

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に関する研究  
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。また退院時に収縮期血圧が 20mmHg 以上上昇することが出血リスクの上昇と関連していた。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。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 後の出血合併症のリスク要因やその後の心血管イベントとの関連、リスク低減因子が明らかとなった。

#### A. 研究目的

経皮的冠動脈インターベンション (PCI) に対する抗血小板薬二剤併用療法 (DAPT) は、血栓性イベントを抑制する上で重要である。一方で、薬剤溶出性ステントの改良も相俟って血栓性イベントは減少しており、むしろ出血リスクが重要視されるようになったため DAPT の期間は短縮傾向にある。PCI 後の抗血栓療法を行う上では出血リスク評価は重要であり、現在は、日本版高出血リスク (HBR) が診療に用いられている。今回、PCI 後の出血合併症の発症頻度、寄与因子やその後の長期予後との関連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-PCI データベースを用いて過去起点コホート研究を行った。

#### B. 研究方法

2014年4月から2020年3月までの間に PCI を施行した 9,690 例のうち、フォローアップデータ、BNP 値の欠損症例を除いた 7,160 例の患者を対象に心不全 (HF) の重症度と出血合併症との関連や PCI 後の出血合併症とその後のアウトカムとの関連を検討した。また、収縮期血圧の欠損値を除いた 6351 例を対象に入院中の収縮期血圧の変化と出血合併症との関連を、さらに PCI 後 30 日以降の症例 6,457 例を対象として Proton pump inhibitor (PPI) の内服と消化管出血合併症およびその後のアウトカム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、その後のアウトカムとして MACE (心臓死、急性心筋梗塞、脳梗塞の複合エンドポイント) および全死亡を評価した。

#### (倫理面への配慮)

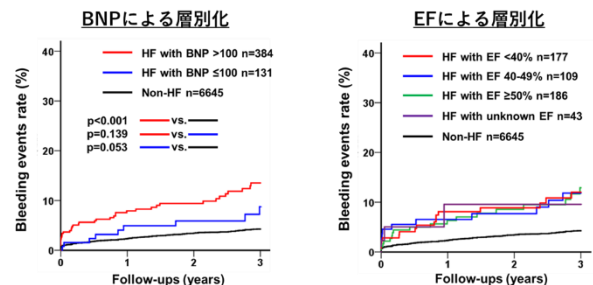
本研究に用いたデータは電子カルテやそれに接続された部門システムから抽出された既存情報であり、氏名などの個人を識別しうる情報は削除し、病

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

<心不全の重症度と出血合併症、アウトカムとの関連>

PCI 時に HF を合併している症例は 7.2%、そのうち BNP が 100 を超える症例が 74.6%、EF 40% 未満が 34.3% であった。PCI 後 3 年間で主要出血合併症は 3.9% (頭蓋内出血 0.9%、消化管出血 1.6%) であった。HF 群 (n=515) を high BNP ( $\geq 100$ pg/ml) 群 (n=384) と low BNP ( $< 100$ pg/ml) 群 (n=131) に分けて解析したところ、カプランマイヤー解析では HF-high BNP 群は No HF 群と比較し出血事象の発症は高率であった。また PCI 後 30 日以内に出血合併症を有した群は、その後の MACE や全死亡の高リスクであった。



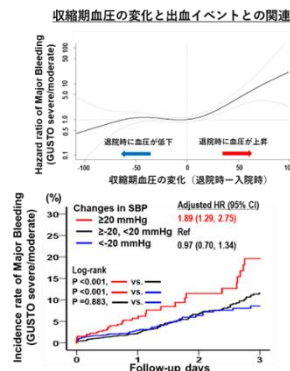
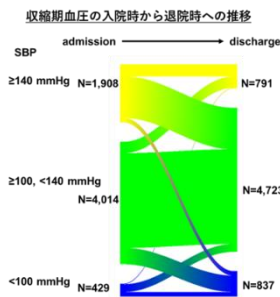
<収縮期血圧の変化と出血合併症との関連>

入院中の収縮期血圧と出血事象との解析では、入院時に比べて退院時に収縮期血圧が 20mmHg 以上上昇していた群で有意に出血リスクが上昇してお

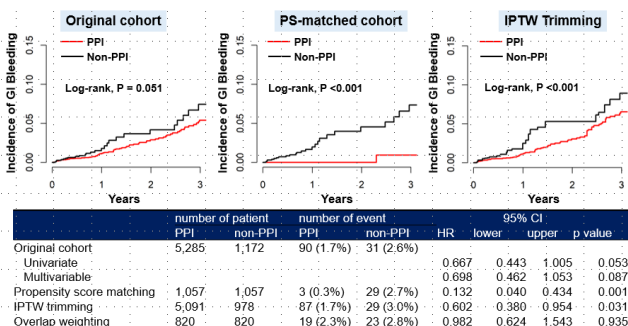
り (HR 1.89, 95% CI 1.29-2.75)、その患者背景因子として女性、CCS、PAD、CKDが特定された。

### <PPIと消化管出血合併症、アウトカムとの関連>

#### 入院中の収縮期血圧の上昇と出血イベントが関連する



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、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

心不全は日本人のHBRの因子のひとつであるが、本研究により心不全の収縮能と出血リスクに有意な関連はないものの、重症度と出血リスクの関連が明らかとなった。心不全が重症であるとうっ血性肝障害の合併により血小板減少や凝固能低下を来し、出血リスクが増加すると考えられる。またPCI後30日以内に出血合併症を起こした群ではMACEや全死亡のリスクが高かったが、その機序として出血後の凝固カスケードの活性化、血栓性サイトカインの増加、循環血漿量の減少、貧血、頻脈による心筋酸素需要増加、輸血、抗血栓療法の中絶などが想定される。一方、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内服はそのリスクの低下と関連していた。しかし、PCI後のすべての症例で消化管出血のリスク低下を認めただけではないため、サブグループ解析で得られた患者因子を考慮してPPIの効果が期待できる症例に処方すべきかもしれない。

### E. 結論

心不全をBNP100pg/ml以下にコントロールし、PCI後30日以内の出血合併症予防や血圧管理がPCI遠隔期の長期予後改善に寄与する可能性がある。また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。本リアルワールドデータで得られた知見をもとに、RCTによる前向きな検証を行う必要がある。

### F. 研究発表

- 論文発表
  - 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.
  - 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.
- 学会発表
  - 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 R. 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
  - 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, 興梠貴英, 甲谷友幸, 菊尾七臣, 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
  - 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, 興梠貴英, 甲谷友幸, 菊尾七臣, 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. 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
5. 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.  
Burden of Adverse Clinical Outcomes Attr  
ibutable to Bleeding Complication in Pat  
ients with Percutaneous Coronary Interve  
ntion. 第88回日本循環器学会総会・学術集会

2023. 3. 8-10, 神戸

- 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