

令和元年6月5日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19435

研究課題名(和文) 経皮的冠動脈形成術の中長期的治療成績に関する因子の検討

研究課題名(英文) Examination of factors related to long and med term clinical outcomes with PCI

研究代表者

池 周而 (Ike, Amane)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：00609498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究期間内に、査読を有する英語論文を3本投稿しpublishされ、注目度の高い欧州での国際学会を含め、研究成果発表を国内外で複数回行った。本研究の基盤であるFu-Registryは、各関連施設及び、福岡大学病院にて経皮的冠動脈形成術が施行された症例の背景・病変因子、そして治療結果をそれぞれ登録しDataとして蓄積してきた。本期間中に1000症例の登録を行い全3574症例の大きなDatabaseとなった。中でも、一つ一つの冠動脈造影所見の量的、質的比較分析を医師主導で詳細に行い数値化しているDatabaseは稀有であり、今後ともData蓄積を継続し、研究成果の発表を国内外に向けて行っていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的はPCIが施行された症例のDataを詳細に収集し数値化、データベース化する事によって治療成績に関する因子を明らかにする事である。今回、期間内に3つの英語論文を発表した。現在PCIの主流は薬剤溶出性ステント留置であるが、3.08mm以上の冠血管径があればBare Metal stentでも同等の成績が期待できる。安定狭心症ではLDL-C値が、non-HDL-C値あるいはLDL-Cとnon-HDL-Cの不一致性等より、臨床予後の重要な指標である。冠動脈疾患2次予防の脂質管理目標値に性差は設定されていないが、各脂質関連因子とPCI後の治療成績の関連性には性差がある。

研究成果の概要(英文)：During this research period, I submitted three English papers with peer reviews which were later published, and also made more than one research presentation inside and outside Japan including a high-visibility international meeting in Europe. Fu-Registry, the base of this research, has been respectively registering and accumulating as data the backgrounds, lesion backgrounds and follow up results of the cases in which percutaneous coronary intervention was performed at each concerned facilities and Fukuoka University Hospital. During this period, We registered 1,000 cases additionally, making our database as big as 3,574 cases in total. Among others, Fu-Registry is rare in that the quantitative and qualitative comparative analyses of each coronary arteriographic finding are carefully conducted mainly by doctors and then quantified. We will continue to accumulate data and present research results inside and outside Japan.

研究分野：循環器内科

キーワード：経皮的冠動脈形成術 レジストリー研究 薬剤溶出性ステント

1. 研究開始当初の背景

今まで日本人は、虚血性心疾患の発生率が低いとされてきたが、食生活の欧米化や、生活様式の変化に伴って増加傾向にあり、血行再建の主軸である経皮的冠動脈形成術(PCI)は、今まで以上に重要な役割を担っている。しかし PCI の日本での歴史は比較的浅く、日本人の、しかも実臨床に応じた Data の蓄積は少ない状況にあった。そこで、我々は日本における PCI の evidence の構築が必要であると考え、福岡大学を Core laboratory とし、冠動脈造影の定性的、定量的冠動脈造影解析(QCA)を含めた多施設での PCI に関するデータベース(Fu-Registry)の製作した。

2. 研究の目的

日本において、死因の第 2 位は心疾患であり、虚血心疾患がその重要な位置を占めている。経皮的冠動脈形成術(PCI)による血行再建は、現在、虚血性心疾患治療の主軸であり、数多くの器具(デバイス)、手技が開発され大きな進歩を遂げている。しかし、一方で急性冠動脈疾患を除く虚血性心疾患に対する PCI は生命予後の改善に必ずしも繋がっていないという報告も少なく無い。その為、本研究では、PCI の手技・デバイス、症例の患者背景(基礎疾患、既往、内服薬)、病変背景(病変の性質、性状)等の詳細な情報を多施設に渡り収集し、数値化、データベース化する事(Fu-Registry)で、PCI の中・長期的な治療成績に關与する因子を検討し、我々の今後の PCI、治療成績の改善に活かし、尚且つ、その研究結果を国内外に向けて発信する事を目標とした。

3. 研究の方法

研究 PCI 後中期的治療成績の評価(Fu-Registry)

