



Title	急性冠症候群患者における長期のアテローム血栓性イベント発症の危険因子に関する研究
Author(s)	野口, 圭士
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第12566号
Issue Date	2017-03-23
DOI	10.14943/doctoral.k12566
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/65932">http://hdl.handle.net/2115/65932</a>
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号 : 2307
File Information	Keiji_Noguchi.pdf



[Instructions for use](#)

# 学 位 論 文

急性冠症候群患者における長期のアテローム血栓性  
イベント発症の危険因子に関する研究  
(Studies on Long-term Risk Factors for  
Atherothrombotic Events  
in Patients with Acute Coronary Syndrome)

2017年 3月

北 海 道 大 学

野 口 圭 士



# 学 位 論 文

急性冠症候群患者における長期のアテローム血栓性  
イベント発症の危険因子に関する研究  
(Studies on Long-term Risk Factors for  
Atherothrombotic Events  
in Patients with Acute Coronary Syndrome)

2017年 3月

北 海 道 大 学

野 口 圭 士

# 目次

	Page No.
1. 発表論文目録及び学会発表目録 . . . . .	1
2. 緒言 . . . . .	2
3. 略語表 . . . . .	6
4. 研究方法 . . . . .	7
4.1 対象患者	
4.2 研究方法	
4.3 統計学的分析方法	
5. 研究結果 . . . . .	12
5.1 患者背景	
5.2 至適薬物治療及び危険因子の管理状況	
5.3 MACCE の危険因子	
5.4 ヘモグロビン A1c 値、糖尿病に関する解析	
6. 考察 . . . . .	20
6.1 本研究の特徴、意義、新知見	
6.2 ACS 患者の血糖管理	
6.3 MACCE の危険因子	
6.4 ACS 後の服薬	
6.5 本研究の限界	
7. 総括及び結論 . . . . .	25
8. 謝辞 . . . . .	26
9. 引用文献 . . . . .	27

## 1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

Keiji Noguchi, Mamoru Sakakibara, Naoya Asakawa, Yusuke Tokuda, Kiwamu Kamiya, Takashi Yoshitani, Koji Oba, Katsumi Miyauchi, Yuji Nishizaki, Hisao Ogawa, Hiroyoshi Yokoi, Masayasu Matsumoto, Masafumi Kitakaze, Takeshi Kimura, Tetsuo Matsubara, Yuji Ikari, Kazuo Kimura, Hideki Origasa, Takaaki Isshiki, Yoshihiro Morino, Hiroyuki Daida, Hiroyuki Tsutsui.

Higher Hemoglobin A1c After Discharge Is an Independent Predictor of Adverse Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome – Findings From the PACIFIC Registry -

Circulation Journal. 2016 Jun 24; 80 (7): 1607-14.

本研究の一部は以下の学会に発表した

野口圭士

Post-discharge Higher HbA1c is an Independent Predictor of Adverse Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome Based on PACIFIC Registry

第79回日本循環器学会学術集会、平成27年4月25日、大阪

## 2. 緒言

急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) は、冠動脈粥腫破綻、血栓形成を基盤として急性心筋虚血を呈する臨床症候群であり、急性心筋梗塞、不安定狭心症から心臓急死までを包括する広範な疾患概念である。ACS 後の死亡や心血管イベント発症に関して、発症時の危険因子や急性期治療と、急性期の予後との関連を検討した研究は多く、すでに因果関係は確立されている<sup>1-3</sup>。また、これらの研究結果に基づき、ACS の急性期治療は、薬物治療に加え経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI) の手技の飛躍的な進歩、ACS 発症から PCI 施行までの時間短縮ならびに心原性ショックや心不全を伴う ACS に対する機械的サポートを含めた迅速な治療介入などにより、ACS 患者の予後を大幅に改善した<sup>4-6</sup>。

一方、ACS 後の長期イベント発症に関する研究は限られており、また、これらの研究は入院時の危険因子と長期イベントとの関連を検討したものが大半を占めている

(表 1 参照)。具体的には、高年齢、男性、高血圧、糖尿病、喫煙、心不全・脳血管障害・冠動脈疾患の既往、心原性ショック、心不全、低左室駆出率、腎機能障害、貧血、トロポニン高値、冠動脈多枝病変、PCI 未施行などが、長期イベント発生の危険因子として報告されている。ACS の長期予後は、急性期治療や入院時の危険因子のみならず、退院後の服薬や危険因子の管理状況が大きく影響すると考えられるが、今までの先行研究に、これら退院後の因子と長期イベントの発症との関係性を評価した研究はほとんどない。

また、病理学的には、動脈粥腫破綻が冠動脈に生じた場合に ACS を発症するが、同様の病態が脳血管で発現すれば脳梗塞を発症し、さらに、末梢動脈に生じれば急性動脈閉塞症を惹起するため、ACS 患者は、長期的にはこれら他臓器の疾患を含めたアテローム血栓性イベントを引き起こす可能性がある<sup>7</sup>。しかし、ACS 患者において他臓器のアテローム血栓性イベントまでを含めた長期予後や再発に関する研究は現在まで十分に行われていない。

さらに、日本の ACS 治療に関するガイドラインは、主に欧米の研究を基に作成されているが、日本人では冠攣縮が欧米人より多く存在し<sup>8</sup>、それが血栓形成にも密接に関与し ACS を発症することが示唆されているなど、欧米の研究をそのまま日本人に当てはめることは出来ず、日本人を対象とした ACS の長期予後の検討が望まれる。

表 1. ACS 後の長期予後の危険因子に関する主な先行研究

年	研究名	国	ACS の種類	症例数	追跡期間	イベント	危険因子
2002 <sup>9</sup>	JCIS	日本	PCI を施行した 急性心筋梗塞	2,221	1 年	死亡	高年齢、低左室駆出率、腎機能障害、 糖尿病、多枝病変
2004 <sup>10</sup>	PRAIS UK	英国	非 ST 上昇型心筋 梗塞	653	2.4 年 (平均)	死亡	高年齢、男性、低収縮期血圧、頻脈、 心不全の既往、心電図変化 (ST 変化ま たは脚ブロック)、脳血管障害の既往
2005 <sup>11</sup>	単施設 研究	日本	急性心筋梗塞	415	4.0 年 (平均)	死亡	高年齢、脳血管障害の既往、心機能障 害 (クレアチニン値 2.0 mg/dl 以上、 PCI 治療なし、キリップ分類 2 以上、 心室頻拍または心室細動)
2007 <sup>12</sup>	多施設 研究	ニュ ージ ーラ ンド	ACS	1,057	4 年	死亡	高年齢、虚血性心疾患の既往、うっ血 性心不全、頻脈、クレアチニン高値、 トロポニン I 高値、入院中 PCI 治療な し、入院中冠動脈バイパス治療なし、 喫煙歴、脂質異常症なし
2011 <sup>13</sup>	CRUSADE	米国	非 ST 上昇型心筋 梗塞、年齢 65 歳 以上	43,239	453 日 (中央値)	死亡	高年齢、男性、クレアチニン高値、低 収縮期血圧、心不全、頻脈、低体重、 高脂血症なし、ヘマトクリット低値、 トロポニン高値、脳血管障害・末梢動 脈疾患・心筋梗塞の既往、糖尿病、高 血圧、冠動脈疾患の家族歴、現または 最近までの喫煙、PCI 歴なし、白色人 種、黒色人種、ST 上昇なし
2012 <sup>14</sup>	多施設 研究	米国	急性心筋梗塞	2,542	3-24 ヶ月	死亡	高年齢、男性、非 ST 上昇型心筋梗塞、 低推定糸球体濾過量、心不全の既往、 脳血管障害の既往、入院時心不全、入 院時心原性ショック
2013 <sup>15</sup>	OACIS	日本	急性心筋梗塞	7,870	3.9 年 (中央値)	心筋梗塞 再発	高年齢、糖尿病、心筋梗塞の既往

このような背景を踏まえて、先行研究 (当施設を含めた多施設共同研究) として、ACS 患者の前向き観察研究 : PACIFIC (prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack) レジストリーを行い、日本人の ACS 患者の



テローム血栓性イベントの発症率を評価した。PACIFIC レジストリーは、2008年5月から2009年5月までの期間において、当施設を含む本邦の96施設で入院から7日以内のACS患者3,597例を登録し、日本人のACS患者の長期のアテローム血栓性イベント（心筋梗塞、脳血管障害による死亡とその他の心血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死的心血管障害：major adverse cardiac and cerebrovascular events; MACCE）の発症を主要評価項目とし、2年間フォローアップを行った<sup>16,17</sup>。退院後は、1年時及び2年時に、MACCEの有無の他、理学的検査（身長、体重、腹囲、血圧、喫煙・飲酒状況など）、血液検査、治療薬剤など多岐に渡る項目に関して調査を行った。

