

氏名	あかしなおゆき 明 右 直 之
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 672 号
学位授与年月日	令和 5 年 3 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 星 出 聡 (委員) 教授 宮 下 洋 准教授 三重野 牧 子

論文内容の要旨

1 研究目的

虚血性心疾患は世界最大の死因の 1 つであり、虚血性心疾患を含めた循環器病の予後改善を図るために 2019 年に「脳血管・循環器疾患等対策推進法」という法律が施行された。この法律が制定されたことで、循環器病の病態解明、予防、診断、治療に関わる研究の必要性がさらに増してきている。その必要とされる研究方法の中に、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があるが、これまで日本では日常生活から得られた診療情報を利用し標準化するデータベースシステムが確立されていなかった。本研究では多施設の診療情報を電子的に収集するシステムである CLIDAS (CLInical Deep data Accumulation System) を利用し、主研究 1 では慢性冠症候群 (CCS) に対する経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後の症例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、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検討することを目的とした。また、副研究では単一施設の研究ではあるが、糖尿病の有無が ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) 後の左室リモデリング (LVR) と心血管イベント発症に与える影響について検討し、PCI 後の心血管イベントに与える影響について未解決な要因に焦点を当てて新たな介入点を探索することを目的とした。

2 研究方法

主研究 1 では、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のうち、CCS 患者でかつベースラインの血清尿酸値が存在する症例を対象とした。さらにそれらの患者を高尿酸血症群、非高尿酸血症群の 2 群に分類した。なお、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。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。

主研究 2 では、主研究 1 と同じ期間に CCS に対して PCI を受けた患者を男性群、女性群の 2 群に分類した。主要評価項目は主研究 1 と同様、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。

副研究では、2016 年 1 月から 2019 年 3 月までに当施設へ入院した急性心筋梗塞 (AMI) 患者

のうち、入院時（ベースライン）及び中期フォローアップ（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、糖尿病群と非糖尿病群の2群に分類した。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。

3 研究成果

主研究1では、CCS患者でPCIを施行した5138人を対象とし、高尿酸血症群（ $n = 1724$ ）と非高尿酸血症群（ $n = 3414$ ）の2群に分類した。追跡期間中央値910日の中で、高尿酸血症群のMACE発生率は非高尿酸血症群と比べて有意に高かった（13.1% vs. 6.4%; log-rank $P < 0.001$ ）。複数のモデルで多変量Cox回帰分析を行ったが、いずれのモデルにおいても高尿酸血症はMACE増加と有意に関連していた。また、MACEの構成要素の中で、心不全入院が高尿酸血症と多変量解析後も有意に関連していた。

主研究2では、CCS患者でPCIを施行した5555人を対象とし、男性群（ $n = 4354$ ）と女性群（ $n = 1201$ ）の2群に分類した。追跡期間中央値917日の中で、MACEの発生率は両群間で有意差はみられなかった（ハザード比 [HR], 1.20; 95% 信頼区間 [CI], 0.97-1.47, $P = 0.088$ ）。4種類のモデルで多変量Cox回帰分析を行った結果、いずれのモデルにおいてもMACEの発生率に両群間で差はみられなかった。

副研究では、対象患者を糖尿病群（ $n = 98$ ）と非糖尿病群（ $n = 145$ ）の2群に分類した。追跡期間中央値621日の中で、糖尿病群ではLVRの頻度が少ないにも関わらず、MACE（ $P = 0.020$ ）及び心不全入院（ $P = 0.037$ ）の割合が非糖尿病群と比べて有意に多かった。多変量Cox回帰分析の結果、STEMI後の糖尿病患者はMACE（HR, 2.79, 95% CI, 1.20-6.47, $P = 0.017$ ）と心不全入院（HR 3.62, 95% CI, 1.19-11.02, $P = 0.023$ ）に有意に関連していた。また、LVRはMACE（HR, 2.44, 95% CI, 1.03-5.78, $P = 0.044$ ）及び心不全入院（HR, 3.76, 95% CI, 1.15-12.32, $P = 0.029$ ）にも有意に関連していた。

