

令和4年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対総合研究事業)
総括研究報告書

リアルワールド電子カルテ情報を用いた循環器病の再発・重症化・合併症の
リスク因子の分析と介入の費用対効果に関する研究

研究代表者 永井 良三・自治医科大学 学長

研究要旨：

我々は、異なる施設の異なる電子カルテデータを、SS-MIX2により標準化共通形式に書き出すシステムを開発してきた (CLIDAS)。すでに東北大学・自治医科大学附属病院・同附属さいたま医療センター・東京大学・国立循環器病研究センター・九州大学・熊本大学の7施設と共同して、約1万例の虚血性心疾患 (冠動脈インターベンション実施例) について、身体所見、一般検査、心臓カテーテル検査、処方、血管内治療の内容、臨床アウトカム情報を、自治医科大学に設置したデータベースに蓄積してきた。今年度はこのデータベースを用いて以下のテーマの分析を行い、それぞれ有用な知見を得ることができた。1. 脈圧や脈圧の変化が大きい冠動脈疾患患者の予後、2. PCI 施行患者における心不全発症率の調査、3. 冠動脈インターベンション治療を受けた冠動脈疾患患者の予後と脂質低下療法の有用性の検討、4. CAD を合併した大動脈弁狭窄症(AS)患者の予後の調査、5. PCI 後の出血合併症や心不全、血圧の管理が長期予後の関係、6. 高尿酸血症と心血管疾患との関連の調査、7. 虚血性心疾患患者の退院時の心拍数やβ遮断薬の処方量と予後の関連の調査、8. 強化脂質低下療法の費用対効果分析。またデータ収集の仕組みを Excel ベースから REDCap という EDC システムを用いる方法に変更することでより正確なアウトカム情報を収集できるようにした。

A. 研究目的

我々は、異なる施設の異なる電子カルテデータを、SS-MIX2により標準化共通形式に書き出すシステムを開発してきた (CLIDAS)。すでに東北大学・自治医科大学附属病院・同附属さいたま医療センター・東京大学・国立循環器病研究センター・九州大学・熊本大学の7施設と共同して、約1万例の虚血性心疾患 (冠動脈インターベンション実施例) について、身体所見、一般検査、心臓カテーテル検査、処方、血管内治療の内容、臨床アウトカム情報を、自治医科大学に設置したサーバに蓄積することに成功した。本システムは、診療情報のほか、冠動脈・心機能についての解剖学的・治療学的詳細情報、さらに臨床アウトカム情報 (心血管イベント、脳イベント・死亡) を含んでおり、重症虚血性疾患の重症化、再発、脳卒中などの合併症について、発症率、危険因子、治療の有効性評価などを解析することができる。そこで本研究では、まずデータのクレンジングを行い、再発、重症化、脳と心臓の合併症の発生率と危険因子の要因分析を行う。同時に、独立して県単位で収集したレセプトデータを解析することにより、循環器病の治療法 (薬物療法や冠動脈インターベンション) に関する費用効果分析を実施する。なお CLIDAS は心機能・治療部位・血管径・使用デバイスなどの精密な情報も有している。このため、重症化、再発、合併症発症に対する新規デバイスと旧型との治療効果の比較も可能である。初年度は既存データベースの分析を進め、2年目に費用対効果を検証する。2年目は、さらに前向きレ

ジストリーのためのシステム構築も行う。

B. 研究方法

これまで構築してきた CLIDAS データベースを用いて、参加各施設において、臨床疫学的手法を用いて下記の検討を行った。

1. 脈圧や脈圧の変化が大きい冠動脈疾患患者の予後(東北大学)
2. PCI 施行患者における心不全発症率の調査(東京大学)
3. 冠動脈インターベンション治療を受けた冠動脈疾患患者の予後と脂質低下療法の有用性の検討(九州大学)
4. CAD を合併した大動脈弁狭窄症(AS)患者の予後の調査(国立循環器病研究センター)
5. PCI 後の出血合併症や心不全、血圧の管理と長期予後の関係(熊本大学)
6. 高尿酸血症と心血管疾患との関連の調査(自治医大さいたま医療センター)
7. 虚血性心疾患患者の退院時の心拍数やβ遮断薬の処方量と予後の関連の調査(自治医大)
8. 強化脂質低下療法の費用対効果分析(自治医大)
9. CLIDAS データ収集基盤構築研究(自治医大)

