

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 28 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ~ 2012

課題番号：22590611

研究課題名（和文） 心筋梗塞地域連携クリニカルパスにおける2次予防戦略は心血管イベント抑制に有効か？

研究課題名（英文） Is the secondary prevention strategy with the community-based clinical path effective for the suppression of cardiovascular events in patients with myocardial infarction?

研究代表者

雪吹 周生 (IBUKI CHIKAO)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：80193639

研究成果の概要（和文）：

我々は“心筋梗塞地域連携クリニカルパス（以下「パス」）”運用の中で“心筋梗塞2次予防ガイドライン”に基づいた診療体制が心血管イベント再発抑制に寄与するかを検討した。疫学的調査では、冠動脈疾患患者（2次予防群）のうちLDLコレステロール（LDL-C）がガイドライン基準（<100mg/dL）を達成しているのは47%であった。経皮的カテーテル治療後のスタチン治療が予後（5年間の冠動脈イベント再発）に与える影響を検討すると、スタチン開始後3か月間のLDL-C低下率がイベント再発率と相関し、スタチン開始早期の脂質改善が将来の冠動脈イベント回避に重要であることが示された。低HDL-Cに対する介入研究では、低HDL-C血症（<40mg/dL）を呈する冠動脈疾患患者に対するピタバスタチン投与は脂質プロファイル改善（HDL-C増加、LDL-C/HDL-C比低下）とともに高感度トロポニンT(hsTnT)低下をもたらした。すなわち、スタチンの心血管イベント抑制効果は脂質改善とともに心筋傷害軽減が関与するものと考えられた。

本研究にて冠動脈疾患2次予防に関し脂質（LDL-C、HDL-C）管理、とくにスタチン治療の重要性が明らかとなった。今後「パス」運用をさらに効率的にするため、我々は心筋梗塞診療を説明した啓蒙用DVDを作成し、最終年度にこれを地域のかかりつけ医に配布した。

研究成果の概要（英文）：

We investigated whether the therapeutic system with ‘the community-based clinical path for patients with acute myocardial infarction’, based on the guideline for the secondary prevention of myocardial infarction, could contribute to the recurrence of cardiovascular events in coronary heart disease (CHD) patients. We have shown that among patients with CHD 47% cases achieved the target (<100mg/dL) of LDL-cholesterol (LDL-C) proposed by the guideline. In patients treated with percutaneous coronary intervention the % reduction in LDL-C level for the early period (3 months) of the statin treatment was prerequisite for the prevention of future (5 years) coronary events. In the following interventional study focusing on the pathological significance of low level of HDL-cholesterol (HDL-C), pitavastatin administration for patients with CHD with low (< 40mg/dL) HDL-C resulted in the improvement of the lipid profile (increase in HDL-C and decrease in LDL-C/HDL-C ratio) and the reduction of high sensitive troponin T (hsTnT), suggesting that the beneficial effect of the statin treatment against cardiovascular events should be attributable not only to the improvement of the lipid profile but also the alleviation of myocardial damage.

In conclusion our studies clarified the importance of the management of the lipid profile (LDL-C and HDL-C) and the statin treatment in terms of the secondary prevention of CHD. For efficacious management of the ‘path’, we have created the educational DVD elucidating the standard care system for myocardial infarction patients, and the DVDs have being delivered to community-based physicians.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学 公衆衛生学・健康科学

キーワード：心筋梗塞、冠動脈疾患、2次予防、地域連携、クリニカルパス、コレステロール

### 1. 研究開始当初の背景

現在、我が国における急性心筋梗塞（AMI）の急性期死亡率は10%以下に低下し、これは急性期の経皮的カテーテル治療（PCI）の普及に負うところが大きい。しかし、心筋梗塞患者は慢性期に至って冠動脈疾患の再発率は高く、初回発作後5年間の死亡率は依然として15～20%と高率である。日本循環器学会でも「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン」にて、AMI患者に対し適正な生活習慣改善（肥満防止、禁煙、運動療法）と薬物療法による再発予防を強調しているが、現在の医療体制下でのそれらの遵守状況は未だ十分に調査されていない。ひとつの問題点として、急性期病院は慢性期患者を外来フォローアップする余裕に乏しく、一方、地域のかかりつけ医は必ずしも循環器診療を専門としておらず、冠動脈疾患の再発予防体制が不十分なことが挙げられる。

