

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

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は、その後の主要心血管イベント（MACE）や全死亡のリスクが上昇することが明らかとなっている。本研究の解析で、穿刺部出血はPCI後30日以内に多く見られ、75歳以上で消化管出血が、80歳以上で頭蓋内出血の増加を認めた。消化管出血とPPIとの関連を検討したところ、PPI内服は消化管出血リスクを低下させ、特にDAPTやAspirin単剤、非CKD群、ACS群で効果が顕著であり、ACSの場合はPPIにより全死亡リスクも低下した。これにより、PPIの積極的な使用が消化管出血のリスクを減少させ、特定の患者群で死亡リスクを低下させる可能性があることが示された。

A. 研究目的

冠動脈疾患に対する抗血小板療法は、血栓性イベントを抑制する上で重要であるものの、一方で出血リスクが懸念される。さらに経皮的冠動脈インターベンション（PCI）後の30日以内に出血合併症を呈した患者では、主要心血管イベント（MACE）や全死亡のリスクが上昇することが明らかとなっている。本研究では、PCI後の経過時期に応じた出血合併症の頻度や内容を明らかにするとともに出血合併症に対する薬物治療の影響を検討した。

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、フォローアップのデータがない1,803例を除外した7,887例の患者を対象に出血合併症の内容と経時変化を記述した。さらにPCI後30日以降の症例6,457例を対象として年齢区分ごとの出血合併症の年間発症率、Proton pump inhibitor (PPI)の内服の有無での消化管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。出血合併症はGUSTO分類の中もしくは大分類に該当するものとした。

（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後の冠動脈疾患患者において、30日以内の出血合併症の約半数は穿刺部関連の出血合併症であり、30日以降の出血合併症では消化管出血が43-58%を占め、頭蓋内出血は3か月以降に増加し、約1/3を占めた（図1）。年齢区分と出血合併症の発症率の関連においては、75歳以上で消化管出血は増加し、80~85歳以上で頭蓋内出血の増加も認めた（図2）。PCI後の冠動脈疾患患者の82%がPPIの処

方を受けていた。PPI内服群で消化管出血は有意に少なく（図3）、非出血性イベントの発生に有意差は認めなかった。サブグループ解析ではDAPT、Aspirin単剤群でPPIと消化管出血リスクの低下の関連性が有意に強く、またACS、非CKD群でも同様の傾向を認めた。さらにACSではPPI内服群のMACEおよび全死亡が有意に少なく、媒介分析では消化管出血を媒介因子としてPPIの全死亡および非心血管死に対する間接効果、総合効果が有意に関連していた。

D. 考察

PCI後30日以降の出血合併症の主な原因は消化管出血であり、PPIはそのリスクを低下させる可能性が示唆された。特にDAPT、Aspirin単剤、ACS、非CKDではPPIによる消化管出血リスクの低下が大きく、さらにACSでは消化管出血の抑制を介した全死亡のリスク低下を認めたことから、そのような症例に対しては積極的にPPIの使用を検討すべきかもしれない。

E. 結論

PCI後慢性期の合併症として消化管出血の頻度は加齢とともに増加する。PPIは消化管出血の抑制を介してACS症例の全死亡・非心血管死を抑制する可能性が示唆されたが、Retrospective解析のため、RCTなど前向きな検証が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Otsuka Y, Ishii M, Ikebe S, Nakamura T, Tsujita K, Kaikita K, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Kario K, Imai Y, Kiyosue A, Mizuno Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, Miyamoto Y, Sato H, Akashi N, Fujita H, Nagai R; CLIDAS research group. BNP level predicts bleeding event in patients with heart failure after percutaneous coronary intervention. *Open Heart*. 2023 Dec 7;10(2):e002489.
2. Ikebe S, Ishii M, Otsuka Y, Nakamura T, Tsujita K, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Imai Y, Kario K, Kiyosue A, Mizuno

Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, Miyamoto Y, Sato H, Akashi N, Fujita H, Nagai R; CLIDAS research group. Impact of heart failure severity and major bleeding events after percutaneous coronary intervention on subsequent major adverse cardiac events. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 2023 Jun 25;18:200193.

