

分担研究報告書

PCI 後患者の心機能の長期予後・出血イベントに対する影響に関する研究

研究分担者 熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学 教授 辻田賢一

研究要旨

経皮的冠動脈インターベンション（PCI）に対する抗血栓療法施行中の出血合併症のリスク評価として日本版高出血リスク（HBR）が用いられている。本研究では、日本版 HBR の一つである心不全について、さらなるリスク層別化のために BNP 値が出血イベントと関連することを見出し、また、その後の心血管イベントや全死亡に関連することを明らかにした。一方、日本版 HBR には高血圧はリスク因子として含まれていないが、退院時の収縮期血圧の 20mmHg 以上の上昇が出血リスクと関連していたことが明らかとなった。よって、リアルワールドデータベースを用いた本研究により、PCI 後の出血合併症や心不全、血圧の管理が長期予後を改善させる上で重要であることが示唆された。

A. 研究目的

経皮的冠動脈インターベンション（PCI）に対する抗血小板薬二剤併用療法（DAPT）は、血栓性イベントを抑制する上で重要である。一方で、薬剤溶出性ステントの改良も相俟って血栓性イベントは減少しており、むしろ出血リスクが重要視されるようになったため DAPT の期間は短縮傾向にある。PCI 後の抗血栓療法を行う上では出血リスク評価は重要であり、日本版高出血リスク（HBR）が用いられている。今回、PCI 後の出血イベントの寄与因子や診療実態を明らかにするためにリアルワールドデータベースである CLIDAS データベースを用いて過去起点コホート研究を行った。

B. 研究方法

2014年4月から2020年3月までの間にPCIを施行し、3年間のフォローアップを完了した7160例の患者を対象にHFの重症度と出血事象との関連やPCI後の出血合併症とその後のMACE（心臓死、急性心筋梗塞、脳梗塞の複合エンドポイント）や全死亡との関連を検討した。また、収縮期血圧の欠損値を除いた6351例を対象に入院中の収縮期血圧の変化と出血事象との関連を検討した。出血イベントの定義にはGUSTO分類を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究に用いたデータは電子カルテやそれに接続された部門システムから抽出された既存情報であり、氏名などの個人を識別する情報は削除し、病院IDはハッシュ化する仮名加工した形で利用した。これは「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」第4章第8 1 (2)イ(ウ)①および第4章第8 1 (3)イ(イ)②に該当するため、各施設のホームページに本研究に関する情報提供を行い、オプトアウトの機会を設けた。

C. 研究結果

PCI時にHFを合併している症例は7.2%、そのうちBNPが100を超える症例が74.6%、EF40%未満が34.3%であった。PCI後3年間での主要出血事象は3.9%（頭蓋内出血 0.9%、消化管出血 1.6%）であった。HF群(n=515)を高BNP($\geq 100\text{pg/ml}$)群(n=384)とlow BNP($<100\text{pg/ml}$)群(n=131)に分けて解析したところ、カプランマイヤー解析ではHF-high BNP群はNo HF群と比較し出血事象の発症は高率であった。またPCI後30日以内に出血合併症を有した群は、その後のMACEや全死亡の高リスクであった。入院中の収縮期血圧と出血事象との解析では、入院時に比べて退院時に収縮期血圧が20mmHg以上上昇していた群で有意に出血リスクが上昇しており（HR 1.89, 95% CI 1.29-2.75）、その患者背景因子として女性、CCS、PAD、CKDが特定された。

D. 考察

心不全は日本人のHBRの因子のひとつであるが、本研究により心不全の収縮能と出血リスクに有意な関連はないものの、重症度と出血リスクの関連が明らかとなった。心不全が重症であるとうっ血性肝障害の合併により血小板減少や凝固能低下を来し、出血リスクが増加すると考えられる。またPCI後30日以内に出血合併症を起こした群ではMACEや全死亡のリスクが高かったが、その機序として出血後の凝固カスケードの活性化、血栓性サイトカインの増加、循環血漿量の減少、貧血、頻脈による心筋酸素需要増加、輸血、抗血栓療法の中断などが想定される。

E. 結論

心不全をBNP100pg/ml以下にコントロールし、またPCI後30日以内の出血合併症予防や血圧管理がPCI遠隔期の長期予後改善に寄与する可能性があること示唆される。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当無し

2. 学会発表

1. Otsuka Y, Ishii M, Nakamura T, Tsujita K, Fujita H, Matoba T, Kohro T, Kabutoya T, Kario K, Kiyosue A, Mizuno Y, Nakayama M, Miyamoto Y, Sato H, Nagai T.

Impact of BNP level in patients with heart failure on major bleeding events after percutaneous coronary intervention. European Society of Cardiology-ESC Congress 2022,2022.8.26-29, Barcelona, Spain

2. 池邊壮, 石井正将, 大塚康弘, 中村太志, 辻田賢一, 藤田英雄, 的場哲也, 興梠貴英, 甲谷友幸, 苅尾七臣, 清水有宏, 水野由子, 中山雅晴, 宮本恵宏, 佐藤寿彦, 永井良三.

