

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：32620
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2011～2015
課題番号：23591063
研究課題名(和文) 我が国における冠動脈疾患の治療戦略の確立

研究課題名(英文) coronary artery disease

研究代表者

宮内 克己 (Miyuchi, Katsumi)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：60200119

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：1984年から2010年までの冠インターベンションの背景因子と長期予後、予後規定因子を時代別に比較した。総計3831名が対象で、それぞれ時代における患者数は1147名、1180名、1504名であった。背景因子を比較すると第三期患者が有意に高齢で、糖尿病と高血圧患者は第一期時代に有意に少なかった。また第一期に比べ第二期では34%、第三期では56%有意にイベントは減少した。また予後予測因子として年齢、急性冠症候群、左室機能低下、第一期のPCIなどが関与していた。この26年間にPCIにおいて患者背景因子は悪くなっているが、イベントは減少傾向にあった。

研究成果の概要(英文)：Coronary intervention has evolved along with advances in the technology and medical therapy. However, there is no evidence regarding improvement in clinical outcome following PCI. Data from the Juntendo PCI Registry during 1984-2010 were analyzed. The patients were divided into 3 groups according to date of index PCI. A total of 3,831 patients were examined (POBA era, n=1,147; BMS era, n=1,180; DES era, n=1,504). Mean age was highest in the DES era. The prevalence of diabetes and hypertension was higher in the DES and BMS eras than in the POBA era. Unadjusted cumulative event-free survival rate for 2-year MACE was significantly different across the 3 eras. Adjusted relative risk reduction for 2-year MACE was 56% in the DES era and 34% in the BMS era, both compared with the POBA era. Age, ACS, and LVEF were associated with the incidence of MACE.
CONCLUSIONS: Clinical outcome of PCI improved across the 26-year study period, despite the higher patient risk profile in the recent era.

研究分野：内科

キーワード：冠動脈疾患 冠インターベンション バイパス手術 長期予後 データベース

1. 研究開始当初の背景

我が国の生活習慣および食習慣の変化は国民の脂質および糖代謝に異常をきたし、脂質異常症と糖尿病・耐糖能異常を増加させ、冠動脈疾患が増加したことはこれまでの疫学研究より明らかである。冠動脈疾患治療は内科治療を基本に PCI および CABG が選択される。欧米では冠動脈疾患治療戦略確立のために 1970 年代から内科治療と CABG の比較、80 年代から PCI と CABG の無作為比較試験が施行されたが、我が国では無作為比較試験は実施されていない。実際、これまでの観察研究から 1) 我が国の冠動脈疾患症例の長期予後は欧米と比較し良好、2) 冠動脈血行再建術の選択では我が国では欧米と比べ CABG よりも PCI が圧倒的に多いことが知られているが、客観的臨床データは乏しく、冠動脈血行再建術の治療選択に我が国独自の疫学データが必要である。さらに、欧米の無作為比較試験では登録基準に大きな選択バイアスあることや観察期間が短いことなどで、実臨床が十分に反映されない結果や結論が導き出されている可能性がある。これまでの介入試験で、同時に行われた登録研究とは異なる結果が得られることが報告されている。また、結果が出た時点で既に新しい治療法が開発され、臨床現場への試験結果が十分還元できていないという意見もある。このような背景から我が国でもいくつかの多施設登録研究が PCI と CABG の長期成績を報告しているが、いずれも多施設であるが故の観察期間が短く、症例登録時のバイアスなどの大きな限界がある。

我々は CABG を 1978 年から PCI を 1984 年から開始しそれぞれのコホートにおいて長期予後を観察し、実際の生命予後とそれにかかわる因子を報告してきた(図 1、2)。今回の研究では当施設および関連施設で冠動脈造影により冠動脈疾患と診断されたすべての症例を前向きに登録し、内科治療、PCI、CABG を受けたすべての症例の背景と治療内容、予後を追跡し、Propensity score matching などの統計学的手法を用いて我が国の冠動脈疾患の治療効果を明らかにする。これまでに施行された観察研究のデータを歴史的コントロールとしながら、実臨床での予後の改善効果と各治療選択の意義を医療経済的な側面も併せて検討する。

