

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)
総合研究報告書

リアルワールド電子カルテ情報を用いた循環器病の再発・重症化・合併症の
リスク因子の分析と介入の費用対効果に関する研究

研究代表者 永井 良三・自治医科大学 学長

研究要旨：

我々は、異なる施設の異なる電子カルテデータを、SS-MIX2により標準化共通形式に書き出すシステムを開発してきた（CLIDAS）。すでに東北大学・自治医科大学附属病院・同附属さいたま医療センター・東京大学・国立循環器病研究センター・九州大学・熊本大学の7施設と共同して、約1万例の虚血性心疾患（冠動脈インターベンション実施例）について、身体所見、一般検査、心臓カテーテル検査、処方、血管内治療の内容、臨床アウトカム情報を、自治医科大学に設置したデータベースに蓄積してきた。今年度はこのデータベースを用いて以下のテーマの分析を行い、それぞれ有用な知見を得ることができた。1. 日本人虚血性心疾患患者の心拍数・ β 遮断薬と予後に関する研究、2. 投与薬剤に関する包括的分析 ポリファーマシーに関する検討、3. 日本人虚血性心疾患患者でのPCI後の抗血小板薬が脳血管イベントに及ぼす効果と安全性に関する研究、4. CLIDASを用いた、慢性冠動脈疾患患者における脳卒中と心血管疾患との関係性の検討、5. 循環器病の再発・重症化に係る介入の費用対効果の検証、6. PCIを施行した冠動脈疾患患者において性差および高尿酸血症が臨床予後に与えるインパクト、7. PCI症例における拡張期血圧と予後との関連に関する研究、8. 日本人PCI後患者の心不全発症率と生命予後についての解析、9. 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、10. 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、11. 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。またREDCapを用いて試験的に高血圧・心不全患者に関する臨床研究の入力システムを構築し、評価した。

A. 研究目的

我々は、異なる施設の異なる電子カルテデータを、SS-MIX2により標準化共通形式に書き出すシステムを開発してきた（CLIDAS）。すでに東北大学・自治医科大学附属病院・同附属さいたま医療センター・東京大学・国立循環器病研究センター・九州大学・熊本大学の7施設と共同して、約1万例の虚血性心疾患（冠動脈インターベンション実施例）について、身体所見、一般検査、心臓カテーテル検査、処方、血管内治療の内容、臨床アウトカム情報を、自治医科大学に設置したサーバに蓄積することに成功した。経皮的冠動脈形成術を施行した患者のデータベースをCLIDAS-PCIデータベースと呼ぶ。本システムは、診療情報のほか、冠動脈・心機能についての解剖学的・治療学的詳細情報、さらに臨床アウトカム情報（心血管イベント、脳イベント・死亡）を含んでおり、重症虚血性疾患の重症化、再発、脳卒中などの合併症について、発症率、危険因子、治療の有効性評価などを解析することができる。そこで本研究では、まずデータのクレンジングを行い、再発、重症化、脳と心臓の合併症の発生率と危険因子の要因分析を行う。同時に、独立して県単位で収集したレセプトデータを解析することにより、循環器病の治療法（薬物療法や冠動脈インターベンション）に関する費用効果分析を実施する。な

おCLIDAS-PCIデータベースは心機能・治療部位・血管径・使用デバイスなどの精密な情報も有している。このため、重症化、再発、合併症発症に対する新規デバイスと旧型との治療効果の比較も可能である。初年度は既存データベースの分析を進め、2年目はさらに費用対効果も検証する。2年目は、さらに前向きレジストリーのためのシステム構築も行うことを目的とした。

