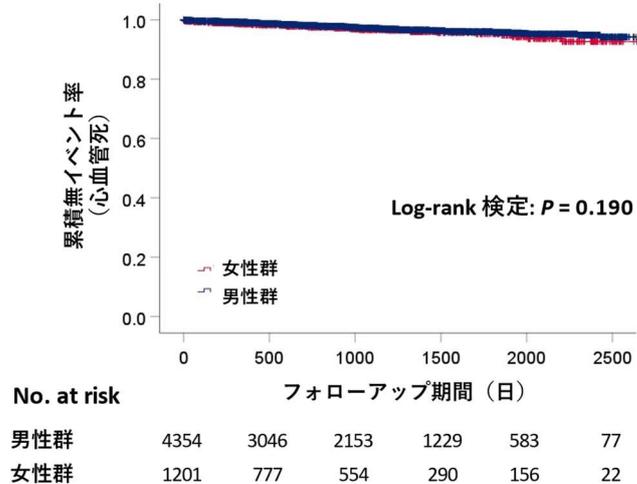
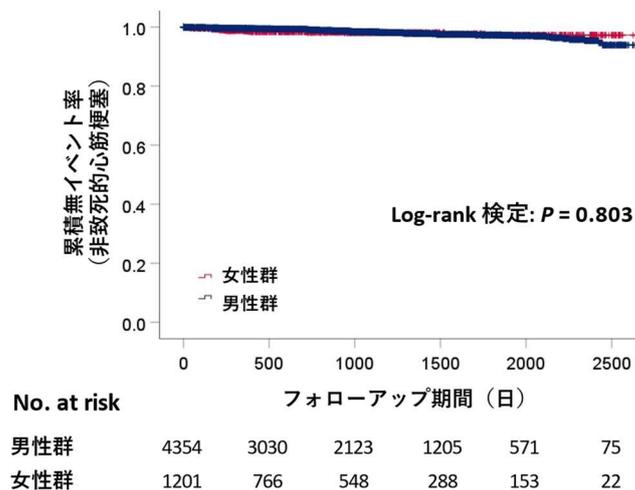


図 7 MACE の各構成要素の Kaplan-Meier 曲線

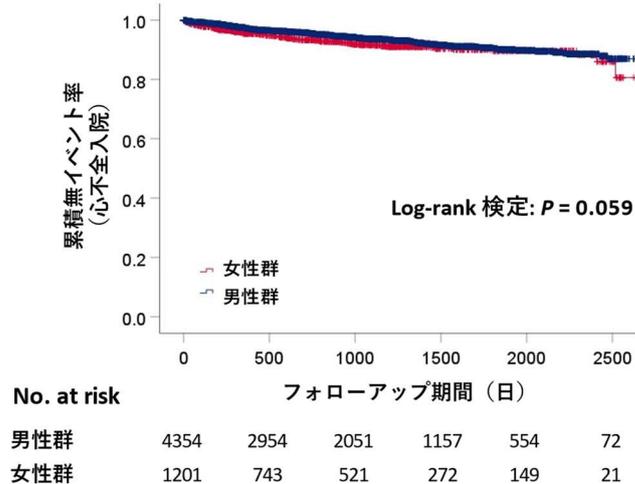
(A) 心血管死



(B) 非致死的心筋梗塞



(C) 心不全入院



一般的に閉経後の女性は閉経前と比較して心血管リスクが高く、男性よりも女性では数年遅れて冠動脈疾患を発症することが知られている。そこで、年齢（60歳以上もしくは未満）に応じた MACE に関する層別解析を行った。層別 log-rank 検定の結果は両群で有意差はなかった ($P=0.131$)。

Cox 回帰分析の結果を表 7 に示す。男性に比べて女性ではモデル 1-4 のいずれにおいても MACE の増加との有意な関連は認められなかった (モデル 1: HR, 0.90, 95% CI, 0.70-1.15, $P=0.40$; モデル 2: HR, 0.86, 95% CI, 0.66-1.11, $P=0.25$; モデル 3: HR, 0.84, 95% CI, 0.65-1.09, $P=0.19$; モデル 4: HR, 0.74, 95% CI, 0.53-1.04, $P=0.087$)。

表 7 Cox 回帰分析

		ハザード比	95% 信頼区間	P値
MACE				
男性		基準		
調整前	女性	1.20	0.97-1.47	0.088
調整後	女性 (モデル 1)	0.90	0.70-1.15	0.40
調整後	女性 (モデル 2)	0.86	0.66-1.11	0.25
調整後	女性 (モデル 3)	0.84	0.65-1.09	0.19
調整後	女性 (モデル 4)	0.74	0.53-1.04	0.087

以下の共変量を用いて Cox 回帰分析を行った；

モデル 1: 年齢、性別、BMI、eGFR、左冠動脈主幹部または 3 枝病変、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心筋梗塞歴、心不全入院歴、脳卒中歴、心房細動歴、透析、ヘモグロビン値

モデル 2: モデル 1 の共変量、BNP

モデル 3: モデル 2 の共変量、β 遮断薬、ACE 阻害薬もしくは ARB、利尿薬、スタチン、カルシウム拮抗薬の処方

モデル 4: モデル 3 の共変量、LVEF

なお、BNP と LVEF はカテゴリー変数として変数を投入した（それぞれ、BNP ≥ 100 pg/mL、LVEF $\geq 50\%$ ）。

3-4. 考察

主研究 2 では、心血管死、非致死的心筋梗塞、心不全入院で構成された MACE について、PCI 後の CCS 患者において女性と男性の間で有意差はみられなかった。複数のモデルを用いて多変量解析を行った後も、どのモデルの結果も一貫して性差はみられなかった。さらに、60 歳以上もしくは未満の年齢で分けた層別解析でも女性と男性の間に差はみられなかった。本研究結果は、CCS 患者における PCI 後の最近のエビデンスに基づいた治療が性差を減少させている可能性を示唆しているかもしれない。

冠動脈疾患における性差と予後の関係についての研究はいくつか報告があるが、本研究では 4 つの異なるモデルで交絡因子を調整し、また層別解析を行ったことが強みである。BNP と心エコーデータの欠損値が少なくなかったため、いくつかのモデルで多変量解析を行ったが、その結果の方向性はおおむね一致していた。さらに、世界保健機関が高齢者の定義で用いている 60 歳という年齢で分けた層別解析では、女性と男性の間に MACE の差がないことが明らかとなった。女性における更年期への移行は心血管疾患リスクの増加と関連する(60)。一方、閉経前の世代の女性は男性よりも心血管疾患の発生率が低いことが知ら

れている(61)。PCI後のCCS患者を対象とした今回の我々のコホートでは、エントリーされた若年女性はエストロゲンの心血管保護効果を超える心血管危険因子を持つと考えられ、60歳未満の患者ではMACEに関する有意な性差はみられなかった可能性も考えられる。

女性と男性の間で臨床アウトカムに差があることはいくつかの研究で報告されている。米国心臓病学会の全米心臓血管データ登録（NCDR: National Cardiovascular Data Registry）を使用した研究では、安定狭心症患者の性・民族による院内死亡率の差が明らかとなった(59)。NCDRの結果では、冠動脈造影評価を受けた安定狭心症患者（n = 375,886）において白人女性の方が白人男性よりも院内死亡率が高く、他の民族では性差はみられなかった。一方、日本の多施設共同レジストリーであるJCD（Japan Cardiovascular Database）では、ACSやCCSを含む対象患者（n = 10220）において院内死亡率に性差はなかったが、女性は男性よりも合併症の発生率が高かった(50)。この2つの研究における院内死亡率の結果の差異は症例数の違いに関連している可能性が考えられるが、民族による違いがあるというNCDRの結果は興味深い。今回、我々が行った多施設共同研究において、調整前のMACE発生率は女性と男性で同程度であり、調整後も同様の結果が得られた。NCDRやJCDの結果とは異なり、本研究では心血管死、非致死的心筋梗塞、心不全入院の複合アウトカムを評価した。し

しかし、PCI後のCCS患者では性差はみられなかった。CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) と呼ばれる過去のレジストリー研究では、心血管死、非致死的心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントについて1年後の転帰は女性と男性の間で差がないことが示された(54)。CLARIFYレジストリーでは、外来の安定した冠動脈疾患患者が登録され、女性の血行再建術の施行頻度は男性よりも低いことが示された。ヨーロッパで行われた別の前向き多施設レジストリー研究では、循環器内科に通院中の安定狭心症の新規患者が登録され、女性は運動負荷心電図と冠動脈造影を受ける割合が低いことが明らかにされた(62)。さらに、女性では冠動脈疾患が確定した後も男性に比べて抗血小板薬やスタチン治療の処方が少なかった。上記のCLARIFYレジストリーと同様に、このレジストリー研究でも冠動脈狭窄が確認された女性の再灌流療法施行率は男性よりも低かった。しかし、この研究では、冠動脈狭窄が確認された女性では1年間のフォローアップ期間中に死亡または非致死的心筋梗塞の発生率が男性の2倍であることが明らかになった。一方、我々の研究では、症状や虚血の程度に基づいて現行のガイドラインに準じてPCIが必要と判断された安定冠動脈疾患患者を全て対象としている。一般的に、女性では男性と比較して典型的な胸部症状が少なく、心血管リスクが低いため、冠動脈疾患の有病率が低いことが報告されている(63, 64)。

我々の研究において特筆すべき点は、PCI 後の CCS 患者に焦点を当てたこと、各施設の電子カルテから直接電子的にデータを抽出したため、施設ネットワークから抽出する際に人的な入力エラーがない高品質なデータを用いることが出来たことである。また、前述の先行研究と比較して MACE に影響するより多くの因子を複数のモデルで調整し、MACE に性差を認めなかったことも本研究の強みである。

2004 年から 2016 年にかけて西デンマークで行われた CCS 患者を対象としたコホート研究では、女性及び男性において心筋梗塞、虚血性脳卒中、心臓死、全死亡などの心血管イベントのリスクが大幅に低下したことが明らかとなった(65)。この臨床アウトカムの改善はステント技術の進歩(66)、標的病変の適正評価(67-69)、心臓リハビリプログラム(70)、至適薬物療法の進歩などが反映されていると考えられている。特に、ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) 試験の結果から CCS 患者における至適薬物療法の重要性が明らかとなった(71)。過去の研究では、冠動脈バイパス術 (CABG: coronary artery bypass grafting) 後の至適薬物療法の実施率の高さは、2 年死亡率または心筋梗塞発症率の低下と関連していることが示された。至適薬物療法として処方された薬剤を全て服用している患者と比較して、至適薬物の半分以上を服用した患者の 2 年死亡率または心筋梗塞