PACIFIC レジストリーの登録患者は、年齢（中央値）が67歳で男性が77.0%と多く、ACSの種類はST上昇型心筋梗塞が最多（59.4%）だった。大多数の患者（93.5%）で入院中にPCIが施行され、手技成功率も93.9%と高かった。主要評価項目であるMACCEの2年間の累積発生率は6.4%で、ST上昇型心筋梗塞群（7.5%）では非ST上昇型心筋梗塞または不安定狭心症群（4.8%）に比べて有意にMACCEの累積発生率が高かった（P値=0.0014）。経時的に評価を行うと、両群間に有意差を認めたのは入院中のみで、退院からフォローアップ1年時まで、及び1年時から2年時までについては有意差を認めなかった<sup>17</sup>。

そこで、本研究は、先行研究であるPACIFICレジストリーの登録患者のデータを用い、ACS患者の退院後フォローアップ1年時から2年時までの長期のアテローム血栓性イベント発症に関して、患者の服薬・危険因子の管理状況がどのように影響しているかを検討した。ACSの急性期治療の影響を排除するために、フォローアップ1年時の調査結果を用いて、フォローアップ1年時から2年時までの1年間の心血管イベント発症を評価した。患者の服薬・危険因子の管理においては、日本循環器学会、心筋梗塞二次予防に関するガイドライン（2011年改訂版）<sup>18</sup>に準じ、クラスI（手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している）またはクラスIIa（エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い）で推奨されている薬物療法4剤（抗血小板薬、スタチン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 $\beta$ 遮断薬）を至適薬物治療とし、その服薬状況を検討した。また、危険因子に関しては、5つ主要危険因子を取り入れ、ガイドラインに準拠した管理目標基準（LDLコレステロール <100mg/dl、ヘモグロビンA1c <7.0%、禁煙、血圧 <130/80 mmHg、 $18.5 \leq$  body mass index  $\leq 24.9$  kg/m<sup>2</sup>）に沿って、評価・解析を行った。

本研究の結果、ACS患者の退院後の服薬・危険因子の管理状況で、長期のアテローム血栓性イベントに最も密接に関与した因子は、ヘモグロビンA1c  $\geq 7.0\%$ であった。さらに、受信者動作特性（receiver operating characteristic; ROC）解析の結果、アテローム血栓性イベントは、ヘモグロビンA1c  $\geq 6.4\%$ の管理状況の場合に発症する可能性が高いことが示された。以上より、ACSの二次予防には、多くの危険因子の中

でも特に血糖管理が重要であり、更にその管理目標は、現在のガイドラインで推奨されている値（ヘモグロビンA1c <7.0%）より厳格なものが望ましい可能性が示唆された。

### 3. 略語表

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである

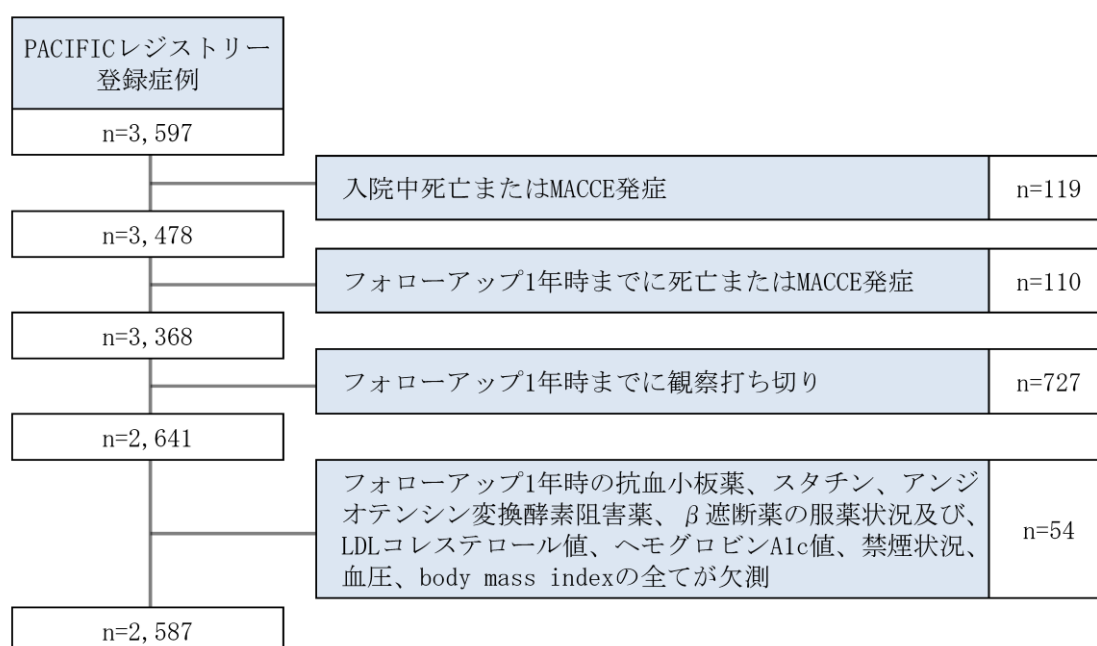
ACS	acute coronary syndrome
AUC	area under the curve
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events
NA	not available
PACIFIC	prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack
PCI	percutaneous coronary intervention
ROC	receiver-operating characteristic

## 4. 研究方法

### 4.1. 対象患者

本研究の対象は、**図1**に示すように、先行研究であるPACIFICレジストリーに登録された3,597例のACS患者のうち、1)入院中に死亡またはMACCEを発症した患者、2)フォローアップ1年時までに死亡またはMACCEを発症した患者、3)フォローアップ1年時までに観察打ち切りとなった患者、4)フォローアップ1年時の抗血小板薬、スタチン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 $\beta$ 遮断薬の服薬状況及び、LDLコレステロール値、ヘモグロビンA1c値、喫煙状況、血圧、body mass indexの全ての項目を欠測した患者を除いた2,587例とした。

**図1. 本研究の対象患者**



PACIFICレジストリーは、日本人のACS患者を対象とした多施設共同前向き観察研究で、2008年5月から2009年5月まで、日本の96施設において、入院治療を要するACS患者3,597例を登録した<sup>16,17</sup>。ACSの診断基準は、ACSのレジストリーであるEuro Heart Survey of ACS<sup>19</sup>に準じ、**表2**とした。また、**表3**の除外基準を設定し、ACSで入院した患者を7日以内に本人より、または本人に同意を得られない場合には代諾者より文書同意を取得し、各施設で連続登録した。

表 2. ACS の診断基準

---

ST 上昇型心筋梗塞：下記の徴候を有する患者

- ・ 24 時間以内に心筋虚血を疑う胸部症状（胸痛、息切れなど）が 20 分以上持続
- ・ 心電図上、連続する 2 誘導以上の胸部誘導あるいは 2 つ以上の四肢誘導で 1 mm 以上の ST 上昇、あるいは新規に出現した左脚ブロック
- ・ 心筋壊死を示唆する血液検査値の上昇（トロポニン T  $\geq 0.1$  ng/ml または基準値の 2 倍以上のクレアチンキナーゼ値）

非 ST 上昇型心筋梗塞：下記の徴候を有する患者

- ・ 24 時間以内に心筋虚血を疑う胸部症状（胸痛、息切れなど）が 20 分以上持続
- ・ 0.5 mm (0.05 mV) を超える ST 低下、あるいは陰性 T 波 (3mm 以上)、もしくは一過性の 0.5 mm 以下の ST 上昇
- ・ 心筋壊死を示唆する血液検査値の上昇（トロポニン T  $\geq 0.1$  ng/ml または基準値の 2 倍以上のクレアチンキナーゼ値）
- ・ 心電図上の 1 mm 以上の ST 上昇や新規の左脚ブロックを認めない

不安定狭心症：以下の 1 を必須とし、2-6 のいずれかを満たすもの

1. 安静時胸痛、または 2 週間以内に発症した胸痛、または最増強する胸痛
  2. 心電図で 0.5 mm 以上の ST 低下または 3 mm 以上の陰性 T 波
  3. トロポニン T  $< 0.1$  ng/ml
  4. 画像診断による ACS の責任冠動脈病変の確認
  5. 心臓エコー検査による新たな壁運動の低下
  6. 薬剤または運動負荷心筋血流シンチグラフィによる可逆性心筋血流の低下
- 

表 3. 除外基準

---

下記の基準に該当する場合

- ・ 他の重篤な疾患やその治療に付随して生じた胸痛や冠動脈疾患（外傷、出血や冠血行再建に伴う心筋虚血）
  - ・ 入院目的が胸痛の精査、加療ではない患者
  - ・ 亜急性ステント血栓症、晩期及び超晩期（冠動脈ステント植え込み 1 年以降）ステント血栓症
  - ・ 20 歳未満の患者
  - ・ 本人または代諾者により文書による同意が得られない患者
  - ・ 担当医師により不適当と考えられる患者
- 

本研究及び PACIFIC レジストリーの研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認されており、全ての患者で文書による同意が得られている。

