

平成 31 年 4 月 / 日

海外特別研究員最終報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 29 年度

受付番号 756

氏 名

猪原 栞



(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

記

1. 用務地（派遣先国名）用務地: Duke Clinical Research Institute （国名: アメリカ）
2. 研究課題名（和文）※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。
冠血行再建術に対する適応適切性基準の普及が長期予後に及ぼす影響を検討する
3. 派遣期間：平成 29 年 4 月 1 日 ～ 平成 31 年 3 月 28 日
4. 受入機関名及び部局名
Duke 大学 Dr. Matthew Roe
5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意 **書式任意 (A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入可)**
(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)
(注)「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1～4 に記入の上、併せて提出すること。

＜冠動脈疾患に関するプロジェクト（研究課題）＞

研究課題である「冠血行再建術に対する適応適切性基準の普及が長期予後に及ぼす影響を検討する」に関して、全米の冠血行再建術（PCI）に関するレジストリである National Cardiovascular Data Registry (NCDR) CathPCI に使用申請を行うために、プレリミナリーなデータを揃える方針とした。そのため、まず Duke 大学が運営する Duke Databank for the Cardiovascular Disease (DDCD) を用いて検討を行うこととした。DDCD は Duke 大学単施設からの登録ではあるものの 50 年以上も継続されている詳細な心臓カテーテル手技に関するデータベースである。下記研究は、院内の倫理委員会の承認を得た後に開始した。また解析に必要な研究資金に関しては、外部競争研究資金（かなえ医薬振興財団 海外留学助成金）を獲得した。

図 1. 研究計画

【方法】 DDCCD より 2007 年 7 月～2013 年 12 月までに待機的に CAG が施行された症例を抽出した（計 19,827 症例）。そのうち、1) 急性心筋梗塞に対して CAG が施行された症例、2) CAG 施行から 30 日以内に心筋梗塞を発症した症例、3) CAG にて有意狭窄を認めなかった症例、4) CAG から 30 日以内に冠動脈バイパス術を受けた症例、5) CAG から 30 日以内に死亡した症例を抽出された症例を除外し、残った 4747 症例を解析対象とした。

CAG 施行時あるいは 30 日以内に PCI が施行されたかどうかにより、内科治療群（medically managed group）および PCI 施行群（PCI group）の 2 群に分類した（図 1 参照）。その後、medically managed group および PCI group の各群において、症例が登録された年次によって層別化を行い、年次毎の患者情報の比較を行った。

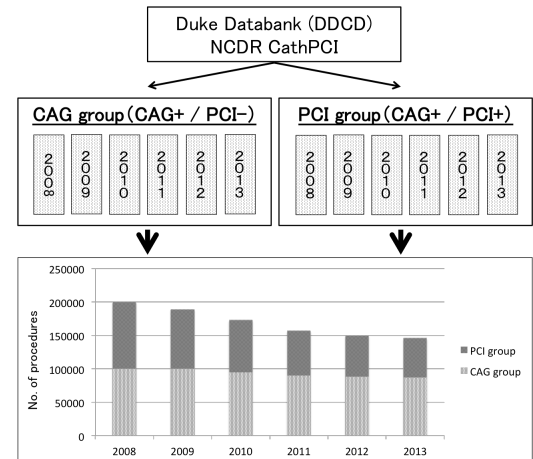


図 2. CAG/PCI 比の年次推移

【結果】 PCI の適応適切性基準が導入された 2009 年以降、medically managed group には解剖学的に重症（特に 3 枝病変）な症例がより多く含まれるようになり、PCI group には PCI が適切とされやすい左前下行枝近位部病変を含む症例が多く含まれるようになっていた。CAG 施行件数に対する PCI 施行件数の比率には経年変化は認められなかった（図 2）。

Medically managed group および PCI group の各群において、年次毎に CAG 施行 1 年後の複合エンドポイント（全死亡、心筋梗塞、緊急冠血行再建）の発生率を比較した（表 1 および図 3）。

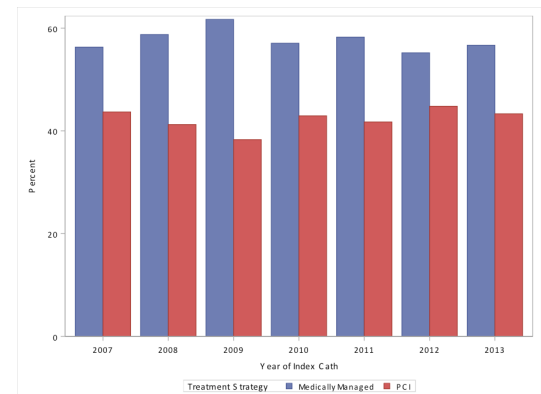


表 1. CAG 施行 1 年後の複合エンドポイントの発生率の年次推移比較

Year of Index CAG	Total N=4737	Medically Managed N=2743	PCI N=1994	P-value
2007	34 (6.6%)	21 (7.2%)	13 (5.8%)	0.1393
2008	56 (6.5%)	41 (8.0%)	15 (4.2%)	0.0083
2009	51 (7.2%)	37 (8.4%)	14 (5.2%)	0.0059
2010	52 (7.7%)	37 (9.7%)	15 (5.2%)	0.0002
2011	65(10.7%)	47(13.4%)	18 (7.1%)	<.0001
2012	43 (7.2%)	32 (9.6%)	11 (4.2%)	0.0066
2013	51 (9.5%)	34(11.6%)	17 (7.0%)	0.1739

図 3. CAG 施行 1 年後の複合エンドポイントの発生率の年次推移比較

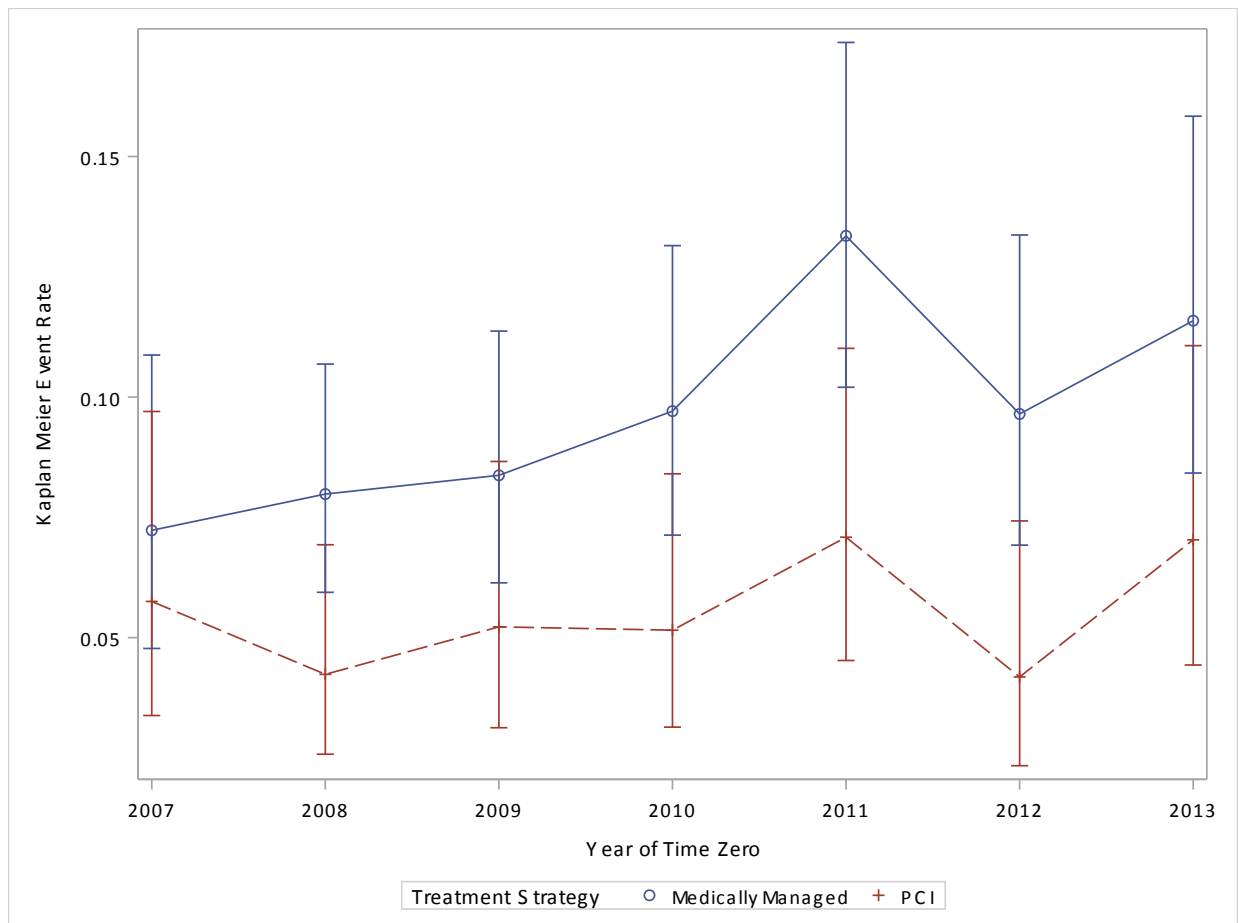


表 1 および図 3 より、PCI group においては複合エンドポイントの発生率が横ばいであるのに対して、medically managed group においては、複合エンドポイントの発生率が上昇傾向であることが分かった。今後、Cox 比例ハザードモデルを用いて補正された調整発生率を計算し、年次推移とともに図示する予定である。Medically managed group における複合エンドポイントの発生率の上昇が、Cox 比例ハザードモデルを用いて補正後も同様に認められる場合には、AUC の普及によってもたらされた PCI の症例選択の変化が、虚血性心疾患患者の長期生命予後に悪い方向で無視できないか影響を与えている可能性が示唆され、今後の AUC のあり方に一石を投じる内容となるものと考えられる。

また派遣開始の 2017 年に PCI に対する適応適切性基準（AUC）が改訂され発表された。そのため、追加のプロジェクトとして、改訂された AUC がこれまでの基準とどのように異なっているかの検討することとした。そのため下記の内容において NCDR CathPCI の利用申請を行い、許可が得られた。解析費用に関しては NCDR から賄われる予定であり、今後、統計家との解析計画の詳細を詰める作業に移る予定である。

【研究計画】NCDR CathPCI に 2012 年以降に登録されている待機 PCI 症例に対して、改訂前(old AUC) および改訂後 (new AUC) の AUC を当てはめ、適応適切性をそれぞれ検証する (図 4)。そのうえで、それぞれの AUC で評価した際の、評価の一致を検証する (図 5)。さらに不一致の症例に関して、どのような要因が不一致と関連しているかを明らかにする。

図 4. Comparison of appropriate ratings between new AUC and old AUC

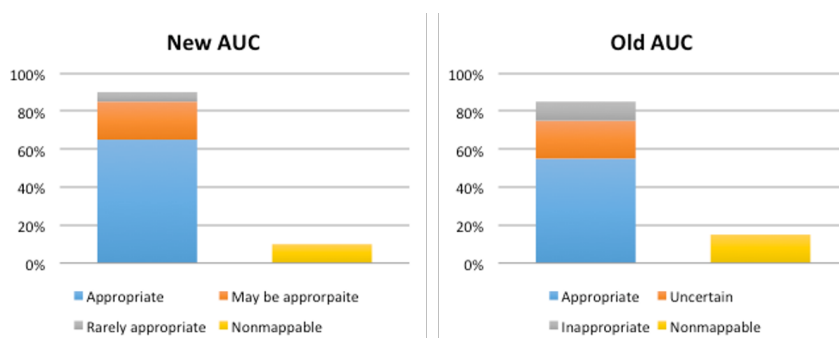


図 5. Concordance and discordance of appropriate ratings between new AUC and old AUC

		New AUC			
		Appropriate	May be appropriate	Rarely appropriate	Nonmappable
Old AUC	Appropriate	XX	XX	XX	XX
	Uncertain	XX	XX	XX	XX
	Inappropriate	XX	XX	XX	XX
	Nonmappable	XX	XX	XX	XX

申請課題と並行して、次項以降に記載するプロジェクトに関わり、国際的な臨床研究ネットワークの構築、および学術的なアウトプットを行った。

<心房細動に関するプロジェクト>

全米 250 施設からなる心房細動に関する多施設共同研究である ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) Registry に参加し、同データベースを用いて、心房細動患者におけるリスクの層別化、アウトカムの改善を目指した研究を行った。

・クラスター分析を用いた心房細動における新たな疾患分類の探索

心房細動を臨床的に分類する場合、心房細動の持続期間（初発、発作性、持続性、永続性、慢性）あるいは脳梗塞発症リスク（CHA₂DS₂-VASc）に基づく分類を行うことが一般的である。しかしながら、心房細動の発症には様々な背景疾患が関わっており、こうした既存の分類では心房細動の heterogeneity（不均質性）を考慮することはできない。そこで、クラスター分析と呼ばれる統計学的手法を用いて、心房細動を新規に分類する試みを行った。クラスター分析とは、異なる性質のものが混ざり合った集団から、互いに似た性質を持つものを集め、いくつかの性質の似通った集団（クラスター）を作る方法である。我々は、ORBIT-AF レジストリに登録されている 9749 名の心房細動患者に対して、クラスター分析を行うことで、以下の 4 つの集団を同定した。

1. 比較的併存疾患の少ない集団
2. 比較的若年であるものの生活習慣に問題を抱える集団（喫煙、アルコール・薬物依存、肝疾患）
3. ペースメーカーなどのデバイスが必要とする集団
4. 動脈硬化性合併症の併存が多い集団

同定された集団は、既存の分類との関連は乏しいにも関わらず、長期予心血管後と強く関わっていることが明らかとなった（図 6）。今後の心房細動の分類を考えるうえで非常に重要な知見であると考えられた。本研究成果は American Heart Association Scientific Sessions（AHA）2017 にて 2017 年 11 月 12 日にポスター発表され、同日、JAMA Cardiology 誌に掲載された（JAMA Cardiol. 2018 Jan 1;3(1):54-63.）。

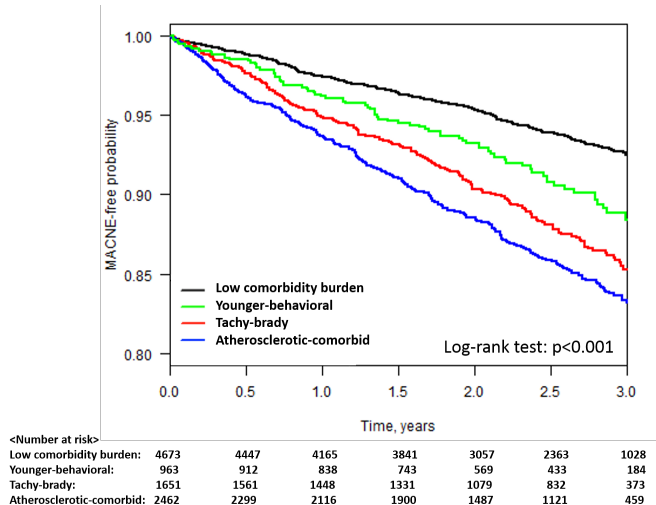


図 6. クラスターと長期心血管予後（JAMA Cardiol. 2018 Jan 1;3(1):54-63.より引用）

<脳卒中に関するプロジェクト>

全米1600施設からなる脳卒中に関する米国心臓病学会（AHA）/米国脳卒中学会（ASA）が主導する多施設共同研究であるGWTG-Stroke (the American Heart Association/American Stroke Association Get With The Guidelines–Stroke) Registryに参加し、同データベースを用いて、心房細動患者に対する抗凝固療法施行に際して最も重篤な合併症である脳出血に焦点を当てた研究を行った。

心房細動患者に対する抗凝固療法に関しては、従来ワルファリンが主体であったが、近年、血中濃度のコントロールを必要としないnon-vitamin K oral antagonist (NOAC)が急速に普及してきている。NOACはワルファリンと比較し、出血性合併症の発症が少ないとされているが、それでも年率0.5%程度の確率で脳出血が発症する。抗凝固療法に関連した脳出血は、抗凝固療法と関連していない脳出血と比較して予後が不良であることが知られているが、そのほとんどはワルファリンに関連した脳出血に関する報告であり、NOACに関連した脳出血の報告は極めて少ない。そこで、GWTG-Stroke Registryに登録されている脳出血患者を対象として、NOACに関連した脳出血の予後を検討することとした。

全米1662施設から登録された計141311名の脳出血患者を対象とした。そのうち、ワルファリンに関連した脳出血は15036症例（10.6%）あり、NOACに関連した脳出血は4918症例（3.5%）であった。多変量解析を行ったところ、ワルファリンに関連した脳出血およびNOACに関連した脳出血のいずれも、抗凝固療法に関連していない脳出血と比較して、院内死亡率が高率であったが、NOACに関連した脳出血はワルファリンに関連した脳出血と比較して、死亡率が低率であった（図7）。この傾向は、抗血小板薬を同時に内服している患者において顕著であった。本研究は、抗凝固使用に際して、出血性合併症の発症率のみならず、脳出血が起こった場合の重篤さという観点においても、ワルファリンと比較しNOACに利点があり、NOACの使用を後押しする強力な根拠と考えられた。本研究成果はInternational Stroke Conference 2018にて2018年1月25日に口頭発表され、同日、Journal of American Medical Association誌に掲載された（JAMA. 2018 Feb 6;319(5):463-473.）。