発症率は有意差がみられなかった。一方、至適薬物の半分以下しか服用していない患者の 2 年死亡率または心筋梗塞発症率は 1.69 倍上昇していた。2000 年から 2002 年の間に初回の PCI または CABG を受けた患者を登録した日本の多施設レジストリー研究である CREDO-Kyoto レジストリーでは、退院時にスタチンを処方された患者は全体の約 30%に過ぎなかった(57, 72)。エンドポイントや研究対象は本研究と異なるが、多変量解析の結果、全死亡の発生率は男性よりも女性で低くなっていることが示された。さらに、CREDO-Kyoto (Coronary REvascularization Demonstrating Outcome Study in Kyoto) レジストリーではコホート 2 (2005 年から 2007 年、第 1 世代薬剤溶出性ステントの時代) とコホート 3 (2011 年から 2013 年、第 2 世代薬剤溶出性ステントの時代) の患者をプールし、全体の約 65%が PCI 後の退院時にスタチンが処方されていることを明らかにした(73)。CREDO-Kyoto レジストリーのコホート 2 及び 3 では、安定冠動脈疾患患者における調整心不全入院率に性差はみられなかったが、調整全死亡率は 2000 年から 2002 年の CREDO-Kyoto レジストリー結果と同様に男性よりも女性で低率であった。本研究のエンドポイントは CREDO-Kyoto 研究とは異なるが、より最近の集団を対象とし、全患者の約 75%がスタチンを処方され、全患者のベースラインの LDL コレステロールの中央値は 88 mg/dL で、高強度スタチンの利点に関する過去の無作為化比較試験の結果を反映していた

(74-76)。至適薬物療法に関する近年の進歩が本研究における性差が存在しなかったことに貢献している可能性がある。

● 本研究の限界

第 1 に、本研究は後向き研究のため、選択バイアスが発生した可能性がある。しかし、我々は 7 施設から連続した症例を収集し選択バイアスを軽減することが出来た。第 2 に、心エコーデータや BNP 値の欠損値があり、偏った結果が得られる可能性がある。この問題を解決するために、多変量解析を行う際に複数のモデルを作成した。欠損値が多い LVEF を用いたモデル 4 の解釈には注意が必要であるが、各モデルとも同じ方向性を持っていた。第 3 に、投薬量が得られなかったため、追跡期間中の投薬量の変化が臨床結果に影響を及ぼした可能性がある。今後の研究では、投薬量に関するデータも取得する必要がある。第 4 に、電子カルテ記録から中止処方データを取得することが出来なかったため、処方途中で中止された薬剤情報は得ることが出来ず、本研究の処方率は実際の処方率より低く算出されている可能性がある。この点に関しては、中止された処方以外からできるだけ多くの処方内容を入手するために、ベースライン PCI の前後 10 日間に処方期間の幅を広げて処方された薬剤の取得を試みた。第 5 に、CLIDAS データベースでは PCI 不成功例も含まれており、PCI 後のコホートに

も関わらず抗血小板薬の処方率が若干低いことに影響している可能性がある。

しかし、PCI が不成功に終わった症例は全体のごく一部であり、研究結果に大きな影響を与えることはないと考えられる。第 6 に、今回の冠動脈造影所見は各施設の心臓カテーテル検査の報告書から直接取得したものであるため、すべての報告書に PCI 時点の全ての冠動脈狭窄度が記載されているわけではないので、完全血行再建の正確な頻度は十分に把握できない。第 7 に、年齢、高血圧、脂質異常症、高リスク食、運動不足、飲酒など、性差に依存しない危険因子が存在するが(63)、本研究では患者背景にベースラインの時点で差があった。そこで、これらの影響を調整するために多変量 Cox 回帰分析を行った。しかし、身体活動及びアルコール摂取に関する情報を得ることが出来なかった。この限界は、本研究が後向き研究であることに起因している。

3-5. 結論

PCI 後の集学的治療を受けた CCS 患者の MACE 発生率は、女性と男性の間に有意差はみられなかった。PCI を受ける CCS の女性及び男性は、性別に関わらずガイドラインに準じた至適薬物療法を含む集学的治療を積極的に施行するべきと考えられる。

4. 副研究

糖尿病が ST 上昇型心筋梗塞後の左室リモデリングと心血管イベント発症に与える影響についての検討

4-1. 研究背景

急激な冠動脈の閉塞、血流低下により心筋に栄養と酸素が十分に行き渡らず心筋が壊死することで発症する急性心筋梗塞（AMI: acute myocardial infarction）では、心筋傷害部の機能低下を補うために左室拡張や LVEF の低下などの構造的・機能的変化である LVR が生じる(77-79)。左室収縮末期容積（LVEDV: left ventricular end-diastolic volume）が 15%以上増加するという LVR の定義を用いた研究では、PCI 施行や ACE 阻害薬・ARB、β 遮断薬、ミネラルコルチコイド拮抗薬、スタチンなどの心保護薬の使用によっても、LVR は前壁心筋梗塞後の 30%に生じ、非前壁心筋梗塞後の 17%に認められた(80)。一方、糖尿病は単独で LVR を引き起こすことが知られており(81, 82)、糖尿病以外に原因のない心筋症である糖尿病関連心筋症（DMCMP: diabetes mellitus-related cardiomyopathy）という概念も生まれた(83)。

一般に、LVR の進行は心不全増悪を始めとする臨床転帰の悪化と関連すると考えられている。しかし、STEMI 患者において、糖尿病の併発が LVR の進行

と関連し臨床転帰を悪化させるかどうかはまだ十分にわかっていない。本研究の目的は、STEMI 患者において糖尿病の有無が LVR の程度と臨床転帰にどのように影響するかを明らかにすることである。

4-2. 方法

● 研究デザイン

本研究は単施設後向き観察研究であり、2016 年 1 月から 2019 年 3 月までに自治医科大学附属さいたま医療センターに入院した AMI 患者の中で、入院時（ベースライン）及び中期フォローアップ時（入院日から 6-11 か月まで）に心エコー検査を実施した STEMI 患者を対象とした。その患者を糖尿病群（入院時に糖尿病がある患者）と非糖尿病群（入院時に糖尿病がない患者）に分類した。

主要評価項目は全死亡、心不全入院、非致死的心筋梗塞で構成された複合エンドポイント（MACE）とした。副次評価項目は LVEF、左室心筋重量係数（LVMI: left ventricular mass index）、左房容積係数（LAVI: left atrial volume index）、相対的左室壁厚（RWT: relative wall thickness）、左室拡張末期容積係数（LVEDVI: left ventricular end-diastolic volume index）、左室収縮末期容積係数（LVESVI: left ventricular end-systolic volume index）、及び BNP のベースラインと中期フォローアップ時の差について評価した。無イベント期間は、ベー

スライン PCI からイベント発生、または最終フォローアップ日までの期間を算出した。患者はフォローアップが途絶えた時点で打ち切りとした。イベント確認は各施設において患者の来院、電話、手紙などの記録情報を用いて行われた。

本研究は院内倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に準拠して実施された。なお、後向き研究のため書面によるインフォームドコンセントの取得は行わず、ウェブ上で研究に関するオプトアウトを掲載した。

● 定義

AMI の診断は、心筋虚血に一致する症状、心筋バイオマーカーの上昇（99 パーセントイル以上の心筋トロポニン上昇）、及び心筋虚血に一致する心電図上の ST 上昇／低下をもとに判断した(84-86)。心電図上の ST 上昇は、少なくとも 2 つの連続する誘導の J 点で 2 mm (0.2 mV) の新たな ST 上昇がみられるかで判断し、その他は非 ST 上昇と判断した(87)。高血圧は、収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつ／または拡張期血圧が 90 mmHg 以上、または入院前から高血圧に対する薬物療法が行われているものと定義した(88)。脂質異常症は、総コレステロール値 220 mg/dL 以上、LDL コレステロール値 140 mg/dL 以上、または入院前から脂質異常症に対する薬物療法が行われているものと定義した(89)。糖尿病は、HbA1c 値が NGSP (national glycohemoglobin standardization program)

値で 6.5%以上、入院前から糖尿病に対する薬物療法が行われている、または糖尿病の既往がある場合と定義した(89)。糖尿病の有無に関わらず予後予測因子になると報告されているストレス高血糖は、入院時の血糖値が 140 mg/dL を超える場合と定義した(90)。ショックは、収縮期血圧が 90 mmHg 未満、血圧維持のための昇圧薬の使用、または心肺蘇生の施行と定義した(91, 92)。入院時の血清クレアチニン値、年齢、体重、性別から、 $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287}$ (男性) ; $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287} \times 0.739$ (女性) という数式で eGFR 値を算出した(93)。

抗血小板薬 2 剤併用療法はアスピリン、クロピドグレル、プラスグレル、チクロピジンなどの抗血小板薬を併用したものと定義した。LVMI は、心室中隔壁厚 (IVST: interventricular septum thickness)、左室拡張末期径 (LVDd: left ventricular internal dimension in diastole)、左室後壁厚 (PWT: posterior left ventricular wall thickness) から米国心エコー学会が推奨する以下の計算式で算出した ; $LVMI = \{0.8 \times 1.04 \times [(IVST + LVDd + PWT)^3 - LVDd^3] + 0.6\} / \text{body surface area}$ (94)。

RWT は以下の計算式で算出した ; $RWT = 2 \times PWT / LVDd$ (94)。LVEF、LVEDVI、LVESVI、LAVI は二腔断面像、四腔断面像から modified Simpson 法で算出した(94)。LVR は、ベースラインから中期フォローアップまでの LVEDV の増加と定義した(95)。プライマリー PCI (AMI 発症後に冠動脈狭窄部に対する再灌流

療法として最初に PCI を行うこと)は、AMI 発症から 24 時間以内に橈骨動脈、大腿動脈、上腕動脈を經由して標準的な手技で実施した。まず従来のガイドワイヤーを病変部に進め、小径バルーンまたは血栓吸引カテーテルを使用した。デバイスの選択は各インターベンション施行医の裁量に任された。PCI 中は活性化凝固時間を 250 秒以上に維持して手技を行った。

● 統計学的解析

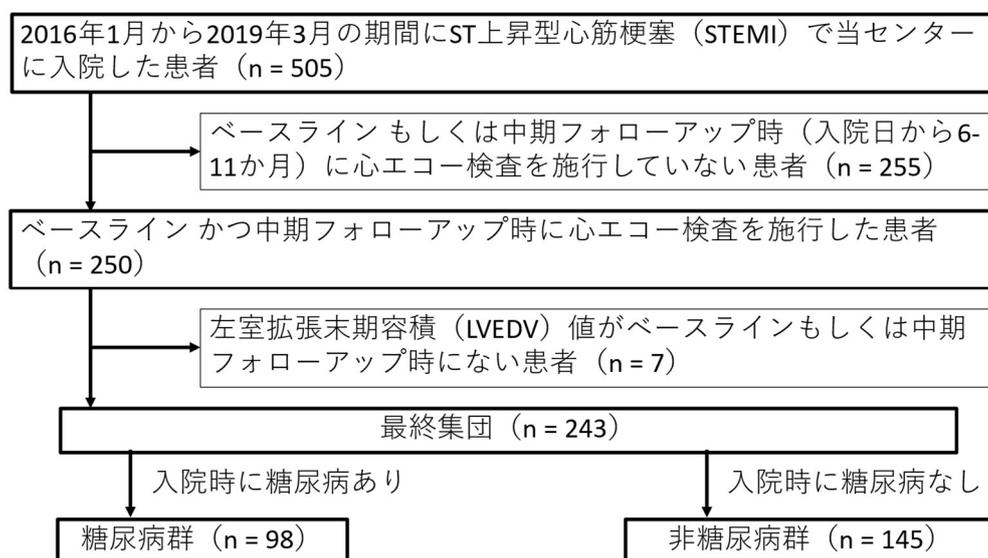
カテゴリー変数は数 (%) で表示し、連続変数は平均値±標準偏差で表示した。カテゴリー変数はカイ二乗検定または少量サンプルの場合はフィッシャーの正確確率検定を用いて比較した。連続変数が正規分布かどうかを判定するために Shapiro-Wilk 検定を行った。正規分布の連続変数は、対応のない Student's *t* 検定を用いて群間比較した。一方、正規分布していない連続変数は、Mann-Whitney *U* 検定を用いて群間比較した。イベントフリー曲線は Kaplan-Meier 法で示し、群間の統計学的差は log-rank 検定を用いて評価した。多変量 Cox 回帰分析を行い、MACE または心不全入院の予測因子を探索した。なお、Cox 回帰分析は、糖代謝のパラメータについて、糖尿病の有無 (モデル 1)、ストレス高血糖の有無 (モデル 2) を別々に分けたモデルを作成して評価した。年齢(96)、性別(97)、LVR (98)、糖代謝のパラメータ (モデル 1: 糖尿病(99)、モデル 2: ス