このような医療環境の中で、厚生労働省は第5次医療法改正（2007年）にて、我が国の医療の方向性として“患者-かかりつけ医連携を中心とした診療ネットワーク”を提示した。これに基づき、主要な4疾病（がん、脳卒中、糖尿病、心筋梗塞）ごとに“地域連携クリニカルパス（以下地域連携パス）”が全国の各医療圏で形成されつつある。回復期心筋梗塞患者の診療においても、急性期病院と地域のかかりつけ医が緊密に診療情報を共有する必要があり、地域連携パスはそのための有用な手段となりうる。ただし現状では、各医療圏の地域連携パスの中で二次予防ガイドラインの順守状況と患者アウトカム（冠動脈疾患再発率等）を検証したエビデンスは未だない。

### 2. 研究の目的

心筋梗塞地域連携パスの運用範囲内、すなわち冠動脈疾患発症～PCI施行ののち1年間のフォローアップ期間中の二次予防ガイドラインの順守状況（血圧、血清脂質、禁煙状

況など）と心血管イベント（とくに冠動脈疾患再発率、PCI再施行率）の関係を明らかにする。血清脂質に関しては、とくに高LDLコレステロール（LDL-C）、低HDLコレステロール（HDL-C）のリスクを持つ患者に対する薬物介入が冠動脈イベントを低減せしむるかに焦点を合わせる。薬物のうちとくにHMG還元酵素阻害薬（スタチン）は血清脂質改善効果とともに冠動脈等の動脈硬化病変退縮、心血管イベント予防に有益であることが多くの臨床試験で示されており、本研究でもスタチンによる冠動脈イベント予防効果を検証する。

### 3. 研究の方法

我々の施設ではすでに平成20年8月より心筋梗塞地域連携パスを運用開始している。

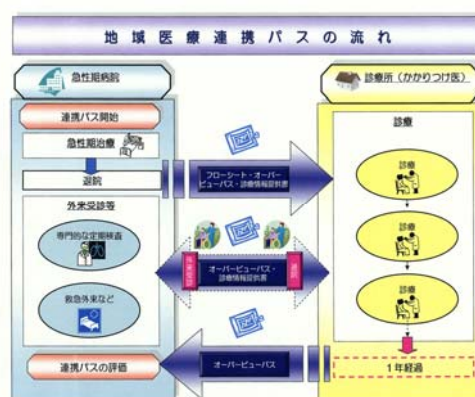


図1

運用は図1に示すように、AMIの急性期診療を当施設（急性期病院）で行い、患者退院の後は患者の居住地のかかりつけ医（クリニック）に日常診療（採血、心電図等の一般的な検査、薬剤処方、医学的管理・指導）を委ねつつ、急変時の対応、専門的検査（フォローアップカテーテルなど）は適宜急性期病院で行うことを骨子としている。患者情報の記録媒体として“パス経過表”を用い、これに記

載された日常の検査データ、診療情報をパス終了時（1年後）に急性期病院で集積する。

これを患者の視点から見ると、1年間にわたって急性期病院とかかりつけ医の診療双方を適宜受けられる形であり、急性期を過ぎると病院から見放されるという懸念を生じにくい体制と考えられる。付言すれば患者は①専門診療と緊急対応に特化した急性期病院、②地域に根ざした全人的診療と予防医学に特化した地域医療、の両方の便益を享受できると期待される。

患者の動線に沿って心筋梗塞地域連携パスの時系列的な運用を述べると以下の如くとなる。

1) (急性期病院) AMI 患者の入院中または退院時に患者居住地のかかりつけ医を紹介・連絡

2) 退院時に「患者基本情報」として入院中の診療情報（とくに冠動脈治療内容、冠危険因子、残存心機能など）を記載した“パス経過表”を患者に発行。

3) 患者はこの“パス経過表”を持参してかかりつけ医への通院を開始：かかりつけ医は原則として月1回以上患者を診察し、基本的な診察所見、適宜行う基本検査（心電図、採血など）、薬物処方内容、指導内容等をこの経過表に記入する。

4) 患者には急性期病院の「パス支援外来」に3～4か月に1回受診させ、専門的検査（心臓核医学、負荷心電図など）を行う。とくに退院後8か月後を目途にフォローアップカテーテル検査を行い、冠動脈の新規病変、再狭窄病変をチェック：これらの結果はかかりつけ医に郵送される。

