

氏名・(本籍)	なが た よし ひさ 長 田 芳 久 (福岡県)		
学位の種類	博士 (医学)		
報告番号	甲第1556号		
学位授与の日付	平成27年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(課程博士)		
学位論文題目	Association between major adverse cardiovascular events and brachial-ankle pulse wave velocity and a difference in blood pressure between arms after percutaneous coronary intervention (経皮的冠動脈形成術後における主要心血管イベントと脈波伝搬速度や血圧左右差の関連性)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	朔 啓二郎
	(副査) 福岡大学	教授	浦田 秀 則
	福岡大学	教授	田代 忠
	福岡大学	准教授	和田 秀 一

内 容 の 要 旨

【背景と目的】

日常臨床では、動脈硬化を評価するために脈波伝搬速度 (baPWV) 検査が用いられている。過去の報告で baPWV の値が高血圧、急性冠症候群などの患者において心血管病の発生や有病と関連がある報告が多い。baPWV 検査は同時に両側上腕血圧が測定でき、最近の報告では左右差 10mmHg 以上ある場合に心血管病の発生や死亡に関連がある。現在、経皮的冠動脈形成術後 (PCI) における主要心血管イベント (MACE) との関連において明確なマーカーは示されていない。従って、baPWV や血圧左右差がその予測因子となり得るか、またステント種類によりそれぞれの患者に有意な予測因子となり得るか検討を行った。

【方法】

後ろ向き研究である。安定狭心症と診断され baPWV 検査を行いベアメタルステント (BMS) もしくは薬剤溶出性ステント (DES) 留置された 539 名の安定狭心症の中から、経皮的バルーン形成術の患者、急性冠症候群の患者や血液透析の患者は除外し 398 名の患者を対象とした。血圧左右差を絶対値 (|右-左|) ならびに相対値 (右-左) で検討し、入院時に施行した検査項目との関連をみるため様々な解析を行った。冠動脈治療に用いたステントの種類やステント径は冠動脈形成術を行った医師の判断で決定された。また MACE は全死亡数、心筋梗塞の発症、対象病変において再灌流療法を要した症例と定義した。

【結果】

手術施行後から平均9か月の追跡期間中に52件のMACEが発生した。症例全体において、BMSを使用した患者やインスリン使用者、脂質異常症の既往のない症例、また左室駆出率、ステントサイズ、中性脂肪が低値である症例において、有意にMACEが発症した。多変量解析から、MACE予測因子はBMS使用者、左室駆出率の低値、ステント径低値、インスリン使用者であった。BMS群は全患者と同様に左室駆出率、ステントサイズ、中性脂肪が低値である症例や β 遮断薬使用者に有意差があり、予測因子はステントサイズであった。DES群では左baPWVが高値である方や相対的血压左右差が低値である症例、右冠動脈病変、インスリン使用者に有意差があり、MACE予測因子は左のbaPWV値、相対的血压左右差、インスリン使用者であった。相対的血压左右差のカットオフは0mmHgであった。

【結語】

上肢血压左右差の相対値、左のbaPWVならびにインスリン治療がDES留置後におけるMACEの予測因子になり得ることが示された。

審査の結果の要旨

冠動脈形成術後(PCI)における主要心血管イベント(MACE)発生に関して有用なマーカーやエビデンスは確立されていない。本研究は脈波伝播速度(baPWV)や血压左右差がMACEに関連するとの仮説に基づいて実施した臨床研究である。その結果、薬剤溶出性ステント群で左baPWVや相対的血压左右差が有意な予測因子となり得た。

1. 斬新さ

安定狭心症患者において、脈波伝播速度(baPWV)や血压左右差が主要心血管イベント(MACE)と関連することを検討した研究はない。本研究は、1)左の脈波伝播速度が高値である、2)相対的血压左右差が低値である等がMACEの予測因子になりうる事を証明し、治療における方向性について言及した点に斬新さがある。

2. 重要性

ガイドラインでも両側上腕血压を測定する重要性が示されているが、実臨床ではあまり測定されていない。また脈波伝播速度検査も実臨床で簡易的かつ安価に測定ができる項目であるが、末梢の血管治療が注目されがちである。これら2つの検査項目が、安定狭心症患者における薬剤溶出性ステント留置後の主要心血管イベントを予測できると証明した研究である。つまり、両側血压左右差や脈波伝播速度の重要性を再認識することができた点が重要である。

3. 研究方法の正確さ

本研究のプロトコールは福岡大学病院臨床研究審査委員会(承認番号#14-5-12)で承認されている。国際誌Experimental & Clinical Cardiologyにも掲載された論文であり、研究方法は評価されている。

4. 表現の明確さ、及び結論

結論は明解であるが、相対的血压左右差が低値で、カットオフが0mmHgであると表現は難解である。本研究では冠動脈形成術(PCI)後、右上肢よりも左上肢の血压が上回った時点で、主要心血管イベントが増加する可能性が高いと解釈すべきである。