まず後ろ向きコホートとして冠インターベンションは 3 時代に分類し POBA 時代(1984 年から 1997 年)、BMS 時代(1998-2004 年)、DES 時代(2004-)症例としてカテーテル治療コホートとする。また 1985 年から 2001 年までの ON-Pump の CABG とそれ以降の Off-Pump の CABG を手術コホートとして、さらに 1985 年からの内科治療の症例を内科治療コホートとしては登録し、それぞれの病型を調整しながら長期予後に与える治療法の影響を解析検討する。

当施設では年間 200 例の CABG と 600 例の

PCI が施行され、関連施設を合わせると年間それぞれ 300 例、2000 例が行われており、これらを前向きコホートとして CKD や CRP、BNP など新しい危険因子も合わせたより詳細な冠危険因子や基礎病型や内服薬の収集を行い予後規定因子の解析を行う。

初年度ではこの後ろ向きコホートの確立と前向きコホートの登録そのためのオンラインでの各施設からの登録システム確立し、2 年度からは 1 年ごとの追跡成績の入力、および QOL を合わせた予後調査を外来カルテ、電話連絡、アンケート調査を用いて行い 100% の追跡率を確立する。最終的な解析目標として CABG が PCI と比較して長期生命予後の観点から優れる病型はどのようなものか。PCI が医療経済的側面をあわせて CABG より優れるのはどのような病型か。内科治療単独でも血行再建と同等の予後が得られるのはどのような病型か。その場合の内科治療のコントロール目標はどのようなものか。などを解析目標として統計解析計画をおこなう。

2. 研究の目的

日本人の冠動脈疾患の治療戦略として内科治療、カテーテル治療(PCI)および冠動脈バイパス治療(CABG)のそれぞれの長期予後および治療別の予後は確立されていない。この研究は冠動脈疾患治療の久山町研究版ともいべきコホートを作り上げ、日本人の冠動脈疾患の治療成績を明らかにし、我が国の治療指針策定の基礎作りや欧米のデータベースとの比較のためのコホート作りが目的である。

3. 研究の方法

血行再建術後(冠インターベンション、バイパス手術)と内科治療の観察中の心血管事故(心臓死、冠動脈疾患、脳血管疾患)の全発症率を前向き、後ろ向きの双方で評価し、イベント発症リスクの高い患者群(糖尿病、メタボリック・シンドローム、高血圧、慢性腎臓病、貧血など)を把握して予後を調査することによりイベント発生を抑制するための方策を得る。

今回の大規模調査は 2 つに大別される。

1) 後ろ向きコホート：これまで順天堂大学順天堂医院で施行された 2009 年までの血行再建症例の予後調査(図 3)

2) 前向きコホート：2010 年以降に施行される順天堂大学付属病院全施設での血行再建症例の前向き予後調査(図 4)

後ろ向きコホート：

当院では血行再建術における内科では冠インターベンション、外科ではバイパス手術患者のデータベースは既に存在し、前者では第

一例目から連続 7000 例、後者も 3000 例の登録が既に完了し、何回かの予後調査も施行され、これまで報告してきた。今回は外科・内科症例同時に予後調査を施行し、日本人での最長となるそれぞれ 30 年、26 年の長期間の予後観察となる。

1) データベースより登録時及び現在までの連絡先を確認し、すでに死亡が確認されている方を除く全員に郵送にて予後調査表を発送する。これまでの経験より郵送による返信確率は 60%前後であり、その後は電話追跡調査などを駆使して、95%以上の回答率を確保する予定。基本的には患者予後調査の中心となるようレジストレーション・ナースを養成する。

2) 調査項目は以下のいずれかの心血管イベントの発生を主要評価項目とする。全死亡、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中