トレス高血糖(90)) を独立変数として採用した。Cox 回帰分析では HR 及び 95% CI を算出した。P 値は両側検定によって決定され、0.05 未満を統計学的有意と判断した。統計解析は SPSS version 25 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)を用いて全てのデータを解析した。

4-3. 結果

2016年1月から2019年3月までに当施設に入院したAMI患者は全部で937人であった。非STEMI患者(n=432)、ベースラインまたは中期フォローアップ時に心エコー検査を受けなかったSTEMI患者(n=255)、ベースラインまたは中期フォローアップ時にLVEDV所見が存在しない患者(n=7)は除外した。最終的に243人の患者を糖尿病群(n=98)と非糖尿病群(n=145)に分けた。本研究のフローチャートを図8に示す。

図 8 副研究のフローチャート



2群の臨床的背景を表8に示す。PCI歴のある患者の割合は、糖尿病群(13.3%)が非糖尿病(4.8%)に比べて有意に高かった ($P=0.019$)。クレアチンキナーゼ (CK: creatine kinase) のピーク値は糖尿病群 (1660.5 ± 1491.3 IU/L) が非糖尿病群 (2731.6 ± 2666.4 IU/L; $P = 0.002$) より有意に低値であった。

表 8 臨床的背景

	全体 (n = 243)	糖尿病群 (n = 98)	非糖尿病群 (n = 145)	P値
患者背景				
年齢, year (n, %)	67.0±13.1 (243/243, 100)	66.7±12.0	67.2±13.9	0.74
女性 sex, n (%)	47/243 (19.3)	14/98 (14.3)	33/145 (22.8)	0.10
BMI, kg/m ² (n, %)	24.2±3.3 (243/243, 100)	24.8±3.5	23.8±3.1	0.019
高血圧, n (%)	173/243 (71.2)	75/98 (76.5)	98/145 (67.6)	0.13
脂質異常症, n (%)	129/243 (53.1)	54/98 (55.1)	75/145 (51.7)	0.61

ストレス高血糖, n (%)	143/243 (58.8)	85/98 (86.7)	58/145 (40.0)	<0.001
現在喫煙者, n (%)	89/243 (36.6)	36/98 (36.7)	53/145 (36.6)	0.98
過去喫煙者, n (%)	88/243 (36.2)	37/98 (37.8)	51/145 (35.2)	0.68
CABG 歴, n (%)	1/243 (0.4)	0/98 (0)	1/145 (0.7)	1.00
PCI 歴, n (%)	20/243 (8.2)	13/98 (13.3)	7/145 (4.8)	0.019
心筋梗塞歴, n (%)	15/243 (6.2)	9/98 (9.2)	6/145 (4.1)	0.11
心不全歴, n (%)	1/243 (0.4)	1/98 (1.0)	0/145 (0)	0.40
Killip 分類 3 or 4, n (%)	24/243 (9.9)	10/98 (10.2)	14/145 (9.7)	0.89
入院時収縮期血圧, mm Hg (n, %)	137.1±29.2 (240/243, 98.8)	142.0±30.0	133.9±28.3	0.041
入院時拡張期血圧, mm Hg (n, %)	82.0±18.4 (240/243, 98.8)	80.5±18.2	83.0±18.6	0.53
入院時ショック, n (%)	20/243 (8.2)	8/98 (8.2)	12/145 (8.3)	0.98
来院時心肺停止, n (%)	8/243 (3.3)	2/98 (2.0)	6/145 (4.1)	0.48
Door to balloon time, min (n, %)	75.0±37.3 (213/243, 87.7)	81.9±44.4	70.7±31.4	0.12
検体検査				
ヘモグロビン A1C, % (n, %)	6.6±1.5 (240/243, 98.8)	7.9±1.7	5.8±0.32	<0.001
血糖値, mg/dl (n, %)	173.6±79.3 (240/243, 98.8)	222.2±92.3	141.8±48.1	<0.001
総コレステロール, mg/dl (n, %)	189.8±41.5 (238/243, 97.9)	184.6±42.4	193.2±40.7	0.065
LDL コレステロール, mg/dl (n, %)	114.0±37.4 (241/243, 99.2)	106.2±36.5	119.3±37.2	0.004
HDL コレステロール, mg/dl (n, %)	45.4±11.3 (240/243, 98.8)	44.5±12.4	46.0±10.5	0.15
中性脂肪, mg/dl (n, %)	126.5±82.8 (243/243, 100)	138.4±97.8	118.5±70.1	0.33
クレアチニン, mg/dl (n, %)	1.1±1.4 (243/243, 100)	1.5±2.0	0.85±0.33	0.16
eGFR, ml/min/1.73m ² (n, %)	70.4±27.8 (243/243, 100)	66.4±32.1	73.1±24.3	0.082
CRP, mg/dl (n, %)	1.5±3.5 (243/243, 100)	1.9±3.7	1.3±3.4	0.031
尿酸, mg/dl (n, %)	5.7±1.4 (242/243, 99.6)	5.4±1.5	5.8±1.4	0.012
BNP, pg/ml (n, %)	239.3±432.8 (236/243, 97.1)	319.6±486.5	186.1±385.8	0.005
CK 最高値, IU/L (n, %)	2299.6±2323.6 (243/243, 100)	1660.5±1491.3	2731.6±2666.4	0.002
CK-MB 最高値, IU/L (n, %)	214.7±216.9 (243/243, 100)	150.1±153.5	258.3±241.7	<0.001
退院時処方薬				
抗血小板薬				
抗血小板薬 2 剤併用, n (%)	229/243 (94.2)	94/98 (95.9)	135/145 (93.1)	0.36
降圧薬				
ACE 阻害薬, n (%)	210/243 (86.4)	80/98 (81.6)	130/145 (89.7)	0.073
ARB, n (%)	28/243 (11.5)	16/98 (16.3)	12/145 (8.3)	0.054

ACE 阻害薬 or ARB, n (%)	235/243 (96.7)	94/98 (95.9)	141/145 (97.2)	0.57
β 遮断薬, n (%)	236/243 (97.1)	95/98 (96.9)	141/145 (97.2)	1.00
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬, n (%)	38/243 (15.6)	15/98 (15.3)	23/145 (15.9)	0.91
ループ利尿薬, n (%)	52/243 (21.4)	22/98 (22.4)	30/145 (20.7)	0.74
サイアザイド系利尿薬, n (%)	2/243 (0.8)	2/98 (2.0)	0/145 (0)	0.16
トルバプタン, n (%)	6/243 (2.5)	4/98 (4.1)	2/145 (1.4)	0.22
ニコランジル, n (%)	1/243 (0.4)	0/98 (0)	1/145 (0.7)	1.0
カルシウム拮抗薬, n (%)	24/243 (9.9)	13/98 (13.3)	11/145 (7.6)	0.15
スタチン, n (%)	239/243 (98.4)	96/98 (98.0)	143/145 (98.6)	1.00
糖尿病治療薬				
SGLT2 阻害薬, n (%)	23/243 (9.5)	23/98 (23.5)		
DPP-4 阻害薬, n (%)	66/243 (27.2)	66/98 (67.3)		
GLP-1 受容体作動薬, n (%)	2/243 (0.8)	2/98 (2.0)		
メトホルミン, n (%)	17/243 (7.0)	17/98 (17.3)		
スルホニル尿素薬, n (%)	13/243 (5.3)	13/98 (13.3)		
チアゾリジン薬, n (%)	2/243 (0.8)	2/98 (2.0)		
グリニド薬, n (%)	4/243 (1.6)	4/98 (4.1)		
α グルコシダーゼ阻害薬, n (%)	5/243 (2.1)	5/98 (5.1)		
インスリン, n (%)	16/243 (6.6)	16/98 (16.3)		

BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein; BNP, B-type natriuretic peptide; CK, creatine kinase; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; SGLT, sodium glucose transporter; DPP, dipeptidyl peptidase; GLP, glucagon like peptide.

表 9 に 2 群間の冠動脈造影上の特徴を示す。有意差はなかったが、糖尿病群では非糖尿病群に比べて病変血管が多い傾向にあった ($P=0.081$)。

表 9 冠動脈造影所見

	全体 (n = 243)	糖尿病群 (n = 98)	非糖尿病群 (n = 145)	P値
プライマリーPCI, n (%)	196/243 (80.7)	75/98 (76.5)	121/145 (83.4)	0.18
責任病変, n (%)				1.00
左冠動脈主幹部 or 前下行枝	137/243 (56.4)	55/98 (56.1)	82/145 (56.6)	
左冠動脈回旋枝	25/243 (10.3)	10/98 (10.2)	15/145 (10.3)	
右冠動脈	81/243 (33.3)	33/98 (33.7)	48/145 (33.1)	
グラフト血管, n (%)	0/243 (0)	0/98 (0)	0/145 (0)	
病変枝数, n (%)				0.081
1 枝病変	126/243 (51.9)	43/98 (43.9)	83/145 (57.2)	
2 枝病変	71/243 (29.2)	31/98 (31.6)	40/145 (27.6)	
3 枝病変	46/243 (18.9)	24/98 (24.5)	22/145 (15.2)	
PCI 前 IABP 使用, n (%)	22/243 (9.1)	11/98 (11.2)	11/145 (7.6)	0.33
PCI 前 VA-ECMO 使用, n (%)	2/243 (0.8)	0/98 (0)	2/145 (1.4)	0.52

PCI, percutaneous coronary intervention; IABP, intra-aortic balloon pumping; VA-ECMO, venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation.