1次 End point は主要心血管イベント(MACEs)の発生であり、Follow up の冠動脈造影(CAG)の施行までの約 300 日間を追跡期間とした。PCI 1 症例につき、患者背景の項目として、身長、体重、BMI、血圧等の身体所見、診断名、PCI 施行時の一般採血結果、胸部レントゲン写真、心電図、心エコー等の検査結果、既往、合併症、PCI 施行前・後の内服薬の内容、喫煙・家族歴等を調査した。PCI 施行から平均 300 日後の Follow up CAG の際は、PCI 施行時に調査した全ての項目の変化と、PCI 施行後からの症状の程度、MACEs 発生の有無の調査を行った。病変背景及び PCI 施行時の手技・使用デバイス、手技前・後の冠動脈造影所見の定性/定量病変解析については、より詳細に解析を行った。冠動脈造影の定性解析は、PCI 施行前・後、フォローアップ時の冠動脈造影について行われた。PCI 前の造影では、病変の位置、Blush score、TIMI grade、病変の石灰化の程度、病変部血栓の有無、冠動脈瘤の有無、病変の角度、病変部分岐血管の有無、病変部冠血管壁の不正の有無、PCI 直後の造影では上記項目に加え、冠血管の解離、Stent・wire での穿孔、その他枝の PCI に伴う影響の有無等の手技的合併症も調査した。定量解析は、PCI 施行前・後、follow up 時の冠動脈造影を、Q- angio XA soft ware を用いて行い、PCI 施行前についての解析項目は病変長、PCI 施行前の病変部の平均血管径、最小血管径、狭窄率等であり、PCI 後では、ステントの長さ、平均径、最小径、狭窄率、断端の平均径、最小径、狭窄率等が含まれた。また follow up 時には、PCI 直後の冠動脈造影で計測した全ての項目を再度測定し、後期損失径(lateloss)を含め、加療病変の治療後からの変化を調査した。手技・デバイスに関しては、PCI 施行時に使用したステント及びバルーンの種類、径、長さを中心とし、補助器具、特殊デバイスの使用の有無を調査した。また、バルーン及びステントの最大加圧の程度(気圧)、加圧時間、造影剤使用量、放射線照射量、手技時間、病変からの分岐枝に対する保護の方法等の手技的な因子についても項目として数値化した。各関連施設にて情報収集を行い、Core laboratory である福岡大学にて情報を集結させ、全てのデータの確認を行い、一つのデータシートとして整理後、SAS(Statistical Analysis System)software を用いて、それぞれの項目と MACEs の発生の関連性を調査した。

研究 PCI 後長期的治療成績の評価 (Fu-Registry long term clinical outcomes)

研究 で収集した情報を基に各関連施設にて、登録症例の Follow up CAG 以降(PCI 後 300 日以降)の転帰を、PCI 後 5 年目を目途に調査し長期的治療成績の評価を行った。外来通院がある場合はカルテを参照とし、通院先が不明である場合は、電話連絡にて MACEs の発生の有無、MACEs 発生時期、現在の内服薬の状況、自覚症状の有無等を確認した。研究 で蓄積した PCI 施行時の病変背景、患者背景の各項目と、PCI 後長期の転帰、MACEs 発生との関連性の強い因子の検討を行った。

4. 研究成果

研究 PCI 後中期的治療成績の評価 (Fu-Registry) より

1: Is a bare-metal stent still useful for improving the outcome of percutaneous coronary intervention? From the FU-Registry.

現代の PCI の主流は Drug eluting Stent (DES) の留置である。bare metal stent (BMS) より再狭窄が少なく MACEs 発生率が低い事は言うまでもないが、BMS も見方によっては、医療コスト、抗血小板剤の使用期間といった点においてメリットがある。BMS の再狭窄の理由の多くは、新生内膜の増殖に伴う Stent 内腔の減少であるが、加療対象血管径 (Lesion reference) が大きければ Stent 内に新生内膜が増殖したとしても狭窄の程度は軽く、DES と同等の治療成績を収めることができるのではないかと考えた。<方法> Fu-Registry (2197 症例、2653 lesions) のうち、急性冠症候群、及び血液透析患者を除外した 849 症例 (1042 lesions) を対象とした。対象症例群のうち BMS 留置症例 (344 症例、405 lesions) を用いて、BMS の再狭窄 (ISR) と Lesion reference の強い相関を確認の上、BMS-ISR に関する Lesion reference の cutoff point を算出した。その cutoff point を用いて、Cutoff point 以上以下で DES (515 症例、627 lesions)、BMS (344 症例、405 lesions) の治療成績を比較した。<結果・結論> BMS-ISR に関する risk 因子を多変量解析にて検討した結果、Lesion reference (odds ratio 0.68, 95% CI 0.43-0.97, P value 0.03) は、BMS - ISR に強い相関がある事が確認された。

Characteristic (ROC) 曲線を用いて、Lesion reference が BMS-ISR に対し予測因子と成り得るかどうかを検討したところ、area under the curve (AUC) は 0.704 であり、Moderate accuracy を有していた。Relative Cumulative frequency Distribution 法を利用し、感度・特異度曲線を用いて BMS - ISR に対する Lesion reference の cutoff point を算出したところ BMS-ISR に対する Lesion reference の cutoff point は 3.08mm であり、感度・特異度 60.4% であった。続いて Lesion reference 3.08mm 以上・未満それぞれの症例群において DES 留置群と BMS 留置群の 2 群比較を行ったところ、Lesion reference 3.08mm 以上であれば、DES と BMS の臨床成績は同等であった。以上より、冠血管径が 3.08mm 以上あり、条件と場合によっては BMS の使用も選択肢の一つである事が証明された。

2: Association between discordance of LDL-C and non-HDL-C and clinical outcomes in patients with stent implantation: from the FU-Registry.