3) 長期予後を多方面から解析する前向きコホート：

実施予定施設

順天堂大学附属病院ネットワーク（順天堂医院、順天堂大学医学部附属順天堂静岡病院、順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院、順天堂大学医学部附属順天堂練馬病院、順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター）

対象患者と除外基準

冠インターベンションおよびバイパス手術症例で本人または家族より文書同意を取得した患者をレジストリーに登録する。登録は施設において連続登録とする。

除外基準

下記の基準に該当する場合は本登録研究の対象より除外する。

- 1) 本人または家族より文書による同意が得られない患者
- 2) 担当医師により不相当と考えられる患者

4. 研究成果

今回の研究目的は血行再建術後の慢性期観察中の心血管イベントの発症率を前向き、後ろ向きに調査し、イベント発症リスクの高い患者群を検討することでイベント発生を抑制するための方策を得ることにある。

今回の予後調査により冠インターベンション後の予後を様々な観点からとらえることができた。時代別やデバイス、冠危険因子、血液データといった様々な視点から予後に関与する因子を分析できた。成果は内外の大きな学会に報告し、多くの論文が発表でき、世に情報発信ができたと思われる。

今回の研究の主な成果

- 1) PCI の長期予後の推移と予後規定因子
この 26 年間に PCI は時代の変遷とともにデ

バイスや薬物治療は進歩したが、その間の予後に改善効果があるかないかは不明である。そこで 1984 年から 2010 年までの冠インターベンションの背景因子と長期予後、予後規定因子を時代別に比較した。第一期を 1984 年から 1997 年までバルーン時代、第二期を 1998 年から 2004 年までのステント時代、第三期を 2004 年から 2010 年までの薬剤溶出ステント時代とした。エンドポイントは死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、再血行再建とした。冠インターベンションは初回のみとした。総計 3831 名が対象で、それぞれ時代における患者数は 1147 名、1180 名、1504 名であった。背景因子を比較すると第三期患者が有意に高齢で、糖尿病と高血圧患者は第一期時代に有意に少なかった。また第一期に比べ第二期では 34%、第三期では 56%有意にイベントは減少した。また予後予測因子として年齢、急性冠症候群、左室機能低下、第一期の PCI などが関与していた。

結論：時代とともに患者背景因子は悪化しているが、患者予後は改善傾向にある。

2) 糖尿病合併重症冠硬化症の血行再建法の選択、バイパス手術か PCI か

高齢者では血行再建としてバイパス手術か PCI か判断に迷うことが多い。そこで両群の生命予後を比較した。483 名の患者をバイパス手術群 (256 名) と薬剤溶出ステント留置群 (227 名) に後ろ向きに平均追跡期間 1356 日で解析した。バイパス手術群で 3 枝病変や左主幹部病変など複雑病変が多かったが、結果的には背景因子で補正しても両群で生命予後に差は認めなかった。生命予後に関与している因子は年齢、血液透析、左室駆出率低下であった。

結論は糖尿病合併重症冠硬化症の高齢者ではバイパス手術と PCI で差は認めなかった。

3) PCI 長期予後の男女差はあるか スタチン治療下での長期予後

PCI 後の長期予後の性差はこれまで女性が不良という報告が多い。その中で、スタチン治療下での報告が少ないため予後を調査した。対象は 2000 年から 2011 年の間にスタチン治療下で PCI を施行した 2009 名で男 1619 名、女 390 名であった。評価項目は死亡と急性冠症候群発症とした。女性が高齢で、高血圧や慢性腎臓病が多かった。平均 6.3 年の追跡で、イベント率は男女 16.0% vs 19.7% と女性が多かったが、有意差はなく、背景因子で補正すると女性の HR 1.22, 95% CI 0.94-1.57, p=0.13 で差はなかった。スタチン治療下での PCI 長期予後で男女差はなかった。