4 考察

主研究1では、多変量解析後もCCS患者におけるPCI後の高尿酸血症は独立してMACE、その中でも心不全入院のリスク上昇と関連しており、高尿酸血症への介入が臨床アウトカムの改善につながる可能性が考えられた。しかし、これまでの尿酸降下薬を用いた介入研究で臨床アウトカム改善を示した研究はなく、今後さらなる検証が必要と考える。主研究2では、CCS患者におけるPCI後のMACEは多変量で調整後も女性と男性の間で有意差はみられなかった。過去の臨床研究と比較して、PCIデバイスや至適薬物治療の進歩などにより性差が減少している可能性が考えられた。副研究では、STEMI後の糖尿病患者ではLVRの頻度が少ないにも関わらずMACEが有意に増加している一方、LVR自体はMACE増加の独立したリスク因子であった。STEMI後の糖尿病患者において、LVRの合併はより臨床転帰の悪化につながる可能性が高くなり、非糖尿病患者以上にLVR予防が重要である可能性が考えられた。

5 結論

我々は虚血性心疾患の予後改善のために、CCS患者におけるPCI後の高尿酸血症並びに性差、

そして STEMI 後の糖尿病患者の LVR に焦点を当てて検討した。高尿酸血症は独立した MACE、特に心不全入院の予後予測因子であったが、男女間には MACE に関して有意な差はみられなかった。また、糖尿病を持った STEMI 患者では LVR の頻度が少ないにも関わらず非糖尿病患者と比べて MACE 増加に有意に関連していた。CCS に対する PCI 後の高尿酸血症、並びに STEMI 後の糖尿病患者の LVR に対する治療介入については、今後さらなる検討が必要である。

論文審査の結果の要旨

慢性冠動脈疾患の経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後の残余リスクに関わる予後要因を解明する目的で、本学が中心となって構築してきた CLIDAS のデータを対象とした 2 つの主研究と所属単施設でのデータを対象とした副研究により、高尿酸血症・性差・糖尿病・左室リモデリングの PCI 後の心血管イベントに対する関連を検討して結果を報告した。性差の予後への関連は認めなかったが、高尿酸血症・糖尿病・左室リモデリングが独立した予後要因であることを示すことができた。本研究の新規性の一つは、質の高い日本の多施設の大規模データベースから生まれた結果であることにある。人種差があるとされる冠動脈疾患の発症頻度、危険因子、予後について、本邦から創出されたエビデンスであることの学問的意義は大きい。

審査委員及び委員長より、本論文について修正すべき点がいくつか指摘された。主の内容は以下の通り

- ・主論文 1, 2 における解析に用いた共変量の妥当性とイベント評価方法について
- ・副研究の結論についての妥当性
- ・CLIDAS の品質について
- ・細かな記載修正

その後、申請者より回答及び修正後の論文の提出があり、いずれも妥当な回答、修正であると審査委員及び委員長は判断した。結論として、本論文は学位論文としてふさわしいものであると判断した。

最終試験の結果の要旨

慢性冠動脈疾患の経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後の残余リスクに関わる予後要因を解明する目的で、本学が中心となって構築してきた CLIDAS のデータを対象とした 2 つの主研究と所属単施設でのデータを対象とした副研究により、高尿酸血症・性差・糖尿病・左室リモデリングの PCI 後の心血管イベントに対する関連を検討して結果におけるプレゼンテーションが行われた。プレゼンテーション後、審査委員、委員長よりいくつか質問事項があり、当日回答できない内容また修正事項もあったため、当日中に可否の判断はできず、後日の回答及び修正案をもって最終判断することとした。得られた回答及び修正案が妥当であること、また今回発表された主要論文 2 つ、副論文 1 つとともに、査読付きの英文学術誌にアクセプトされていることを踏まえ、申請者は合格に値すると判断した。