## 4.2. 研究方法

本研究は、先行研究である PACIFIC レジストリーの登録患者のデータを使用しており、その調査項目を表 4 に示す。PACIFIC レジストリーは、日本における ACS 患者の長期のアテローム血栓性イベント発症の状況を評価した研究であり、主要評価項目を ACS 後長期の MACCE と設定した。また、ACS 患者のフォローアップ 1 年及び 2 年時に、治療・服薬の内容や状況について表 4 に示す多岐に渡る項目の調査を行った。

表 4. PACIFIC レジストリーの調査項目

### 症例登録時

- ・人口統計学的情報：生年月日、年齢、性別
- ・現病歴または既往：糖尿病、高血圧、脂質異常症、透析、虚血性心疾患、冠血行再建、脳梗塞、末梢動脈疾患、心房細動、悪性腫瘍
- ・入院前に投与されていた薬剤：抗血小板薬、経口抗凝固薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、硝酸薬、抗不整脈薬、脂質異常改善薬（スタチン、フィブラート、EPA 製剤、その他）、糖尿病治療薬（インスリン、スルホニル尿素、チアゾリジン、その他）
- ・理学的検査など：身長、体重、腹囲、血圧（座位収縮期血圧、座位拡張期血圧）、心拍数と整・不整、ショックの有無、飲酒喫煙状況
- ・生化学的検査（入院時または入院翌朝）：血糖値、ヘモグロビン A1c、空腹時中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、クレアチンキナーゼ、クレアチンキナーゼ-MB、脳性ナトリウム利尿ペプチド、クレアチニン、ヘモグロビン
- ・ACS の病態：病型（ST 上昇型/非上昇型心筋梗塞、不安定狭心症）の判定と根拠、責任血管（左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈、左主幹部、バイパスグラフト）、病変枝数、キリップ分類、左室駆出率（左室造影または心エコーのシンプソン法）

### 退院時

- ・退院日
- ・入院中の治療：PCI, 冠動脈バイパス
- ・主要・副次的評価項目：心筋梗塞による死亡、脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）による死亡、その他の心血管死、非心血管死（病名）、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、心筋虚血に基づく冠血行再建、心不全入院、非致死性脳卒中、一過性脳虚血発作、急性動脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症
- ・その他の転帰：輸血を要する出血、入院期間を延長するその他の有害事象
- ・退院時に投薬されている薬剤：抗血小板薬、経口抗凝固薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、硝酸薬、抗不整脈薬、

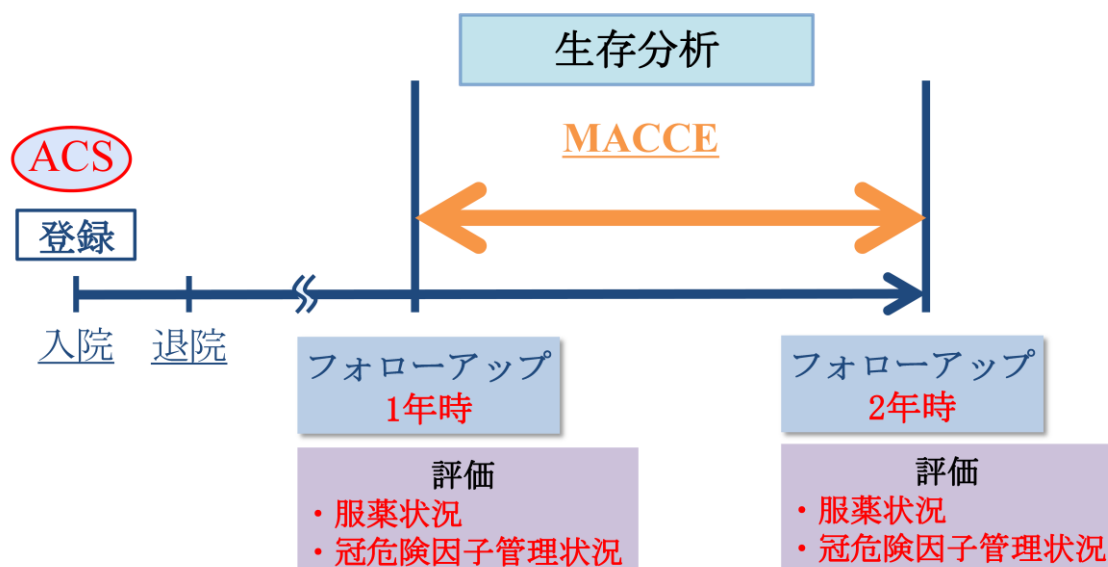
脂質異常改善薬（スタチン、フィブラート、EPA 製剤、その他）、糖尿病治療薬（インスリン、スルホニル尿素、チアゾリジン、その他）

1年及び2年フォローアップ時（それぞれ12ヶ月±3ヶ月、24か月±3ヶ月）

- ・フォローアップ日
- ・主要・副次的評価項目：心筋梗塞による死亡、脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）による死亡、その他の心血管死、非心血管死（病名）、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、心筋虚血に基づく冠血行再建、心不全入院、非致死性脳卒中、一過性脳虚血発作、急性動脈閉塞症、網膜中心動脈閉塞症
- ・その他の転帰：入院または輸血を要する出血、入院期間を要するその他の有害事象
- ・理学的検査など：身長、体重、腹囲、血圧（座位収縮期血圧、座位拡張期血圧）、心拍数と整・不整、飲酒喫煙状況
- ・生化学的検査（入院時または入院翌朝）：血糖値、ヘモグロビンA1c、空腹時中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、クレアチンキナーゼ、クレアチンキナーゼ-MB、脳性ナトリウム利尿ペプチド、クレアチニン、ヘモグロビン
- ・投薬されている薬剤：抗血小板薬、経口抗凝固薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、硝酸薬、抗不整脈薬、脂質異常改善薬（スタチン、フィブラート、EPA 製剤、その他）、糖尿病治療薬（インスリン、スルホニル尿素、チアゾリジン、その他）

本研究では、退院後の服薬・危険因子管理の状況と長期のアテローム血栓性イベント発症との関係性を評価するために、フォローアップ1年時の調査結果を用いて、フォローアップ1年時から2年時までのMACCE発症を評価し、ACS患者の急性期治療の影響を取り除いた（図2）。また、本邦の心筋梗塞二次予防に関するガイドライン（2011年改訂版）<sup>18</sup>に準拠し、クラスIまたはクラスIIaで推奨されている薬物療法4剤（抗血小板薬、スタチン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、β遮断薬）を至適薬物治療とし、主要5大危険因子の管理目標（LDLコレステロール<100mg/dl、ヘモグロビンA1c<7.0%、禁煙、血圧<130/80mmHg、 $18.5 \leq \text{body mass index} \leq 24.9$  kg/m<sup>2</sup>）を解析項目に組み入れた。その他、長期のMACCEに影響がある可能性がある患者背景、検査項目として、年齢、性別、高血圧、脂質異常症、糖尿病、ACSの種類（心筋梗塞または不安定狭心症）、左室駆出率、推定糸球体濾過量、空腹時血糖、中性脂肪、HDLコレステロール、心筋梗塞の既往、脳梗塞の既往、末梢動脈疾患の既往、心房細動の既往について、MACCE発症との関係を調査した。

図2. 本研究のプロトコール



ACS, acute coronary syndrome; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular events.

#### 4.3. 統計学的分析方法

得られたデータは、連続変数は中央値及び範囲を示し、カテゴリーデータについてはパーセントを用いて表記した。フォローアップ1年時から2年時までの最初のMACCEをKaplan-Meier法により評価し、ログランク検定を用いて統計学的有意差について評価した。更に、MACCE発症に関する危険因子を検討する為に、Cox回帰分析を用いてハザード比、95%信頼区間、P値を検出した。多変量Cox回帰分析には至適薬物治療及び危険因子管理状況を組み入れたが、抗血小板薬はほぼ全ての患者が内服しており（退院時99.6%、1年時98.1%、2年時97.8%）、多変量解析からは除外した。更に、単変量解析で有意な項目を多変量解析に組み入れた。多変量解析に組み込む項目に関して、イベント数に対して説明変数が多くなることも予想されたため、単変量解析で有意差を認めた項目のみでの多変量解析も同時に行った。MACCE発症と有意な関連が得られた危険因子に対して、その危険因子によりMACCE発症リスクが増加するカットオフ値を評価する為に、ROC解析を使用した。すべての検定において、P値<0.05を統計学的に有意と判断した。すべての統計解析はJMP 11 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)を使用した。



## 5. 研究結果

### 5.1. 患者背景

本研究における 2,587 例の患者背景を表 5 に示す。年齢は中央値 67 歳で 78.4% が男性だった。およそ 3 分の 1 の患者が糖尿病で、4 分の 3 の患者が高血圧、3 分の 2 の患者が脂質異常症であった。主な既往歴として、心筋梗塞後の患者が 10.5%、脳梗塞後の患者が 6.7%であった。ACS の種類はおよそ 3 分の 2 の患者が心筋梗塞で、入院中の左室駆出率は中央値 56%であった。フォローアップ 1 年時から 2 年時までの間に MACCE は 1.8%の患者 (47/2,587) に発生した。MACCE の内訳は、致死的心筋梗塞が 2 例 (4.3%)、致死的大脑卒中が 1 例 (2.1%)、その他の心血管死が 7 例 (14.9%)、非致死的心筋梗塞が 15 例 (31.9%)、非致死的大脑卒中が 22 例 (46.8%) であった。

