HOKKAIDO UNIVERSITY

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［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	野口, 圭士
Description	配架番号：2307
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12566号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65931
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Keiji_Noguchi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　　野口　圭士

	主査　教授	松居　喜郎
審査担当者	副査　教授	丸藤　哲
	副査　教授	荒戸　照世
	副査　教授	久下　裕司

学 位 論 文 題 名

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)

本研究は、日本人の急性冠症候群（Acute coronary syndrome: 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MACCE（major adverse cardiac and cerebrovascular events: 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脳血管障害）に関して、患者の服薬・危険因子の管理状況が与える影響を検討した。結果は、多変量解析でHbA1c <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。更に、MACCE発症に関する1年時のHbA1cのカットオフ値は6.4%であった。本研究により、日本人のACS患者で長期のMACCE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、その管理目標はガイドラインで推奨されている値（HbA1c 7.0%未満）よりも厳格なもの（HbA1c 6.4%未満）が望ましい可能性が示された。

以上の研究内容について、審査担当者より、下記の質問や意見があった。

① フォローアップ期間が2年間と比較的短く設定されている点について。
② 先行研究（PACIFIC registry）でHbA1c値とMACCEの発症について検討されていないのか。
③ 厳格な血糖コントロールが予後を悪化させるとの先行研究も存在するが、本研究の結果をふまえ今後のACS後の血糖コントロールの目標をどのように考えるか。
④ 入院時の調査項目と1年時の調査項目を同時に含めて多変量解析を行っているが問題とはならないか。
⑤ 多変量解析を2つ行った意義は何か。
⑥ 学術論文の図3、ROC解析のAUCが0.65と低いがどのように考えるか。
⑦ 学術論文の図4､生存曲線で打ち切りまで500日を超えている症例が存在するが適切か。
⑧ 入院時と1年目のHbA1cで、MACCEの発症にどちらがより影響していたか。
⑨ ACSで登録された患者でPCI及びCABGを施行した患者はどの程度か。PCIを施行した患者のみに限定して解析を行った方が望ましくないか。また、冠動脈病変の違いは予後に影響していないか。
⑩ 治療の結果HbA1cが低くコントロールされている群と、元々高くない群とでは意味が異なると思われるが、そのような検討は行ったか。

上記質問や意見に対して申請者は以下のように説明した.

① PACIFIC registry の主要評価項目は入院中及び慢性期の MACCE 発症であり、統計学的評価に基づき観察期間 2 年、目標患者数 4,000 例と設定されている。

② 先行研究では入院時の HbA1c と入院時からの MACCE に関しては検討されており有意な結果が示されているが、退院後 1 年目の HbA1c と 1 年目以降の MACCE に関しては検討されておらず、本研究が初の試みである。

③ 血糖管理の重要性は本研究及び先行研究から十分確立しており、今後も ACS 後の二次予防に厳格な血糖コントロールを行うべきであると考える。低血糖イベントと予後悪化の関連が示唆されているが、近年低血糖を生じ難い糖尿病薬の普及や血糖管理の進歩があり、今後血糖管理についての研究が行われれば先行研究とは異なる結果が得られる可能性も考えられる。

④ 長期予後を評価する為可能な限り 1 年時の調査結果を用いて解析を行ったが、調査されていない項目については入院時の調査結果を用いて解析を行わざるを得なかった。研究の限界と考える。

⑤ 服薬状況や冠危険因子の管理状況がその後の MACCE に与える影響を検討する為にこれらの因子を組み込んで多変量解析 1 を施行した。ただし、イベント数（47 例）に対して説明変数(13)が多過ぎる可能性があり、単変量解析で有意差が得られた項目のみで多変量解析 2 を施行した。

⑥ AUC が低く予測能は高くはない。本研究で血糖コントロールの重要性は示唆されたが、管理目標として二次予防一般に当てはめる為には更なる大規模な研究が必要と考える。

⑦ 研究のプロトコールではフォローアップ 2 年目は 24 か月±3 ヶ月となっているが、実際には退院後 500 日を超えている日のデータが 2 年目として登録されており、少数ではあるがこれらのデータも含めて解析を行った。イベントが発生した際には発生日が登録されており、生存分析を行っている為、解析として大きな問題とはならないと考える。

⑧ 1 年目以降の MACCE に対しては入院時の HbA1c は有意な関連を示さず、1 年目の HbA1c 値が有意な影響を与えているとの結果だった。

⑨ PCI を施行したのか 90%以上、CABG を施行したのは数%だった。治療方法は急性期の予後には影響しているが、1 年目以降の予後には影響を与えていなかった。冠動脈病変の差も 1 年目からの予後には影響を与えておらず、治療法や病変で選別せずに全症例を含んで解析を行った。

⑩ 入院時と 1 年目の HbA1c の変化率と 1 年目以降の MACCE について解析を行ったが有意な結果は得られなかった。イベント数が少ないなどの制約があり研究の限界と考える。

いずれの質問に対しても申請者の返答は概ね適切な回答であると判断した。

審査員一同はこれらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。