4) PCI 長期予後の男女差はあるか 1984 年から 2008 年までの初回 PCI 症例

PCI 後の長期予後の性差はこれまで女性が不良という報告が多い。近年の PCI

技術革新や薬物治療の進歩での性差による予後は不明である。そこで25年間のPCIの時代の変遷による性差による予後を調査した。対象は1984年から2008年の間にPCIを施行した患者を3群 POBA 時代、BMS 時代、DES 時代に分類し、死亡と急性冠症候群の発症頻度を男女別で比較した。初回 PCI 3531 名、女 605 人、男 2926 人が対象となった。女性が高齢で、高血圧や糖尿病の合併が多かった。5年間の追跡期間で3時代ともに男女のイベント差は認めなかった。予後規定因子は加齢、BMI 低値、左室機能低下であった。結論：時代の推移によっても PCI 後の性差による長期予後に差はなかった。

5) PCI 後の予後は薬剤溶出ステント導入前後で変化したか
薬剤溶出ステント(DES)の導入により再狭窄や再血行再建は劇的に減少した。しかし、長期的に死亡が減少したかの実臨床での報告は少ない。そこで今回のデータベースを用いて DES 時代と BMS 時代の長期心血管死と非心臓死を比較した。BMS 時代は 1997 年から 2004 年の間に施行された患者、DES 時代は 2004 年から 2011 年までに施行された患者を対象とした。全 3361 名が対象で、DES 群で冠危険因子の頻度が高く、複雑病変が多かった。3年間の追跡での全死亡は両群間で差は認めず、心血管死亡や非心臓死も両群で差はなかった。注目すべき点は死因の 60%が非心臓死であることであった。

結論：DES 時代になって明らかに患者背景因子や対象血管は重症化しているが、長期死亡率に差はない。長期経過観察のなかで非心臓死に注目する必要がある。

5) スタチン治療後の残存リスクとして h-CRP や HDL-C の関与

スタチン治療後の残存リスクとして h-CRP や HDL-C が注目されているが、両者の長期予後への関与は不明である。1997 年から 2011 年までに PCI を施行した患者 3507 人うち、スタチンを服用していた 1682 名を対象にした。HDL-C 40mg/dl, hs-CRP 2mg/L を cut off 値として、4 群に分類し、全死亡を評価項目とした。(1) high HDL-C/low CRP, (2) high HDL-C/high CRP, (3) low HDL-C/low CRP, and (4) low HDL-C/high CRP の予後を追跡期間 1985 日で比較した。low HDL-C/high CRP 群の予後が最も不良(HR 2.38, 95% CI 1.59 to 3.61, $p < 0.0001$)であった。

結論：スタチン投与でも低 HDL-C, 高 CRP は残存リスクとなりうる。

6) LDL-C 100mg/dl 未満達成は長期予後に影響するか

現在の日本の2次予防のガイドラインでは LDL-C の達成目標値は 100mg/dl 未満に設定されている。日本にはその目標値となる大規模臨床試験がないため、100mg/dl 未満を達成すれば予後が改善するかを検証した。対象は

2004 年から 2010 年までに PCI を施行し、8 か月後に追跡冠動脈造影が施行できた 1321 名を対象にした。63%が LDL-C 100mg/dl を達成し、達成群と非達成群の3年間の予後を比較した。達成群でイベント 26%有意に低下していた。

結論：我が国のガイドラインの達成目標値 100mg/dl 未満を達成すれば予後改善効果が期待できる。

7) 遮断薬は急性心筋梗塞の心血管イベントを減少させるか

現在のガイドラインでは急性心筋梗塞後、左室機能低下例での遮断薬使用は標準治療となっているが、左室機能が保持されている症例での遮断薬の臨床的有用性は確立されていない。そこで本データベースを使用し、左室機能が保持されている急性心筋梗塞患者の遮断薬の予後改善効果を検討した。424 名の左室駆出率 40%以上に保持されている急性心筋梗塞患者を対象にした。遮断薬使用の有無で2群に分類し、平均観察期間 4.7 年で、心死亡を比較した。プロペンシテイ・マッチングにより、遮断薬は新脂肪を 60%有意に減少させた。しかし、全死亡や血行再建、心筋梗塞、脳卒中の発症には関与しなかった。

