

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

大動脈弁狭窄症を合併した冠動脈疾患患者の予後の検討

研究分担者 国立循環器病研究センター オープンイノベーションセンター 宮本 恵宏
研究協力者 国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門冠疾患科 岩井 雄大
研究協力者 国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門心不全科 北井 豪

CLIDAS 研究は、全国7施設より SS-MIX2 を介して患者の診療情報を抽出し構築されたデータベースであり、冠動脈疾患(CAD)患者のデータベースとしては心エコー図法の情報を含んでいる事も特徴の一つである。今回、CLIDAS の経皮的冠動脈形成術(PCI)を施行された患者のデータベースを用いて CAD を合併した大動脈弁狭窄症(AS)患者の予後は明らかにすることを目的とし、解析を行った。PCI を施行された9690例中361例(3.7%)がPCI 施行時にASが指摘されていた。AS群は非AS群に比べPCI後30日以内及び31日後から5年間の長期期間の両者で予後不良であった。ASの重症度別の解析では、PCI後30日以内の短期予後では moderate AS 以上で予後不良となった。一方で、長期予後では全てのASの重症度において予後不良であった。

A. 目的

CLIDAS 研究は、全国7施設より SS-MIX2 を介して患者の診療情報を抽出し構築されたデータベースであり、多くの論文が報告されている。¹⁻⁴⁾ 冠動脈疾患(CAD)患者のデータベースとしては心エコー図法の情報を含んでいる事も特徴の一つである。今回、CLIDAS の経皮的冠動脈形成術(PCI)を施行された患者のデータベースを用いて CAD を合併した大動脈弁狭窄症(AS)患者の予後は明らかにすることを目的とし、解析を行った。ASは心不全の一因であり、重度のASは突然死の原因となる。大動脈弁の硬化は動脈硬化性の変化が最も多く、ASの約半数にCADを合併する。CADに中等度以上のASを合併した患者の標準治療は冠動脈バイパス術と外科的大動脈弁置換術の同時手術であるが、近年重度のASに対する経カテーテル的大動脈弁植え込み術の登場などによりその治療方法は変化している。本研究は、CADを合併したAS患者重症度別の予後や危険因子を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

CLIDAS-PCI データベースより2013年4月から2019年3月にPCIを施行された9690例を後ろ向きに解析した。

大動脈弁最大血流速度(AV-Vel)2.6m/秒以上をASと定義し、さらにAV-Vel 2.6-3.0m/秒を mild AS、AV-Vel 3.0-4.0m/秒を moderate AS、AV-Vel 4.0m/秒以上を severe AS と定義した。非正規分布の変数は中央値及び四分位値で表記した。名義変数の比較はカイ二乗検定、非正規分布変数の比較は Kruskal-Wallis 検定を用いた。一次エンドポイントを全死亡として非AS群(Non-AS)とAS群で生存時間解析を行った。さらにCox回帰分析を行い、ASの重症度別にハザード比及び95%信頼区間を計算した。調整因子として年齢、性別、BMI、急性冠症候群、糖尿病、心房細動、多枝病変、低心機能(LVEF<50%)を選択した。

(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81(2)イ(ウ)①および第4章第81(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

9329 例(96.3%)が非AS群、361 例(3.7%)がAS群に分割された。さらにAS群を mild AS (103 例)、moderate AS (142 例)、severe AS (116 例)に分割した。severe AS 群は75歳以上の高齢者及び女性の割合が多かった。PCI後30日以内の短期予後及び5年以内の長期予後に関して検証した。PCI後30日以内の生存時間解析において、AS群はNon-AS群と比較して全死亡の累積発生率が高く、予後不良であった[HR2.75 (95%CI 1.55-4.88; p<0.001)] (資料1A)。Cox回帰分析では、Non-AS群と比較して moderate AS [HR6.20 (95%CI 2.14-17.95; p<0.001)]、severe AS

[HR10.81 (95%CI 3.45-33.83; p<0.001)]はPCI後30日以内の全死亡のリスクが高く、予後不良であった(資料1B)。長期予後に関する生存時間解析では、観察期間中央値2.57年(IQR 0.89-4.24)において、AS群はNon-AS群と比較し、全死亡の累積発生率が高く、予後不良であった[HR3.14 (95%CI 2.41-4.10; p<0.001)] (資料2A)。Cox回帰分析では、Non-AS群と比較して mild AS [HR2.47 (95%CI 1.51-4.05; p<0.001)]、moderate AS [HR1.99 (95%CI 1.24-3.21; p=0.004)]、severe AS [HR2.96 (95%CI 1.80-4.87; p<0.001)]と3群とも全死亡のリスクが高く、予後不良であった(資料2B)。