(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

1. 脈圧や脈圧の変化が大きい冠動脈疾患患者の予後(東北大学)

CLIDAS 研究データベースを活用して、脈圧とMACE(心血管死+心筋梗塞+脳卒中)、再血行再建術、心不全入院との関連を検討した。対象は8,793例であり、脈圧で5分位にし、各群と予後を評価したところ、脈圧が高い群は高齢、女性の占める割合が高いなどの特徴があった。また、心拍数は少なく左室駆出率も保持されていた。脈圧とPMACE・心不全入院イベント率にはU字状の関係を認めた。多変量解析では脈圧低値とイベントに有意な関連を認めた。入院時と退院時の脈圧が上下する群は予後不良と関連した。一方、脈圧とRevascularizationにおいては、直線関係を認め、多変量解析では脈圧低値とイベントに有意な関連を認めた。また入院時より退院時の脈圧が低下する群は予後不良と関連することが明らかになった。

2. PCI 施行患者における心不全発症率の調査(東京大学)

2013年4月1日~2018年3月31日に経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を実施した9690例を、虚血発症様式に基づき慢性冠症候群(CCS)と急性冠症候群(ACS)の2群に分類し、中央観察期間4.6年において心不全発症有無をフォローした。各群の症例数はそれぞれCCS群5555例(57.3%, EF 58.1±14.0%)、ACS群4135例(42.7%, EF 54.8±12.7%)だった。心不全入院は575例(5.8%)に発生した。心不全発症はACS群で有意に早期だったが(CCS vs. ACS = 628日 vs. 513日, $p=0.02$)、心不全発症率は両群で有意差なかった(CCS vs. ACS = 6.0% vs. 5.5%, $p=0.33$)。両群において心不全発症後の生命予後は明らかに悪化した(両群とも $p<0.001$)ことが明らかになった。

虚血発症様式(急性、慢性)によらずPCI後の患者は5-6%の頻度で心不全を発症し、生命予後悪化に寄与していたため、虚血性心疾患再発予防と同時に心不全発症予防を念頭に置くことは医療費抑制に重要であると考えられる。

3. 冠動脈インターベンション治療を受けた冠動脈疾患患者の予後と脂質低下療法の有用性の検討(九州大学)

急性冠症候群(ACS)4135症例、慢性冠動脈疾患(CCS)5555症例の予後を検討したところ、心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントは、

ACS患者で7.1%/2年、CCS患者で3.9%/2年であり、有意な差を認めた。心筋梗塞の発生は有意にACS患者で高かった[ハザード比2.21(1.70-2.87)]。スタチンを代表とした脂質低下薬の使用が診療ガイドラインに規定されていることから、処方データを分析した。高強度スタチンの使用率はPCI実施年が進むと共に高くなり、2018年においてACS患者では65%の患者で高強度スタチンが処方された一方、CCS患者では40%に止まった。さらに、スタチン強度と患者予後を検討したところ、ACS患者においては、高強度スタチン内服者と中強度スタチン内服者において心筋梗塞(再)発症率に差があり、高強度スタチンの有用性が示唆された一方、CCS患者においては、スタチン強度による予後の差は認めなかった

本リアルワールドデータを用い、PCI後の患者の脂質低下療法の現状を検討し、ガイドラインの推奨に関わらず、高強度スタチン使用率が低いことが明らかとなった。一方、高強度スタチン投与の予後に対する利益は、ACS患者においては顕著である一方、ランダム化比較試験の事例とは異なり、CCS患者においては高強度スタチンの利益が見られない可能性が示唆された。