5) 狭心症等冠動脈イベント再発、その他急変時は24時間体制で急性期病院が受け入れを行い、必要な処置を講ずる。この場合はパスからの逸脱（バリエーション）となる。とくに大過なく1年間を経過した場合は“パス経過表”（コピー）を急性期病院に送付。急性期病院はここで回収した1年間の診療情報をデータ解析に供する。

なお、上記の運営を円滑にするため、我々の施設は医療圏内ないし近隣の地域（印西市、成田市、佐倉市など）で連携パス登録医制度を設け、それら医療機関と定期的に“心筋梗塞地域連携パス協議会”を開催している。登録医数は本研究開始前（平成21年9月）には46であったが、徐々に増加し、本研究終了時（平成25年3月現在）は57医療機関となっている。

#### 4. 研究成果

心筋梗塞地域連携パスの患者データで最も詳細に集約できたのは血清脂質データであった。そのためにはまず、「動脈硬化予防ガイドライン2007」の管理目標に準拠した脂

質プロフィールの管理状況を把握する必要がありと考え、我々は初年度に施設内の冠動脈疾患患者（2次予防群）とその対照としての1次予防群患者計817症例のLDL-C、HDL-C、中性脂肪の管理状況を網羅的に調査した。

その結果は図2に示すように、各項目とも2次予防群（482例）で目標値達成率は低く、特にLDL-Cはガイドライン目標値（100mg/dL未満）を達成していたのは47%であった。さらにLDL-C、HDL-C、中性脂肪の全ての項目で目標値を達成したのは2次予防群では25%であった。

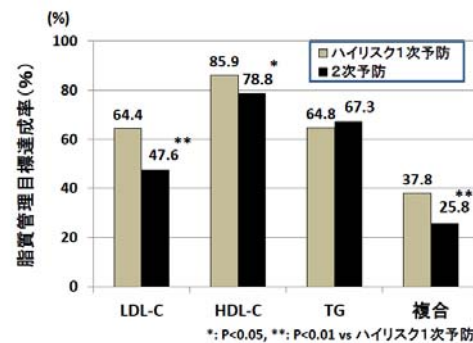


図2

そこで、スタチンの脂質改善作用と冠動脈イベント予防効果につき、PCI治療後の171症例で疫学的調査を行った。その結果は図3に示す如く、PCI後3か月間のLDL-C低下率と冠動脈イベント再発までの期間には有意な正相関（ $r=0.64$ ,  $P<0.01$ ）が認められた。

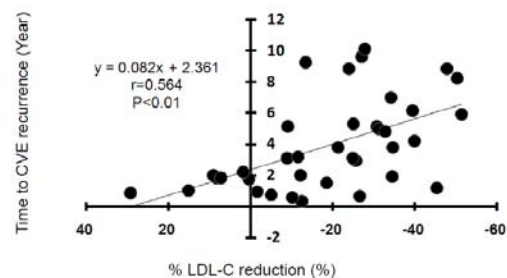


図3

さらに5年以内の冠動脈イベント再発の有無で分けると、再発ありの症例は再発なしの症例に比し、PCI後3か月間のLDL-C改善度は有意に小であった（各々平均12.3% vs 31.7%）。すなわち、冠動脈疾患罹患後のスタチン治療に関しては、初期（3か月間）の厳格な脂質改善が長期的な心血管イベント再発予防に密接に関連することが示され、我々はこれを論文化した（*J Pharm Pharmaceut Sci* 2010; 13: 254）。

動脈硬化性病変進展予防の観点からは高LDL-C以外に低HDL-Cも重要である。そこで我々は顕著なHDL-C増加効果を示すことが知られているピタバスタチンを低HDL-C血症 (<40mg/dL)を呈する冠動脈疾患患者に投与し、投与前と6か月後の脂質プロファイルとともに心筋傷害、ストレス、炎症のバイオマーカーを測定した。その結果、血清HDL-Cは平均37mg/dLから40mg/dlに上昇、動脈硬化病変の指標であるLDL-C/HDL-C比は平均2.68から2.17に低下した。一連のバイオマーカー(NT-proBNP、高感度トロポニンT(hsTnT)、高感度CRP)のうち特にhsTnT陽性