表 10 は、ベースラインと中期フォローアップにおける心エコー検査所見と BNP 値を 2 群間で比較したものである。LVEF のベースラインから中期フォローアップまでの経時的変化は、糖尿病群 (4.4%±9.9%) で非糖尿病群 (1.7%±9.6%) に比べて有意に増加した ($P=0.028$)。ベースラインから中期フォローアップまでの LVDd、左室収縮末期径 (LVDs: left ventricular internal dimension in systole)、RWT、LVESVI、BNP 値の経時的変化は、糖尿病群では非糖尿病群に比べて有意に減少していた。

表 10 ベースライン及び中期フォローアップ時の心エコー及び BNP 所見

	糖尿病群 (n = 98)		非糖尿病群 (n = 145)		P値
	ベースライン	中期フォローアップ	ベースライン	中期フォローアップ	
LVEF, % (n, %)	49.6±13.1 (98, 100)	54.1±11.9 (98, 100)	52.0±11.6 (145, 100)	53.7±11.4 (145, 100)	0.028
E/A, (n, %)	1.1±0.46 (93, 94.9)	0.96±0.43 (93, 94.9)	1.2±0.69 (140, 96.6)	1.0±0.65 (142, 97.9)	0.32
E/e', (n, %)	17.4±6.4 (95, 96.9)	16.0±6.6 (95, 96.9)	15.0±6.0 (145, 100)	13.8±5.3 (145, 100)	0.57
e', cm/s (n, %)	5.2±1.8 (96, 98.0)	5.0±1.6 (97, 99.0)	5.6±1.7 (145, 100)	5.3±1.7 (145, 100)	0.77
DcT, msec (n, %)	192.0±41.1 (96, 98.0)	224.1±54.0 (94, 95.9)	187.1±45.3 (145, 100)	223.0±54.8 (145, 100)	0.51
LVDd, mm (n, %)	52.2±7.1 (98, 100)	50.6±6.2 (98, 100)	50.0±6.5 (145, 100)	50.6±6.0 (145, 100)	0.012
LVDs, mm (n, %)	32.3±8.4 (98, 100)	35.1±7.7 (98, 100)	34.4±6.8 (145, 100)	34.8±7.1 (145, 100)	0.001
IVST, mm (n, %)	10.5±1.7 (98, 100)	10.3±1.7 (98, 100)	10.4±1.8 (145, 100)	9.7±1.8 (145, 100)	0.059
PWT, mm (n, %)	10.3±1.6 (98, 100)	10.0±1.8 (98, 100)	10.4±1.5 (145, 100)	9.8±1.6 (145, 100)	0.11
LVMI, g/m ² (n, %)	117.6±27.3 (98, 100)	110.1±26.0 (98, 100)	113.0±25.8 (145, 100)	106.2±22.9 (145, 100)	0.92
LAVI, ml/m ² (n, %)	35.3±12.5 (84, 85.7)	34.5±13.1 (89, 90.8)	34.1±10.9 (135, 93.1)	33.8±11.6 (132, 91.0)	0.62
RWT, (n, %)	0.40±0.082 (98, 100)	0.40±0.093 (98, 100)	0.43±0.15 (145, 100)	0.39±0.083 (145, 100)	0.034
LVEDV, ml (n, %)	98.9±37.8 (98, 100)	95.9±33.6 (98, 100)	93.2±30.3 (145, 100)	96.7±35.6 (145, 100)	0.14
LVESV, ml (n, %)	52.8±32.6 (98, 100)	46.3±26.9 (98, 100)	46.4±24.2 (145, 100)	47.0±26.4 (145, 100)	0.046
LVEDVI, ml/m ² (n, %)	56.0±19.8 (98, 100)	55.1±18.2 (98, 100)	54.0±16.3 (145, 100)	56.6±19.3 (145, 100)	0.14
LVESVI, ml/m ² (n, %)	30.0±17.9 (98, 100)	26.5±15.0 (98, 100)	26.9±13.7 (145, 100)	27.6±15.2 (145, 100)	0.030
BNP, pg/ml (n, %)	319.6±486.5 (94, 95.9)	207.0±427.4 (78, 79.6)	186.1±385.8 (142, 97.9)	142.1±330.4 (119, 82.1)	0.002
Log ₁₀ BNP, pg/ml (n, %)	2.0±0.72 (94, 95.9)	1.9±0.59 (78, 79.6)	1.8±0.62 (142, 97.9)	1.8±0.53 (119, 82.1)	0.037

LVEF, left ventricular ejection fraction; DcT, deceleration time; LVDd, left ventricular internal dimension in diastole; LVDs, left ventricular internal dimension in systole; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior left ventricular wall thickness; LVMI, left ventricular

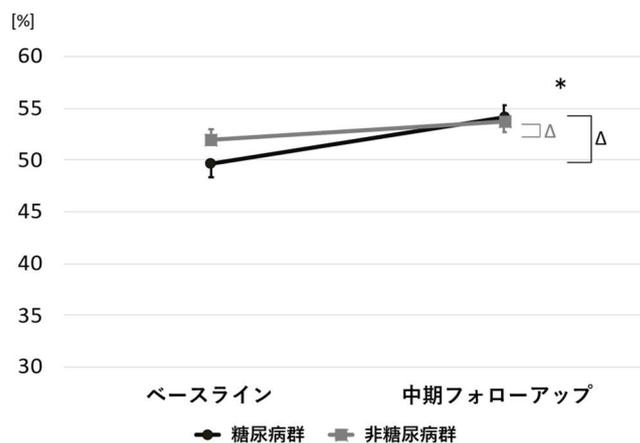
mass index; LAVI, left atrial volume index; RWT, relative wall thickness; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; LVESVI, left ventricular end-systolic volume index; BNP, B-type natriuretic peptide.

なお、*P*値はベースラインから中期フォローアップまでの経時的変化量の2群比較についての検定である。

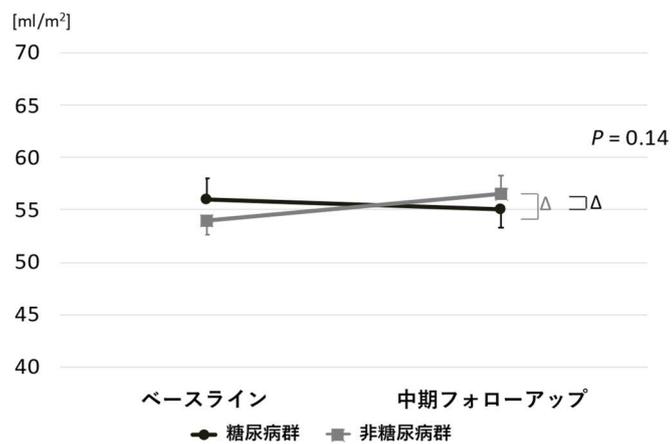
LVEF、LVEDVI、LVESVI、LAVI、E/e'、BNP 値のベースラインから中期フォローアップまでの経時変化を図 9 に示す。E/e'は、ベースラインと中期フォローアップで非糖尿病群より糖尿病群で有意に大きかった（それぞれ 17.4 ± 6.4 vs. 15.0 ± 6.0 , $P=0.001$ および 16.0 ± 6.6 vs. 13.8 ± 5.3 , $P=0.001$ ）。ベースライン時の BNP 値は、糖尿病群では非糖尿病群に比べて有意に高かった（ 319.6 ± 486.5 vs. 186.1 ± 385.8 pg/ml, $P=0.005$ ）。ベースラインから中間フォローアップまでの LVEDVI、LAVI、E/e'の経時的変化では、2 群間に有意差はなかった。

図 9 各指標のベースラインから中期フォローアップまでの経時的変化

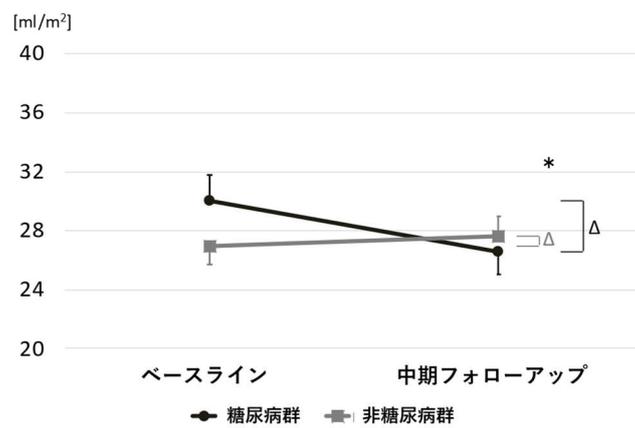
(A) LVEF



(B) LVEDVI



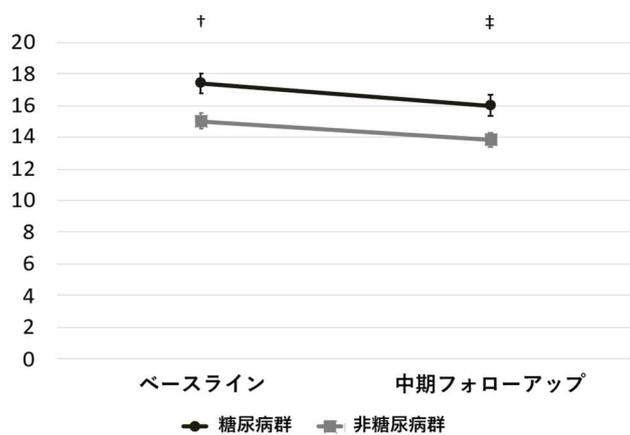
(C) LVESVI



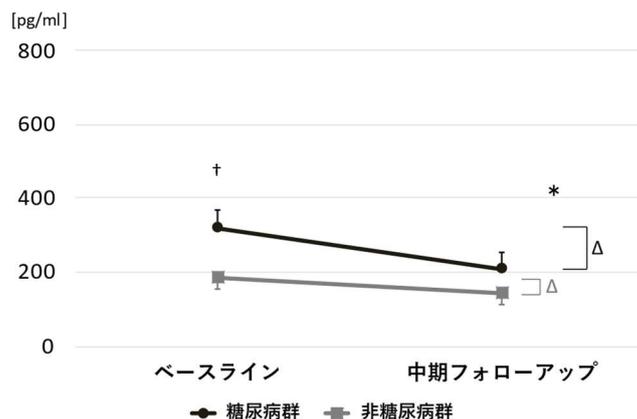
(D) LAVI



(E) E/e'



(F) BNP



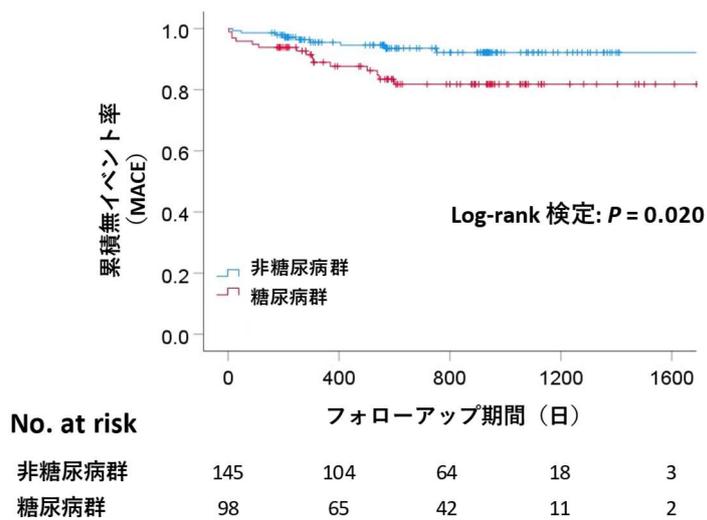
データは平均値±標準誤差で表記した。

* $P < 0.05$ ベースラインから中期フォローアップまでの2群間の変化量; † $P < 0.05$ ベースラインでの2群間の差; ‡ $P < 0.05$ 中期フォローアップでの2群間の差

