

分担研究報告書

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)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

研究分担者 自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科教授 藤田英雄

研究要旨

高尿酸血症と心血管疾患との関連は、臨床研究や疫学研究において明らかにされつつある。しかし、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後の慢性冠症候群(CCS)患者における高尿酸血症が心血管イベントのリスクファクターとなるかどうかは不明である。

A. 研究目的

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。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生に影響する因子について、未解決要因に焦点を当て新たな治療介入点について探索することを目的とした。第1研究では慢性冠症候群(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、第2研究では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した。

B. 研究方法

2013年4月から2019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例の患者を対象にPCI後のCCS患者を登録した。心血管死、心筋梗塞、心不全による入院の複合と定義される主要な心血管イベント(MACE)の発生率を第1研究では高尿酸血症群と非高尿酸血症群の間で比較、第2研究では男女両群について比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は既存の情報を用いた後ろ向き観察研究であり、匿名化された既存データを利用するため、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年6月30日施行)」に則り、研究の対象者からの必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、研究対象者が拒否できる機会を保証するため、オプトアウトを行った。

(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しうる情報は削除し、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81(2)イ(ウ)①および第4章第81(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

第1研究では研究期間中にPCIを受けた患者は合計9936人であった。このうち、PCI後にCCSを発症した5138例を解析した(高尿酸血症群1724例、非高尿酸血症群3414例)。高尿酸血症群は非高尿酸血症群に比べ、高血圧、心房細動、心不全による入院歴、ベラスラインのクレアチニンの有病率が高く、糖尿病の有病率が低かったが、男性の割合や年齢は両群間で同様であった。高尿酸血症群のMACE発生率は、非高尿酸血症群に比べ有意に高かった(13.1% vs. 6.4%、ログランクP <0.001)。多変量Cox回帰分析により、年齢、性別、肥満度、推定糸球体濾過量、左室疾患および/または三重血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心筋梗塞歴、心不全による入院歴で多重調整後、高尿酸血症とMACE増加(ハザード比[HR], 1.52; 95% confidential interval [CI], 1.23-1.86)との有意な関連が認められた(図1)。さらに、高尿酸血症は、心不全による入院の増加(HR, 2.19; 95% CI, 1.69-2.83)と独立して関連していたが、多重調整後の心血管死や心筋梗塞には関連していなかった。性別、利尿薬使用、B型ナトリウム利尿ペプチド値、左室駆出率による感度分析でも同様の結果が得られた。

第2研究では全部で5,555人のPCI後のCCS患者が解析に含まれた(男性4,354人(78.4%)、女性1,201人(21.6%))。追跡期間の中央値は917日(四分位範囲312-1,508日)であった。MACEの発生率は2群間で有意差はなかった(ハザード比[HR] 1.20; 95%信頼区間[CI] 0.97-1.47; ログランクP=0.087)(図2)。4種類のモデルで多変量Cox回帰分析を行った後でも、女性と男性の間でMACEの発生率に差はなかった。

D. 考察

PCI後患者の予後に影響する因子として高尿酸血症が有意であることが示された。これは虚血性心疾患患者の新たな治療標的として有用である可能性を示すことになる。血清尿酸値の予後への影響については前向きコホートや機序に関する更なる研究成果とともに検証が必要と考えられる。

性別についても予後に関わる可能性を示唆する論文、同等とする論文がこれまで散見されたが、今回はCLIDASという多施設・精細医療情報を分析することによって、比較的確度の高い結果が得られたものと考えられる。

E. 結論

CLIDASにより、高尿酸血症は、PCI後のCCS患者のMACE増加と有意に関連することが明らかになった。高尿酸血症の治療が心血管イベントを減少させるかどうかについては、さらなる臨床試験の実施が望まれる。また、PCI後患者の長期予後に男女産は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Akashi N, Kuwabara M, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Imai Y, Kario K, Kiyosue A, Mizuno Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, Nakao Y, Iwanaga Y, Miyamoto Y, Ishii M, Nakamura T, Tsujita K, Sato H, Fujita H, Nagai R. Hyperuricemia predicts increased cardiovascular events in patients with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: A nationwide cohort study from Japan: *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2023 Jan 10;9:1062894.

Akashi N, Kuwabara M, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Imai Y, Kario K, Kiyosue A, Mizuno Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, Nakao Y, Iwanaga Y, Miyamoto Y, Ishii M, Nakamura T, Tsujita K, Sato H, Fujita H, Nagai R. Sex Differences in Long-Term Outcomes in Patients With Chronic Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention - Insights From a Japanese Real-World Database Using a Storage System: *Circulation Journal* 2023 Jan 28.doi: 10.1253/circj.CJ-22-0653

2. 学会発表

Hyperuricemia predicts worse prognosis in patients with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: insights from Japanese real-world database using a storage system
Akashi N, Fujita H, Matoba T, Kohro T, Kabutoya T, Imai Y, Kario K, Kiyosue A, Nakayama M, Miyamoto Y, Nakamura T, Tsujita K, Matoba Y, Sato H, Nagai R, European Society of Cardiology-ESC Congress 2022,2022.8.26-29, Barcelona, Spain

1. 明石直之, 藤田英雄, 的場哲哉, 興梶貴英, 甲谷友幸, 今井靖, 苅尾七臣, 清末有宏, 中山雅晴, 宮本恵宏, 中村太志, 辻田賢一, 的場ゆり, 佐藤寿彦, 永井良三 心不全合併慢性冠症候群PCI後症例の臨床的特徴に関する性別分析~CLIDASリアルワールドデータベースからの知見~ 第70回日本心臓病学会総会・学術集会2022.9.23-25, 京都

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

図1 主要有害心血管イベント (MACE) のKaplan-Meier分析。高尿酸血症群は非高尿酸血症群と比べて有意に高かった (log-rank 検定; $P < 0.001$)。

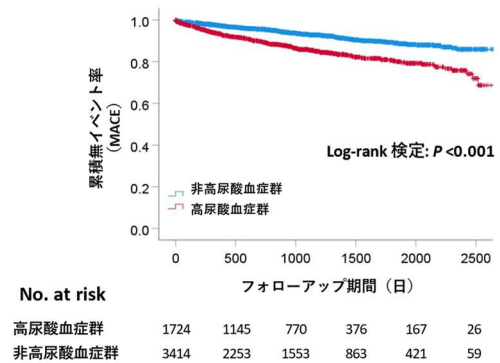


図2 女性および男性における主要有害心血管イベント (MACE) のKaplan-Meier分析。log-rank 検定では両群の差は有意ではない。