B. 研究方法

これまで構築してきたCLIDAS-PCIデータベースを用いて、参加各施設において、臨床疫学的手法を用いて下記の検討を行った。

1. 日本人虚血性心疾患患者の心拍数・ β 遮断薬と予後に関する研究(自治医科大学)
2. 投与薬剤に関する包括的分析 ポリファーマシーに関する検討 (自治医科大学)
3. 日本人虚血性心疾患患者でのPCI後の抗血小板薬が脳血管イベントに及ぼす効果と安全性に関する研究(自治医科大学)
4. CLIDASを用いた、慢性冠動脈疾患患者における脳卒中と心血管疾患との関係性の検討(自治医科大学)
5. 循環器病の再発・重症化に係る介入の費用対効果

- 果の検証(自治医科大学さいたま医療センター)
6. PCI を施行した冠動脈疾患患者において性差および高尿酸血症が臨床予後に与えるインパクト (東北大学)
 7. PCI 症例における拡張期血圧と予後との関連に関する研究 (東北大学)
 8. 日本人 PCI 後患者の心不全発症率と生命予後についての解析(東京大学)
 9. 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(国立循環器病研究センター)
 10. 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 (九州大学)
 11. 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(熊本大学)

(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. 日本人虚血性心疾患患者の心拍数・β遮断薬と予後に関する研究(自治医科大学)

[目的]

CLIDAS-PCI データベースを用いて虚血性心疾患患者での心血管イベント(MACCE)の発生に退院時の心拍数やβ遮断薬の処方量がどのように関連するかを調べることを目的とした。

[方法]

退院時心拍数、β遮断薬の処方量のデータがあるもので、急性冠症候群(ACS)と、慢性冠動脈疾患(CCS)に分けて MACCE の発症率を比較した。

[結果]

心拍数を 4 群 (Q1: <60, Q2: 60-66, Q3: 67-74, Q4: ≥75) に分けて Q1 をリファレンスとすると、Q4 の MACCE の発生率は 1.63 倍と有意な増加が見られた。ACS, CCS 患者で Q4 と Q1-3 の比較を行うと、ACS, CCS どちらも Q4 は Q1-3 に比べて有意に MACCE が増加していた (ACS: ハザード比 1.67; CCS: ハザード比 1.43)。低用量のβ遮断薬は ACS で MACCE 増加に関連していたが (ハザード比 1.42, 95% CI:1.08-1.86)、CCS では標準量に比べて有意な MACCE 増加は見られなかった (ハザード比 0.91, 95% CI:0.67-1.24)。

[考察]

ACS では標準量のほうが MACCE が有意に少なかったが、CCS では低用量・標準量群で有意な差はなく、心拍数がコントロールされていればβ遮断薬の標準量投与が必ずしも必要でない可能性が示された。

[結論]

日本人虚血性心疾患患者では退院時心拍数≥75/分は MACCE 発症率増加に関連した。急性冠症候群では低用量のβ遮断薬は MACCE 発症率増加に関連した。

2. 投与薬剤に関する包括的分析 ポリファーマシーに関する検討(自治医科大学)

[目的]

慢性疾患におけるポリファーマシーが社会的問題となっており、循環器疾患においても同様である。CLIDAS を用いてカテーテル治療時 (PCI) の、リアルワールドの薬剤使用状況を調べ、さらに薬剤数が増えることと心血管イベント(本研究での MACE; 心血管死、心筋梗塞、心不全)にどのような関係があるかを調査した。

[方法]

CLIDAS に登録された PCI 施行時の処方のうち、周術期に使用していた薬剤数のみを集計した。まず、慢性冠動脈疾患患者が使用することの多い薬剤の特徴を明らかにした。次いで薬剤使用数の中央値をもって 2 群に分け、薬剤数とイベント(全原因死亡および MACE) の関係を明らかにした。

[結果]