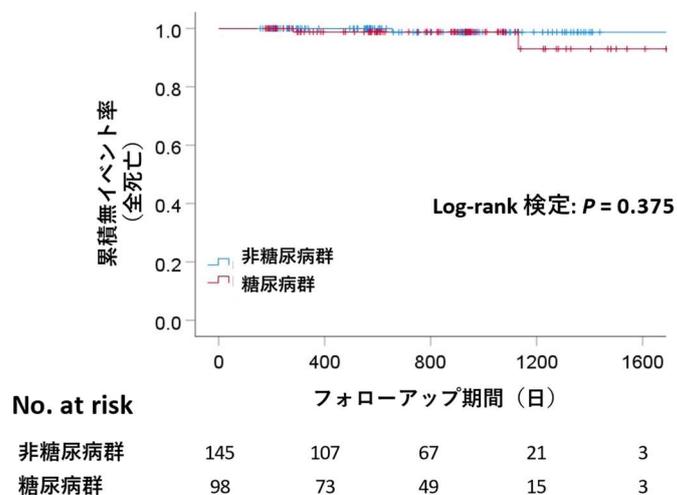
各イベントの Kaplan-Meier 曲線を図 10 に示す。試験期間中、MACE は 24 件、心不全入院は 15 件発生した。MACE の発生率は糖尿病群では非糖尿病群に比べて有意に高かった (log-rank 検定; $P = 0.020$)。心不全入院率は糖尿病群で非糖尿病群に比べて有意に高かった (log-rank 検定; $P = 0.037$)。全死亡と非致死的心筋梗塞については2群間に有意差は認められなかった。

図 10 MACE 及び MACE の各構成要素の Kaplan-Meier 曲線

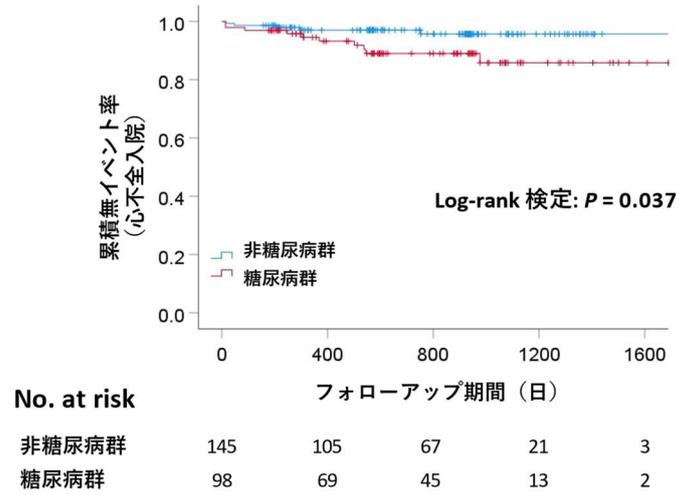
(A) MACE



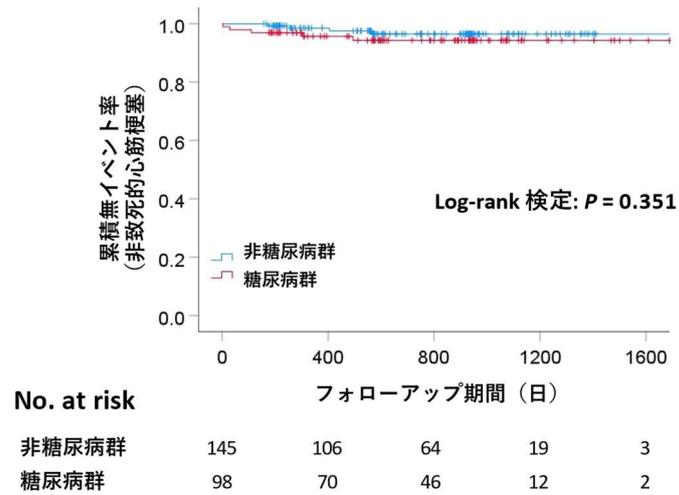
(B) 全死亡



(C) 心不全入院



(D) 非致死的心筋梗塞



多変量 Cox 回帰分析では、年齢、性別、LVR で調整した後、糖尿病は MACE (HR 2.79, 95% CI 1.20-6.47, $P = 0.017$) 及び心不全入院 (HR 3.62, 95% CI 1.19-11.02, $P = 0.023$) に有意に関連していた (表 11 と 12 の Model 1)。LVR についても、年齢、性別、糖尿病で調整した後、MACE (HR 2.44, 95% CI 1.03-5.78, $P = 0.044$) および心不全入院 (HR 3.76, 95% CI 1.15-12.32, $P = 0.029$) と有意に関連していた (表 11、表 12 のモデル 1)。しかし、ストレス高血糖は、年齢、性、LVR で調整した後では、MACE および心不全入院と有意な関連はみられなかった (表 11 および 12 のモデル 2)。

表 11 MACE に関する Cox 回帰分析

モデル 1

従属変数: MACE			
独立変数	ハザード比	95% 信頼区間	P 値
年齢 (1 歳毎)	1.02	0.99-1.06	0.23
女性	0.69	0.20-2.40	0.55
糖尿病	2.79	1.20-6.47	0.017
LVR	2.44	1.03-5.78	0.044

モデル 2

従属変数: MACE			
独立変数	ハザード比	95% 信頼区間	P 値
年齢 (1 歳毎)	1.02	0.99-1.06	0.21
女性	0.56	0.16-1.94	0.36
ストレス高血糖	1.64	0.68-3.95	0.27
LVR	2.09	0.89-4.92	0.09

MACE, major adverse cardiac event; LVR, left ventricular remodeling.

表 12 心不全入院に関する Cox 回帰分析

モデル 1

従属変数: 心不全入院			
独立変数	ハザード比	95% 信頼区間	P値
年齢 (1 歳毎)	1.03	0.99-1.08	0.17
女性	1.35	0.35-5.23	0.66
糖尿病	3.62	1.19-11.02	0.023
LVR	3.76	1.15-12.32	0.029

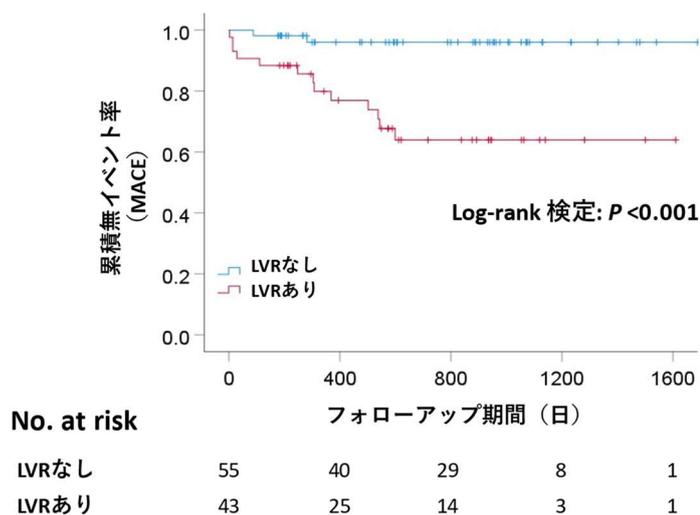
モデル 2

従属変数: 心不全入院			
独立変数	ハザード比	95% 信頼区間	P値
年齢 (1 歳毎)	1.03	0.99-1.08	0.16
女性	1.01	0.27-3.76	0.98
ストレス高血糖	1.82	0.58-5.74	0.31
LVR	3.06	0.96-9.75	0.059

MACE, major adverse cardiac event; LVR, left ventricular remodeling.

糖尿病患者における LVR の有無が MACE の発生に与える影響を調査するため、糖尿病患者に絞って LVR の有無で 2 群比較を行った。結果は、糖尿病患者において、LVR の存在は LVR がない患者と比較して有意に予後不良と関連していた (図 11)。

図 11 糖尿病患者における LVR の有無による MACE の Kaplan-Meier 曲線



4-4. 考察

副研究では、連続した 243 名の STEMI 患者を対象とし、糖尿病群 (n = 98) と非糖尿病群 (n = 145) の 2 群に分類した。まず、糖尿病群では非糖尿病群と比べて、MACE と心不全入院率が高いことが示された。第 2 に、LVDd、LVESVI で表される左室の構造的変化は、糖尿病群では非糖尿病群に比べて有意に減少した。第 3 に、ベースラインから中期フォローアップまでの BNP 値の経時的減少の程度は、糖尿病群では非糖尿病群に比べて有意に大きかった。本研究は、STEMI 後の糖尿病患者では、MACE と左室の構造的変化との間には逆相関があることを示唆するものである。しかし、MACE と心不全入院を予測する Cox

回帰分析を行ったところ、糖尿病と LVR は共に MACE と心不全入院に有意に関連していた。一方で、独立変数を糖尿病からストレス高血糖に変更して MACE 及び心不全入院を予測する Cox 回帰分析を行ったところ、ストレス高血糖は MACE 及び心不全入院と有意な関連はみられなかった。さらに、糖尿病患者において LVR を合併すると MACE の有意な増加が観察された。

これまでに報告されてきた研究が示すように、糖尿病は心不全進行の強い危険因子である(83, 100-102)。糖尿病患者は、一般集団と比較して心不全発症リスクが 2-5 倍高い(102, 103)。一般的に、左室収縮機能が正常な糖尿病患者は、症候性心不全を発症していなくても左室スティフネスと左室質量の増加により左室拡張障害を持つ傾向がある(100, 104)。我々の研究では、左室拡張機能の指標である E/e' はベースラインと中期フォローアップの両方で非糖尿病群よりも糖尿病群で有意に高く、これまでの研究結果と一致していた。しかし、左室充満圧と相関を示す LAVI は、ベースラインと中期フォローアップの両方で 2 群間に有意差はみられなかった。これは、僧帽弁輪拡張早期速度 (e') の動きを含む E/e' は、LAVI の値よりも心筋の動きの変化をより直接的に反映できるためと考えられる(105)。

心筋梗塞後患者における心不全の進行は、主に LVR と関連している(79)。これは、梗塞サイズ、貫壁性梗塞、微小血管閉塞、心筋出血、患者の高齢化など様々

な要因の影響を受ける(106, 107)。ある単施設前向き研究では、経皮的冠動脈形成術成功後の LVR は、心エコーで測定した局所及び全体の左室機能が保たれているにも関わらず発生し、AMI 後 6 か月での LVR の存在は心臓死及び心不全入院と有意に関連していることが示された(108)。一方、現代の AMI に対するプライマリー PCI と至適薬物療法下において、心エコーで梗塞後の LVR と左室収縮機能の相互作用とその長期予後への影響を調べた前向き研究では、94 か月の追跡期間中、LVR 群と非 LVR 群の間で長期死亡率に有意差はなかったが、LVR 群で非 LVR 群と比べて心不全入院率が有意に高いことが示された(98)。これら 2 つの研究は、共に心臓カテーテル治療成功後の心筋梗塞後 LVR は、心不全入院イベントと関連していることを示している。