図7. 脳出血発症時の抗凝固療法使用の有無および抗凝固療法の種類別による院内死亡率の比較（JAMA. 2018 Feb 6;319(5):463-473.より引用）

OAC=oral anticoagulant; RD=risk difference; OR=odds ratio

Outcome Measures	Warfarin	NOACs	No OACs
Primary Outcome: In-Hospital Death			
No./total No. (%)	4903/15 036 (32.6)	1305/4918 (26.5)	27 297/121 357 (22.5)
Adjusted RD (97.5% CI), % ^a	[Reference]	-5.7 (-7.3 to -4.2)	-9.0 (-10.1 to -7.9)
Adjusted OR (97.5% CI) ^a	[Reference]	0.75 (0.69 to 0.81)	0.62 (0.58 to 0.65)
Adjusted RD (97.5% CI), % ^a	9.0 (7.9 to 10.1)	3.3 (1.7 to 4.8)	[Reference]
Adjusted OR (97.5% CI) ^a	1.62 (1.53 to 1.71)	1.21 (1.11 to 1.32)	[Reference]

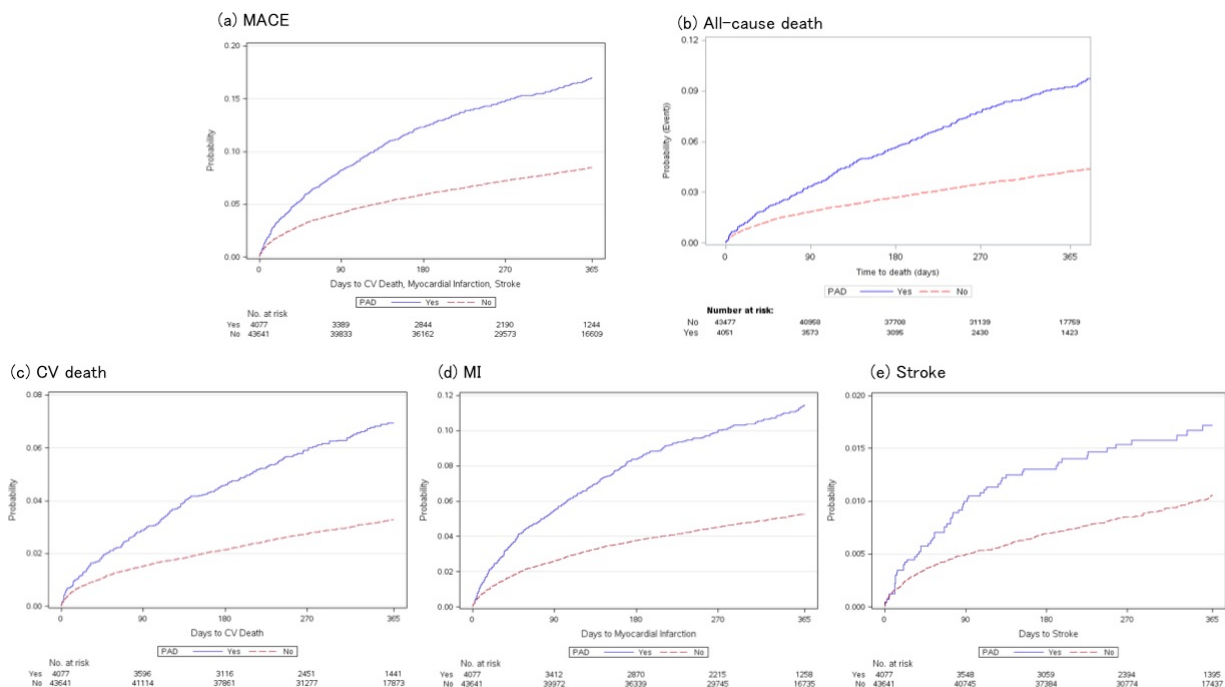
<末梢閉塞性動脈疾患におけるプロジェクト>

派遣先であるDuke Clinical Research Instituteが主体となって施行した4つの急性冠症候群患者を対象とした薬物療法に関するランダム化比較試験の統合データベースを用い、急性冠症候群患者において末梢閉塞性動脈疾患の存在が、長期予後にどのように影響を及ぼすかを検討した。