本研究では 2017 年 4 月から 2020 年 3 月に登録された 1411 人 (男性 77%) を対象とした。薬剤の使用数は平均 9.2 種類であり、最大で 24 種類使用されていた。スタチンなどの冠動脈疾患診療ガイドラインで推奨される薬剤が高率に使用される一方、循環器診療外の一般的な治療薬; 消炎鎮痛薬、睡眠導入薬、下剤 等 も一定の頻度で使用されていた。フォローアップ期間中に全死亡は 68 人 (4.8%)、MACE は 103 人 (7.3%) に見られた。使用薬剤が 1 種類増える毎に全死亡の調整ハザード比は 1.11 上昇し、MACE のハザード比は 1.09 上昇した。また、薬剤数が 9 種類以上使用している患者では、それ以下の患者群と比べ、有意に全死亡 (HR=4.87) と MACE (HR=2.25) が多かった。

[考察]

慢性冠動脈疾患の患者では二次予防となるため推奨薬を使用するだけでも多くの薬剤が処方されることとなる。加えて高齢になると多疾病同時罹患となり、循環器診療以外の治療薬の処方も多くなる。その過程で飲み間違いや、薬剤の相互作用が起きる余地がある。薬剤数を減らす方法として合剤使用や投与方法の変更などがあげられるが、それらの方法で薬剤数を減らすことが予後改善に繋がるかどうかは前向き試験が必要である。

[結論]

薬剤使用数が多いことと有害事象の増加に関連があることを示すことができた。因果関係がある可能性も否定できないが、今後の研究でそうした因果関係が明らかになれば、種々のガイドラインに準じた薬剤を使用しつつも、可能な限り使用する薬剤を減らす努力が必要であると考えられる。

3. 日本人虚血性心疾患患者での PCI 後の抗血小板薬が脳血管イベントに及ぼす効果と安全性に関する研究(自治医科大学)

[目的]

CLIDAS-PCI データベースを用いて、虚血性心疾患患者での経皮的冠状動脈インターベンション (PCI) 後のプラスグレルとクロピドグレルを用いた多剤抗血小板療法の脳血管保護効果および安全性について比較検討することを目的とした。

[方法]

日本人虚血性心疾患データベース CLIDAS でプラスグレルとクロピドグレルの内服群を比較し、脳卒中発生率の差を評価した。交絡因子の調整には傾向スコアに基づく逆確率重み付けを使用し、Fine & Grey モデルによるサブディストリビューションハザード比 (SHR) で競合リスクを考慮した。

[結果]

プラスグレル群ではクロピドグレル群と比較して、脳卒中の発生率が有意に低いことが示された (SHR 0.50、95% CI: 0.26-0.97, P=0.040)。非致死性脳梗塞発生率も低下 (SHR 0.33、95% CI: 0.13-0.83, P=0.018)。一方、脳内出血及びびくも膜下出血の発生率は低下傾向を示したが統計的には有意差を示さなかった (SHR 0.31、95% CI: 0.085-1.12, P=0.074)。致死性脳卒中の発生率には差がなかった (SHR 2.44、95% CI: 0.73-8.13, P=0.15)。

[考察]

プラスグレルが PCI 後の脳血管リスクを低減する可能性が示された。これにより、プラスグレルが非致死性脳梗塞の予防に有効であることが示唆され、特に頭蓋内出血のリスク増加も伴わないため、従来のクロピドグレル内服よりも脳血管保護効果と安全性のバランスが取れる可能性が示された。

[結論]

日本人虚血性心疾患患者の PCI 後には、プラスグレル内服群ではクロピドグレル内服群よりも脳卒中発生率が低下していることが示唆された。また、このリスク低下には頭蓋内出血リスクの増大を伴っていないことが示された。

4. CLIDAS を用いた、慢性冠動脈疾患患者における脳卒中と心血管疾患との関係性の検討(自治医科大学)

[目的]

日本人虚血性心疾患データベース (CLIDAS) を用いて、慢性冠動脈疾患 (CCS) に対して経皮的冠動脈

インターベンション (PCI) を行った患者を対象として、脳卒中の既往の有無で、脳心血管イベント (MACCE) に違いがあるかを調べることを目的とした。

[方法]

2013年4月から2019年3月までの間に、CCSに対してPCIを行った患者を対象として、脳卒中の既往の有無で、主要評価項目としてMACCE(心血管死、心筋梗塞、脳卒中)、副次評価項目としてMACCEの各因子、心不全入院、全死亡に違いがあるかを検討した。

[結果]

脳卒中に関する情報のある連続5,520例の患者(男性78.3%、平均年齢70.3±10.3歳)を対象とし、脳卒中の既往がある群(631人)と既往のない群(4,889人)に分類した。背景因子としては脳卒中の既往のある群では、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、心房細動、末梢血管疾患の合併率が有意に高く、心不全入院歴や心血管疾患の家族歴も多い傾向が認められた。脳卒中の既往の有無でのイベント発症率を比較したところ、脳卒中の既往のある患者は、2年+全MACCE、心血管死亡、脳卒中再発、脳内出血、心不全入院が有意に多かった。MACCEのリスク因子としては脳卒中の既往(ハザード比1.502、95%信頼区間:1.022-2.207、P=0.038)に加え、加齢、Body mass index 低値(やせ)、糖尿病、慢性腎臓病が有意な因子として認められた。心房細動を加えた追加解析で、心房細動もMACCEにも影響を及ぼしている傾向が認められた(ハザード比1.635、95%信頼区間:0.986-2.712、P=0.057)。副次評価項目としては、脳卒中の既往がある群では、脳卒中(再発)が多かった(ハザード比2.258、95%信頼区間:1.390-3.669、P=0.001)、脳卒中発症(再発含む)のリスク因子としては、前述の脳卒中の既往に加え、加齢、慢性腎臓病が有意に、Body mass index 低値(やせ)、高血圧も傾向が認められた。

[考察]

CCSに対してPCIを行った患者において、脳卒中の既往が、将来の脳卒中発症(再発)だけでなく、心血管疾患発症の予測因子にもなりうることを考えられた。

[結論]

本研究で、脳卒中の既往と心血管イベントとの関連性が示され、脳卒中と心血管疾患を共に循環器病としてリスク管理することの重要性が示された。

5. 循環器病の再発・重症化に係る介入の費用対効果の検証(自治医科大学)

[目的]

CLIDAS-PCI データベースを用いて経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を行った虚血性心疾患患者に対する治療効果を検討した分析により、標準量βブロッカーが心血管イベントを減少させるこ

と、プラスグレルが脳梗塞の発症を減少させることが明らかとなった。本研究はこれらの治療の費用対効果を分析することを目的とした。

[方法]

研究1. 本研究は支払者の立場での費用対効果分析である。マルコフモデルを用いて、PCIを行った虚血性心疾患患者における β -blocker標準量と低用量を比較した。アウトカムはMACCEあたりの増分費用効果比(ICER)とした。図1に遷移図を示す。ベースライン(Baseline)・MACCE・Post-MACCE・other deathの4つの状態を遷移するものとした。イベント発生確率は、CLIDASを用いた研究1から推定した。Acute coronary syndrome(ACS)に対する β -blocker開始時の状態をBaselineとした。1サイクル1年とした。患者はCLIDAS研究7の平均的な背景を持った患者とし、モデルの計算期間(time horizon)は10年とした。費用はDeSCヘルスケア社のレセプトデータベースから推計した医療費を用いた。外来診療による費用(低用量24.6万円/年、標準量25万円/年)及び入院イベント(致死性主要心血管イベント190万円、非致死性主要心血管イベント170万円、その他の死亡110万円)また、割引率を2%とした。 β 遮断薬の効果を90%-110%、割引率を1%-3%の範囲で非確率的感度分析を行った。