Low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) の積極的低下療法が虚血性心疾患の 1 次、2 次予防に重要である事は明らかであるが、LDL-C の管理だけでは予防効果として不十分である。LDL-C に加え、High density lipoprotein-cholesterol (HDL-C)、Non high density lipoprotein-cholesterol (Non-HDL-C)、Triglyceride (TG) の管理が重要とされ、動脈硬化予防ガイドラインにおいても、この 4 つの因子において、それぞれコントロール目標値が定められている。最近では更に、それぞれの脂質パラメーター単独因子のコントロールでは無く、複合的に

評価し、コントロールする事の重要性が高まっている。我々は LDL-C と Non-HDL-C の不一致性(discordance)が虚血性心疾患の発症予測に有用であるという報告を受け、Fu-Registry より PCI 後の 症例を対象とした場合に、LDL-C と non-HDL-C の discordance が MACEs 発症 の予測因子として有用であるかを検討した。＜方法＞FU-Registry (2,015 症例)より、急性冠動脈症候群、血液透析症例を除いた 801 名を対象とした。Discordance と concordance は 6 パーセントイルを cut offとして用い、percentile(P)non-HDL-C>(P)LDL-C(177 症例)、(P)non-HDL-C=(P)LDL-C(378 症例)、(P)nonHDL-C<(P)LDL-C(246 症例) の 3 群に分類し比較検討を行い、関連が強い因子の MACEs の累積発生率を解析した。＜結果・結論＞PCI 後の安定狭心症において、LDL-C 値が、non-HDL-C 値、あるいは LDL-C と non-HDL-C の不一致性よりも MACEs 発 生の重要な指標であることが示された。non-HDL-C 値はスタチンの内服によって、LDL や VLDL のコレステロール含量が低下し、VLDL がより中性脂肪が豊富なりポ蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein ; TRL)になり、本来の特性を反映しない可能性が推察された。

研究 PCI 後長期的治療成績の評価 (Fu-Registry long term clinical outcomes results)より

3: Sex difference between target levels of cholesterol-related parameters and post-PCI long-term clinical outcomes: From the FU-Registry.

血清脂質異常の是正は、男女共に虚血性心疾患の一次予防、二次予防において重要である。しかし、それぞれの脂質関連パラメータに関しては、虚血性心疾患との関連性に性差がある事が複数報告されている。また、2016年発表のFramingham研究では、男女ともに虚血性心疾患のリスク予測因子としては、単独の脂質パラメータでは弱く、LDL-C、HDL - C 等を含めた複合的な因子を用いて評価する事が重要であると報告された。本研究は、PCI 後の症例を対象とした場合に、その長期的 clinical outcomes と各脂質関連パラメータとの関連性に性差があるのかどうか、そして動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 の 2 次予防の目標値(LDL-C:40mg/dl、HDL-C:100mg/dl)に従って PCI 施行時にそれぞれ目標値達成の有無で 4 群に分けた場合に長期的 clinical outcomes に差が生じるかどうかを男女それぞれに比較検討した。＜方法＞Fu - registry long term clinical outcomes results(2832 症例)のうち、急性冠症候群、及び血液透析患者を除外し、待機的 PCI を施行した 1158 症例(男性 893 症例、女性 265 症例)を対象とした。男女それぞれ HDL-C \geq 40mg/dl かつ LDL-C \geq 100mg/dl、 HDL-C \geq 40mg/dl かつ LDL-C $<$ 100mg/dl、 HDL-C $<$ 40mg/dl かつ LDL-C \geq 100mg/dl、 HDL-C $<$ 40mg/dl かつ LDL-C $<$ 100mg/dl の 4group{(女性 125 症例 85 症例 32 症例 23 症例)(男性 334 症例 253 症例 169 症例 137 症例)}に分け比較検討した。＜結果・結論＞女性では、PCI 施行時に LDL-C \geq 100 mg/dl である事より HDL-C $<$ 40 mg/dl である事の方が、PCI 後の MACEs との関連性が強く、更に HDL-C $<$ 40mg/dl and LDL-C \geq 100mg/dl の方が MACEs と強い関連性を示した。逆に男性では、コレステロール関連パラメータの中では、LDL-C \geq 100 mg/dl である事が最も強く MACEs との関連性を示したが、LDL-C と HDL-C の複合因子は MACEs との関連性を示さなかった。従って、男女共に PCI 施行前から厳密に LDL-C を管理し、更に女性においては HDL-C を厳重にコントロールし、HDL-C と LDL-C のどちらも目標値に達している事が PCI 後の MACEs 発生の抑制に有用である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 4 件)

Association between discordance of LDL-C and non-HDL-C and clinical outcomes in patients with stent implantation: from the FU-Registry.