表 5. 患者背景

	n=2,587
年齢 (歳)	67 (30-95)
男性 (%)	78.4
併存疾患 (%)	
糖尿病	34.4
高血圧	73.3
脂質異常症	68.5
慢性腎臓病 (推定糸球体濾過量 <60 ml/min)	30.8
透析	1.9
既往歴 (%)	
心筋梗塞	10.5
心房細動	4.0
脳梗塞	6.7
末梢動脈疾患	3.7
ACS の種類 (%)	
心筋梗塞	67.9
不安定狭心症	32.1
左室駆出率 (%) [心エコー/左室造影]	56 (10-89) [1,302/728]

## 5.2. 至適薬物治療及び危険因子の管理状況

表6に至適薬物治療及び危険因子の管理状況を示す。服薬状況に関して、抗血小板薬はほぼ全ての患者が、退院時からフォローアップ期間中に渡り服薬していた。スタチンも、およそ8割の患者が退院後長期に服薬していた。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、退院時およそ3割の患者が服薬していたが、フォローアップ期間中、服薬率は低下傾向を示した。一方、アンジオテンシンII受容体拮抗薬は退院時約半数の患者が服薬していたが、退院後のフォローアップ中、服薬率が上昇しており、2剤を合わせると約4分の3の患者が、フォローアップ期間中にレニン・アルドステロン系阻害薬を服薬していた。 $\beta$ 遮断薬は退院時からフォローアップ期間中、約半数の患者が服薬していた。

危険因子の管理状況について、LDLコレステロール $<100$  mg/dlの患者は、フォローアップ1年時に約7割で、2年時も割合はほぼ変わらなかった。ヘモグロビンA1c $<7.0\%$ の患者は1年時、2年時共に約8割だった。血圧 $<130/80$  mmHgの患者は1年時46.0%と比較的低く、2年時も大きな変化はなかった。 $18.5 \leq \text{body mass index} \leq 24.9$  kg/m<sup>2</sup>の患者は入院時から1年時、2年時まで約6割だった。これに対して、禁煙患者は入院時が59.2%で、1年時85.1%、2年時87.4%と増加していた。

表 6. 至適薬物治療及び危険因子の管理状況

	入院時 (n=2, 587)	退院時 (n=2, 587)	フォローアップ	
			1年時 (n=2, 587)	2年時 (n=2, 544)
至適薬物治療における服薬状況 (%)				
抗血小板薬	27.5	99.6	98.1	97.8
アンジオテンシン変換酵素阻害薬または アンジオテンシン II 受容体拮抗	31.2	78.5	75.5	73.9
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	6.0	31.6	24.1	23.1
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	26.5	49.6	53.8	53.3
$\beta$ 遮断薬	12.2	49.4	50.2	50.2
スタチン	21.1	78.6	80.4	80.6
危険因子の管理状況 (%)				
LDL コレステロール <100 mg/dl	61.6	NA	70.1	69.6
ヘモグロビン A1c <7.0%	77.8	NA	82.0	80.8
禁煙	59.2	NA	85.1	87.4
血圧 <130/80 mmHg	35.4	NA	46.0	46.3
18.5 $\leq$ body mass index $\leq$ 24.9 kg/m <sup>2</sup>	60.3	NA	61.1	62.4

### 5.3. MACCE の危険因子

表 7-8 にフォローアップ 1 年から 2 年時までの MACCE に関する単変量及び多変量 Cox 回帰分析の結果を示す。単変量解析では MACCE は女性 (ハザード比 2.09、95%信頼区間 1.13-3.74、P 値=0.020)、年齢  $\geq$ 75 歳 (ハザード比 2.40、95%信頼区間 1.34-4.27、P=0.004)、ヘモグロビン A1c  $\geq$ 7.0% (ハザード比 3.04、95%信頼区間 1.32-6.68、P 値=0.004)、左室駆出率 <35% (ハザード比 5.50、95%信頼区間 2.20-12.00、P 値 <0.001)、推定糸球体濾過量 <60 ml/min (ハザード比 2.19、95%信頼区間 1.23-3.89、P 値=0.008)、脳梗塞の既往 (ハザード比 3.45、95%信頼区間 1.57-6.82、P 値=0.003) の 6 つの因子と関連を認めた。多変量解析は、至適薬物治療及び危険因子管理状況に加え、単変量解析で有意な因子で解析した多変量解析 1 と、単変量解析で有意な因子のみで解析した多変量解析 2 を行った。どちらの解析

方法においても、ヘモグロビン A1c <7.0%のみが、MACCE 発症低下に寄与する独立した因子であった（多変量解析 1：ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.24-0.76、P 値 =0.004、多変量解析 2：ハザード比 0.53、95%信頼区間 0.32-0.87、P 値=0.013）。

表 7. MACCE の危険因子に関する単変量 Cox 回帰分析

因子	単変量解析		
	ハザード比	95%信頼区間	P 値
至適薬物治療における服薬状況(1年時)			
抗血小板薬	0.26	0.10-1.10	0.065
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	0.86	0.41-1.66	0.670
$\beta$ 遮断薬	1.33	0.75-2.41	0.328
スタチン	0.57	0.31-1.10	0.093
危険因子の管理状況 (1年時)			
LDL コレステロール <100 mg/dl	1.07	0.51-2.45	0.861
ヘモグロビン A1c <7.0%	0.57	0.39-0.87	0.004
禁煙	0.99	0.47-2.42	0.979
血圧 <130/80 mmHg	0.84	0.45-1.54	0.584
18.5 $\leq$ body mass index $\leq$ 24.9 kg/m <sup>2</sup>	0.94	0.50-1.84	0.854
その他の危険因子			
女性	2.09	1.13-3.74	0.020
年齢 $\geq$ 75 歳	2.40	1.34-4.27	0.004
左室駆出率 <35%	5.50	2.20-12.00	<0.001
推定糸球体濾過量 <60 ml/min	2.19	1.23-3.89	0.008
空腹時血糖 $\geq$ 126 mg/dl	1.37	0.68-2.67	0.368
中性脂肪 $\geq$ 150 mg/dl	1.23	0.60-2.40	0.564
HDL コレステロール <40 mg/dl	1.06	0.45-2.24	0.888
ACS の種類: 心筋梗塞	0.93	0.51-1.74	0.789
心筋梗塞の既往	1.47	0.60-3.08	0.370
心房細動の既往	2.09	0.63-5.16	0.203
脳梗塞の既往	3.45	1.57-6.82	0.003
末梢動脈疾患の既往	1.39	0.23-4.52	0.666
高血圧	1.80	0.89-4.14	0.109
脂質異常症	0.61	0.34-1.11	0.102
糖尿病	1.32	0.73-2.35	0.354

表 8. MACCE の危険因子に関する多変量 Cox 回帰分析

因子	多変量解析 1			多変量解析 2		
	ハザード比	95%信頼区間	P 値	ハザード比	95%信頼区間	P 値
至適薬物治療(1 年時)						
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	0.83	0.13-3.25	0.814			
β遮断薬	2.27	0.71-8.61	0.171			
スタチン	0.29	0.09-1.06	0.060			
危険因子の管理状況 (1 年時)						
LDL コレステロール <100 mg/dl	1.17	0.35-4.68	0.803			
ヘモグロビン A1c <7.0%	0.43	0.24-0.76	0.004	0.53	0.32-0.87	0.013
禁煙	2.14	0.40-39.7	0.424			
血圧 <130/80 mmHg	0.73	0.21-2.27	0.587			
18.5 ≤body mass index ≤24.9 kg/m <sup>2</sup>	2.22	0.68-8.72	0.190			
その他の危険因子						
女性	1.50	0.39-4.83	0.522	1.22	0.38-3.40	0.720
年齢 ≥75 歳	0.57	0.08-2.32	0.464	0.88	0.24-2.63	0.828
左室駆出率 <35%	2.05	0.30-8.45	0.413	3.44	0.78-10.81	0.094
推定糸球体濾過量 <60 ml/min	0.79	0.20-2.60	0.705	1.38	0.48-3.77	0.544
脳梗塞の既往	3.74	0.79-13.2	0.089	3.54	0.97-10.42	0.055

