

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 総合医学第1講座 藤田英雄

研究協力者 自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科 明石直之

研究要旨

高尿酸血症と心血管疾患との因果関係はいまだ十分に解明されていない。CLIDAS研究は、全国7施設よりSS-MIX2を介して経皮的冠動脈形成術(PCI)を施行された患者の検査結果の詳細までに至る診療情報を抽出しイベント情報も包含し構築されたデータベースである。今回、大規模多施設コホート研究として経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後の患者において高尿酸血症が主要有害心血管イベント(MACE)に及ぼすインパクトを明らかにすることを目的とし、解析を行った。2013年から2018年の研究期間中にPCIを受けた患者は合計9,936人であった。このうち、PCI後にCCSを発症した5,138例を2群に分けた(それぞれ高尿酸血症群1,724例、非高尿酸血症群3,414例)。高尿酸血症群はMACE発生率は非高尿酸血症群と比較して有意に高かった(13.1 vs. 6.4%, log-rank $P < 0.001$)。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、複数回の調整後では心血管死や心筋梗塞とは関連していなかった。

A. 研究目的

疫学的研究により、血清尿酸(SUA)値の上昇は心血管イベントの増加と関連することが示されている。そこでわれわれは、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後の患者における高尿酸血症と心血管イベントとの関係を評価するために、複数の心血管危険因子を調整した大規模コホート研究を行った。

PCI後の高尿酸血症は主要有害心血管イベント(MACE)のリスク増加と関連するという我々の仮説を検証した。

B. 研究方法

CLIDASは7病院(6大学病院と国立循環器病センター)が参加し、患者背景、検査データ、処方、心エコーパラメータ、心電図、心臓カテーテル検査報告、長期予後を含む臨床データを取得する。標準化医療情報交換バージョン2(SS-MIX2)標準ストレージは、電子カルテから基本的な患者情報、処方、検査データを収集するために使用され、SS-MIX2拡張ストレージは、生理学的検査、心臓カテーテル検査、心臓カテーテルインターベンションレポートのような非標準化フォーマットのデータを収集するために使用される。

(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情報であり、氏名など個人の識別情報は削除し、病院IDはハッシュ化した形で利用した。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」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

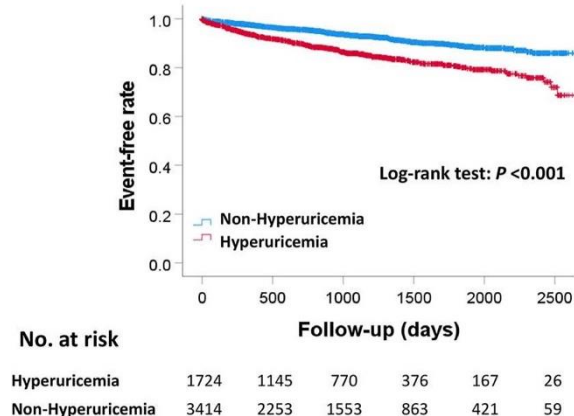
2013年4月から2019年3月までにPCIを受けた連続患者計9,936人がCLIDASデータベースに登録された。そのうち、PCIを施行したCCS患者5,138例を高尿酸血症群($N=1,724$)と非高尿酸血症群($N=3,414$)に分けて解析した。

コホート全体の年齢中央値(IQR)は72(65-78)歳で、78.4%が男性であった。患者の年齢と性別は2群間でバランスがとれていた。高血圧の有病率(87.0 vs. 81.7%)、心房細動(9.0 vs. 4.5%)、冠動脈バイパス術の既往(8.0 vs. 6.1%)、心不全による入院歴(14.7 vs. 5.6%)、ベースライン時のクレアチニンの有病率は両群間でバランスがとれていた。5.6%)、ベースラインのクレアチニン値[中央値(IQR)、1.06(0.88-1.39)mg/dL vs 0.85(0.72-1.02)mg/dL]は、高尿酸血症群が非高尿酸血症群より有意に高かった。逆に、DMの有病率(43 vs 48%)は高尿酸血症群で非高尿酸血症群より有意に低かった。高尿酸血症群のBNP値中央値[89(35-282)pg/mL]は非高尿酸血症群[45(21-122)pg/mL]より高かった。LVEFは高尿酸血症群で非高尿酸血症群より低かった[60.0(44.0-67.3)% vs 62.6(53.4-69.0)%]。左主幹部または3枝病変は高尿酸血症群で非高尿酸血症群より多く認められた(20.1 vs. 17.0%)。β遮断薬、ACE阻害薬またはARB、利尿薬、スタチンの処方数は高尿酸血症群で非高尿酸血症群より有意に多かった。高尿酸血症群のフェブキソスタット処方数は532(30.9%)、アロプリノール処方数は326(18.9%)であった。

