

Clinical Characteristics and Long-term Prognosis of Vasospastic Angina Patients Who Survived Out-of-Hospital Cardiac Arrest-Multicenter Registry Study of the Japanese Coronary Spasm Association-

| | |
|--------|---|
| 著者 | 木 祐介 |
| 号 | 81 |
| 学位授与機関 | Tohoku University |
| 学位授与番号 | 医博第2934号 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/62119 |

| | |
|---------|---|
| 氏名 | 高木 祐介 |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位授与年月日 | 平成 23 年 9 月 14 日 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第 4 条第 1 項 |
| 研究科専攻 | 東北大学大学院医学系研究科（博士課程）医科学専攻 |
| 学位論文題目 | Clinical Characteristics and Long-term Prognosis of Vasospastic Angina Patients Who Survived Out-of-Hospital Cardiac Arrest –Multicenter Registry Study of the Japanese Coronary Spasm Association– (院外心停止から蘇生した冠攣縮性狭心症例の臨床的特徴ならびに長期予後の検討－冠攣縮研究会多施設共同研究からの報告－) |
| 論文審査委員 | 主査 教授 下川 宏明 教授 齋木 佳克 特命教授 佐藤 成 |

論文内容要旨

(背景) 院外心停止は重要な社会問題のひとつであり、冠動脈狭窄をはじめとした器質的心疾患を基礎に発症することが従来知られている。しかしながら、自動体外式除細動器の普及等に伴い院外心停止例の蘇生率が向上したことで、器質的心疾患を認めない例の存在が明らかとなってきた。これらの例における心停止発症の病態には、機能的異常が関与していると考えられる。冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina; VSA) は、急性冠症候群や心臓性突然死など多岐にわたる心疾患の発症に関与する、重要な機能的異常のひとつである。

(目的) 院外心停止から蘇生した VSA 症例の臨床的特徴、長期予後を検討することを目的とした。

(方法) 全国 47 施設が参加した冠攣縮研究会多施設共同研究の登録症例のうち、2003 年 4 月から 2008 年 12 月の期間で新規に診断された 1,429 例の VSA 症例 (男性 1,090 例、年齢中央値 66 歳) を解析対象とし、院外心停止蘇生例 (n=35) と非院外心停止例 (n=1,394) の比較検討を行った。VSA の診断は日本循環器学会の診療ガイドラインに基づいた。患者背景、治療、観察期間中のイベント発生等の情報を、オンライン登録システムを用いて収集した。主要評価項目は観察期間中の複合心イベント (心臓死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、埋込型除細動器適切作動) とし、副次評価項目は総死亡とした。2 群比較は Mann-Whitney 検定、Fisher 検定、および log-rank 検定を用いた。観察期間中のイベント率を Kaplan-Meier 曲線で推定し、予後関連因子を Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析で同定した。P<0.05 を統計学的有意とした。

(結果) 1,429 例全体の患者背景では、喫煙は 59% と高率であった。心筋梗塞の既往、50% 以上の

器質的冠狭窄の割合は、各々6%、14%と低率であった。性別による比較では、男性は女性に対して有意に若年（中央値 66 歳 vs. 69 歳, $P<0.001$ ）で、狭心症発作中に心電図上の ST 上昇を認める割合が高かった（21% vs. 11%, $P<0.001$ ）。院外心停止蘇生例と非院外心停止例の比較では、院外心停止例は若年（中央値 58 歳 vs. 66 歳, $P<0.001$ ）で、冠攣縮誘発試験における左前下行枝の陽性率が高かった（72% vs. 53%, $P<0.025$ ）。全体の 93%の症例にカルシウム拮抗薬による薬物療法が行われた。また、硝酸薬は 49%に用いられたのに対し、 β 遮断薬は 4%に留まった。院外心停止蘇生例において、14 例に埋込型除細動器移植術が行われた。中央値 32 ヶ月の観察期間で、全体のうち 85 例（5.9%）に複合心イベント発生を認めた。Kaplan-Meier 曲線による推定では、5 年間の複合心イベント発生率 9%、総死亡率 2%であった。院外心停止蘇生例と非院外心停止例の比較では、5 年間の複合心イベント発生率は院外心停止例で有意に高率（28% vs. 8%, $P<0.001$ ）であり、Cox 比例ハザードモデルによって、院外心停止の既往は有意な予後関連因子（補正ハザード比 3.25; 95%信頼区間 1.39-7.61; $P<0.01$ ）であることが示された。埋込型除細動器が移植された 14 例のうち、2 例で心室細動に対する適切作動を認めたのに対し、移植を受けなかった 21 例のうち 1 例で突然死を生じた。