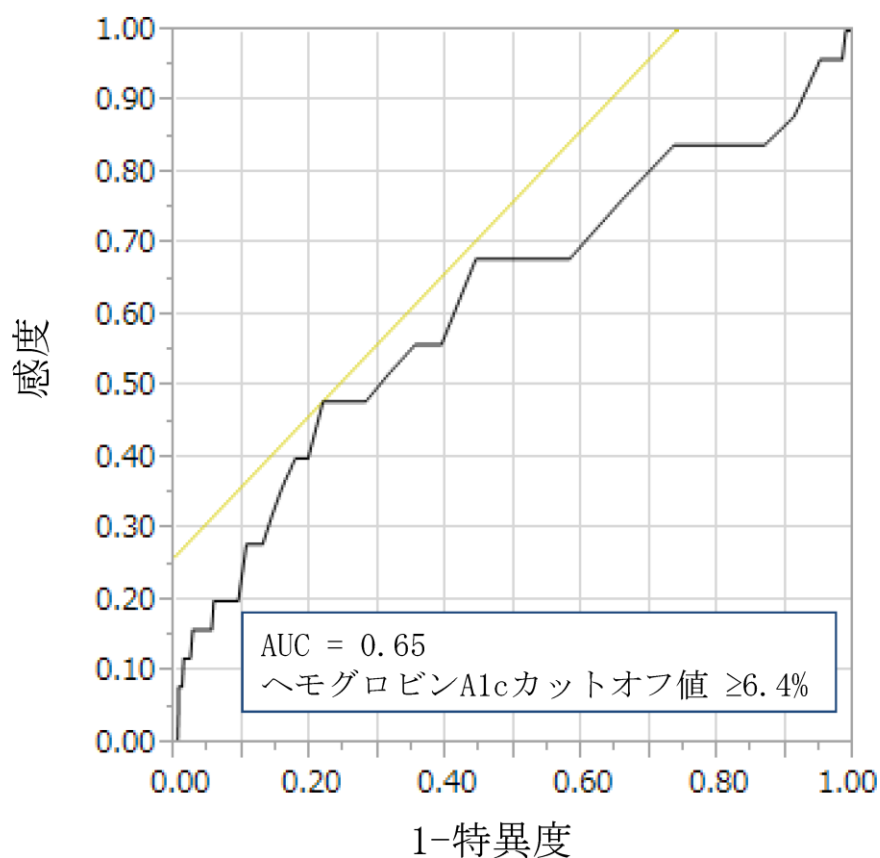
#### 5.4. ヘモグロビン A1c 値、糖尿病に関する解析

1 年時のヘモグロビン A1c 値と 1 年時以降の MACCE について、Cox 回帰分析を行ったところ、表 9 に示した有意な結果が得られた (ハザード比: 1%増加毎に 1.40、95%信頼区間 1.10-1.66、P 値=0.011)。また、ROC 解析では、MACCE 発症に関する 1 年時のヘモグロビン A1c のカットオフ値は、6.4%であった (図 3)。

表 9. 1 年時のヘモグロビン A1c 値と 1 年時から 2 年時の MACCE 発症の Cox 回帰分析

	ハザード比 (1%増加毎に)	95%信頼区間	P 値
ヘモグロビン A1c 値(1 年時)	1.40	1.10-1.66	0.011

図3 . 1年時のヘモグロビンA1c 値による1年時以降のMACCE 発症のROC 解析



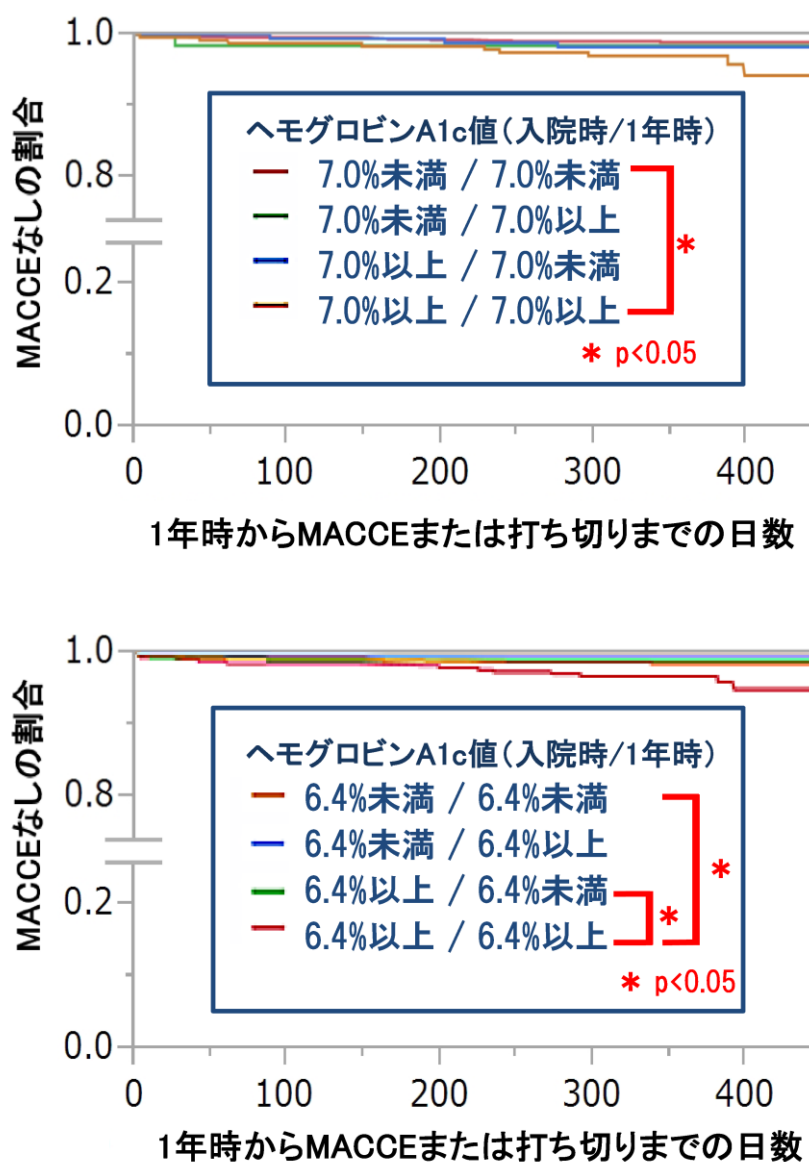
糖尿病の有無によりグループ分けを行い、MACCE 発症に関する生存分析を行った (表 10)。糖尿病患者では、ヘモグロビンA1c  $\geq 6.4\%$  (P 値=0.012) が、独立した危険因子であった。一方、非糖尿病患者では、ヘモグロビンA1c 値は危険因子としてMACCE との関連を示さず、左室駆出率  $< 35\%$  (P 値=0.004)、脳梗塞の既往 (P 値=0.002) が、MACCE と有意な関連を示した。また、糖尿病患者で、各糖尿病治療薬とMACCE 発症について解析を行ったが、有意な関連は認めなかった (表 10)。

表 10. 糖尿病、非糖尿病患者別の各危険因子と MACCE 発症の生存分析

因子	糖尿病患者 (n=890)				非糖尿病患者 (n=1,697)			
	単変量	多変量		単変量	多変量		P 値	
	P 値	ハザード 比	95% 信頼区間	P 値	P 値	ハザード 比		95% 信頼区間
至適薬物治療 (1 年時)								
抗血小板薬	0.577	-	-	-	0.001	-	-	-
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	0.622	-	-	-	0.397	-	-	-
$\beta$ 遮断薬	0.073	-	-	-	0.863	-	-	-
スタチン	0.961	-	-	-	0.019	0.55	0.21-1.52	0.234
危険因子の管理状況 (1 年時)								
LDL コレステロール <100 mg/dl	0.562	-	-	-	0.785	-	-	-
ヘモグロビン A1c <7.0%	0.053	-	-	-	0.219	-	-	-
ヘモグロビン A1c <6.4%	0.016	0.19	0.03-0.72	0.012	0.417	-	-	-
禁煙	0.548	-	-	-	0.591	-	-	-
血圧 <130/80 mmHg	0.287	-	-	-	0.765	-	-	-
18.5 $\leq$ body mass index $\leq$ 24.9 kg/m <sup>2</sup>	0.673	-	-	-	0.886	-	-	-
その他の危険因子								
女性	0.012	1.71	0.51-5.30	0.366	0.293	-	-	-
年齢 $\geq$ 75 歳	0.004	0.51	0.40-4.79	0.515	0.098	-	-	-
左室駆出率 <35%	0.080	-	-	-	<0.001	5.89	1.91-15.2	0.004
推定糸球体濾過量 <60 ml/min	0.081	-	-	-	0.039	0.91	0.34-2.24	0.843
空腹時血糖 $\geq$ 126 mg/dl	0.893	-	-	-	0.173	-	-	-
中性脂肪 $\geq$ 150 mg/dl	0.992	-	-	-	0.460	-	-	-
HDL コレステロール <40 mg/dl	0.687	-	-	-	0.623	-	-	-
ACS の種類: 心筋梗塞	0.432	-	-	-	0.342	-	-	-
心筋梗塞の既往	0.672	-	-	-	0.399	-	-	-
心房細動の既往	0.759	-	-	-	0.107	-	-	-
脳梗塞の既往	0.230	-	-	-	<0.001	6.04	2.10-15.3	0.002
末梢動脈疾患の既往	0.329	-	-	-	0.068	-	-	-
高血圧	0.835	-	-	-	0.056	-	-	-
脂質異常症	0.741	-	-	-	0.044	-	-	-
インスリン	0.127	-	-	-	-	-	-	-
スルホニル尿素	0.264	-	-	-	-	-	-	-
チアゾリジン	0.425	-	-	-	-	-	-	-

入院時及び1年時のヘモグロビンA1cの値で4群にグループ分けを行い、1年時以降のMACCE発症について生存分析を施行した(図4)。基準値を7.0%と6.4%に設定し、それぞれの解析を行った。その結果、両解析ともに、入院時及び1年時の管理目標が両方未達成だった群は、両方とも達成した群に比べてMACCEの発症が有意に高かった。更に、基準値を6.4%に設定した解析では、入院時非達成/1年時達成群は、入院時非達成/1年時非達成群に比べてMACCEの発症が有意に低かった。

図4. 入院時及び1年時のヘモグロビンA1c値とMACCE発症の生存分析





## 6. 考察

### 6.1. 本研究の特徴、意義、新知見

本研究の最も特徴的で、かつ新規性の高い点は、ACS 後長期の患者の予後を評価する際に、フォローアップ1年時の調査結果を使用した点である。ACS 後遠隔期の服薬・危険因子の管理状況が長期予後に多大な影響を与えとの考えに基づき行った解析であるが、このような方法で長期予後を検討した研究は今まで存在しない。また、管理目標を設定し、ACS 患者の退院後の服薬・危険因子の管理状況を調査した先行研究もほとんど報告がない。本研究は、ガイドラインに準じた管理目標を設定し、長期予後との関連を評価しており、実臨床に即した ACS 後の二次予防管理に有用性の高い研究と考えられる。

本研究で示された重要な知見は、多くの危険因子の中で、特に血糖管理が ACS 後長期の MACCE の予防に大きな影響を与えているという点である。更に、その血糖管理は、ガイドラインで推奨されている値（ヘモグロビン A1c 7.0%未満）よりも厳格なものが望ましい可能性があることが示唆された。

### 6.2. ACS 患者の血糖管理

厳格な血糖管理が心血管イベントを抑制するという結果は多くの研究で示されている<sup>20-22</sup>。これらの先行研究は、一次予防に関するものが多いが、PROactive 研究の二次解析<sup>23</sup>は、心筋梗塞後の2型糖尿病患者を対象とした二次予防を評価した研究であり、ピオグリタゾン内服群（最終観察時のヘモグロビン A1c の中央値が 7.1%）は非内服群（最終観察時のヘモグロビン A1c の中央値が 7.5%）に比べて心血管イベントの発症が有意に低いという結果だった。これらの研究結果をふまえ、日本のみならずアメリカやヨーロッパのガイドラインにおいても、ヘモグロビン A1c 7.0%未満の管理が推奨されている<sup>24,25</sup>。

その一方で、厳格な血糖管理が予後を悪化させるという研究も存在する。Currie らの報告<sup>26</sup>では、2型糖尿病患者において、ヘモグロビン A1c が低い群で全死亡と心血管イベントが高く、ヘモグロビン A1c の中央値が 7.5%の群で両イベントが最も低かった。ACCORD 研究<sup>27</sup>では、冠動脈疾患の既往があるか、高リスクの2型糖尿病患者において、厳格な血糖管理を行った群（目標ヘモグロビン A1c 6.0%未満、1年時のヘモグロビン A1c の中央値 6.4%）が標準治療群（目標ヘモグロビン A1c 7.0-7.9%、1年時のヘモグロビン A1c の中央値 7.5%）の群と比べて死亡率が高かった。ただし、同じ ACCORD 研究において、厳格な血糖管理群で心筋梗塞や冠血行再建術の施行や、不安定狭心症の発症が少なかったことが報告されている<sup>22</sup>。また、

ACCORD 研究の二次解析<sup>28</sup>では、ヘモグロビン A1c 高値が続いている群で死亡率が高く、特に厳格な血糖管理を目指しているものの、ヘモグロビン A1c >7.0%の患者群で死亡が多かった。これらの先行研究は、本研究の結果と同様であり、本研究を裏付けするものである。以前の研究では、低血糖と死亡及び冠動脈疾患の発症との関連性が報告されているが<sup>29,30</sup>、本研究では、低血糖に関する調査項目はなく、イベントとの関連を調べることは出来なかった。

本研究では、入院時のヘモグロビン A1c が 6.4%以上でも、1年後に 6.4%未満に管理された群では、1年後も 6.4%以上のままで管理された群に比べ有意に MACCE の発症が少ないことが示されており、ACS 後、遠隔期においても血糖を厳格に管理することの重要性が示唆された。

### 6.3. MACCE の危険因子

本研究では単変量解析の結果、MACCE と関連する項目は性別（女性）、年齢 75 歳以上、ヘモグロビン A1c 7.0%以上、左室駆出率 35%未満、推定糸球体濾過量 60ml/min 未満、及び脳梗塞の既往であった。これらの因子は、性別（女性）以外、先行研究<sup>9-15</sup>の結果とほぼ同様であり、予後を規定する重要な項目であると考えられる。本研究で、性別（女性）が MACCE と関連した点に関して、本研究の女性に注目すると、男性と比べより高齢で、かつ高血圧や腎機能が低下した例が多く、また、1年時の血糖や血圧の管理目標達成率が低いなどの特徴が挙げられた（表 11）。更に、本研究における MACCE の内訳は、非致死性脳卒中が 46.8%と高く（22/47 例）、男性に比べ女性で有意に非致死性脳卒中の発症率が高かった。先行研究でも、心筋梗塞後の患者で、女性は、男性に比べより脳卒中の発症率が高いとの報告がされている<sup>31</sup>。以上より、本研究の対象となった女性の ACS 患者において、より心血管イベントの危険因子を多く有し、非致死性脳卒中の発症が高率であった点などが、今回の MACCE 発症に影響したものと推測された。

表 11. 男女別の危険因子

因子	男性 (n=2,030)	女性 (n=557)	P 値
至適薬物治療(1年時, %)			
抗血小板薬	98.4	96.8	0.022
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	24.3	23.5	0.737
$\beta$ 遮断薬	50.2	50.3	0.962
スタチン	80.4	80.3	0.952
危険因子の管理状況 (1年時, %)			
LDL コレステロール <100 mg/dl	70.8	67.5	0.196
ヘモグロビン A1c <7.0%	83.1	78.2	0.026
禁煙	82.6	93.6	<0.001
血圧 <130/80 mmHg	47.1	42.2	0.045
18.5 $\leq$ body mass index $\leq$ 24.9 kg/m <sup>2</sup>	61.0	61.3	0.959
その他の危険因子			
年齢 (歳)	66 (30-95)	73 (32-94)	<0.001
年齢 $\geq$ 75 歳 (%)	21.6	42.2	<0.001
左室駆出率 <35% (%)	4.8	4.6	1.000
推定糸球体濾過量 <60 ml/min (%)	28.6	39.1	<0.001
空腹時血糖 $\geq$ 126 mg/dl (%)	29.4	29.5	1.000
中性脂肪 $\geq$ 150 mg/dl (%)	34.2	27.3	<0.001
HDL コレステロール <40 mg/dl (%)	24.3	14.6	<0.001
ACS の種類: 心筋梗塞 (%)	41.4	46.7	0.029
心筋梗塞の既往 (%)	10.6	10.3	0.875
心房細動の既往 (%)	4.1	3.7	0.713
脳梗塞の既往 (%)	6.8	6.6	0.924
末梢動脈疾患の既往 (%)	3.8	3.4	0.785
高血圧 (%)	72.1	77.9	0.006
脂質異常症 (%)	68.5	68.4	0.959
糖尿病 (%)	33.8	36.6	0.227

#### 6. 4. ACS 後の服薬

日本人における ACS 後の長期の服薬状況に関する先行研究は、過去にほとんど認められず、この点においても本研究から多くの情報が得られた。本研究では、抗血小板薬とスタチンの服薬は2年時までそれぞれ約100%、80%と高く、海外での先行研究とほぼ同様の結果であった<sup>32,33</sup>。これに対して、アンジオテンシン変換酵素阻害薬及び $\beta$ 遮断薬の服用はそれぞれ約25%、50%であり、服薬遵守率は決して高いとは言えない結果だった。