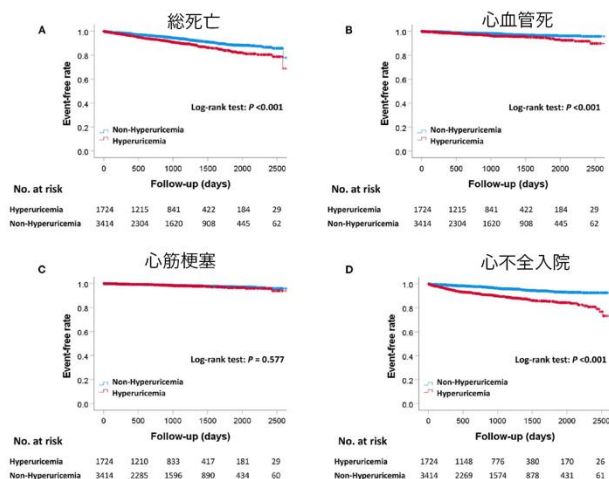
追跡期間の中央値は910日(307~1,479日)であった。追跡期間中にMACEが445例、全死亡が381例、心血管死が133例、心筋梗塞が85例、心不全による入院が295例であった。MACEのKaplan-Meier曲線を図1に示す。MACEの発生率は高尿酸血症群で非高尿酸血症群より有意に高かった(Log-rank検定; $P < 0.$

001)。全死亡、心血管死、心不全による入院の発生率は、高尿酸血症群が非高尿酸血症群より有意に高かった (Log-rank 検定; いずれも $P < 0.001$)。心筋梗塞の有病率は両群間に有意差はなかった (図2)。

(図1) PCI患者の性差によるMACEの比較



(図2) PCI患者の高尿酸血症有無によるMACEの比較



D. 考察

この大規模多施設観察コホート研究により、PCIを施行したCCSの高尿酸血症患者は、追跡期間中央値910日の間に、高尿酸血症でない患者に比べてMACE発症率が2倍高いことが明らかになった。複数の調整を行った後でも、高尿酸血症は独立してMACEの高リスクと関連していた (モデル1: HR, 1.52; モデル2: HR, 1.31; モデル3: HR, 1.33)。多重調整後の感度分析では、高尿酸血症は心不全による入院の増加 (モデル1: HR, 2.19; モデル2: HR, 1.76; モデル3: HR, 1.71) と独立して関連していたが、心血管死と心筋梗塞は関連していなかった。これらの結果は、PCI後のCCS患者における高尿酸血症がMACE、特に心不全のリスク予測因子となりうることを示唆している。

E. 結論

CLIDASにより、高尿酸血症はPCI後のCCS患者のMACE増加と関連していることが明らかになった。

G. 研究発表

原著論文

1. 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; 9: 1062894.
2. Akashi N, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Imai Y, Kario K, Kiyosue A, Mizuno Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, 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; 87(6): 775-782.

学会発表

1. 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, Miyamoto Y, Ishii M, Nakamura T, Tsujita K, Sato H, Fujita H, Nagai R. Clinical Prognostic Impact of Oral Diuretics on Uric Acid in Patients with Coronary Artery Disease: Insights from the CLIDAS Database. 第88回日本循環器学会学術集会. @神戸コンベンションセンター. 2024年3月8日
2. 明石直之. 痛風・尿酸核酸領域のアップデート～最近の論文まとめ読み～ 高血圧. 第57回日本痛風・尿酸核酸学会総会. @鳥取とりぎん文化会館. 2024年3月1日
3. 明石直之. 心血管合併症予防を見据えた高尿酸血症治療を考える 高尿酸血症と心血管疾患の関係性～高尿酸血症の観察研究と介入研究を振り返る～. 第44回日本臨床薬理学会学術総会. @神戸国際会議場・神戸国際展示場2号館. 2023年12月14日

H. 知的財産権の出願・登録状況

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