結論：左室機能が保持された急性心筋梗塞においても遮断薬は心死亡を減少させる。

8) スtent長が予後に与える影響 薬剤溶出ステント第一世代と第二世代で差があるか

Stent長が長くなればなるほど DES 後の再血行再建率が上がり、長期心血管イベントも悪化するという報告がある。しかし、性能が向上した第二世代での心血管イベントについての報告は少ない。そこで第一世代と第二世代 DES の長いステント留置後の予後を比較した。2004 年から 2011 年までに DES を留置された患者 1181 名を第一世代($n = 885$)と第二世代($n = 885$)に分け、ステント長 32mm を境に長ステントと短ステントにおける予後を比較した。第一世代では心血管イベントは長ステント群で有意に高かったが、第二世代ではその傾向は認めなかった。

Cox 回帰分析でも、第二世代ではステント長は心血管イベントと関係を認めなかった HR 0.87; 95%CI 0.71-1.04; $P = 0.14$ 。

結論：ステント長は第一世代では予後に関与していたが、第二世代ではステント長の影響を受けなかった。

9) 予後を予測する血液バイオマーカーの探索的研究 LR-11

LR-11 は平滑筋細胞増殖のマーカーであり、臨床的には頸動脈内膜肥厚や冠動脈疾患との関与が報告されている。しかし、LR-11 と長期予後との関連は明らかではない。PCI を 2003 年から 2004 年までに施行された患者で

血中 LR-11 測定可能だった 438 名を対象にした。LR-11 の値を 4 分割し、心血管死亡、急性冠症候群、脳卒中を 1 次評価項目とした。2876 日の追跡期間で LR-11 の上昇に伴い心血管事故は増加した。

結論：新規血液バイオマーカーとして LR-11 は PCI 患者の予後予測因子となる可能性が示唆された。

10) 予後を予測する血液バイオマーカーの探索的研究 Lipoprotein (a)

残存リスクとして Lp (a) の有用性は不明である。そこで PCI 後で LDL-C 100mg/dl 未満を達成できた患者を対象に Lp(a) が予後規定因子になるかを検討した。1997 年から 2011 年までの間に PCI を施行し、LDL-C 100mg/dl, TG 150mg/dl 未満、HDL-C 40mg/dl 以上を達成している患者 411 名を対象にした。Lp(a) 30mg/dl で 2 群に分類し、死亡と急性冠症候群を評価項目とした。4.7 年の追跡で Lp(a) 30mg/dl 以上の高値群で有意にイベントは多かった。多変量解析でも Lp(a) 高値は HR 1.68, 95% CI 1.03-2.70, p=0.04 と予後悪化因子となった。

結論：Lp (a) 高値は残存リスクとして長期予後に関与する可能性がある。

今回は観察研究であり、そこに大きな限界はあるが、全体の集団だけでなく、急性冠症候群、糖尿病、スタチン使用例患者などでの分析ができ、それぞれに特徴的所見があった。また新たなバイオマーカーについても興味深い知見が得られており、これらのバイオマーカーに対する薬剤の可能性やイベント低下を目的とした前向き臨床試験などが注目される。

最終的には予後悪化の予測因子として年齢、急性冠症候群、左室機能低下、POBA 治療などが関与したことを示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

【雑誌論文】(計 25 件)

- 1) Konishi H, Miyauchi K, Kasai T, Tsuboi S, Ogita M, Naito R, Sai E, Fukushima Y, Katoh Y, Okai I, Tamura H, Okazaki S, Daida H. Impact of Lipoprotein(a) as Residual Risk on Long-Term Outcomes in Patients After Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol. 2015; 115: 157-60, 査読: 有
doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.015

- 2) Naito R, Miyauchi K, Ogita M, Tsuboi S, Konishi H, Dohi T, Kasai T, Tamura H, Okazaki S, Isoda K, Daida H. Clinical outcomes following percutaneous coronary intervention before and after introduction of drug-eluting stent. Cardiovasc Interv Ther. 2015; 338-46:
査読: 有
doi: 10.1007/s12928-015-0330-8.