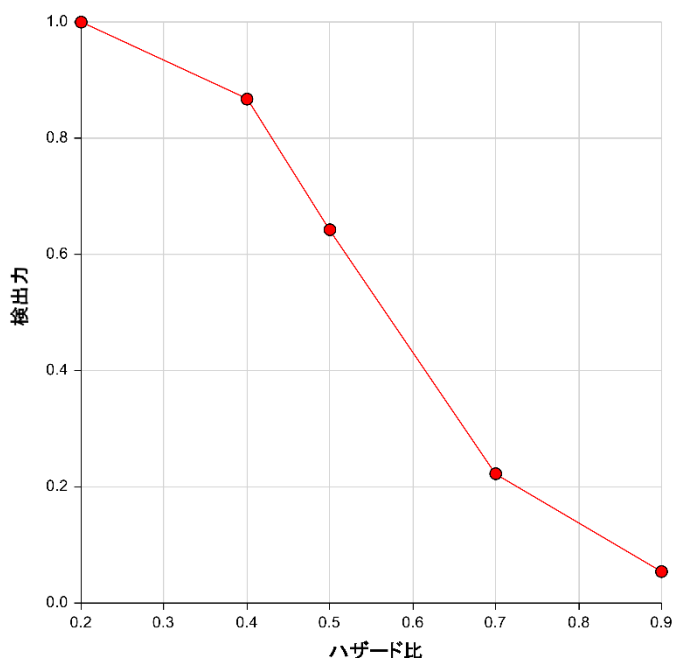
アンジオテンシン変換酵素阻害薬が、心筋梗塞患者の死亡や心血管イベントを抑制することは多くの研究で示されている<sup>34,35</sup>。また、その予防効果は左室機能障害患者でより顕著に示されている<sup>36,37</sup>が、左室機能障害を認めない患者においても示されている<sup>38,39</sup>。ACS 後の二次予防にアンジオテンシン変換酵素阻害薬の効果が明らかであるのに対し、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の予防効果は十分には示されていない。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は、心筋梗塞後の二次予防としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬と同等の有用性を示したとの報告<sup>40</sup>もあるが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬には、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬と比較し、降圧を超えた予防効果を有しているとの報告<sup>41</sup>もあり、エビデンスレベルとしてもアンジオテンシン変換酵素阻害薬の方が有用性が高いことが知られている。本研究では、退院時からアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の服薬がアンジオテンシン変換酵素阻害薬より多く、その差は2年時にかけて広がっている。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は空咳などの副作用で服薬を継続出来ないことがあるが、本研究では副作用は調査しておらず、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の服薬が少ない理由は正確に判別出来なかった。しかし、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の副作用の発症を懸念し、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬を多く処方している可能性が推測される。

ACS の二次予防に対する $\beta$ 遮断薬の効果も多くの研究で示されている<sup>42,43</sup>。しかし本研究ではその服薬は、約半数に過ぎなかった。冠攣縮や徐脈の副作用が $\beta$ 遮断薬の服薬を減らしている可能性があるが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬と同様の理由で、本研究からは判別できなかった。本邦では、欧米と比較し狭心症も冠攣縮が関与する場合が多く、また、冠攣縮が心筋梗塞を惹起することも知られているため<sup>8,44,45</sup>、そのような背景をもとに $\beta$ 遮断薬の投与が少なかった可能性も推測される。しかし、アンジオテンシン変換酵素阻害薬及び $\beta$ 遮断薬の服薬に関しては、すでに多くの先行研究からエビデンスが蓄積され、ガイドラインでも強く推奨されており、可能な限り ACS 後の患者に服薬を行う必要性あると考える。

## 6.5. 本研究の限界

本研究で考えられる限界として、第1に、フォローアップ期間が2年と限られている点が挙げられる。そのため、本研究の結果を単純に長期の二次予防一般に当てはめることは出来ず、更なる長期間に渡る大規模研究が望まれる。第2に心不全の既往や睡眠時無呼吸の有無、家庭血圧や24時間血圧、運動習慣、1年時の左室駆出率、糖尿病罹患期間、低血糖、薬剤の副作用などの重要な項目が調査項目として入っておらず、これらとMACCEの発症との関連を調べることが出来なかった点が挙げられる。第3に、MACCEの発症が1.8% (47/2,587例) と少ないために、詳細な解析が出来なかった点が挙げられる。糖尿病患者において、積極的にヘモグロビンA1c値を低く管理された患者においてイベント発症率が高いとの先行研究があり<sup>26,27</sup>、本研究においてもヘモグロビンA1c値で更に細かくグループ分けを行っての解析を試みたが、イベント数が少ないため評価できなかった。本研究における検出力(2,500例、イベント発生率1.8%)を計算したところ、ハザード比が0.5の場合には、約65%の検出力であった(図5)。従って、本研究のイベント数においては、ハザード比が0.5程度の因子であればある程度検出可能であるが、それよりも影響が弱い因子を評価するには、更なる大規模な研究による評価が必要であると考えられる。

図5. 検出力計算 (2,500例、イベント発生率1.8%)



## 7. 総括及び結論

本研究の新知見は下記の通りである。

- 日本人の ACS 患者で、長期のアテローム血栓性イベントの予防には、多くの危険因子の中でも特に血糖管理が重要である。
- 日本人の ACS 患者で、長期のアテローム血栓性イベントの予防のための血糖管理は、ガイドラインで推奨されている値（ヘモグロビン A1c 7.0%未満）よりも厳格な管理（ヘモグロビン A1c 6.4%未満）が望ましい可能性がある。

日本人における ACS 患者の退院後の長期管理に関する研究はほとんどない。本研究は、フォローアップ 1 年時の服薬・危険因子の管理状況を主体とした調査項目を用いて、1 年時以降の心血管イベントを評価した点や、ガイドラインに準拠した管理目標を使用し、長期予後との関連性を評価した点などで有用性が高いと考える。しかし、本研究は、「6.5. 本研究の限界」で述べたような多くの課題も含んでいる。日本人の ACS 患者において、より確固たる二次予防の知見を得るためには、今後更に長期間で、かつ大規模な研究の実施が期待される。

## 8. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂いた北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学分野 筒井裕之前教授並びに、北海道大学大学院医学研究科腫瘍内科学分野 秋田弘俊教授に感謝を申し上げます。また、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学分野 榊原守前助教に深謝と共に厚く御礼を申し上げます。

統計解析にあたり御指導頂きました、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野 大庭幸治准教授に厚く御礼を申し上げます。

また、PACIFIC 研究に参加して下さった全ての患者様、各施設の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

## 9. 引用文献

- 1 Granger, C. B., Goldberg, R. J., Dabbous, O., Pieper, K. S., Eagle, K. A., Cannon, C. P., Van De Werf, F., Avezum, A., Goodman, S. G., Flather, M. D. & Fox, K. A. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med* **163**, 2345–2353(2003).
- 2 Antman, E. M., Cohen, M., Bernink, P. J., McCabe, C. H., Horacek, T., Papuchis, G., Mautner, B., Corbalan, R., Radley, D. & Braunwald, E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* **284**, 835–842(2000).
- 3 Fujii, T., Suzuki, T., Torii, S., Murakami, T., Nakano, M., Nakazawa, G., Masuda, N., Shinozaki, N., Matsukage, T., Ogata, N., Yoshimachi, F. & Ikari, Y. Diagnostic Accuracy of Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Risk Score in ST-Elevation Myocardial Infarction for In-Hospital and 360-Day Mortality in Japanese Patients. *Circ. J* **78**, 2950–2954(2014).
- 4 Krumholz, H. M., Wang, Y., Chen, J., Drye, E. E., Spertus, J. A., Ross, J. S., Curtis, J. P., Nallamothu, B. K., Lichtman, J. H., Havranek, E. P., Masoudi, F. A., Radford, M. J., Han, L. F., Rapp, M. T., Straube, B. M. & Normand, S. L. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995–2006. *JAMA* **302**, 767–773(2009).
- 5 Takii, T., Yasuda, S., Takahashi, J., Ito, K., Shiba, N., Shirato, K., Shimokawa, H. & on behalf of the, M.-A. M. I. S. I. Trends in Acute Myocardial Infarction Incidence and Mortality Over 30 Years in Japan. *Circ. J* **74**, 93–100(2010).
- 6 Ishihara, M., Fujino, M., Ogawa, H., Yasuda, S., Noguchi, T., Nakao, K., Ozaki, Y., Kimura, K., Suwa, S., Fujimoto, K., Nakama, Y., Morita, T., Shimizu, W., Saito, Y., Tsujita, K., Nishimura, K., Miyamoto, Y. & investigators, J. M. Clinical Presentation, Management and Outcome of Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction in the Troponin Era – Japanese Registry of Acute Myocardial Infarction Diagnosed by Universal Definition (J-MINUET). *Circ. J* **79**, 1255–1262, (2015).
- 7 Drouet, L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc. Dis* **13 Suppl 1**, 1–6(2002).



