

令和4・5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)
分担研究報告書

リアルワールド電子カルテ情報を用いた冠動脈疾患患者の
脂質管理の実態と予後の分析に関する研究

研究分担者 九州大学病院循環器内科・診療准教授 的場 哲哉

研究要旨：電子カルテ情報を活用したリアルワールドデータベースにおいて、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における、脂質低下療法の実態および有用性の検討、また、動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2017年版、2022年版）による患者リスク層別化の有用性の検討を行った。スタチン強度別患者群の背景を調整した上での心血管イベント発症リスクの検討から、急性冠症候群においては高強度スタチンの有用性が示唆された。ガイドライン定義上の高リスク患者、2022年改定版において中等度リスクから高リスクに再分類された患者群は、中等度リスク患者よりも心血管イベント率は高く、ガイドラインの改訂は妥当と考えられた。一方で高リスク患者における LDL-C 低下目標達成率は低く、リアルワールドデータによって臨床の課題が明らかとなった。CLIDAS リアルワールドデータベースは診療実態の把握に有用であり、ランダム化比較試験を基礎に形成されたガイドライン推奨と実臨床のギャップを理解するために有効なツールとなり得る。

A. 研究目的

冠動脈インターベンション治療（PCI）によって血行再建術を受けた冠動脈疾患患者において、日本動脈硬化学会（JAS）動脈硬化性疾患予防ガイドラインによるリスク層別化に基づき、血中コレステロール管理目標値が推奨されている。JASガイドラインは2022年版への改定に伴い、冠動脈疾患二次予防において、厳密な脂質管理を要する条件を拡大したが、海外のランダム化比較試験の対象患者とは背景の異なる日本の実臨床において、脂質低下療法が有用か、また、ガイドラインによるリスク層別化が妥当かは不明である。

本研究課題は、リアルワールドにおける脂質管理の現状を明らかにし、冠動脈ステント留置後の患者の背景因子と脂質管理の現状と予後の関係、また、ガイドライン改定の影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

研究班7施設（自治医科大学、自治医科大学さいたま医療センター、東北大学、東京大学、国立循環器病研究センター、九州大学、熊本大学）において、2013-2018年に冠動脈インターベンション術（PCI）を受けた患者のレポートデータにおいて連続9936例を同定し、電子カルテSS-MIX2ストレージから背景因子、検体検査結果、処方、心電図、を抽出、また、カルテ調査から予後データを結合し、予後データの欠測を除いた9690症例のデータセットを作成した（CLIDAS-PCIデータベース）。

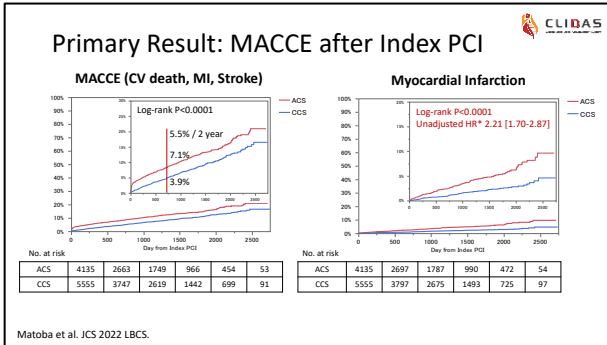
- (1) 急性冠症候群（ACS, N=4135）、慢性冠動脈疾患（CCS, N=5555）患者の予後とスタチン投与の現状を検討した。
- (2) スタチン強度と心筋梗塞発生率の関係を検討した。
- (3) 2017年版から2022年版へのJASガイドライン改定に伴い、慢性冠動脈疾患（CCS）患者のうち moderate risk 群から high risk 群へ再分類された CCS-reclassified 群（N=372）、CCS-moderate 群（N=2669）、CCS-high risk 群（N=2514）の3群を対象とし、それぞれのMACCEを比較した。
- (4) JASガイドライン2022に基づき high risk とされる急性冠症候群（ACS, N=4135）、慢性冠動脈疾患（CCS）を CCS-high risk 群（N=2886）、それ以外の CCS-moderate risk 群（N=2669）の3群に分類し、それぞれのMACCEを比較した。
- (5) 同3群について、JASガイドライン2022に準じた脂質管理達成率を評価した。