4つの試験において計48094名の急性冠症候群患者が追跡され、そのうち4098名（8.5%）に末梢閉塞性動脈疾患の合併が認められた。末梢閉塞性動脈効果疾患合併患者は、長期心血管予後が不良であり、さらに一度、心血管イベントを起こした後に、再発イベントも起こしやすいこと明らかとなった（図8）。これまで、末梢閉塞性動脈疾患の存在が急性冠症候群患者においてどの程度、長期心血管予後に悪影響を与えるかに関しては不明な点が多かったため、急性冠症候群を対象とした薬物療法の臨床試験において、inclusion criteriaの一つとして考慮されることは少なかった。しかしながら、昨今の臨床試験の運営コストの増加を鑑みると、ハイリスク患者を対象を絞りサンプルサイズを可能な限り少なくするなどの方策が必須となってきている。そのため、本研究の結果は、今後の急性冠症候群患者を対象とした薬物療法の臨床試験を企画するうえで、非常に有益な情報であると考えられる。本研究成果はAmerican Heart Association Scientific Sessions（AHA）2017にて2017年11月12日にポスター発表され、2018年3月28日に、American Heart Journal誌に掲載された。

図8. 末梢閉塞性動脈疾患の有無による心血管イベントの発症率の違い（Am Heart J. 2018 in Press. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.013>より引用）

MACE=major adverse cardiovascular event; CV=cardiovascular; MI=myocardial infarction



<経カテーテル的大動脈弁置換術に関するプロジェクト>

米国胸部外科学会（STS）/米国心臓病学会（ACC）が主導する米国で施行された経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）の全米における全症例登録データベースであるSTS/ACC TVT Registryに参加し、同データベースを用いて、TAVR施行患者におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン阻害薬（RAS阻害薬）と長期予後の関連に関した研究を行った。

大動脈弁狭窄症に対する治療は、外科的大動脈弁置換術（SAVR）が中心であったが、TAVRがSAVRよりも治療成績が優れているとする多数の試験が発表されて以降、TAVRが爆発的に普及してきている。しかしながら、長期にわたり大動脈弁狭窄症に暴露され肥大した左室は、TAVR施行後も完全には元に戻らず、そうした遷延した左室肥大は、心不全の発症や、不整脈の発症に悪影響を及ぼしていることが明らかとなっている。RAS阻害薬は心不全患者において、こうした左室肥大を改善させることが知られている。TAVR施行後の患者においても、こうした予後改善の可能性が期待されるが、これまでTAVR施行患者におけるRAS阻害薬の有用性を検討した研究は皆無であった。

2014年7月から2016年1月の間に米国の425の施設で施行されたTAVR 37559症例のうち、長期予後を得るために公的保険データベースであるCMS（Center for Medicare & Medicaid Services）と突合することができた21312症例を対象として解析を行った。対象となった21312症例のうち、8468症例（39.7%）において退院時に、RAS阻害薬が処方されていた。RAS阻害薬が処方された群では、処方されなかった群と比較し、動脈硬化に関連した併存疾患の頻度が高く、左室収縮能が低い傾向にあった。これらのベースラインの特徴の違いを補正するために、傾向スコアマッチングを施行した。傾向スコアマッチング後に、TAVR施行1年後の全死亡および心不全再入院の割合を、RAS阻害薬が処方された群および処方されなかった群との間で比較した場合、RAS阻害薬が処方された群では、有意に死亡率が低く、心不全再入院率も低いことが明らかとなった（図9）。本研究の結果は、今後のランダム化比較試験の実施へと繋がる重要なデータであると考えられる。本研究成果は、European Society of Cardiology (ESC) Congress 2018にて2018年8月27日に発表され、2018年12月4日にJournal of American Medical Association誌に掲載された（JAMA. 2018 Dec 4;320(21):2231-2241.）。

図9. RAS阻害薬の処方の有無によるイベントの発症率の違い（JAMA. 2018 Dec 4;320(21):2231-2241.より引用）