一方、我々の研究では、ベースラインから中期フォローアップまでの LVESVI の変化は、糖尿病群では非糖尿病群に比べて有意に減少していることが示された。また、LVEDVI の変化も糖尿病群では非糖尿病群に比べて減少する傾向があった。つまり、STEMI 発症後 6-11 か月間の心エコー上のリバースリモデリングは、糖尿病のない患者よりも糖尿病がある患者の方が大きいことが示された。これまでの研究で、梗塞サイズが LVR と関連していることが示されており(106, 109)、前壁心筋梗塞は非前壁心筋梗塞よりも有意に大きな梗塞サイズを示すことが示されている(110)。本研究では、梗塞サイズを検出するための画像検

査をルーチンで行っていなかったため、正確な梗塞サイズを示すことは出来なかった。さらに、梗塞責任病変部位は2群間で差はみられなかった。糖尿病群が非糖尿病群と比較して心エコーでリバーズリモデリングを示した理由は、我々の研究では不明である。それにも関わらず、MACE 及び心不全入院率は糖尿病患者において非糖尿病患者より有意に高いことがわかった。SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) 試験の心エコーサブスタディでも、糖尿病患者における心筋梗塞後の心不全発症率の増加は、同サイズの梗塞を持つ非糖尿病患者における LVR の増加傾向では説明できないことが報告された(111)。STEMI 後の糖尿病患者は、STEMI 後の非糖尿病患者よりも左室拡大がより少なくても心不全を発症するという知見は、LVR がすべての心不全患者で心不全の病態進行に寄与するという確立した概念とは異なる。さらに、ある多施設前向き研究では、急性期再灌流療法とそれに続く至適薬物療法を含む最近の心筋梗塞治療を受けた患者において、糖尿病は依然として心不全入院の独立した予測因子であるが、このリスク増加は LVEF 低下や LVR の増加ではなく左室拡張機能障害と関連していることが示された(112)。これら2つの研究で示されているように、糖尿病患者における非糖尿病患者と比べた際の LVR と心不全進行の関連性の薄さは左室充満圧の上昇と関連している可能性が考えられる。これは、我々のデータにおいても、ベースライン及び中期フォローアップでの BNP 値が非糖尿病群

よりも糖尿病群で高いという所見によって確認できる。我々の知る限り、STEMI 後の BNP 値は糖尿病群の方が非糖尿病群より高かったが、LVR の程度は糖尿病群の方が非糖尿病群より低かったことを示した最初の研究である。さらに、以前の研究では糖尿病患者では糖尿病罹患歴が短く血糖コントロールが良好でも、拡張機能が低下していることが示された(113)。本研究では、STEMI 後の糖尿病患者では、LVR の程度が低いにも関わらず MACE、特に心不全入院の割合が有意に増加することが示された。このことは、STEMI 後の糖尿病患者では、LVR が起こる前から左室充満圧が上昇しているため心不全入院する可能性があることを示唆している。糖尿病患者における心筋梗塞後の心不全発症には糖脂質代謝障害、微小循環障害、血管内皮障害、自律神経障害、DMCMP の元々の存在、そして遺伝的要因など、多因子が関与して左室収縮／拡張障害が引き起こされることで生じることが指摘されている(114)。一方、DMCMP の表現型には遠心性 LVR と左室収縮不全を伴う表現型と、求心性 LVR と左室拡張不全を伴う表現型の 2 つのパターンが存在することが報告されている(83)。本研究における糖尿病群の症例は左室収縮不全、拡張不全の混在した症例群であるが、非糖尿病群と比較して E/e'がベースライン、及び中期フォローアップの時点いずれも高いことは、LVR の有無によらず左室充満圧の上昇が心不全の病態進行に寄与している可能性を裏付ける結果である。

加えて、多変量 Cox 回帰分析の結果では、糖尿病と LVR は共に、MACE と心不全入院を含む臨床転帰が悪化していることが示された。さらに、図 11 のサブ解析の結果では、糖尿病と LVR が併存している患者において、明らかな予後の悪化が観察された。つまり、STEMI 後の糖尿病患者全体ではリバースリモデリングを示す傾向があるにも関わらず、糖尿病患者の中で LVR を有する患者に着目すると、MACE が有意に高かった。我々の研究結果は、STEMI 後の糖尿病患者の治療は、非糖尿病患者以上に LVR の予防が重要である可能性を示唆している。

● 本研究の限界

第 1 に、本研究は単一施設の後向き観察研究であり、症例数が少ないため、選択バイアスが存在する可能性がある。そのため、2 群間の患者背景の差が結果に影響を与えた可能性がある。第 2 に、心エコーの計測値について、検査の現場で計測を行ったため、検査技師によって心エコー測定値が異なる可能性がある。また、LAVI はベースライン時、中期フォローアップ時共に、不適切な画像検出のためほかの測定値に比べて測定数が少なく、2 群間の左室充満圧の差を正確に反映していない可能性がある。第 3 に、研究対象者全体が比較的少人数であったため、2 群間の比較には β エラーが生じる可能性がある。第 4 に、追跡期間が十

分に長くないため、長期的な臨床転帰を評価することが出来なかった。第 5 に、中期フォローアップの期間が入院日から 6-11 か月までと LVR を評価するには期間の幅が広すぎるため、患者間で LVR の程度に多少の差が生じた可能性がある。最後に、糖尿病群では非糖尿病群と比べて CK のピーク値が有意に低かったが、本研究では心筋梗塞発症から時間が経過した患者も含まれていたため、CK のピーク値が梗塞サイズを正しく反映することは出来なかった。また、入院後に梗塞サイズを検出するための MRI (magnetic resonance imaging) や SPECT (single photon emission computed tomography) 検査をルーチンに行っていなかったため、正確な梗塞サイズを評価することは出来なかった。

4-5. 結論

STEMI 後の糖尿病のある患者は、非糖尿病患者と比較して MACE と心不全入院率が高かったが、LVR の程度は非糖尿病患者より少なかった。しかし、STEMI 後に糖尿病と LVR の両方を有する患者は、MACE の悪化と有意に関連していた。本研究結果は、STEMI 後の LVR を最小限に抑えることは糖尿病を有する患者において特に重要である可能性を示唆するものである。

5. 総括

虚血性心疾患患者の予後は心臓カテーテル治療、至適薬物療法等の進歩により改善傾向にあるが、まだ治療介入の余地は残されている。本研究では、多施設データを電子的に収集するシステムである CLIDAS を用いたデータベースを使用し、主研究 1 では CCS 患者に対する PCI 後残余リスクと考えられる高尿酸血症に焦点を当て、また主研究 2 では CCS 患者に対する PCI 後の性差に焦点を当てて、予後改善の余地がないかを検討した。

主研究 1 では、高尿酸血症は多くの交絡因子で調整後も、複数のモデルにおいて PCI 後の CCS 患者の予後予測因子であった。主研究 1 の結果からも、高尿酸血症は虚血性心疾患患者の残余リスクの可能性が強く示唆されるが、これまでの介入試験でも示されてきたように、直接的に高尿酸血症に対する薬物治療で明確に予後改善を示した研究は未だ存在しない。加えて、尿酸降下薬であるアロプリノールをベースラインの血清尿酸値の有無に関わらずに虚血性心疾患患者の二次予防に使用した介入試験が最近報告された(115)。結果は、通常治療群と比較して、アロプリノール使用群では非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中、心血管死の複合エンドポイントを改善することは出来なかった。しかし、この研究では治療前の血清尿酸値が 5.7 mg/dL と低い症例を対象としていること、また治療介入群では 57%が内服中断していることなどの問題があり、この研究結

果だけでは尿酸降下薬による治療が虚血性心疾患患者の予後改善に寄与しないとは結論づけることは出来ない。高尿酸血症を持つ虚血性心疾患患者の中で尿酸降下療法が予後を改善する患者背景集団があるかどうか、今後のさらなる検討が必要である。

主研究 2 では、CCS 患者の PCI 後における長期予後の男女差は多数の交絡因子で調整後も明らかではなかった。虚血性心疾患患者では女性と男性では患者背景、心血管危険因子など、多くの臨床背景の違いが判明しているが、これまでの研究結果と本結果を考慮すると、PCI 後の至適薬物療法を始めとする集学的治療は女性と男性の間の臨床アウトカムの差を低減している可能性が示唆された。今後も医学の進歩により男女共に臨床アウトカムの更なる改善が期待される。

副研究では、STEMI 後の糖尿病患者では LVR の程度は非糖尿病患者よりも少なかったが、長期予後の悪化と関連していた。副研究は当初 CLIDAS データベースを用いて研究の再現性をみる予定であったが、CLIDAS データベースでは PCI 治療が ACS に対して行われたものかどうかはわかるものの、STEMI に対して行われた PCI かどうかは不明であったこと、また施設によって STEMI 後の中期フォローアップの方法に差異があり、中期フォローアップの心エコーデータの取得率が CLIDAS データベース全体では極端に減少してしまうことな

ど、CLIDAS での実現には限界があり、当施設での研究のみとした。副研究の結果からは、STEMI 発症後において糖尿病患者の治療は非糖尿病患者以上に LVR の予防が重要である可能性が示唆され、集学的な LVR 予防、糖尿病患者の心血管イベントリスクの低減を今後も検討していく必要があると考えられる。

今日、内閣府総合科学技術・イノベーション会議が司令塔となり、府省の枠や旧来の分野を超えて科学技術イノベーション実現のために創設された戦略的イノベーション創造プログラム (SIP: cross-ministerial strategic innovation promotion program) という国家プロジェクトが推進中である(116)。その中で、医療ビッグデータを構築し医療の質の確保、医療分野での国際競争力の向上などが目標として掲げられている。CLIDAS も今後参加施設を増やして SIP の一角として医療ビッグデータ構築を期待されており、今後の更なる発展が期待される。

6. 謝辞

大学院での研究を遂行するにあたり御指導頂きました、担当指導教員の総合医学第 1 講座 (循環器内科) 教授 藤田英雄先生に深く感謝を申し上げます。また、研究の要所においてご助言頂きました、総合医学第 1 講座 (循環器内科・心血管治療部) 教授 坂倉建一先生にも感謝を申し上げます。さらに、CLIDAS リ

サーチグループの全メンバーに対しても謝意を表します。

7. 参考文献

1. World Health Organization (WHO), The top 10 causes of death.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
(accessed November 30, 2022).
2. 健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る
対 策 に 関 す る 基 本 法 .
[https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80ab6708&dataType=0&pageNo=](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80ab6708&dataType=0&pageNo=1)
[1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80ab6708&dataType=0&pageNo=1) (accessed November 30, 2022).
3. 厚生労働省 . 循環器病対策推進基本計画の概要 .
<https://www.mhlw.go.jp/content/000765294.pdf> (accessed November 30, 2022).
4. Kuwabara M, Mori M, Komoto S. Japanese National Plan for
Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Disease.
Circulation 143: 1929-1931, 2021.
5. Franklin JM, Patorno E, Desai RJ, Glynn RJ, Martin D, Quinto K,
Pawar A, Bessette LG, Lee H, Garry EM, Gautam N, Schneeweiss S.
Emulating Randomized Clinical Trials With Nonrandomized Real-World
Evidence Studies: First Results From the RCT DUPLICATE Initiative.
Circulation 143: 1002-1013, 2021.

6. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 37: 1503-1507, 2006.
7. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 283: 2404-2410, 2000.
8. Lopez-Pineda A, Cordero A, Carratala-Munuera C, Orozco-Beltran D, Quesada JA, Bertomeu-Gonzalez V, Gil-Guillen VF, Bertomeu-Martinez V. Hyperuricemia as a prognostic factor after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 269: 229-235, 2018.
9. Seki H, Kaneko H, Morita H, Itoh H, Morita K, Matsuoka S, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Yano Y, Nakamura S, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Relation of Serum Uric Acid and Cardiovascular Events in Young Adults Aged 20-49 Years. *Am J Cardiol* 152: 150-157, 2021.
10. Bonino B, Leoncini G, Russo E, Pontremoli R, Viazzi F. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? *J Nephrol* 33: 715-724, 2020.
11. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, Gao P, Tian XJ, Liu JS,

Zhu ZH, Huang K, Zhang C. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 8: e56864, 2013.

12. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, Li J. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 9: e114259, 2014.

13. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasma MA, Merriman TR, Moe OW, Mount DB, Sanchez Lozada LG, Stahl E, Weiner DE, Chertow GM. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 71: 851-865, 2018.

14. Okura T, Higaki J, Kurata M, Irita J, Miyoshi K, Yamazaki T, Hayashi D, Kohro T, Nagai R. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J* 73: 885-891, 2009.

15. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as

risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 54: 7-15, 2016.

16. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 131: 7-13, 1999.

17. Moriarity JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 10: 136-143, 2000.

18. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. *Pulse (Basel)* 3: 242-252, 2016.

19. Matoba T, Kohro T, Fujita H, Nakayama M, Kiyosue A, Miyamoto Y, Nishimura K, Hashimoto H, Antoku Y, Nakashima N, Ohe K, Ogawa H, Tsutsui H, Nagai R. Architecture of the Japan Ischemic Heart Disease Multimodal Prospective Data Acquisition for Precision Treatment (J-IMPACT) System. *Int Heart J* 60: 264-270, 2019.

20. Kimura M, Nakayasu K, Ohshima Y, Fujita N, Nakashima N, Jozaki H, Numano T, Shimizu T, Shimomura M, Sasaki F, Fujiki T, Nakashima T,

Toyoda K, Hoshi H, Sakusabe T, Naito Y, Kawaguchi K, Watanabe H, Tani S. SS-MIX: a ministry project to promote standardized healthcare information exchange. *Methods Inf Med* 50: 131-139, 2011.

21. Suwazono Y, Kobayashi E, Uetani M, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Nakagawa H, Nogawa K. G-protein beta3 subunit gene variant is unlikely to have a significant influence on serum uric acid level in Japanese workers. *Tohoku J Exp Med* 209: 149-157, 2006.

22. Tanaka K, Hara S, Kushiyama A, Ubara Y, Yoshida Y, Mizuiri S, Aikawa A, Kawatzu S. Risk of macrovascular disease stratified by stage of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients: critical level of the estimated glomerular filtration rate and the significance of hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol* 15: 391-397, 2011.

23. Tanaka K, Hara S, Hattori M, Sakai K, Onishi Y, Yoshida Y, Kawazu S, Kushiyama A. Role of elevated serum uric acid levels at the onset of overt nephropathy in the risk for renal function decline in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 6: 98-104, 2015.

24. Han M, Lee JP, Park S, Kim Y, Kim YC, Ahn C, Han DJ, Ha J, Jung IM, Lim CS, Kim YS, Kim YH, Oh YK. Early onset hyperuricemia is a

prognostic marker for kidney graft failure: Propensity score matching analysis in a Korean multicenter cohort. *PLoS One* 12: e0176786, 2017.

25. Oba Y, Kabutoya T, Kohro T, Imai Y, Kario K, Sato H, Nochioka K, Nakayama M, Fujita H, Mizuno Y, Kiyosue A, Iwai T, Miyamoto Y, Nakano Y, Nakamura T, Tsujita K, Matoba T, Nagai R. Relationships Among Heart Rate, beta-Blocker Dosage, and Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease in a Real-World Database Using a Multimodal Data Acquisition System. *Circ J*, 2022.

26. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Group ESCSD. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 40: 237-269, 2019.

27. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll*

Cardiol 79: e263-e421, 2022.

28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42: 3599-3726, 2021.
29. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Impact of sex on uric acid levels and its relationship with the extent of coronary artery disease: A single-centre study. *Atherosclerosis* 241: 241-248, 2015.
30. Chen C, Dong J, Lv Q, Liu X, Zhang Q, Du X. Effect of Asymptomatic Hyperuricemia on Mortality of Elderly Patients After Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med* 9: 800414, 2022.
31. Zhang C, Jiang L, Xu L, Tian J, Liu J, Zhao X, Feng X, Wang D, Zhang Y, Sun K, Xu B, Zhao W, Hui R, Gao R, Song L, Yuan J. Implications of

Hyperuricemia in Severe Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 123: 558-564, 2019.

32. Lin GM, Li YH, Zheng NC, Lai CP, Lin CL, Wang JH, Jaiteh LE, Han CL. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in high-risk patients with obstructive coronary artery disease: a prospective observational cohort study from the ET-CHD registry, 1997-2003. *J Cardiol* 61: 122-127, 2013.

33. De Luca L, Gulizia MM, Gabrielli D, Meessen J, Mattei L, D'Urbano M, Colivicchi F, Temporelli PL, Borghi C, Desideri G. Impact of serum uric acid levels on cardiovascular events and quality of life in patients with chronic coronary syndromes: Insights from a contemporary, prospective, nationwide registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 32: 393-401, 2022.

34. Tsai TH, Chen YL, Chen SM, Yang CH, Fang CY, Hsieh YK, Wu CJ, Yip HK, Hang CL, Fu M, Chen MC. Uric Acid is not an independent predictor of cardiovascular death in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Chang Gung Med J* 32: 605-613, 2009.

35. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 359: 1811-1821, 2008.

36. Wang H, Jacobs DR, Jr., Gaffo AL, Gross MD, Goff DC, Jr., Carr JJ. Longitudinal association between serum urate and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *J Intern Med* 274: 594-609, 2013.
37. Feuchtner GM, Plank F, Beyer C, Schwabl C, Held J, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Gruber J, Widmann G, Klauser AS. Monosodium Urate Crystal Deposition in Coronary Artery Plaque by 128-Slice Dual-Energy Computed Tomography: An Ex Vivo Phantom and In Vivo Study. *J Comput Assist Tomogr* 45: 856-862, 2021.
38. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, Jing X, Chen J, Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 16: 15-24, 2014.
39. Lim SS, Yang YL, Chen SC, Wu CH, Huang SS, Chan WL, Lin SJ, Chen JW, Chou CY, Pan JP, Charng MJ, Chen YH, Wu TC, Lu TM, Hsu PF, Huang PH, Cheng HM, Huang CC, Sung SH, Lin YJ, Leu HB. Association of variability in uric acid and future clinical outcomes of patient with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 297: 40-46, 2020.

40. Eisen A, Benderly M, Goldbourt U, Haim M. Is serum uric acid level an independent predictor of heart failure among patients with coronary artery disease? *Clin Cardiol* 36: 110-116, 2013.
41. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 107: 1951-1953, 2003.
42. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol* 78: 51-57, 2021.
43. Li Q, Li X, Wang J, Liu H, Kwong JS, Chen H, Li L, Chung SC, Shah A, Chen Y, An Z, Sun X, Hemingway H, Tian H, Li S. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open* 9: e026677, 2019.
44. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Jr., Freudenberger R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 51: 2301-2309, 2008.
45. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, Tang WH, Dunlap ME, LeWinter MM, Mann DL, Felker GM, O'Connor CM,

Goldsmith SR, Ofili EO, Saltzberg MT, Margulies KB, Cappola TP, Konstam MA, Semigran MJ, McNulty SE, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation* 131: 1763-1771, 2015.

46. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, Van de Werf F, Topol EJ, Hochman JS, Newby LK, Harrington RA, Califf RM, Becker RC, Douglas PS. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *Jama* 302: 874-882, 2009.

47. Zhang Z, Fang J, Gillespie C, Wang G, Hong Y, Yoon PW. Age-specific gender differences in in-hospital mortality by type of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 109: 1097-1103, 2012.

48. Singh JA, Lu X, Ibrahim S, Cram P. Trends in and disparities for acute myocardial infarction: an analysis of Medicare claims data from 1992 to 2010. *BMC Med* 12: 190, 2014.

49. Hao Y, Liu J, Liu J, Yang N, Smith SC, Jr., Huo Y, Fonarow GC, Ge J, Taubert KA, Morgan L, Zhou M, Xing Y, Ma CS, Han Y, Zhao D. Sex Differences in In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute

Coronary Syndrome. *Circulation* 139: 1776-1785, 2019.

50. Numasawa Y, Kohsaka S, Miyata H, Noma S, Suzuki M, Ishikawa S, Nakamura I, Nishi Y, Ohki T, Negishi K, Takahashi T, Fukuda K. Gender differences in in-hospital clinical outcomes after percutaneous coronary interventions: an insight from a Japanese multicenter registry. *PLoS One* 10: e0116496, 2015.

51. Kodaira M, Sawano M, Tanaka M, Kuno T, Numasawa Y, Ueda I, Fukuda K, Kohsaka S. Female sex as an independent predictor of high bleeding risk among East Asian percutaneous coronary intervention patients: A sex difference analysis. *J Cardiol* 78: 431-438, 2021.

52. Dreyer RP, Beltrame JF, Neil C, Air T, Tavella R, Hoffmann B, Pati PK, Di Fiore D, Arstall M, Zeitz C. Cardiac hemodynamics in men versus women during acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 112: 143-149, 2013.

53. Tamura A, Naono S, Torigoe K, Hino M, Maeda S, Shinozaki K, Zaizen H, Kadota J. Gender differences in symptoms during 60-second balloon occlusion of the coronary artery. *Am J Cardiol* 111: 1751-1754, 2013.

54. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kääb S, Abergel

H, Fox KM, Ferrari R. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 33: 2831-2840, 2012.

55. Piña IL, Zheng Q, She L, Szwed H, Lang IM, Farsky PS, Castelvechio S, Biernat J, Paraforos A, Kosevic D, Favaloro LE, Nicolau JC, Varadarajan P, Velazquez EJ, Pai RG, Cyrille N, Lee KL, Desvigne-Nickens P. Sex Difference in Patients With Ischemic Heart Failure Undergoing Surgical Revascularization: Results From the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation* 137: 771-780, 2018.

56. Huang H, Lai W, Li Q, Wei H, Remutula N, Tuersun T, Yang Z, Bao K, Yan Z, Wang B, He Y, Chen S, Ou CQ, Yang H, Chen J, Liu J, Liu Y. Sex Difference Trend in 5-Year Mortality Among Patients With Coronary Artery Disease: A 24,432 Chinese Cohort Study From 2007 to 2014. *Front Cardiovasc Med* 9: 774365, 2022.

57. Funakoshi S, Furukawa Y, Ehara N, Morimoto T, Kaji S, Yamamuro A, Kinoshita M, Kitai T, Kim K, Tani T, Kobori A, Nasu M, Okada Y, Kita T, Kimura T. Clinical characteristics and outcomes of Japanese women undergoing coronary revascularization therapy. *Circ J* 75: 1358-1367, 2011.

58. Pagidipati NJ, Coles A, Hemal K, Lee KL, Dolor RJ, Pellikka PA, Mark DB, Patel MR, Litwin SE, Daubert MA, Shah SH, Hoffmann U, Douglas PS. Sex differences in management and outcomes of patients with stable symptoms suggestive of coronary artery disease: Insights from the PROMISE trial. *Am Heart J* 208: 28-36, 2019.
59. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, Douglas PS, Krone RJ, McKay CR, Block PC, Hewitt K, Weintraub WS, Peterson ED. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 117: 1787-1801, 2008.
60. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, Limacher MC, Manson JE, Stefanick ML, Allison MA. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 142: e506-e532, 2020.
61. Rosano GM, Panina G. Oestrogens and the heart. *Therapie* 54: 381-385, 1999.

62. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 113: 490-498, 2006.
63. Parvand M, Rayner-Hartley E, Sedlak T. Recent Developments in Sex-Related Differences in Presentation, Prognosis, and Management of Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol* 34: 390-399, 2018.
64. Leuzzi C, Modena MG. Coronary artery disease: clinical presentation, diagnosis and prognosis in women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 426-435, 2010.
65. Olesen KKW, Jensen ES, Gyldenkerne C, Würtz M, Mortensen MB, Nørgaard BL, Sørensen HT, Bøtker HE, Maeng M. Thirteen-year trends in cardiovascular risk in men and women with chronic coronary syndrome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 8: 437-446, 2022.
66. Weiss AJ, Lorente-Ros M, Correa A, Barman N, Tamis-Holland JE. Recent Advances in Stent Technology: Do They Reduce Cardiovascular Events? *Curr Atheroscler Rep* 24: 731-744, 2022.
67. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbæk H, Johnson NP,

Rothenbühler M, Xaplanteris P, Abdel-Wahab M, Barbato E, Høfsten DE, Tonino PAL, Boxma-de Klerk BM, Fearon WF, Køber L, Smits PC, De Bruyne B, Pijls NHJ, Jüni P, Engstrøm T. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 40: 180-186, 2019.

68. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engstrøm T, Käåb S, Dambrink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Fröbert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbühler M, Jüni P, De Bruyne B. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 379: 250-259, 2018.

69. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 360: 213-224, 2009.

70. Dalal HM, Doherty P, Taylor RS. Cardiac rehabilitation. *Bmj* 351: h5000, 2015.

71. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamazy A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE, Jr., Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB, Jr., Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 382: 1395-1407, 2020.

72. Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Ehara N, Taniguchi R, Doi T, Nishiyama K, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Mitsuoka H, Abe M, Toma M, Tamura T, Haruna Y, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T. Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. *Circulation* 118: S199-209, 2008.

73. Takeji Y, Morimoto T, Shiomi H, Kato ET, Imada K, Yoshikawa Y,

Matsumura-Nakano Y, Yamamoto K, Yamaji K, Toyota T, Tada T, Tazaki J, Yamamoto E, Nakatsuma K, Suwa S, Ehara N, Taniguchi R, Tamura T, Watanabe H, Toyofuku M, Yamamoto T, Shinoda E, Mabuchi H, Inoko M, Onodera T, Sakamoto H, Inada T, Ando K, Furukawa Y, Sato Y, Kadota K, Nakagawa Y, Kimura T. Sex Differences in Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J*, 2022.

74. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation* 137: 1997-2009, 2018.

75. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J, Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study G. High-

dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 294: 2437-2445, 2005.

76. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK, Treating to New Targets I. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 352: 1425-1435, 2005.

77. Ishii H, Amano T, Matsubara T, Murohara T. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction. *Circulation* 118: 2710-2718, 2008.

78. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Gentile F, Lucci D, Maggioni AP, Tavazzi L, Badano L, Stoian I, Piazza R, Heyman I, Levantesi G, Cervesato E, Geraci E, Nicolosi GL. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J* 141: 131-138, 2001.

79. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*

81: 1161-1172, 1990.

80. Masci PG, Ganame J, Francone M, Desmet W, Lorenzoni V, Iacucci I, Barison A, Carbone I, Lombardi M, Agati L, Janssens S, Bogaert J. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 32: 1640-1648, 2011.

81. Wang Q, Tan K, Xia H, Gao Y. Left ventricular metabolic remodeling and accompanied dysfunction in type 2 diabetic patients: A 3D speckle tracking analysis. *Echocardiography* 36: 486-494, 2019.

82. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 48: 1548-1551, 2006.

83. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 36: 1718-1727, 1727a-1727c, 2015.

84. Ohashi J, Sakakura K, Yamamoto K, Taniguchi Y, Tsukui T, Seguchi M, Nanba-Sato H, Shibata K, Sasaki W, Ikeda T, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Determinants of Improvement of Mid-term Ejection Fraction in

Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J* 60: 1245-1252, 2019.

85. Yamamoto K, Sakakura K, Akashi N, Watanabe Y, Noguchi M, Taniguchi Y, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Comparison of Clinical Outcomes between the Ostial Versus Non-Ostial Culprit in Proximal Left Anterior Descending Artery Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J* 60: 37-44, 2019.

86. Akashi N, Sakakura K, Watanabe Y, Noguchi M, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Momomura SI, Fujita H. The comparison of clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and advanced chronic kidney disease on chronic hemodialysis versus off hemodialysis. *Heart Vessels* 33: 713-721, 2018.

87. Tsukui T, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Determinants of short and long door-to-balloon time in current primary percutaneous coronary interventions. *Heart Vessels* 33: 498-506, 2018.

88. 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* 83: 1039-1046, 2019.

89. Noguchi M, Sakakura K, Akashi N, Adachi Y, Watanabe Y, Taniguchi Y, Ibe T, Yamamoto K, Wada H, Momomura SI, Fujita H. The Comparison of Clinical Outcomes Between Inferior ST-Elevation Myocardial Infarction with Right Ventricular Infarction Versus Without Right Ventricular Infarction. *Int Heart J* 60: 560-568, 2019.

90. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P, American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition PA, Metabolism. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 117: 1610-1619, 2008.

91. Hoebbers LP, Vis MM, Claessen BE, van der Schaaf RJ, Kikkert WJ, Baan J, Jr., de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Dangas GD, Henriques JP. The impact of multivessel disease with and without a co-existing chronic total occlusion on short- and long-term mortality in ST-elevation myocardial infarction patients with and without cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 15:

425-432, 2013.

92. Watanabe Y, Sakakura K, Taniguchi Y, Adachi Y, Noguchi M, Akashi N, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Determinants of In-Hospital Death in Acute Myocardial Infarction With Triple Vessel Disease. *Int Heart J* 57: 697-704, 2016.

93. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53: 982-992, 2009.

94. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 1-39 e14, 2015.

95. Solomon SD, Anavekar NS, Greaves S, Rouleau JL, Hennekens C, Pfeffer MA, Investigators H. Angina pectoris prior to myocardial infarction

protects against subsequent left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 43: 1511-1514, 2004.

96. Wellings J, Kostis JB, Sargsyan D, Cabrera J, Kostis WJ, Myocardial Infarction Data Acquisition System Study G. Risk Factors and Trends in Incidence of Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 122: 1-5, 2018.

97. Cenko E, van der Schaar M, Yoon J, Manfrini O, Vasiljevic Z, Vavlukis M, Kedev S, Milicic D, Badimon L, Bugiardini R. Sex-Related Differences in Heart Failure After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 74: 2379-2389, 2019.

98. van der Bijl P, Abou R, Goedemans L, Gersh BJ, Holmes DR, Jr., Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Left Ventricular Post-Infarct Remodeling: Implications for Systolic Function Improvement and Outcomes in the Modern Era. *JACC Heart Fail* 8: 131-140, 2020.

99. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Jr., Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PW, Bhatt DL, Investigators RR. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for

Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 132: 923-931, 2015.

100. Maack C, Lehrke M, Baks J, Heinzl FR, Hulot JS, Marx N, Paulus WJ, Rossignol P, Taegtmeyer H, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Brutsaert D, Bugger H, Clarke K, Cosentino F, De Keulenaer G, Dei Cas A, Gonzalez A, Huelsmann M, Iaccarino G, Lunde IG, Lyon AR, Pollesello P, Rena G, Rixen NP, Rosano G, Staels B, van Laake LW, Wanner C, Farmakis D, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, de Boer RA, Heymans S. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 39: 4243-4254, 2018.

101. Aune D, Schlesinger S, Neuenschwander M, Feng T, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 28: 1081-1091, 2018.

102. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34: 29-34, 1974.

103. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes*

Care 27: 1879-1884, 2004.

104. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, Deswal A, Dickson VV, Kosiborod MN, Lekavich CL, McCoy RG, Mentz RJ, Pina IL, American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Stroke, the Heart Failure Society of America. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 140: e294-e324, 2019.

105. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD, Houston T, Oslo N, Phoenix A, Nashville T, Hamilton OC, Uppsala S, Ghent, Liege B, Cleveland O, Novara I, Rochester M, Bucharest R, St. Louis M. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:

1321-1360, 2016.

106. Lombardo A, Niccoli G, Natale L, Bernardini A, Cosentino N, Bonomo L, Crea F. Impact of microvascular obstruction and infarct size on left ventricular remodeling in reperfused myocardial infarction: a contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging* 28: 835-842, 2012.

107. Holmes DR, Jr., White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 33: 412-419, 1999.

108. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 106: 2351-2357, 2002.

109. Main ML, Hannen MN, Kusnetzky LL, Martin JL, Coggins TR, Lanza P, Morris BA, Magalski A, Jones PG. Myocardial contrast echocardiographic estimates of infarct size predict likelihood of left ventricular remodeling after acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 19: 64-70, 2006.

110. Florian A, Slavich M, Masci PG, Janssens S, Bogaert J. Electrocardiographic Q-wave "remodeling" in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction: validation study with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 5: 1003-1013, 2012.
111. Solomon SD, St John Sutton M, Lamas GA, Plappert T, Rouleau JL, Skali H, Moye L, Braunwald E, Pfeffer MA, Survival, Ventricular Enlargement I. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* 106: 1251-1255, 2002.
112. Lamblin N, Fertin M, de Groote P, Bauters C. Cardiac remodeling and heart failure after a first anterior myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 13: 353-359, 2012.
113. Jarnert C, Melcher A, Caidahl K, Persson H, Ryden L, Eriksson MJ. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 10: 1080-1087, 2008.
114. Estep JD, Aguilar D. Diabetes and heart failure in the post-myocardial infarction patient. *Curr Heart Fail Rep* 3: 164-169, 2006.

115. Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, Greenlaw N, Pigazzani F, Rogers A, Struthers AD, Begg AG, Wei L, Avery AJ, Taggar JS, Walker A, Duce SL, Barr RJ, Dumbleton JS, Rooke ED, Townend JN, Ritchie LD, MacDonald TM, Group A-HS. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 400: 1195-1205, 2022.
116. 内閣府. 戦略的イノベーション創造プログラム (SIP : エスアイピー) . <https://www8.cao.go.jp/cstp/gaiyo/sip/> (accessed January 3, 2023).