

氏 名	津田 浩佑
(ふりがな)	(つだ こうすけ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第1165号
学位審査年月日	令和3年1月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Diminished response to statins predicts the occurrence of heart failure after acute myocardial infarction (スタチンに対する低反応は急性心筋梗塞後の心不全発症を予測する)
論文審査委員	(主) 教授 勝間田 敬弘 教授 寺崎 文生 教授 根本 慎太郎

学位論文内容の要旨

《背景》

HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は複数の大規模ランダム化比較試験(RCT)において、動脈硬化性イベント抑制効果が示されている。その機序は、スタチンの低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)低下作用のみならず、抗炎症作用、血管内皮機能の改善作用など多面的効果の影響があると考えられている。

スタチンの心不全イベントに対する効果はRCTでは証明されていないが、メタ解析では心不全の発生をわずかに減少させることが示されている。

このようにスタチンの有効性が示される一方で、スタチンの効果は個人差が大きいことが知られているが、その臨床的意義について検証した研究は少ない。安定狭心症患者を対象に、スタチンに対する反応の差異と冠動脈内の粥腫量の変化の関連を調べた研究では、

スタチン低反応群はスタチン反応群と比較して粥腫量の有意な増加を認めた。しかし、スタチンに対する低反応と心不全イベントとの関連については過去に検証されておらず未知である。

《目 的》

スタチン反応性による急性心筋梗塞後の心不全発生防止効果の差異を検討する。

《方 法》

2007年から2014年間に急性心筋梗塞（AMI）の診断で国立循環器病研究センターに入院し、経皮的冠動脈形成術を受けた890人の患者について調査した。除外基準に該当する患者を解析対象から除き、最終的に505人の対象者について解析を行った。入院時（スタチン導入前）とスタチン開始1か月後の比較で、LDL-Cの低下率が15%未満であった対象者をスタチン低反応群と定義し、臨床背景および予後についてスタチン反応群との2群比較を行った。主要評価項目は入院を要する心不全イベント、副次評価項目を心血管死亡と入院を要する心不全イベントの複合イベントと定義した。

《結 果》

研究対象者505人中77人（15.2%）がスタチン低反応群、428人（84.8%）がスタチン反応群に該当した。スタチン低反応群はスタチン反応群と比較して糖尿病の有病率が低く（22.1% vs. 36.0%、 $P=0.02$ ）、ボディマス指数（BMI）が低かった（23.5 vs. 24.5 kg/m²、 $P=0.04$ ）。Killip分類および最大クレアチンキナーゼ値などの心筋梗塞の重症度に関しては2群間で差を認めなかった。

薬物治療に関しては、スタチン低反応群ではアトルバスタチンの投与率が高率であり（48.1 vs. 28.0%、 $P=0.0008$ ）、ロスバスタチンの投与率が低率であった（16.9 vs. 40.4%、 $P<0.0001$ ）のに対し、ピタバスタチンの投与率は2群間で同程度であった（ $P=0.60$ ）。研究対象者全体の98%が退院後もスタチンの内服を継続しており、その継続率は2群間で同

程度で (P=1.00)、退院後にスタチン治療の強化が行われた頻度も 2 群間で差は認めなかった (21.4 vs. 24.2%、P=1.00)。また、スタチン低反応群は β 遮断薬の投与率が低かった (61.0 vs. 75.9%、P=0.01) が、その他の薬物治療については 2 群間で差は認めなかった。

LDL-C 値の推移に関しては、入院時はスタチン低反応群で有意に低値であり (2.9 vs. 3.6 mmol/L、P<0.01)、1 か月後は高値であった (2.9 vs. 2.1 mmol/L、P<0.01)。LDL-C 変化率はスタチン低反応群で+2.1%、スタチン反応群で-41.2%であり (P<0.01)、この 2 群間における変化率の差異は半年後、1 年後も一貫して観察された。

イベント発生に関しては、中央値 4.4 年の観察期間において、スタチン低反応群はスタチン反応群と比較して入院を要する心不全イベントの発生が 3.01 倍と有意に多く (95%CI : 1.27-6.79、P=0.01)、また、心血管死亡と入院を要する心不全の複合イベントの発生も 2.59 倍と有意に多かった (95%CI : 1.16-5.47、P=0.02)。Cox 比例ハザードモデルや傾向スコアマッチングによる解析を行い交絡因子の調整後も、スタチンに対する低反応は独立した心不全イベントの発生予測因子であった。なお、心筋梗塞などの動脈硬化性イベントの発生に関しては 2 群間で有意差を認めなかった。

《考 察》

今回の研究の結果、AMI 発症後約 15%の患者がスタチンに対し低反応を示し、スタチン低反応群では心不全イベント発生率が有意に高かった。スタチン低反応がなぜ心不全イベントの増加に関与するか、本研究ではその機序の解明に至らなかった。

本研究は単施設の後方視的研究のため、いくつかの制約が存在する。心不全イベントの発生数自体が比較的少なかったこと、投与されたスタチンの種類および投与量については各担当医の裁量により決定されたこと、スタチン低反応群において β 遮断薬の使用頻度が低かったことなどが挙げられる。しかし、患者背景における交絡因子について複数の統計手法を用いて調整後も、スタチンに対する低反応は心不全イベントの独立した発生予測因子であった。AMI 後のスタチン低反応群は心不全発症の高リスク群であり、予防的治療を追加することが望ましいと考えられた。

《結 論》

AMI後のスタチンに対する低反応は退院後の心不全イベントの増加と関連していた。その機序については今後更なる検討が必要である。

論文審査結果の要旨

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は、脂質異常症治療薬の一つで強力な低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）低下作用を有する。スタチンの LDL-C 低下効果が個々の症例で異なることは認識されているが、その臨床的意義については十分に検証されていなかった。

申請者らは、急性心筋梗塞に対し経皮的冠動脈形成術後の患者のうち、心筋梗塞発症前にスタチンを内服しておらず、術後にアトルバスタチン・ロスバスタチン・ピタバスタチンを導入した患者を研究対象者とした。そこで、先行文献に基づいてスタチン導入から 1 か月後の LDL-C 低下率が 15%未満であった患者をスタチン低反応群と定義し、LDL-C の低下率が 15%以上であった患者（スタチン反応群）と比較を行い、術後の心不全発生率の差異について検討した。

その結果、スタチン低反応群では心不全イベント発生率が有意に高いことが明らかとなり [ハザード比 (HR) =3.01、95%信頼区間 (CI) =1.27-6.79、P=0.01]、この関連は Cox 比例ハザードモデルや傾向スコアマッチングによる解析を行い交絡因子の調整後も一貫して観察された。

研究の制約として、スタチン低反応の定義は先行文献から規定したのみで確立された基準ではないこと、スタチン反応群の投与開始前 LDL-C 値が高いこと、3 種のスタチンの選択や投与量は各担当医により決定され一定の原則が存在しないこと、スタチン反応群で β 遮断薬の服用率が有意に高いことなどが存在することは、研究結果を解釈する上で注意を要する。

しかし、本研究の結果は、スタチンに対する低反応が急性心筋梗塞に対する経皮的冠動脈形成術後の心不全の発症に関連する所見となりうることを示唆するものであり、臨床的意義は認められる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Cardiovascular Diagnosis and Therapy 10(4): 705-716, 2020 Aug

doi: 10.21037/cdt-20-415.