4. CADを合併した大動脈弁狭窄症(AS)患者の予後の調査(国立循環器病研究センター)

PCIを施行された9936例中315例(3.3%)がPCI前にASを指摘されていた。AS群は非AS群に比べ、全死亡(HR3.07, 95%CI[2.37-3.97])、MACE(HR2.34, 95%CI[1.91-2.87])で予後不良であった。ASの重症度別では全死亡、MACEのいずれにおいても有意差を認めず、ASは重症度に関わらず予後不良因子であることが示された。

5. PCI後の出血合併症や心不全、血圧の管理が長期予後の関係(熊本大学)

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。

6. 高尿酸血症と心血管疾患との関連の調査(自治医大さいたま医療センター)

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)の発生率を第一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。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、ベー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、左主疾患および/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。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。

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。また、PCI後患者の長期予後に男女差は認められなかった。

7. 虚血性心疾患患者の退院時の心拍数やβ遮断薬の処方量と予後の関連の調査(自治医大)

日本人虚血性心疾患データベースCLIDASを用いて、虚血性心疾患患者の退院時の心拍数やβ遮断薬の処方量と予後の関連を調べた。退院時心拍数 ≥ 75 /分は心血管イベント(MACCE)発症率増加に関連した。急性冠症候群では低用量のβ遮断薬はMACCE発症率増加に関連した。

8. 強化脂質低下療法の費用対効果分析(自治医大)

安定冠動脈疾患におけるPitavastatin 1mgと4mgの費用対効果を分析することは、医療費抑制の観点から極めて重要である。費用対効果分析を行うために文献のreviewを行った。REAL CAD試験の結果及び先行研究から一部の移行確率を決定した。

9. CLIDAS データ収集基盤構築研究(自治医大)

これまでCLIDAS研究において人手を用いて収集する必要があるイベント(アウトカム)情報は入力用Excelシートを各施設に配付して入力・収集・統合していたが、多くの入力誤りなどが発生していた。そのため、入力時のロジカルチェックも可能なEDCとしてREDCapを用いて従来の収集項目を全て網羅したデータ入力システムを構築し、既存データの移行を行った。このことにより従来の研究において、今後のデータをより正確に負担少なく入力できるようになるとともに、今後研究を拡大していくときに最初からREDCapを用いて行うことの有用性を示すことができた。

D. 考察

CLIDASデータベースを解析することでPCI後患者の実態や予後にかかわる様々な要因を明らかにすることができた。

E. 結論

今年度得られた成果で論文化できなかったものについては来年度さらに研究を進めて論文化を行っていく。さらに新しいテーマについても来年度CLIDASデータベースを解析することで新たな知見を得ていく予定である。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表:

1. 論文発表

1. 循環器内科 91(4):1-5, 2022., 大規模精密臨床情報基盤CLIDASと医学的有用性. 的場哲哉、仲野泰啓、興梠貴英、今井靖、苅尾七臣、藤田英雄、明石直之、清末有宏、水野由子、中山雅晴、後岡広太郎、宮本恵宏、辻田賢一、永井良三、筒井裕之。

2. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2023 Jan 10;9:1062894., Hyperuricemia predicts increased cardiovascular events in patients with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: A nationwide cohort study from Japan, 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

3. Circulation Journal 2023 Jan 28.doi: 10.1253/circj.CJ-22-0653, 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, 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.

4. Circ J. 2023; 25:87(2):336-344., Relationships Among Heart Rate, β -Blocker Dosage, and Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease in a Real-World Database Using a Multimodal Data Acquisition System, Oba Y, et al.

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. 池邊壯, 石井正将, 大塚康弘, 中村太志, 辻田賢一, 藤田英雄、的場哲也, 興梶貴英, 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, 池邊壯, 中村太志, 辻田賢一, 藤田英雄, 的場哲也, 興梶貴英, 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 CLIDAS Database. 第 87 回日本循環器学会総会・学術集会 2023.3.10-12, 福岡
4. 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

5. 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, 清水有宏, 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
6. Oba Y, et al. The relationships among the pulse rate, use of beta-blockers, and prognosis in patients with ischemic heart disease in a real-world database using a storage system. European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement 1, October 2021, ehab724.3077

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし