

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 野口 圭士

学位論文題名

急性冠症候群患者における長期のアテローム血栓性イベント発症の危険因子に関する研究
(Studies on Long-term Risk Factors for Atherothrombotic Events in Patients with Acute Coronary Syndrome)

【背景と目的】急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) は、冠動脈粥腫破綻、血栓形成を基盤として急性心筋虚血を呈する臨床症候群であり、急性心筋梗塞、不安定狭心症から心臓急死までを包括する広範な疾患概念である。ACS 後の死亡や心血管イベント発症に関して、発症時の危険因子や急性期治療と、急性期の予後との関連を検討した研究は多く、すでに因果関係は確立されている。また、これらの研究結果に基づき、ACS の急性期治療は大きく進歩し、ACS 患者の急性期の予後を大幅に改善した。その一方で、ACS 後の長期イベント発症に関する研究は限られており、更に、それらの研究は入院時の危険因子と長期イベントとの関連を検討したものが大半を占めている。ACS の長期予後は、急性期治療や入院時の危険因子のみならず、退院後の服薬や危険因子の管理状況が大きく影響すると考えられるが、今までの研究で、これら退院後の因子と長期イベントの発症との関係の評価したものはほとんどない。

また、病理学的には、動脈粥腫破綻が冠動脈に生じた場合に ACS を発症するが、同様の病態が脳血管で発現すれば脳梗塞を、更に、末梢動脈に生じれば急性動脈閉塞症を発症する為、ACS 患者は、長期的にはこれら他臓器の疾患を含めたアテローム血栓性イベントを引き起こす可能性がある。しかし、ACS 患者において、他臓器のアテローム血栓性イベントまでを含めた長期予後や再発に関する研究は、現在まで十分に行われていない。

更に、日本の ACS 治療に関するガイドラインは、主に欧米の研究を基に作成されているが、日本人では冠攣縮が欧米人より多く存在することなど、欧米の研究をそのまま日本人に当てはめることは出来ず、日本人を対象とした ACS の長期予後の検討が望まれる。

【対象と方法】先行研究 (当施設を含めた多施設共同研究) として、ACS 患者の前向き観察研究:PACIFIC (prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack) レジストリーを行い、日本人の ACS 患者のアテローム血栓性イベントの発症率を評価した。PACIFIC レジストリーは、2008 年 5 月から 2009 年 5 月までの期間に、当施設を含む本邦の 96 施設で入院から 7 日以内の ACS 患者 3,597 例を登録し、日本人の ACS 患者の長期のアテローム血栓性イベント (心筋梗塞、脳血管障害による死亡とその他の心血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死の脳血管障害: major adverse cardiac and cerebrovascular events; MACCE) の発症を主要評価項目とし、2 年間フォローアップを行った。退院後は、1 年時および 2 年時に、MACCE の有無の他、理学的検査 (身長、体重、腹囲、血圧、喫煙・飲酒状況など)、血液検査、治療薬剤など多岐に渡る項目に関して調査を行った。PACIFIC レジストリーの結果、主要評価項目である MACCE の 2 年間の累積発生率は 6.4% で、ST 上昇型心筋梗塞群 (7.5%) では非 ST 上昇型心筋梗塞または不安定狭心症群 (4.8%) に比べて有意に MACCE の累積発生率が高かった。経時的に評価を行うと、両群間に有意差を認めただのは入院中のみで、退院からフォローアップ 1 年時まで、および 1 年時から 2 年時までについては有意差を認めなかった。

本研究は、先行研究である PACIFIC レジストリーの登録患者のデータを用い、ACS 患者の退院後フォローアップ 1 年時から 2 年時までの長期の MACCE 発症に関して、患者の服薬・

危険因子の管理状況がどのように影響しているかを検討した。ACS 急性期治療の影響を排除するために、フォローアップ 1 年時の調査結果を用いて、フォローアップ 1 年時から 2 年時までの 1 年間の MACCE 発症を評価した。患者の服薬・危険因子の管理については、日本循環器学会、心筋梗塞二次予防に関するガイドライン（2011 年改訂版）に準じ、クラス I（手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している）またはクラス II a（エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い）で推奨されている薬物療法 4 剤（抗血小板薬、スタチン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬）を至適薬物治療とし、その服薬状況を検討した。また、危険因子に関しては、ガイドラインに準拠した 5 つの管理目標（LDL コレステロール $<100\text{mg/dl}$ 、ヘモグロビン A1c $<7.0\%$ 、禁煙、血圧 $<130/80\text{ mmHg}$ 、 $18.5 \leq \text{body mass index} \leq 24.9\text{ kg/m}^2$ ）について検討を行った。生存分析を用いて MACCE 発症に関する危険因子を検討し、更にその危険因子により MACCE の発症リスクが増加するカットオフ値を評価する為に、受信者動作特性(receiver operating characteristic; ROC) 解析を使用した。

【結果】本研究の対象となったのは 2,587 例で、年齢は中央値 67 歳、78.4%が男性だった。およそ 3 分の 1 の患者が糖尿病で、4 分の 3 の患者が高血圧、3 分の 2 の患者が脂質異常症であった。フォローアップ 1 年時から 2 年時までの間に MACCE は 1.8%の患者（47/2,587）に発生した。MACCE の発症は、単変量解析では女性（ハザード比 2.09、95%信頼区間 1.13-3.74、 P 値=0.020）、年齢 ≥ 75 歳（ハザード比 2.40、95%信頼区間 1.34-4.27、 $P=0.004$ ）、ヘモグロビン A1c $\geq 7.0\%$ （ハザード比 3.04、95%信頼区間 1.32-6.68、 P 値=0.004）、左室駆出率 $<35\%$ （ハザード比 5.50、95%信頼区間 2.20-12.00、 P 値 <0.001 ）、推定糸球体濾過量 $<60\text{ ml/min}$ （ハザード比 2.19、95%信頼区間 1.23-3.89、 P 値=0.008）、脳梗塞の既往（ハザード比 3.45、95%信頼区間 1.57-6.82、 P 値=0.003）の 6 つの因子と関連を認めた。多変量解析では、多変量解析 1（至適薬物治療、危険因子管理状況に加え、単変量解析で有意な因子で解析）および、多変量解析 2（単変量解析で有意な因子のみで解析）共に、ヘモグロビン A1c $<7.0\%$ のみが、MACCE 発症低下に寄与する独立した因子であった（多変量解析 1:ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.24-0.76、 P 値=0.004、多変量解析 2:ハザード比 0.53、95%信頼区間 0.32-0.87、 P 値=0.013）。更に、ROC 解析では、MACCE 発症に関する 1 年時のヘモグロビン A1c のカットオフ値は、6.4%であった。

【考察】本研究の最も特徴的で、かつ新規性の高い点は、ACS 後遠隔期の服薬・危険因子の管理状況が長期予後に多大な影響を与えるとの考えに基づき、ACS 後の患者の長期予後評価の際に、フォローアップ 1 年時の調査結果を使用した点である。このような方法で長期予後を検討した研究は今まで存在しない。また、管理目標を設定し、ACS 患者の退院後の服薬・危険因子の管理状況を調査した先行研究もほとんど報告がない。厳格な血糖管理が心血管イベントを抑制するという結果は多くの先行研究で示されており、本研究の結果を裏付けるものと考えられる。その一方で、厳格な血糖管理が予後を悪化させるという研究も存在する。高度のヘモグロビン A1c 低値、低血糖などが予後の悪化に関連しているとの報告もあるが、本研究では MACCE 発症数の少なさ、低血糖イベント未調査などにより更なる詳細な検討を行うことは出来なかった。また、本研究のフォローアップ期間は 2 年間と決して長くはなく、日本人の ACS 患者において、より確固たる二次予防の知見を得る為には、今後更に長期間で、かつ大規模な研究の実施が期待される。

【結論】日本人の ACS 患者で、長期のアテローム血栓性イベントの予防には、多くの危険因子の中でも特に血糖管理が重要である。更に、その管理目標はガイドラインで推奨されている値（ヘモグロビン A1c 7.0%未満）よりも厳格なもの（ヘモグロビン A1c 6.4%未満）が望ましい可能性がある。