研究2. CLIDASデータを用いて行った研究によって得られた結果「PCIを行った急性冠動脈症候群患者に対してプラスグレルの投与を行った患者がクロピドグレルの投与を行った患者と比較して1年以内の脳梗塞の発生が少なかった。」から、プラスグレルの費用効果を検討した。本研究では追跡脱落を打ち切りとした。脳梗塞の発生は脳梗塞以外による死亡を競合リスクとした競合リスク分析を行い、1年時点での脳梗塞発生割合を推計した。本研究における費用はDeSCヘルスケア社レセプトデータベースから推計した医療費を用いた。1年時点での費用は外来診療による費用(プラスグレル36000円/月、クロピドグレル28000円/月)と入院イベント(心筋梗塞180万円、脳梗塞75万円、その他の死亡110万円)による費用を合計し、打ち切りは逆確率重み付けによって推計した。

[結果]

研究1. CLIDAS-PCIデータベース及びレセプトデータベースを用いたシミュレーションの結果、支払者の立場から標準量 β 遮断薬の投与は低用量 β 遮断薬投与と比較して高い費用で心血管イベントの低下が得られ、増分費用効果費は心血管イベント1件あたり460万円であった。感度分析の結果、 β 遮断薬の効果の変動により376 - 601万円、割引率の変動により427 - 494万円の範囲で変動した。より費用対効果の高い集団を特定するためのサブグループ解析をするには症例数が足りなかつ

た。

研究2. CLIDAS-PCIデータベースを用いた急性冠動脈症候群患者に対するPCI後1年の脳梗塞発生割合はプラスグレル群で0.69%、クロピドグレル群で1.98%と有意にプラスグレル群で少なかった。一方、追加費用はプラスグレル群で38万円(95%信頼区間、

-135万円 ~ 212万円)と有意差を認めなかった。

[考察]

研究1. CLIDAS-PCIデータベース及びレセプトデータベースを用いた我々の分析は、すべての入院患者に対する標準 β 遮断薬が費用対効果に優れているとは言えないかもしれない。今後、費用対効果の高い集団を特定するためにデータの蓄積が必要であるが、CLIDAS-PCIデータベースを用いて費用対効果分析を行うことが可能であることが明らかとなった。

研究2. 本研究により、プラスグレルはクロピドグレルと比較してPCIを行った急性冠動脈症候群患者に対して費用を増加させることなく脳梗塞を減少させ、費用効果に優れている可能性がある。

[結論]

CLIDAS-PCIデータベースを用いることで医療経済分析を行うことが可能であった。標準量 β 遮断薬の低用量 β 遮断薬投与に対する増分費用効果費は心血管イベント1件あたり460万円であった。プラスグレルはクロピドグレルと比較して1年時点での総費用に有意差を認めなかった。

6. PCIを施行した冠動脈疾患患者において性差および高尿酸血症が臨床予後に与えるインパクト(自治医科大学さいたま医療センター)

[目的]

経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後の患者の長期的な心血管イベントリスクに与える影響について①性差、および②高尿酸血症との関係性を評価するために、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。

[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。

[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-PCIデータベースに

登録された。そのうち、研究①では5,555例のPCI後のCCS患者を解析に組み入れた（男性4,354例（78.4%）、女性1,201例（21.6%））。研究②では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。研究1では追跡期間中央値は917日（四分位範囲312-1,508日）であった。MACE発生率は2群間で有意差はなかった（ハザード比[HR]1.20；95%信頼区間[CI]0.97-1.47；log-rank P=0.087）。4つの異なるモデルで多変量Cox回帰分析を行った後でも、MACE発生率に男女差はみられなかった。

研究2では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。

[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において研究1では長期予後に男女差は有意差をもたらさなかった。研究2では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た。

[結論]

CLIDAS-PCIデータベースを用いた解析により、PCI後のCCS患者において性差は長期予後に有意差をもたらさず、高尿酸血症はMACE増加と関連していることが明らかになった。

7. PCI症例における拡張期血圧と予後との関連に関する研究(東北大学)

[目的]