Shiiba M, Zhang B, Miura SI, Ike A, Nose D, Kuwano T, Imaizumi S, Sugihara M, Iwata A, Nishikawa H, Kawamura A, Shirai K, Yasunaga S, Saku K.

Heart Vessels. 2018 Feb;33(2):102-112. doi: 10.1007/s00380-017-1036-x. Epub 2017 Aug 16.

Is a bare-metal stent still useful for improving the outcome of percutaneous coronary intervention? From the FU-Registry.

Gondo K, Ike A, Ogawa M, Shirai K, Sugihara M, Nishikawa H, Iwata A, Kawamura A, Mori K, Zhang B, Miura S, Yasunaga S, Saku K.

J Cardiol. 2017 Apr;69(4):652-659. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.06.009. Epub 2016 Aug 2.

Sex difference between target levels of cholesterol-related parameters and post-PCI long-term clinical outcomes: From the FU-Registry.

Matsuoka Y, Ike A, Ogawa M, Gondo K, Shirai K, Sugihara M, Nose D, Nishikawa H, Iwata A, Kawamura A, Mori K, Zhang B, Yasunaga S, Miura SI, Saku K.

J Cardiol. 2018 Mar;71(3):259-267. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.09.011. Epub 2017 Nov 10.

ベアメタルステント(BMS)と薬剤溶出性ステント(DES) : BMS の有用性について
池 周而

Research.2017 Mar;21(3):14-18

[学会発表] (計 11 件)

2017 年 第 81 回 日本循環器学会学術集会

Yuta Matsuoka, Amane Ike.

Examination about the Association of Lipid Parameters and Long term Clinical Outcomes after PCI : From Fu-Registry.

2018 年 第 82 回 日本循環器学会学術集会

Kazuyuki Shirai, Amane Ike.

Is Bigger Still Better in Drug-eluting Stent Era? From the FU-registry.

2018 年 第 82 回 日本循環器学会学術集会

Amane Ike

Associations between five-years clinical outcomes and Chronic kidney disease (CKD) patients with Diabetes (DM) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) : From the FU-Registry.

2018 年 第 82 回 日本循環器学会学術集会

Masayuki Nakamura, Amane Ike.

Differential contributing factors for in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) among 3 generations of stents.

2018 年 第 82 回 日本循環器学会学術集会

Yuta Matsuoka, Amane Ike.

Association between New Target of Lipid Parameters and Long-term Clinical Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in Patients with Diabetes Mellitus (DM): From Fu-Registry.

2019年 第83回 日本循環器学会学術集会

Amane Ike

Combination of the Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol before Coronary Intervention is associated with Cardiac Events

2019年 第83回 日本循環器学会学術集会

Noriyuki Mouri, Amane Ike.

Gender Differences with regard to “Obesity Paradox” in Clinical Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention: From Fu-Registry.

2019年 第32回 日本冠疾患学会学術集会

Masayuki Nakamura, Amane Ike.

coronary intervention (PCI) among 3 generations of stents.

2018年 第86回 欧州動脈硬化学会

Amane Ike

Significant differences in lipid profile associated with major adverse cardiovascular events(MACEs) between hemodialysis(HD) and non-HD patients: from FU-registry.

2018年 第86回 欧州動脈硬化学会

Yuta Matsuoka, Amane Ike.

Sex difference between target levels of cholesterol-related parameters and post-PCI long-term clinical outcomes: from the FU-Registry.

2018年 1st Asia-Pacific CardioMetabolic Syndrome Congress

Yuta Matsuoka, Amane Ike.

Sex difference between target levels of cholesterol-related parameters and post-PCI long-term clinical outcomes: From the FU-Registry.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名:松岡 優太

ローマ字氏名:Matsuoka Yuta

研究協力者氏名:中村 誠之

ローマ字氏名:Nakamura Masayuki

研究協力者氏名:権藤 公樹

ローマ字氏名:Gondou Kouki

研究協力者氏名:白井 和之

ローマ字氏名:Sirai Kazuyuki

研究協力者氏名:朔 啓二郎

ローマ字氏名:Saku keijiro

研究協力者氏名:三浦 伸一郎

ローマ字氏名:Miura Shin-ichiro