

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

徳江政英より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2741 号

学位申請者 : 徳 江 政 英

学位審査論文 : Serial assessment of endothelial vasomotor function using optimal medical therapy predicts clinical outcomes in patients after complete coronary revascularization

(完全血行再建後の患者における定期的な内皮機能検査ガイドの至適薬物療法がアウトカムに与える影響)

著 者 : Masahide Tokue, Raisuke Iijima, Masao Moroi, Masato Nakamura

公 表 誌 : Anatolian Journal of Cardiology 19 (3) : 177-183, 2018

論文内容の要旨 :

背景:

過去の研究では冠動脈疾患患者において、集中的な至適薬物療法 (Optimal Medical Therapy : OMT) の重要性が報告されている。経皮的冠動脈インターベンションと OMT (禁煙などのライフスタイルインターベンションと脂質異常と高血圧と糖尿病をコントロールする多角的薬物療法を含む) が単独の OMT よりも狭心痛を取り除くことに対して優れていることを示した。この複数の冠動脈危険因子をコントロールすることは OMT として冠動脈疾患患者において心血管イベントのリスクを減らすことが知られている。しかしながら、OMT の到達による臨床効果を示すメカニズムは不明のままである。我々は、血管内皮機能評価がこのメカニズムのひとつに関係しているかもしれないと仮定し、OMT の到達とクリニカルアウトカムの関連について研究した。

方法:

我々は、2014 年 1 月から 2015 年 3 月までの連続 255 例の完全血行再建した冠動脈疾患患者を評価した。登録時に内皮機能の指標である FMD が低下している患者 (FMD < 5.5%) を対象とした。全ての患者は登録時と退院 3 カ月後の計 2 ポイントにおいて、FMD 値の評価をした。そのうち、FMD 値が 5.5% 以上、急性冠症候群、透析患者、悪性疾患を含む全身性疾患、PCI 後に FMD 測定がなされた患者、入院時の FMD 測定ができなかった患者と主治医判断でフォローアップが困難と判断された患者が除外された。その中で 96 例が本研究で登録された。完全血行再建後の二次予防として OMT の到達を以下のように定義した。収縮期血圧 (SBP) は

130mmHg 以下、LDL コレステロール (LDL) 値 100mg/dl 以下かつヘモグロビン A1c (A1c) は 7.0% 以下と定義した。プライマリーエンドポイントは、36 カ月における主要有害心脳血管イベント (MACCE) とした。

結果：

51% の患者が 3 カ月時点で OMT の到達を達成した。OMT 達成群と非 OMT 達成群の 2 群に分けて検討すると、収縮期血圧とヘモグロビン A1c については、2 群間で有意差を認めた。入院時の FMD 値は OMT 達成の有無に関係なく有意差はなかった。冠危険因子別の目標値到達度は、LDL 値については改善したが、SBP と A1c に関しては 3 カ月の到達度は改善が得られなかった。OMT 到達の有無による平均 FMD 値の変化ではベースライン FMD 値は有意差がなかったが、3 カ月時点での FMD 値は、OMT 到達群で有意に高かった。さらに入院時と 3 カ月時点での FMD 変化率においても OMT 到達群が FMD 値を有意に改善した。3 カ月時点での FMD 値改善群において、36 カ月の MACCE は FMD 値非改善群患者群に比してイベントは少なかった。更に、FMD 改善群と FMD 非改善群のそれぞれについて、OMT 到達の有無で臨床転帰の生存曲線を描くと、FMD 改善群は OMT 到達に無関係にイベントが少なく、FMD 非改善群において OMT 非到達群では有意にイベントが多かった。36 カ月の MACCE における COX ハザード解析を用いた多変量解析では、OMT が独立した規定因子だった (hazard ratio: 0.19, 95% confidence interval: 0.04-0.88, p=0.03)。