リアルワールド電子カルテ情報を用いた循環器疾患解析のために、SS-MIX2を用いたデータ収集及び臨床研究に必要な予後情報を追加することにより、多施設から約1万人の症例を集めたCLIDAS-PCIデータベースが開発された。今後、さらなる臨床研究利用促進のためには、参加施設の拡大および活用すべきデータの充実が望まれる。本分担グループは、現在のCLIDASを用いた臨床研究として、冠動脈インターベンション（PCI）目的で入院した患者における脈圧（収縮期血圧—拡張期血圧）や脈圧の変化が予後に与える影響を調査した。また、新たなテーマとしてPCI施行患者における左心室の収縮（EF）の変化に寄与する因子の機械学習を行った。加えて、心電図や心臓超音波検査など、循環器疾患に必須の検査データを日本循環器学会標準規格としたStandard Export data format（SEAMAT）につ

いての課題などについても検討した。

[方法]

1. 脈圧や脈圧の変化が大きい冠動脈疾患患者の予後を調査

CLIDAS研究データベースを活用して、脈圧とMACE（心血管死+心筋梗塞+脳卒中）、再血行再建術、心不全入院との関連を検討した。対象は8,793例であり、脈圧で5分位にし、各群と予後を評価した。

2. PCI前後に左心室EFの変化率を追跡し、臨床データをもとにXGBoostなど機械学習を用いて解析した。

3. SEAMATについて

現在SEAMATとして登録されている検査は安静時12誘導心電図、心臓超音波検査、心臓カテーテル検査、心臓核医学検査である。今後の拡張性の方向について検討した。および、新しい医療データ交換規格であるFast Health Interoperability Resources（FHIR）への変換についても検討を開始した。

[結果]

1. 脈圧が高い群は高齢、女性の占める割合が高いなどの特徴があった。また、心拍数は少なく左室駆出率も保持されていた。脈圧とPMACE・心不全入院イベント率にはU字状の関係を認めた。多変量解析では脈圧低値とイベントに有意な関連を認めた。入院時と退院時の脈圧が上下する群は予後不良と関連した。一方、脈圧とRevascularizationにおいては、直線関係を認め、多変量解析では脈圧低値とイベントに有意な関連を認めた。また入院時より退院時の脈圧が低下する群は予後不良と関連することが明らかになった。

2. EFに変化を与える因子が同定でき、論文投稿に向けて準備中である。

SEAMATの項目については心臓カテーテル検査やインターベンションに関する項目について見直しを求める声があった。さらに、商品に付随するバーコードの利用などによる情報の再活用と利便性を求められた。冠動脈CTについてもSEAMAT項目の策定に向けて準備を進めている。SEAMATのFHIR化に関してはJPCoreとの整合性をとるため関係各所のご指導を仰いでいる。

[考察]

1. 脈圧と予後との有意な関連が示され、新しい知見が得られた。本結果については論文投稿中であり、詳細はそちらにおいて公表する。

2. 左室EFの変化が予後に与える影響は大きく、本結果の詳細の確認と検証を行うことが重要である。

3. 電子カルテのみならず部門システムからのデータ活用は臨床研究を行う上で重要である。循環器疾患対象データ拡大のため、さらなる項目の網羅に向けて検討する。

[結論]

CLIDAS-PCI データベースを用いて脈圧と予後についての臨床研究を行った。また、左室 EF に関する機械学習も進めた。CLIDAS-PCI データベースの充実のためには、さらなる SEAMAT 項目の充実も重要と位置付けられる。

8. 日本人 PCI 後患者の心不全発症率と生命予後についての解析(東京大学)

[目的]

日本循環器学会急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年)では、経皮的冠動脈形成術(PCI)による心不全予防効果に関し、(1)急性心筋梗塞に対して可能な限り早期にPCIを行う(推奨クラス・エビデンスレベルなし)、(2)虚血性心不全では必要に応じてPCIを行う(推奨クラス・エビデンスレベルなし)としている。

本邦において増加の一途を辿る心不全患者の原疾患の一つが虚血性心疾患であるが、実際に虚血性心疾患患者がどのような経過で心不全を発症するのかは未だ知られていない。

[方法]