Burden of Adverse Clinical Outcomes Attributable to Bleeding Complication in Patients with Percutaneous Coronary Intervention. 第88回日本循環器学会総会・学術集会 2023. 3. 8-10, 神戸

- 2. 学会発表
- 1. 大塚康弘, 石井正将, 中村太志, 辻田賢一
BNP高値は経皮的冠動脈インターベンション後の心不全患者における主要な出血イベントに関連する 第134回日本循環器学会九州地方会2023. 6. 24, 熊本
- 2. 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, 清末有宏, 水野由子, 中山雅晴, 宮本恵宏, 佐藤寿彦, 永井良三.

G. 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

出血内容の経時変化

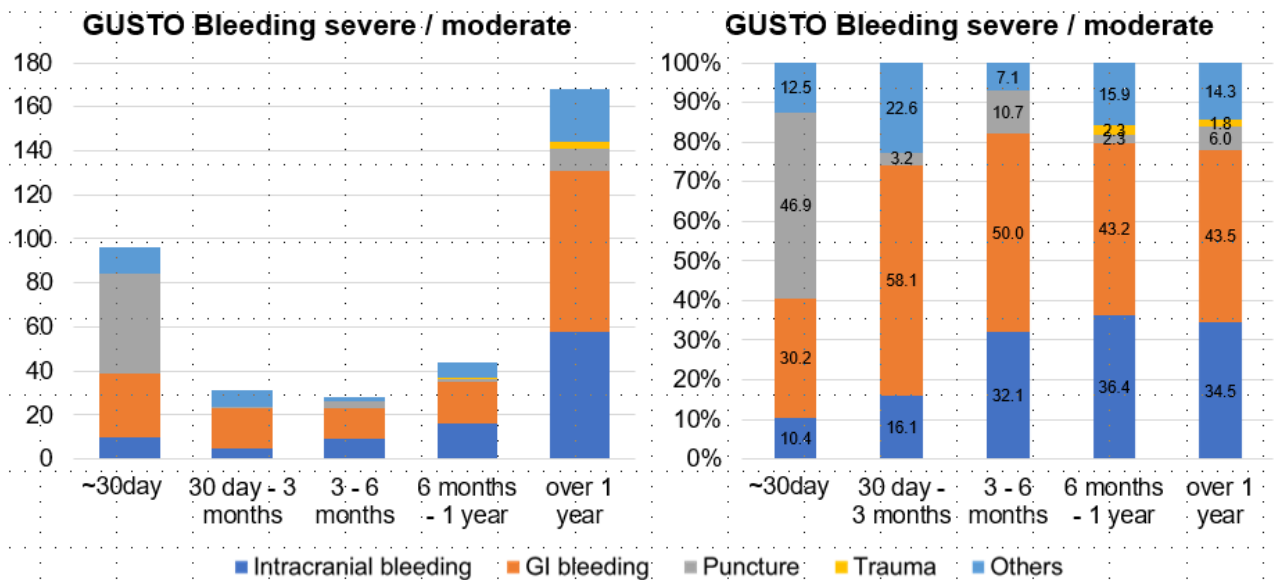
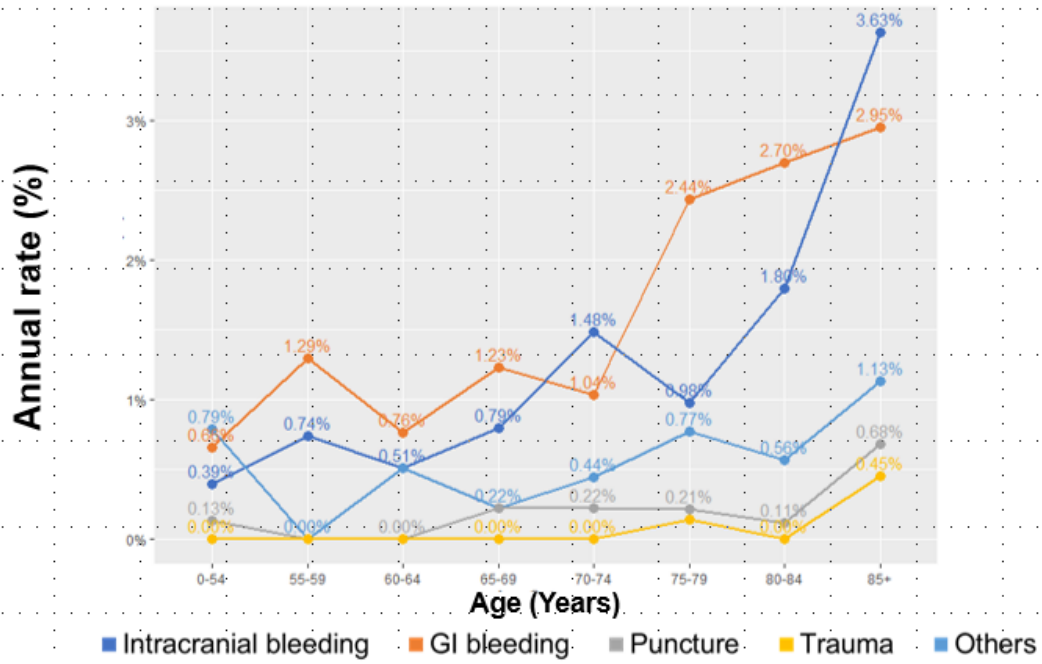