議論：

薬剤溶出ステントの登場により 1 年以内の心血管イベントは減少したが、1 年以降の心血管イベントは徐々に増加している。ステントの改良によってイベントを減らすことを始めとして残余リスクに関しては未だに議論が残されている。本研究では、経皮的冠動脈形成術後の二次予防において、リスクファクターコントロールの重要性を論点としており、一次予防に関しては、過去の報告では持続的な FMD 値の低下している患者は将来の心血管イベントの増加に関連していた。本研究での主な所見は OMT の到達するために、日常診療において FMD の評価も追加して OMT の治療効果を判定した。3 カ月時点で内皮機能が改善している群において 36 カ月での脳心血管イベントを減らすこと、OMT の達成は 36 カ月における脳心血管イベントの独立した保護的な規定因子であると同定された。過去の報告において、血管内皮機能は炎症や oxidative stress など複合的な要素が原因で障害されると脳心血管イベントの病因に関与することが知られている。OMT 未到達群の中で、持続的に FMD が低下していた群においては、脳心血管イベントが多かった。一方 FMD 改善群においては、イベントが有意に少なかった。完全血行再建に加えて二次予防の OMT を継続しても FMD が低下するような症例は注意深い経過観察が必要であるとともに、定期的な FMD のフォローが冠動脈疾患患者においてイベントを予防する OMT のさらなる強化やリスクの層別化の助けになるかもしれない。

結論：

完全血行再建後の患者における OMT の達成を目標とした定期的な血管内皮機能評価がクリニカルアウトカムの有意な改善を示した。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2741 号	氏 名	德 江 政 英
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	並 木 温
	副 査	弘 世 貴 久
	副 査	渡 邊 善 則
	副 査	杉 山 篤

学位審査論文の審査結果の要旨 :

冠動脈疾患患者では、以前から高血圧、脂質異常、糖尿病などの冠危険因子を改善させる至適薬物療法(optimal medical therapy : OMT)が、その後の心血管イベントの減少をもたらすことが知られている。今回申請者らは、血管内皮機能が OMT の到達とクリニカルアウトカムとの関連性に影響を及ぼすとの仮説を立て、自験例において血管内皮機能の指標である血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilatation : FMD) を用いて前向き観察コホート研究で評価した。

対象は、完全血行再建が行われた冠動脈疾患患者連続 255 例のなかで、登録時に FMD が低下 (<5.5%) し、かつ除外基準に合致しなかった 96 例である。FMD 値は登録時と退院 3 カ月後に評価された。完全血行再建後の OMT の到達は、収縮期血圧は 130mmHg 以下、LDL コレステロール値 100mg/dl 以下、ヘモグロビン A1c は 7.0%以下とされた。エンドポイントは 36 カ月における主要有害脳心血管イベント (MACCE) と定義された。結果として、3 カ月時点で 51%の冠動脈疾患患者で OMT の到達が達成された。OMT 達成群と OMT 非達成群に分けて評価したところ、入院時の FMD 値は OMT 達成に影響しなかったが、3 カ月時点での FMD 値とその変化率が OMT 到達群のほうが OMT 非達成群と比べて高かった。観察期間中の MACCE 発現は、3 カ月時点での FMD 値改善群が FMD 値非改善群と比べて少なかった。OMT 到達の有無でイベントフリー曲線を描くと、FMD 値改善群では OMT 到達に関係なくイベントが少なく、FMD 値非改善群では OMT 非到達群においてイベントが多かった。MACCE 発現の有無で多変量解析を行ったところ、OMT が独立した規定因子であった。この結果から、完全血行再建後の冠疾患患者における OMT の達成を目標とした定期的な血管内皮機能評価は、心血管イベントの有意な減少をもたらすと考えられた。

平成 30 年 4 月 23 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。質問として、FMD のベースラインのデータが低かったことについて、FMD のカット値の妥当性について、FMD の具体的な計測方法について、FMD の検査法としての意義について、FMD が血管内皮機能を反映する指標としたことの根拠について、OMT の達成を 3 カ月で評価したことについて、OMT 達成の有無における循環作動薬の関与について、OMT 達成の指標とした 3 つの因子のカット値の妥当性について、などが主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切かつ論理的に返答した。

以上より、完全血行再建後の冠動脈疾患患者において定期的に内皮機能検査ガイドで至適薬物療法を行うことが、その後の心血管イベントの減少に繋がることを示した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。