大学病院に国立循環器病研究センター病院を合わせた7施設において、電子カルテにおける患者基本情報、処方、検体検査データをSS-MIX2標準ストレージから、また、生理検査や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治療レポートの情報をSS-MIX2拡張ストレージから収集する多施設データベースであるClinical Deep Data Accumulation System (CLIDAS)を用いて解析を実施した。2013年4月~2019年3月にPCIを実施した9690例を、虚血性心疾患発症様式に基づき慢性冠症候群(CCS)と急性冠症候群(ACS)の2群に分類し、中央観察期間939日において心不全発症有無をフォローした。また、各群を心不全発症有無により分類し、生命予後について検討した。

[結果]

各群の症例数はそれぞれCCS群5555例(57.3%, EF 58.1±14.0%)、ACS群4135例(42.7%, EF 54.8±12.7%)だった。心不全入院は575例(5.8%)に発生した。心不全発症はACS群で有意に早期だったが(CCS vs. ACS = 628日 vs. 513日, p=0.02)、心不全発症率は両群で有意差なかった(CCS vs. ACS = 6.0% vs. 5.5%, p=0.33)。両群において心不全発症後の生命予後は明らかに悪化した(両群とも p<0.001)

[考察]

ACS患者群においては予想される通り左室駆出率低下を認めNT-proBNPが高値であった。よって一般的にはindex PCI後の心不全発症に関しても高率であることが予想される。しかし、大患者数・長期データの特徴とするCLIDAS-PCIデータベースを用いた解析において、PCI後の心不全発症はCCSにおいても心不全発症率は同じく高率であり、かつ

心不全発症後の生命予後悪化は両群とも同様に認められた。

一般的には心不全との関連が薄いと考えられているCCSでも発症リスクは依然高く、また発症後の生命予後悪化も同様に有意であったため、PCI施行患者においては、ACSはもちろんCCSにおいても虚血性心疾患再発予防と同時に心不全発症予防を念頭に置いた慢性期治療が、本邦の健康寿命延伸・医療費抑制に重要であると考えられる。

[結論]

虚血発症様式(急性、慢性)によらずPCI後の患者は5-6%の頻度で心不全を発症し、生命予後悪化に寄与していた。PCI患者において虚血性心疾患再発予防と同時に心不全発症予防を念頭に置くことは医療費抑制に重要であると考えられる。

9. 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(国立循環器病研究センター)

[目的]

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。

[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。

[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)]。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)]。Cox 回帰分析では、Non-AS 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。

[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 年間のランドマーク解析では、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。

[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。

10. 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(九州大学)

[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。

[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。

[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)]。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。

(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。

(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

(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

(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。

[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。

[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。

11. 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(熊本大学)

[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。

[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。

[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%、EF40%未満が 34.3%であった。PCI 後 3 年間での主要出血合併症は 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 (≥ 100 pg/ml) 群 (n=384) と low BNP (<100pg/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>

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。

[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。

[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 による前向きを検証を行う必要がある。

D. 考察

CLIDAS-PCI データベースを解析することで PCI 後患者の実態や予後にかかわる様々な要因を明らかにすること、循環器診療の費用対効果分析により脳卒中疾患との関連を示すことができた。

E. 結論

経皮的冠動脈形成術を施行した冠動脈疾患患者のリアルワールドデータベースを構築し、解析することで、虚血性心疾患の実態、イベント発生にかかわる様々な危険因子を明らかにしたのみならず、脳卒中との深い関連が明らかになったり、薬剤の費用対効果分析を行うことができた。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 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. doi: 10.1136/openhrt-2023-002489. PMID: 38065584; PMCID: PMC10711837.

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. doi: 10.1016/j.ijcrp.2023.200193. PMID: 37415925; PMCID: PMC10320317.

3: 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; CLIDAS Research Group. 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. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0653. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36709982.

4. 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

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