(>0.003ng/mL)の症例では6か月間にhsTnTは有意な低下を示し(図4)、その低下はHDL-C上昇と相関した( $r=-0.68$ ,  $P<0.05$ )(図5)。すなわち、ピタバスタチンは冠動脈疾患患者の脂質プロファイルを改善させると同時に、心筋傷害のサロゲートマーカーであるhsTnTを低下させ、かかる微小心筋傷害抑制作用はHDL-C改善に関係することが示唆されたため、我々はこれを論文化した(*J Clin Med Res* 2012; 4: 385)。

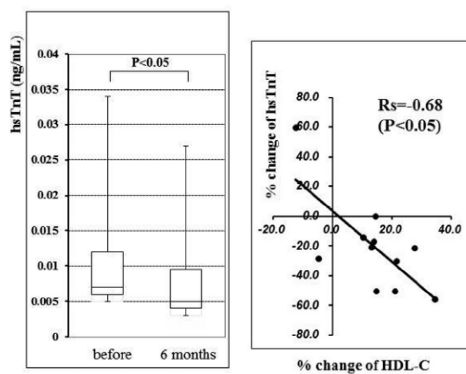


図4

図5

以上の如く、我々は本研究を通じ地域連携パスを用いた調査の中で心筋梗塞、冠動脈疾患患者の2次予防に関し脂質(LDL-C、HDL-C)の重要性、スタチン治療の有用性を解明した。今後は血圧、肥満、喫煙等の因子に関する検討も必要と考えられることから、我々は心筋梗塞地域連携パスを紹介するDVDを作成した。このDVDの中ではAMI患者に対する標準的な診療内容、二次予防の重要性、医療連携の重要性が盛り込まれており、我々はこのDVDを連携パス登録医はもとより地域の医療機関の多くに配布し啓蒙的に活用している。

##### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計14件)

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

- ① Ibuki C, Seino Y, Otsuka T, Kimata N, Inami T, Murakami D, Mizuno K, Switching to Pitavastatin in

Statin-Treated Low HDL-C Patients Further Improves the Lipid Profile and Attenuates Minute Myocardial Damage, *Journal of Clinical Medicine Research*, 査読有 2012;4(6)

:385-392 10.4021/jocmr1108w

- ② Inami T, Seino Y, Otsuka T, Yamamoto M, Kimata N, Murakami D, Tkano M, Ohba T, Ibuki C, Mizuno K, Links between sleep disordered breathing, coronary

Atherosclerotic burden, and cardiac biomarkers in patients with stable coronary artery disease, *Journal of Cardiology*, 査読有 2012;60(3):180-186 10.1016/j.jjcc

- ③ 宗像亮、大塚俊昭、梅田宗紀、加藤活人、雪吹周生、清野精彦 オンシロメトリック法による上腕動脈面積測定の実現性および正確性に関する検討 THERAPEUTIC RESEARCH 査読有 2012; 33 (11): 1701-1709

- ④ Otsuka T, Kato K, Ibuki C, Kodani E, Kusama Y, Subjective evaluation of the frequency of salty food intake and its relationship to urinary sodium excretion and blood pressure in a middle-aged population, *Environ Health Prev Med* 査読有 2012; Inpress.

- ⑤ Otsuka T, Miyauchi H, Ibuki C, Toba M, Tokuyama K, Ishii K, Kodani E, Kusama Y, Atarashi H, Kishida H, Mizuno K, Atypical Exercise Stress Myocardial Perfusion SPECT Imaging in a Patient With Effort Angina Pectoris, *Circulation Journal*, 査読有, 2011;75(1):218-220 <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0526>

- ⑥ Yamamoto M, Takano M, Murakami D, Inami T, Kobayashi N, Inami S, Okamoto K, Ohba T, Ibuki C, Hata N, Mizuno K, The possibility of delayed arterial healing 5 years after implantation of sirolimus-eluting stents: Serial observations by coronary angiography, *American Heart Journal* 査読有, 2011;161(6):1200-1206 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.03.006>

