

[課程－ 2]

審査の結果の要旨

氏名 三浦 瑞樹

本研究は多施設共同観察研究で、急性心筋梗塞患者におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の短期予後への有効性とlow low-density lipoprotein（LDLコレステロール）値との関連を検討したもので、下記の結果を得ている。

急性心筋梗塞患者における急性心筋梗塞患者における急性期スタチン投与は、LDLコレステロール値に関係なく、短期予後を改善する可能性を示した。しかしながら、スタチン投与せずに自然にLDLコレステロール値が低下していた患者は有意に短期予後が悪い傾向にあった。詳細は下記の通りである。

6,486人の急性心筋梗塞患者を解析対象とし、スタチン投与有/LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ 、スタチン投与有/LDLコレステロール値 $< 100\text{mg/dl}$ 、スタチン投与無/LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ 、スタチン投与無/LDLコレステロール値 $< 100\text{mg/dl}$ の4群で検討された。

1) 各群の全死亡における Kaplan-Meier 曲線を描くと、4群には有意差を認め、予後が良い順から、スタチン投与有/LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ 、スタチン投与有/LDLコレステロール値 $< 100\text{mg/dl}$ 、スタチン投与無/LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ 、スタチン投与無/LDLコレステロール値 $< 100\text{mg/dl}$ であった (Log Rank test $P < 0.001$)。

2) 上記結果は全死亡だけでなく、心臓死、非心臓死でも同じ傾向であった。

3) またサブグループ毎にCox回帰し多変量解析にてHazard Ratioを算出したが、性別、年齢（65歳以上か未満か）、糖尿病の有無、高血圧症の有無、脂質異常症の有無（LDLコレステロール値が 100mg/dl 以上か未満か）、喫煙の有無、透析の有無、ST上昇型心筋梗塞の有無、Killip分類3以上か3未満か、にかかわらず、全てのサブグループにおいて、スタチン投与群が予後が良好な傾向にあった。

4) 各群の30日全死亡リスクをCox回帰による多変量解析したところ、スタチン未投与/LDLコレステロール値 $< 100\text{mg/dl}$ の患者群を基準とした際、スタチン投与有/LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ の患者群でHazard Ratio 0.211 (95%信頼区間0.096-0.462, $P < 0.001$)、スタチン投与有/コレステロール値

<100mg/dlの患者群でHazard Ratio0.467(95%信頼区間0.223-0.975, P=0.043)であった。

ただし、以下の点に関して改善が望まれ、修正を得た。

2018年1月4日(学位審査)

統計について

- ・数値の4群比較について再度検定法を見直すよう指導。

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター中央管理ユニット生命統計学部門助教上村夕香理先生と相談、確認し、Kruskal Wallis検定を追加した。

- ・多変量解析の因子の抽出について。

前述上村先生より、因子の上限として、1つの目安として、イベント数/5の数を上限として考えられるとのことであった。今回のイベント数は256で、モデル2は30項目であり、因子数は妥当と考えられた。ただし、追加で感度解析として、変数選択法によって選択された変数にてCOX回帰にて検討し同様の結果を導いたことを確認し、新たに記載した。

表現について

- ・観察研究なので結果を誇張しすぎないようにとの指摘がでた。“傾向にあった”等、観察研究にふさわしい、表現に変更した。

・ Kaplan-Meier 曲線の Y 軸を省略しないようにとの指摘がでた。すべての Kaplan-Meier 曲線を書き直し、変更した。

- ・採血方法、タイミング、スタチン内服のタイミングについてより詳しく記載するよう指摘がでた。より詳細な記述に変更した。

- ・ Figure legendのみでなく、table legendもつけるよう指摘を受けた。追加した。

- ・引用文献の筆者をet alでまとめないよう指摘がでた。変更した。

・スタチン未投与でのLDL-C<50 50-70 70-100、100以上をKaplan-Meierで予後と比較してみるよう提案を受けた。Kaplan-Meier曲線を追加し、結果を本文に追記した。(図12)

- ・要旨をより詳しく書くように指摘がでた。変更した。

・LDLコレステロール値の目標値について過去の文献を踏まえ、記載するよう指摘がでた。追加した。

- ・脂質異常症、スタチンの歴史についてもより詳細に記載するよう指摘がでた。追加した。

2018年2月8日(主査面接)

- ・倫理委員会の承認について日時等含め、記載するよう指摘がでた。追加した。

・表4にも変数選択法によって選択された変数にてCOX回帰した結果を追記するよう指摘がでた。追加した。

以上、本文は解析対象数が6,486人の急性心筋梗塞患者における多施設観察研究で、急性心筋梗塞患者における急性期スタチン投与は、LDLコレステロール値に関係なく、

短期予後を改善する可能性を示した。このことは全死亡だけでなく、心臓死、非心臓死でも同様の傾向を認めた。Cox 回帰による多変量解析で、スタチン未投与/LDL コレステロール値<100mg/dl の患者群を基準とした際、スタチン投与有/LDL コレステロール値 \geq 100mg/dl の患者群で Hazard Ratio 0.211 (95%信頼区間 0.096-0.462, $P<0.001$)、スタチン投与有/コレステロール値<100mg/dl の患者群で Hazard Ratio 0.467 (95%信頼区間 0.223-0.975, $P=0.043$)であった。また、スタチン投与せずに自然に LDL コレステロール値が低下していた患者は有意に短期予後が悪い傾向にあった。