Impact of Heart Failure Severity and Major Bleeding Events after Percutaneous Coronary Intervention on Subsequent All-cause Death 第87回日本循環器学会総会・学術集会2023.3.10-12, 福岡

3. 石井正将, 大塚康弘, 池邊壮, 中村太志, 辻田賢一, 藤田英雄, 的場哲也, 興梠貴英, 甲谷友幸, 苅尾七臣, 清水有宏, 水野由子, 中山雅晴, 宮本恵宏, 佐藤寿彦, 永井良三.

Changes in Systolic Blood Pressure During Hospitalization and Bleeding Events after Percutaneous Coronary Intervention: Insight from the CLID AS Database. 第87回日本循環器学会総会・学術集会2023.3.10-12, 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

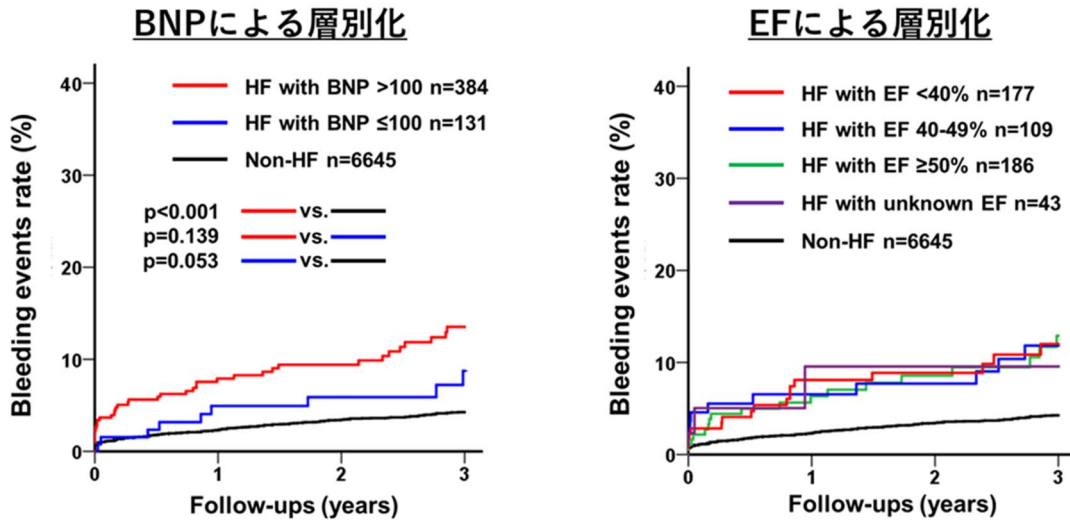
該当無し

3. その他

特記事項無し

資料 1: BNP と出血イベントの相関

心不全患者においてBNP >100が出血イベントの高リスクである



資料 2: 出血イベントと MACE・全死亡の関連

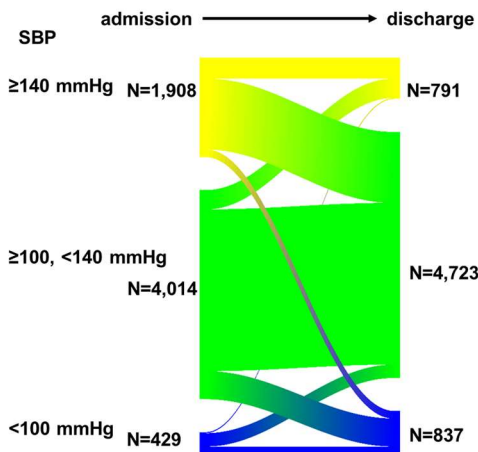
PCI後の出血合併症はその後のMACE、全死亡のリスクである

	Multivariable*† HR (95%CI), p value	Multiple imputation** HR (95%CI), p value
MACE		
Non-HF / HF with low BNP without 30-day bleeding	Ref	Ref
Non-HF / HF with low BNP with 30-day bleeding	3.90 (1.59, 9.54), 0.003	2.85 (1.26, 6.45), 0.012
HF with high BNP without 30-day bleeding	2.19 (1.56, 3.07), <0.001	2.11 (1.55, 2.87), <0.001
HF with high BNP with 30-day bleeding	8.33 (2.57, 27.0), <0.001	3.95 (1.43, 10.9), 0.008
All-cause death		
Non-HF / HF with low BNP without 30-day bleeding	Ref	Ref
Non-HF / HF with low BNP with 30-day bleeding	2.65 (1.17, 6.00), 0.020	3.05 (1.61, 5.77), 0.001
HF with high BNP without 30-day bleeding	1.60 (1.15, 2.23), 0.005	1.77 (1.32, 2.37), <0.001
HF with high BNP with 30-day bleeding	9.45 (3.62, 24.7), <0.001	6.43 (2.73, 15.1), <0.001

資料 3: 収縮期血圧と出血イベント

入院中の収縮期血圧の上昇と出血イベントが関連する

収縮期血圧の入院時から退院時への推移



収縮期血圧の変化と出血イベントとの関連