- ⑦ 雪吹周生, 清野精彦, 急性心不全, 救急医学 救急薬剤プラクティカルガイド, 査読有, 2011; 35(10): 1245-1251

- ⑧ Nakagomi A, Kodani E, Takano H, Uchida T, Sato N, Ibuki C, Kusama Y, Seino Y, Munakata K, Mizuno K, Takano T, Secondary preventive effects of a calcium antagonist for ischemic heart attack: randomized parallel comparison with  $\beta$ -blockers, *Circulation Journal*, 査読有, 2011; 75(7): 1696-1705 <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-10-1078>
- ⑨ Ibuki C, Kawamata H, Seino Y, Mizuno K, Successful Blood Pressure Control with Additive Administration of Eplerenone, and Aldosterone Receptor Blocker, in a Patient with Bilateral Renovascular Hypertension Treated with Angioplasty, *INTERNAL MEDICINE*, 査読有 2010;49(22):2455-2459 [10.2169/internalmedicine.49.4055](http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.49.4055).
- ⑩ Ibuki C, JCS Joint Working Group, Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2008), *Circulation Journal*, 査読有 2010;74(8):1745-1762 <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-10-74-0802>
- ⑪ Nishiwaki T, Kishi D, Yoshie F, Fukuda K, Ibuki C, Seino Y, Satoh M, Relationship Between LDL-C Reduction After Coronary Revascularization and Prevention of Recurrent Cardiovascular Events, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 査読有, 2010;13(2):254-262
- ⑫ Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y, Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease, *American Heart Journal*, 査読有, 2010;159(6):972-978 [doi:10.1016/j.ahj.2010.02.036](http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.02.036)
- ⑬ Otsuka T, Kawada T, Seino Y, Ibuki C, Katsumata M, Kodani E, Relation of Smoking Status to Serum Level of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Middle-Aged Men Without Overt Cardiovascular Disease, *American Journal of Cardiology*, 査読有, 2010;106(10):1456-1460 [doi:10.1016/j.amjcard.2010.06.075](http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.075)
- ⑭ Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Kusama Y, Radial Arterial Wave Reflection is Associated with the MEGA Risk Prediction Score, an Indicator of Coronary Heart Disease Risk, in Middle-Aged Men with Mild to Moderate Hypercholesterolemia, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 査読有, 2010;17(7):688-694 <http://dx.doi.org/10.5551/jat.2949>
- [学会発表] (計 20 件)
- ① 雪吹周生 低HDL-C患者における Pitavastatinへのスタチン変更はさらなる脂質プロファイル改善と微小心筋傷害軽減をもたらす. 第 60 回日本心臓病学会 (ポスター)、2012 年 9 月 14 日、石川県立音楽堂他 (金沢)
- ② 清野精彦、雪吹周生 バイオマーカー診断は画像診断を凌駕するか? Vulnerable Plaque and Vulnerable Blood. 第 60 回日本心臓病学会 (教育プログラム)、2012 年 9 月 14 日、石川県立音楽堂他 (金沢)
- ③ 大塚俊昭、雪吹周生 中年男性集団における高血圧発症予測因子としての血清シスタチンCと推算糸球体濾過量の比較. 第 35 回日本高血圧学会 (ポスター)、2012 年 9 月 22 日、ウエストインコキャッスル (名古屋)
- ④ Kurihara O, Ibuki C Impact of Prediabetic Status on Coronary Atherosclerosis: A multivessel angioscopic study. American Heart Association Scientific Session 2012 (一般演題)、2012 年 11 月 7 日、Los Angeles Convention Center (米国)
- ⑤ 栗原理、雪吹周生 前糖尿病と冠動脈硬化: 血管内視鏡からの検討. 第 26 回日本冠疾患学会 (一般演題)、2012 年 12 月 13 日、東京ステーションコンファレンス
- ⑥ Murakami D, Ibuki C Drug-Acetylcholine Provocation Test for Assessment of Therapeutic Efficacy in Patients with Refractory Vasospastic Angina-Importance. 第 77 回日本循環器学会 (ポスター)、2013 年 3 月 17 日、パシフィコ横浜
- ⑦ Seino Y, Kanou S, Shimura T, Kurihara O, Yamamoto M, Kimata M, Inami T, Kobayashi N, Munakata R, Ohba T, Ibuki C, Seino Y, Mizuno K Characteristic Features of Disordered Breathing in the Convalescent Phase Dissection-Comparative Analysis with Stable Coronary Artery Disease-第 77 回日本循環器学会 (Round Table Discussion)、2013 年 3 月 15 日、パシフィコ横浜
- ⑧ Takano H, Ibuki C Prevention of Myocardial Injury with Short-period