- 3) Naito R, Miyauchi K, Konishi H, Tsuboi S, Ogita M, Dohi T, Kasai T, Tamura H, Okazaki S, Isoda K, Daida H. Temporal Trends in Clinical Outcome After Percutaneous Coronary Intervention 1984-2010 - Report From the Juntendo PCI Registry. Circ J. 2015; 80: 93-100
査読: 有
doi: 10.1253/circj.CJ-15-0896.

- 4) Naito R, Miyauchi K, Konishi H, Tsuboi S, Ogita M, Dohi T, Kajimoto K, Kasai T, Tamura H, Okazaki S, Isoda K, Yamamoto T, Amano A, Daida H. Comparison of mortality between coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in elderly with diabetes and multivessel coronary disease. Heart Vessels. 2015 Sep 28.
査読: 有
DOI: 10.1007/s00380-015-0746-1

- 5) Naito R, Miyauchi K, Konishi H, Tsuboi S, Ogita M, Dohi T, Kasai T, Tamura H, Okazaki S, Isoda K, Daida H. Gender difference in long-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention during 1984-2008. Atherosclerosis. 2015; 247: 105-110.
査読: 有

doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.088.

【学会発表】(計 30 件)

- 1) 内藤亮, Gender difference in long-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention during 1984 - 2008. American College of Cardiology. 2015.03.14-16. San Diego
- 2) 内藤亮, Gender differences in 5-year clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. ESC Congress 2015. 2015.08.29-09.02 London
- 3) 内藤亮, Temporal trends in clinical features and outcomes in the elderly following percutaneous coronary intervention. ESC Congress 2015. 2015.08.29-09.02 London
- 4) 和田英樹, Impact Of Hemoglobin A1c On Long-term Outcomes Of Drug-eluting Stents And Bare Metal Stents Differently. CRT 2015.02.20-24 Washington
- 5) 小西宏和, Impact of lipoprotein (a) on long-term major cardiovascular events in patients with chronic kidney disease after percutaneous coronary intervention. ESC Congress 2015. 2015.08.29-09.02. London

【図書】(計 6 件)

- 1) 内藤亮、代田浩之
メディカルレビュー社
CARDIAC PRACTICE 2015; 26: 224-225
- 2) 内藤亮、宮内克己
メディカルレビュー社
Mebio 2015; 32: 68-73
- 3) 内藤亮、代田浩之
南江堂
日本糖尿病学会誌 2015; 58: 247-250
- 4) 内藤亮、宮内克己
医学書院
Medicina, 2015; 52: 94-97
- 5) 土井信一郎、宮内克己
文光堂
Medical Practice, 2015; 32
- 6) 宮内克己、代田浩之
日本循環器学会
循環器専門医 日本循環器学会専門医誌, 2015; 22: 23-30

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
宮内 克己 (MIYAUCHI, Katsumi)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 60200119
- (2) 研究分担者
代田 浩之 (DAIDA, Hiroyuki)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号: 40197596

(3) 研究分担者

天野 篤 (AMANO, Atsushi)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号: 70338440

(4) 研究分担者

稲葉 博隆 (INABA, Hirotaka)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 10511454

(5) 研究分担者

桑木 賢次 (KUWAKI, Kenji)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 90398313

(6) 研究分担者

山本 平 (YAMAMOTO, Taira)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 70301504

(7) 研究分担者

諏訪 哲 (SUWA, Satoru)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 90226613

(8) 研究分担者

岡崎 真也 (OKAZAKI, Shinya)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 80317396