5. 主な質疑応答

Q1：血圧に関して実際にどれほどの左右差があったのか？

A：最大で20mmHgを超えるものがあったがその症例数は少なく、多くの症例が5-10mmHgの血圧左右差であった。

Q2：左鎖骨下動脈は動脈硬化が起こりやすい印象がある。右上肢の血圧が高い場合に完全に血管が詰まっていない場合や、完全に閉塞したために相対的に右上肢が高くなる事があるが、検討を行ったのか？

A：そういった報告は少なく結論が出ていないと考える。動脈硬化により血管抵抗が上昇し血圧は上がることは考える。しかし一定の動脈硬化による血管狭窄が生じた場合には血流低下が起こり血圧は低下する。狭窄の程度による血圧の推移やさらに大血管や小血管においても同様に生じるか、今後の検討課題であると思われる。今回、胸郭出口症候群などの生理的狭窄についても検討が行えていないため既往歴などのさらに詳細な検討は必要である。

Q3：動脈硬化により狭窄が高度になるとABIやPWVが正常に戻ってくることがある。これらの事に関して報告や検討はあるのか？

A：透析患者などに完全閉塞したにも関わらずABIが正常値を示すことがあり、治療方針に難渋する経験がある。今回の研究では数値の推移や下肢の血管造影を行っていないため検討は行っていない。またそういった報告は少数であり結論はできないと思われる。

Q4：今回の脈波伝播速度の検査は仰臥位での計測である。実臨床では座位での計測が主である。そのため仰臥位や座位での計測についての報告はあるのか？入院時の血圧が座位であるはずである。そのため座位血圧との検討はしなかったのか？

A：今回両側上肢の座位血圧測定はこの研究内では行っておらず、その検討は省略せざるを得なかった。今後の検討内容であると思われる。しかし、特殊な血圧測定機器を用いた座位両側上肢について当科で実施している別の研究では、臥位と座位では差がなかったと結論が出ている。

Q5：PWVを計測できているためABIも同時に計測できているはずである。PWVが上がるとABIが上がると、ABIが上がるとPWVが下がるはずである。

A：ABIに関しても検討を行ったがこれは有意差が見られなかった。その要因としてABIの数値の範囲が非常に狭かったために有意差がみられなかったと考える。また追跡後のABIやPWVの数値を計測し変動幅を検討するならば、質問に沿った検討ができることが説明された。

Q6：本研究は後ろ向き研究であるため、これらの結果を証明するために前向き試験を行う場合、どういった内容を検討する必要があると思われるのか？

A：体位や生理的な狭窄が無いか等の既往歴、さらに追跡した際に再度同じ体位での計測、内服薬の均一化、つまり追跡期間内での内服導入があったか、についての検討が必要である。

Q7：血液の中性脂肪が低いことにMACEが寄与していたが、どういった可能性が考えられたのか？

A：脂質異常症の患者が有意に少ないことにも原因する可能性がある。申請者のグループの先行研究で、インスリン使用者かつHbA1c低値者にイベント(MACE)が多いことが報告されている。このことは、血糖コントロールが良好なため、中性脂肪が低い可能性が考えられることなどが説明された。

Q8：ステントサイズが小さいからMACEが多いのか？ステントの長さではないのか？

A：径が小さい血管にステントを留置することでステント内の乱流が新生内膜の増殖を促す可能性は指

摘されている。しかしその機序に関しては結論は出ておらず、今後も検討は必要だと思われる。ステントの長さはイベントに関与する。

Q9：follow up の期間が9か月後であるがMACEを評価するには短い。またMACEに関して心不全は検討していないのか？この検討ではMACEのほとんどがステント内再狭窄であるためにステント内再狭窄に関する予測因子と考えてもいいのか？

A：当院でのベアメタルステント留置後の追跡は平均6か月、薬剤溶出性ステント留置後は6-9か月で行っているために期間は6から最大12か月で検討を行った。心不全については、本研究の対象が安定狭心症患者であり、動脈硬化に関する検討から外れるため、検討は行っていない。MACEのほとんどはステント内再狭窄である。他の報告内容を参考とし、一般的な項目の中から動脈硬化に起因するものを使用した。ステント内再狭窄はすべて追跡時の血管造影や追跡前に症状が出たために行った造影検査により判断された。また入院加療の項目は外来主治医の判断が入る為、該当項目として除外した。

Q10：右の脈波伝播速度に関して有意差はなかったのか？そのカットオフは出なかったのか？

A：右の脈波伝播速度に関しては傾向のみであり有意差はなかった。またカットオフについては予測因子となり得なかった。

上記以外の質問にも、申請者は適切に答えた。本論文は経皮的冠動脈インターベンション後の主要心血管イベントの予測因子として血圧左右差や脈波伝播速度が評価された初めての研究である。左上肢の血圧高値ならびに左脈波伝播速度が薬剤溶出性ステント留置後の主要心血管イベントの予測因子となりうることを証明し、学位論文に値すると評価された。