（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。

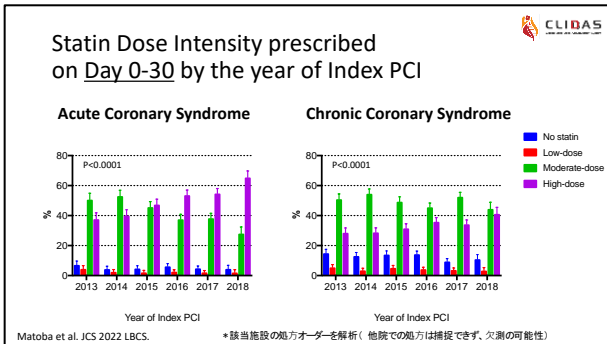
C. 研究結果

- (1) 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)] (下図)。



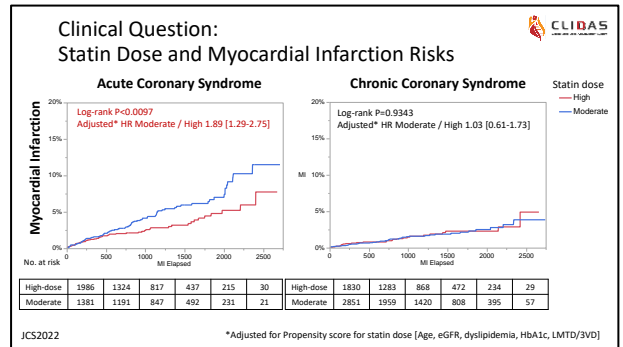
図：冠動脈インターベンション術後患者の予後

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 (下図)。



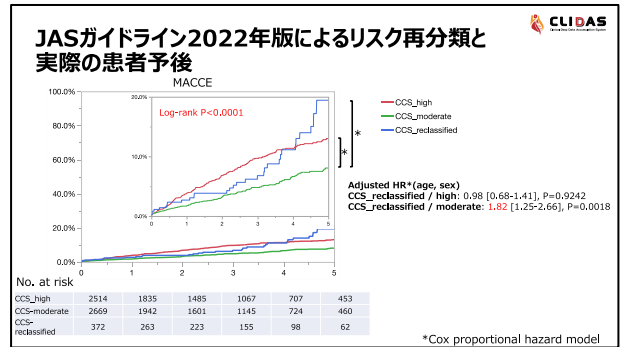
図：冠動脈インターベンション術後患者におけるスタチン強度の年次推移

- (2) 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 (下図)。



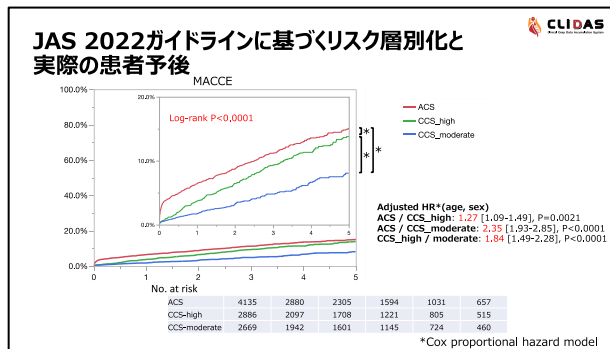
図：スタチン強度と心筋梗塞発生率

- (3) JAS ガイドライン 2022 改定に関する検討では、CCS-reclassified 群は CCS-moderate 群と比較して MACCE (HR: 1.92, P=0.0007)、心血管死亡 (HR: 2.8, P=0.0003)、脳卒中 (HR: 2.8, P=0.0003) の発症率が有意に高く、CCS-high risk 群と比較して MACCE (HR: 1.06, P=0.75)、心血管死亡 (HR: 1.4, P=0.25)、心筋梗塞 (HR: 0.62, P=0.30)、脳卒中 (HR: 1.35, P=0.25) の発症率は同等であった。ACS 群は CCS-high risk 群と比較して MACCE (HR: 1.27, P=0.0024)、心血管死亡 (HR: 1.33, P=0.0178)、心筋梗塞 (HR: 1.75, P=0.0002) の発症率が有意に高いことが明らかとなった (下図)。



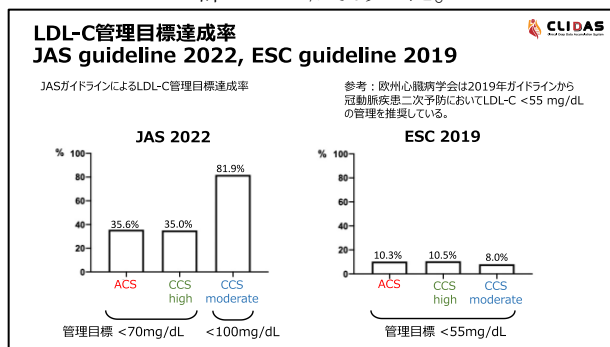
図：JAS ガイドライン 2022 改定に基づく CCS 患者リスク再層別化の妥当性の検討. MACCE, 心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合、CCS-high, 慢性冠疾患高リスク患者、CCS-moderate, 慢性冠疾患中リスク患者、CCS-reclassified, 慢性冠疾患高リスクへ再分類された患者

- (4) CCS-high risk 群は CCS-moderate risk 群と比較して MACCE (HR: 1.82, P<0.0001)、心血管死亡 (HR: 2.19, P<0.0001)、心筋梗塞 (HR: 1.76, P=0.0096)、脳卒中 (HR: 1.78, P=0.0004) の発症率が有意に高いことが明らかとなった (下図)。



図：JAS ガイドライン 2022 に基づくリスク層別化の妥当性の検討。ACS, 急性冠症候群患者、CCS-high, 慢性冠疾患高リスク患者、CCS-moderate, 慢性冠疾患中リスク患者

(5) JAS ガイドライン 2022 による LDL-C 管理目標は、ACS 患者および CCS 高リスク患者において <70 mg/dL、CCS 中等度リスク患者においては <100mg/dL とされている。一方、欧州心臓病学会 (ESC) ガイドラインにおいてはいずれも <55mg/dL が目標となる。CLIDAS-PCI データベースにおいては、LDL-C 管理目標達成率は ACS 群：35.6%、CCS-high risk 群：35.0%、CCS-moderate risk 群：81.9%であった。



図：JAS ガイドライン 2022、ESC ガイドライン 2019 に基づく LDL-C 管理目標達成率の検討。ACS, 急性冠症候群患者、CCS-high, 慢性冠疾患高リスク患者、CCS-moderate, 慢性冠疾患中リスク患者

D. 考察

2022年に改定された動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおけるhigh risk 患者の再分類は妥当であることが示され、また同ガイドラインによるリスク分類は、冠動脈疾患二次予防患者のPCI後MACCE発症率と相関していた。一方で脂質管理目標達成率は低値であり、リアルワールドにおいて今後より一層脂質管理の徹底とガイドラインの周知が必要であることが示唆される。

E. 結論

CLIDASリアルワールドデータベースはガイドライン

に基づくリスク層別化や診療実態の把握に有用であり、ランダム化比較試験を基礎に形成されたガイドライン推奨と実臨床のギャップを理解するために有効なツールとなり得る。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **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. 「大規模精密臨床情報基盤 CLIDAS と医学的有用性.」循環器内科 91(4):1-5, 2022.
2. 香月俊輔, **的場哲哉**: LCL-C 管理の現状と未来. 循環器内科 2023;94(1):1-6.
3. Oba Y, Kabutoya T, Kohro T, Imai Y, Kario K, Sato H, Nochioka K, Nakayama M, Fujita H, Mizuno Y, Kiyosue A, Iwai T, Miyamoto Y, Nakano Y, Nakamura T, Tsujita K, **Matoba T**, Nagai R. 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. *Circ J*. 2023;87(2):CJ-22-0314. doi:10.1253/circj.CJ-22-0314.
4. 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. BNP level predicts bleeding event in patients with heart failure after percutaneous coronary intervention. *Open Hear*. 2023;10(2):e002489. doi:10.1136/openhrt-2023-002489.
5. Akashi N, Kuwabara M, **Matoba T**, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, et al. Hyperuricemia predicts increased cardiovascular events in patients with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: A nationwide cohort study from Japan. *Front Cardiovasc Med* 2023;9. doi:10.3389/fcvm.2022.1062894.

6. Akashi N, **Matoba T**, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Imai Y, et al. 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 —. *Circ J* 2023;CJ-22-0653. doi:10.1253/circj.CJ-22-0653.
7. 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. 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;18:200193. doi:10.1016/j.ijcrp.2023.200193.

2. 学会発表

1. **的場哲哉**, 仲野泰啓, 香月俊輔, 古賀純一郎, 江頭健輔, 筒井裕之.
2. 「冠動脈疾患におけるスタチン・エゼチミブ併用の新しい価値」第54回日本動脈硬化学会総会・学術集会（2022年7月23-24日、久留米シ

ティプラザ)

3. **的場哲哉**. 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版の改訂のポイント」日本動脈硬化学会・家族性高コレステロール血症および動脈硬化性疾患予防新ガイドラインの啓発講演会（2023年6月17日、名古屋）
4. **的場哲哉**, 香月俊輔, 江頭健輔, 筒井裕之. 「コレステロール吸収を軸とした病態理解と治療の展開」. 第55回日本動脈硬化学会総会・学術集会セミナー（2023年7月8-9日、宇都宮）
5. **的場哲哉**, 興梠貴英, 藤田英雄, 今井靖, 苅尾七臣, 甲谷友幸, 牧元久樹, 仲野泰啓, 香月俊輔, 中山雅晴, 後岡広太郎, 清末有宏, 水野由子, 辻田賢一, 中村太志, 宮本恵宏, 北井豪, 坂田泰史, 山口修, 廣井透雄, 永井良三. 「Digital Twin for Cardiovascular Medicine Based on the Clinical Deep Data Accumulation System (CLIDAS)」第88回日本循環器学会学術集会・シンポジウム（2024年3月8-9日、神戸国際会議場）発表予定

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