(結語) 院外心停止蘇生例は VSA における高リスク群であり、より厳密な薬物療法、および経過観察を要すると考えられる。これら症例における埋込型除細動器の適応に関しては、今後更なる検討が必要である。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 Clinical Characteristics and Long-term Prognosis of Vasospastic Angina
..... Patients Who Survived Out-of-Hospital Cardiac Arrest -Multicenter Registry
..... Study of the Japanese Coronary Spasm Association-
..... (院外心停止から蘇生した冠攣縮性狭心症例の臨床的特徴ならびに長期予後の検討
..... 冠攣縮研究会多施設共同研究からの報告-)

所属専攻・分野名 医科学 専攻 ・ 循環器内科学 分野

学籍番号 氏名 高木 祐介

院外心停止は重要な社会問題のひとつであり、器質的心疾患を認めない例における発症の病態には、機能的異常が関与していると考えられる。冠攣縮性狭心症（vasospastic angina; VSA）は、急性冠症候群や心臓性突然死など多岐にわたる心疾患の発症に関与する重要な機能的異常のひとつである。本研究は、院外心停止から蘇生した VSA 症例の臨床的特徴や長期予後を、冠攣縮研究会多施設共同研究のデータベースを用いて検討したものである。

全国 47 施設が参加した冠攣縮研究会多施設共同研究に登録された 1,429 例の VSA 症例（男性 1,090 例、年齢中央値 66 歳）を解析対象とし、院外心停止蘇生例（n=35）と非院外心停止例（n=1,394）の比較検討を行った。主要評価項目は、観察期間中の複合心イベント（心臓死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、埋込型除細動器適切作動）とした。患者背景では、院外心停止蘇生例は非院外心停止例に比し有意に若年（中央値 58 歳 vs. 66 歳, $P<0.001$ ）で、冠攣縮誘発試験における左前下行枝の陽性率が高かった（72% vs. 53%, $P<0.025$ ）。これは、院外心停止の発症に広範な心筋虚血の関与を示唆するものと考えられる。薬物療法として、両群とも 90%以上の症例でカルシウム拮抗薬が投与された。また、院外心停止蘇生例において、心停止の二次予防目的に 14 例に埋込型除細動器移植術が行われた。中央値 32 ヶ月の観察期間で、症例全体のうち 85 例（5.9%）に複合心イベント発生を認めた。Kaplan-Meier 曲線により推定される 5 年間の複合心イベント発生率は、院外心停止蘇生例で非院外心停止例に比し有意に高率（28% vs. 8%, $P<0.001$ ）であり、Cox 比例ハザードモデルによって、院外心停止の既往は有意な予後関連因子（補正ハザード比 3.25; 95%信頼区間 1.39-7.61; $P<0.01$ ）であることが示された。埋込型除細動器が移植された 14 例のうち、2 例で心室細動に対する適切作動を認めたのに対し、移植を受けなかった 21 例のうち 1 例で突然死を生じた。以上の結果から、院外心停止蘇生例は VSA における高リスク群であり、より厳密な薬物療法と慎重な経過観察を要することが明らかとなった。また、これら症例における埋込型除細動器の適応に関して更なる検討が必要であるという、新たな問題提起がなされた。

本研究は 1,400 例を超える症例を対象とした過去最大規模の登録研究であり、VSA に伴う院外心停止蘇生例の臨床的特徴、長期予後を明らかにしたことは、新規性、臨床的有用性の点で極めて優れていると判断する。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。