- and High-Statins During Coronary Intervention: PRIMITIVE Study. 第76回日本循環器学会, 2012年3月16日, 福岡国際会議場
- ⑨ Otsuka T, Ibuki C Serum Cystatin C Predicts the 4-Year Risk of Incident Hypertension in Middle-aged Subjects without Chronic Kidney Disease. 第76回日本循環器学会, 2012年3月16日, 福岡国際会議場
- ⑩ Kurihara O, Ibuki C High-Risk Plaques Associated with Peri-procedural Myocardial Injury Following Percutaneous Coronary Intervention: Assessment by High-Sensitivity Troponin-T and Optical Coherence Tomography. 第76回日本循環器学会, 2012年3月16日, 福岡国際会議場
- ⑪ Inami T, Ibuki C Links between Sleep Apnea Syndrome and Aortic Dissection: Differences in Patent False Lumen Type versus Thrombosed Type. 第75回日本循環器学会, 2011年8月4日, パシフィコ横浜
- ⑫ Ibuki C, Obesity is an Independent Determinant of Nocturnal Blood Pressure Lowering with Addition of Hydrochlorothiazide as the Fixed-dose Combination with Losartan, 第75回日本循環器学会, 2011年8月4日, パシフィコ横浜
- ⑬ Inami T, Ibuki C Links between sleep apnea syndrome, coronary atherosclerotic burden and cardiac biomarkers in patients with stable coronary artery disease. ESC Congress 2011, 2011年8月28日, Paris国際会議場 (フランス)
- ⑭ Kurihara O, Ibuki C Detection of high risk plaque associated with periprocedural myocardial injury following percutaneous coronary intervention assessed by high-sensitivity troponin-T and optical coherence tomography, ESC Congress, 2011年8月11日, Paris国際会議場 (フランス)
- ⑮ 雪吹周生, Losartan/HCTZ配合剤は高BMI高血圧患者において顕著な夜間降圧効果を示す: 地域連携研究 (INBA) study. 第58回日本心臓病学会, 2010年9月18日, 東京国際フォーラム
- ⑯ 村井綱児, 雪吹周生 慢性心不全における経口狭心薬療法の有用性と問題点: Real World analysis. 第58回日本心臓病学会, 2010年9月17日, 東京国際フォーラム
- ⑰ 稲見徹, 雪吹周生 急性期に於ける大動脈解離と睡眠時無呼吸症候群の関連性, 第38回日本集中治療医学会, 2011年2月26日, パシフィコ横浜
- ⑱ 雪吹周生, 高血圧患者に対する Losartan/HCTZ配合剤投与は昼間・夜間血圧いずれに対しても48週間安定した降圧効果を示す: 地域連携研究 “INBA study” より. 第33回日本高血圧学会, 2010年10月17日, 福岡国際会議場
- ⑲ 大塚俊昭, 雪吹周生 「塩辛い食品」摂取状況に関する主観的評価は将来の血圧上昇を予測するか? 第33回日本高血圧学会, 2010年10月16日, 福岡国際会議場
- ⑳ 村井綱児, 雪吹周生 静注強心薬離脱困難な重症心不全患者における経口強心薬治療と展望. 第38回日本集中治療医学会, 2011年2月26日, パシフィコ横浜
- 〔図書〕 (計6件)
- ① 雪吹周生, 清野精彦 株式会社南江堂 循環器疾患最新の治療 2012-2013: 再灌流傷害 2012; 1: 150-157
- ② 雪吹周生 株式会社シカケ 心筋梗塞 地域連携クリニカルパスにおける2次予防戦略は心血管イベント抑制に有効か? (DVD)
- ③ 雪吹周生, シュプリンガー・ジャパン株式会社, 循環器内科学, 2010(17)184-200
- ④ 雪吹周生, 総合医学社, 救急・集中治療ガイドライン 2010-2011, 2010(4)226-229
- ⑤ 雪吹周生, 総合医学社, ER/ICUでの薬の使い方Q&A: プロの実践と秘訣に学ぶ, 2011(8)189-196
- ⑥ 雪吹周生, 株式会社じほう社, 治療薬ハンドブック 薬剤選択と処方のポイント 2011, 2010(11)378-383

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

雪吹 周生 (IBUKI CHIKAO)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号: 80193639