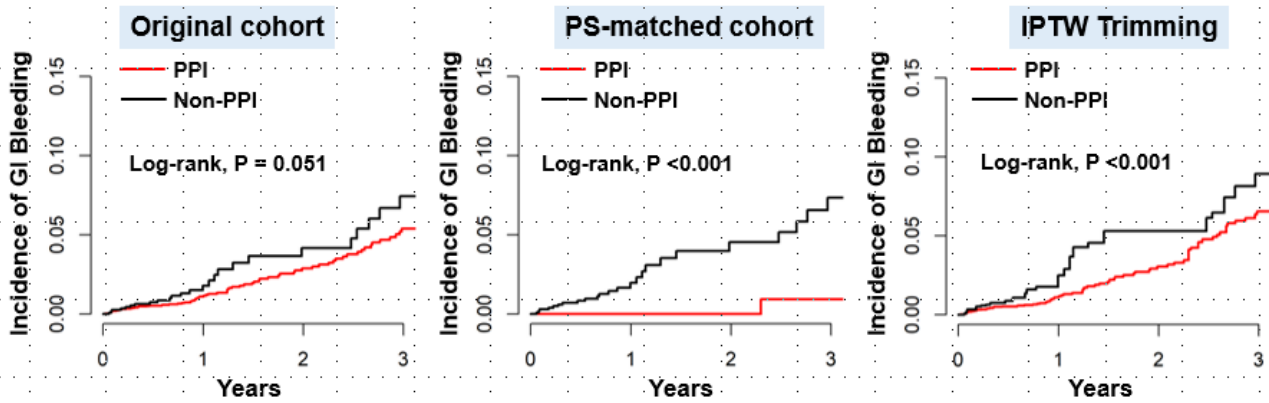
図 2

消化管出血、頭蓋内出血が高齢であるほど増加

年齢別にみたPCI30日以降の出血イベントの年間発症率



PPI群で消化管出血の発症数が少なかった



	number of patient		number of event		HR	95% CI		p value
	PPI	non-PPI	PPI	non-PPI		lower	upper	
Original cohort	5,285	1,172	90 (1.7%)	31 (2.6%)	0.667	0.443	1.005	0.053
Univariate					0.698	0.462	1.053	0.087
Multivariable								
Propensity score matching	1,057	1,057	3 (0.3%)	29 (2.7%)	0.132	0.040	0.434	0.001
IPTW trimming	5,091	978	87 (1.7%)	29 (3.0%)	0.602	0.380	0.954	0.031
Overlap weighting	820	820	19 (2.3%)	23 (2.8%)	0.982	0.624	1.543	0.935