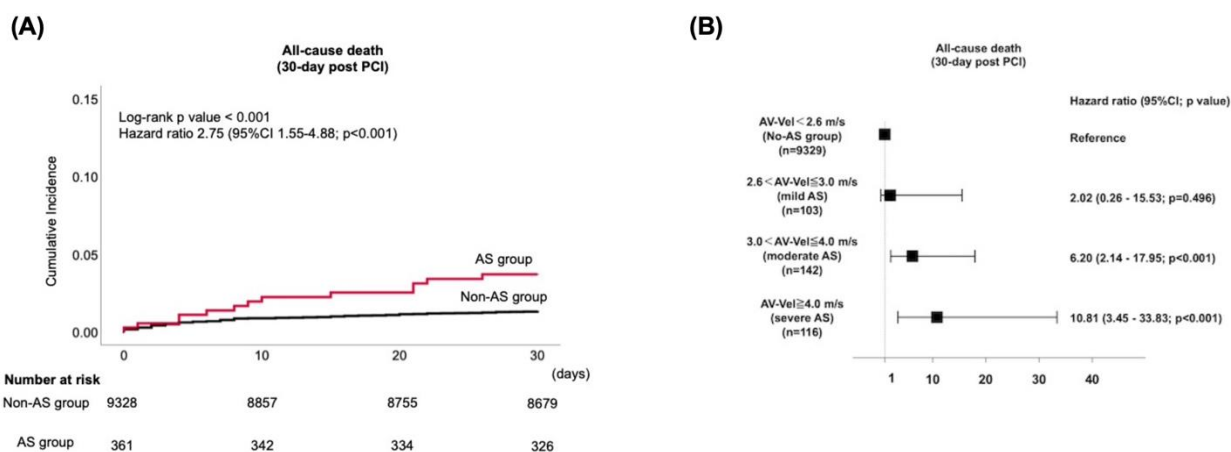


図1. AS有無別の生存時間解析(PCIより30日以内)及びAS重症度別のCox回帰分析

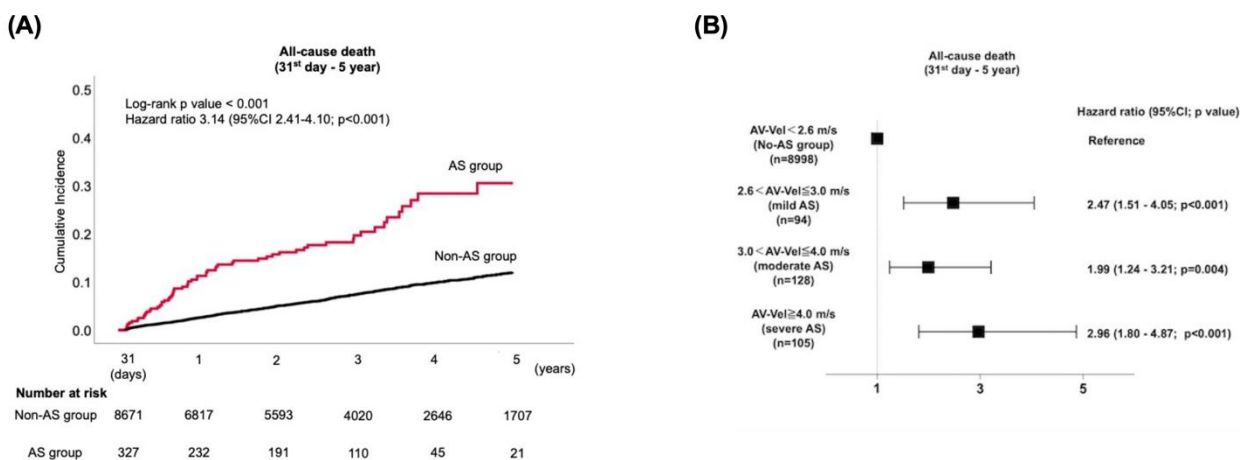


図2. AS有無別の生存時間解析(PCIより31日-5年間)及びAS重症度別のCox回帰分析

D. 考察

ASを合併している冠動脈疾患に対するPCIは予後不良であった。本研究結果より、PCI後30日以内の予後ではmoderate以上のAS症例で特に予後不良であった。Moderate ASの症例でもPCI後30日以内の全死亡は非AS群と比較してハザード比6.20と非常にハイリスクであることが今回の解析で明らかとなった。30日以内に大動脈弁置換術(AVR)を施行された症例に死亡例は認めなかったことから、適切な症例に対してAVRを施行する重要性が示唆された。さらにPCI後5年間のランダム解析では、ASの全ての重症度において予後不良であった。長期的には全てのAS合併CAD症例に対する慎重な追跡が重要であることが示唆された。

E. 結論

PCI後30日以内の短期予後ではmoderate AS、severe ASが予後不良であった。一方で、長期予後ではmild ASを含む全重症度のASで予後不良であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akashi N, Kuwabara M, Matoba 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.* (in press) 2023 Jan 10;9:1062894. doi:

10.3389/fcvm.2022.1062894.

2. Ikebe S, Ishii M, Otsuka Y, et al. 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.* (in press) 2023 Jun 25;18:200193. doi: 10.1016/j.ijcrp.2023.200193.
3. Akashi N, Matoba T, Kohro T, 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 May 25;87(6):775-782.
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; 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.

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