- 8 Pristipino, C., Beltrame, J. F., Finocchiaro, M. L., Hattori, R., Fujita, M., Mongiardo, R., Cianflone, D., Sanna, T., Sasayama, S. & Maseri, A. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* **101**, 1102–1108 (2000).
- 9 Shihara, M., Tsutsui, H., Tsuchihashi, M., Tada, H., Kono, S. & Takeshita, A. In-hospital and one-year outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol* **90**, 932–936 (2002).
- 10 Taneja, A. K., Collinson, J., Flather, M. D., Bakhai, A., de Arenaza, D. P., Wang, D., Adgey, J. & Fox, K. A. Mortality following non-ST elevation acute coronary syndrome: 4 years follow-up of the PRAIS UK Registry (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK). *Eur. Heart J* **25**, 2013–2018 (2004).
- 11 Kinoshita, N., Imai, K., Kinjo, K. & Naka, M. Longitudinal study of acute myocardial infarction in the southeast Osaka district from 1988 to 2002. *Circ. J* **69**, 1170–1175 (2005).
- 12 Tang, E. W., Wong, C. K. & Herbison, P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am. Heart J* **153**, 29–35 (2007).
- 13 Roe, M. T., Chen, A. Y., Thomas, L., Wang, T. Y., Alexander, K. P., Hammill, B. G., Gibler, W. B., Ohman, E. M. & Peterson, E. D. Predicting long-term mortality in older patients after non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE long-term mortality model and risk score. *Am. Heart J* **162**, 875–883 (2011).
- 14 Coles, A. H., Fisher, K. A., Darling, C., McManus, D., Maitas, O., Yarzebski, J., Gore, J. M., Lessard, D. & Goldberg, R. J. Recent trends in post-discharge mortality among patients with an initial acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol* **110**, 1073–1077 (2012).
- 15 Nakatani, D., Sakata, Y., Suna, S., Usami, M., Matsumoto, S., Shimizu, M., Sumitsuji, S., Kawano, S., Ueda, Y., Hamasaki, T., Sato, H., Nanto, S., Hori, M. & Komuro, I. Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial Infarction. *Circ. J* **77**, 439–446 (2013).
- 16 Miyauchi, K., Morino, Y., Tsukahara, K., Origasa, H., Daida, H. & members,

- P. s. c. The PACIFIC (Prevention of Atherothrombotic Incidents Following Ischemic Coronary attack) Registry: Rationale and design of a 2-year study in patients initially hospitalised with acute coronary syndrome in Japan. *Cardiovasc. Drugs. Ther* **24**, 77–83(2010).
- 17 Daida, H., Miyauchi, K., Ogawa, H., Yokoi, H., Matsumoto, M., Kitakaze, M., Kimura, T., Matsubara, T., Ikari, Y., Kimura, K., Tsukahara, K., Origasa, H., Morino, Y., Tsutsui, H., Kobayashi, M. & Isshiki, T. Management and Two-Year Long-Term Clinical Outcome of Acute Coronary Syndrome in Japan. *Circ. J* **77**, 934–943(2013).
- 18 Group, J. C. S. J. W. Guidelines for Secondary Prevention of Myocardial Infarction (JCS 2011). *Circ. J* **77**, 231–248(2013).
- 19 Hasdai, D., Behar, S., Wallentin, L., Danchin, N., Gitt, A. K., Boersma, E., Fioretti, P. M., Simoons, M. L. & Battler, A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart. J* **23**, 1190–1201(2002).
- 20 Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R. & Neil, H. A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med* **359**, 1577–1589(2008).
- 21 Ray, K. K., Seshasai, S. R., Wijesuriya, S., Sivakumaran, R., Nethercott, S., Preiss, D., Erqou, S. & Sattar, N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* **373**, 1765–1772(2009).
- 22 Gerstein, H. C., Miller, M. E., Ismail-Beigi, F., Largay, J., McDonald, C., Lochnan, H. A. & Booth, G. L. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* **384**, 1936–1941(2014).
- 23 Erdmann, E., Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Massi-Benedetti, M., Moules, I. K. & Skene, A. M. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J. Am. Coll. Cardiol* **49**, 1772–1780(2007).
- 24 Smith, S. C., Jr., Benjamin, E. J., Bonow, R. O., Braun, L. T., Creager, M. A., Franklin, B. A., Gibbons, R. J., Grundy, S. M., Hiratzka, L. F.,

- Jones, D. W., Lloyd-Jones, D. M., Minissian, M., Mosca, L., Peterson, E. D., Sacco, R. L., Spertus, J., Stein, J. H. & Taubert, K. A. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* **124**, 2458–2473(2011).
- 25 Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M., Germano, G., Hobbs, R., Hoes, A., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., Ryden, L., Scherer, M., Syvanne, M., Scholte op Reimer, W. J., Vrints, C., Wood, D., Zamorano, J. L. & Zannad, F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart. J* **33**, 1635–1701(2012).
- 26 Currie, C. J., Peters, J. R., Tynan, A., Evans, M., Heine, R. J., Bracco, O. L., Zagar, T. & Poole, C. D. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* **375**, 481–489(2010).
- 27 Gerstein, H. C., Miller, M. E., Byington, R. P., Goff, D. C., Jr., Bigger, J. T., Buse, J. B., Cushman, W. C., Genuth, S., Ismail-Beigi, F., Grimm, R. H., Jr., Probstfield, J. L., Simons-Morton, D. G. & Friedewald, W. T. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med* **358**, 2545–2559(2008).
- 28 Riddle, M. C., Ambrosius, W. T., Brillon, D. J., Buse, J. B., Byington, R. P., Cohen, R. M., Goff, D. C., Jr., Malozowski, S., Margolis, K. L., Probstfield, J. L., Schnall, A., Seaquist, E. R. & Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, I. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes care* **33**, 983–990(2010).
- 29 Bonds, D. E., Miller, M. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Byington, R. P., Cutler, J. A., Dudl, R. J., Ismail-Beigi, F., Kimel, A. R., Hoogwerf, B., Horowitz, K. R., Savage, P. J., Seaquist, E. R., Simmons, D. L., Sivitz, W. I., Speril-Hillen, J. M. & Sweeney, M. E. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in

- type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* **340**, b4909(2010).
- 30 Goto, A., Arah, O. A., Goto, M., Terauchi, Y. & Noda, M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* **347**, f4533(2013).
- 31 Spencer, F. A., Gore, J. M., Yarzebski, J., Lessard, D., Jackson, E. A. & Goldberg, R. J. Trends (1986 to 1999) in the incidence and outcomes of in-hospital stroke complicating acute myocardial infarction (The Worcester Heart Attack Study). *Am. J. Cardiol* **92**, 383–388(2003).
- 32 Bi, Y., Gao, R., Patel, A., Su, S., Gao, W., Hu, D., Huang, D., Kong, L., Qi, W., Wu, Y., Yang, Y. & Turnbull, F. Evidence-based medication use among Chinese patients with acute coronary syndromes at the time of hospital discharge and 1 year after hospitalization: results from the Clinical Pathways for Acute Coronary Syndromes in China (CPACS) study. *Am. Heart. J* **157**, 509–516(2009).
- 33 Wang, R., Neuenschwander, F. C., Lima Filho, A., Moreira, C. M., Santos, E. S., Reis, H. J., Romano, E. R., Mattos, L. A., Berwanger, O. & Andrade, J. P. Use of evidence-based interventions in acute coronary syndrome – Subanalysis of the ACCEPT registry. *Arq. Bras. Cardiol* **102**, 319–326(2014).
- 34 Pedrazzini, G., Santoro, E., Latini, R., Fromm, L., Franzosi, M. G., Mocetti, T., Staszewsky, L., Barlera, S., Tognoni, G. & Maggioni, A. P. Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’ Infarto (GISSI)-3 trial. *Am. Heart. J* **155**, 388–394(2008).
- 35 ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* **345**, 669–685(1995).
- 36 Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Moye, L. A., Basta, L., Brown, E. J., Jr., Cuddy, T. E., Davis, B. R., Geltman, E. M., Goldman, S., Flaker, G. C. & et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE

- Investigators. *N. Engl. J. Med* **327**, 669–677(1992).
- 37 Kober, L., Torp-Pedersen, C., Carlsen, J. E., Bagger, H., Eliassen, P., Lyngborg, K., Videbaek, J., Cole, D. S., Auclert, L. & Pauly, N. C. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N. Engl. J. Med* **333**, 1670–1676(1995).
- 38 Fox, K. M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* **362**, 782–788(2003).
- 39 Dagenais, G. R., Yusuf, S., Bourassa, M. G., Yi, Q., Bosch, J., Lonn, E. M., Kouz, S. & Grover, J. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* **104**, 522–526(2001).
- 40 Pfeffer, M. A., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., Rouleau, J. L., Kober, L., Maggioni, A. P., Solomon, S. D., Swedberg, K., Van de Werf, F., White, H., Leimberger, J. D., Henis, M., Edwards, S., Zelenkofske, S., Sellers, M. A. & Califf, R. M. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med* **349**, 1893–1906(2003).
- 41 Turnbull, F., Neal, B., Pfeffer, M., Kostis, J., Algert, C., Woodward, M., Chalmers, J., Zanchetti, A. & MacMahon, S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J. Hypertens* **25**, 951–958(2007).
- 42 The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Eur. Heart. J* **9**, 8–16(1988).
- 43 Dargie, H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* **357**, 1385–1390(2001).
- 44 Beltrame, J. F., Sasayama, S. & Maseri, A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J. Am. Coll. Cardiol* **33**, 1442–1452(1999).
- 45 Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese

subjects. *Am. J. Cardiol* **93**, 969-973 (2004).