

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

主論文の要旨

論文題目 Relationship between obesity and age in the progression of new lesion after percutaneous coronary revascularization
— A retrospective cohort study —

(経皮的冠動脈血行再建術後の新規病変の進行における肥満と年齢の関連—後ろ向きコホート研究—)

氏名 柴田 賢一

論文内容の要旨

【背景】

冠動脈疾患患者の経皮的冠血行再建術（PCI）後におけるステント再狭窄は Drug Eluting Stent（DES）の出現や PCI 治療の進歩により大きく減少しており、PCI 後 1 年で 5-10% 程度と報告されている。またステント再狭窄による再血行再建（Target lesion revascularization : TLR）の発生は PCI 後 1 年以内の早期に発生することが多く、1 年以降の発生率は 2%/年程度と報告されている。一方で、治療部位以外の冠動脈の狭窄進行による新規病変の発症については遠隔期まで一定の割合で増加し続けることも報告されており、2 次予防のためには薬物療法や生活習慣の改善によって冠危険因子を是正する必要がある。

冠危険因子の中でも特に肥満は、高血圧や糖尿病を高確率で併存することによって動脈硬化の進展を促進する。また肥満単独でも脂肪細胞の機能異常が基盤となり冠動脈疾患や脳梗塞などの動脈硬化を主体とする疾患の発症および進行を促進することが報告されている。肥満による脂肪細胞の機能異常は TNF- α や IL-6、PAI-1 といった脂肪細胞由来の炎症性および血栓性生理活性物質の産生を増加させ、また抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンを低下させることにより動脈硬化を進行させる。PCI 後の予後においては、肥満は全死亡を低下させるとの報告がある一方で、冠動脈の狭窄の進行に伴う再血行再建術のリスクは上げるとの報告があり、一定の見解は得られていない。肥満は年齢によってその他の冠危険因子を合併するリスクが異なり、過去の報告では心血管疾患リスクにおける肥満

の影響は年齢ごとに検討されているが、冠動脈疾患患者の二次予防においては十分に検討されていない。そこで本研究では異なる年齢群において肥満が PCI 後の予後に及ぼす影響について検討することを目的とした。

【対象および方法】

本研究は単施設、後ろ向きコホート研究として実施した。2013年5月から2016年3月までに名古屋ハートセンターで緊急または選択的 PCI を受けた連続した患者を調査対象とし、70歳をカットオフとして高齢群と中年群に分けた。また除外基準として 1) PCI 前に維持透析を受けている、2) PCI 後2年以内に血管造影検査を実施していない、3) 2年以上の経時的なフォローアップを受けていない、の3つの基準を設定した。すべての患者は、動脈硬化の進行を調べるために、PCIの1年後に冠動脈造影 (CAG) または冠動脈コンピューター断層撮影血管造影 (CCTA) を行った。主要評価項目は、PCI 後2年以内の新規病変に対する血行再建術 (non-TLR) の有無とし、肥満と年齢の主たる影響と交互作用について解析を行った。また多重ロジスティック回帰分析を用いて各年齢群における non-TLR の独立した予測因子を検討した。

【結果】

研究期間中に PCI を受けた 1,437 人の患者のうち、711 人が基準を満たし、解析対象とした。肥満の有病率は 38% で、患者の 43% は 70 歳以上であった。肥満の有病率は高齢群 (28.6%) よりも中年群 (45.9%) の方が高かった。

2年以内の non-TLR の発生率は 97/711 (13.6%) であり、中年群では肥満患者の方が発生率は高かったが、高齢群では肥満の有無では発生率に差を認めなかった。全患者における多重ロジスティック回帰分析では、年齢 \geq 70歳、性別、高血圧、糖尿病、高 LDL コレステロール (\geq 140mg/dL)、慢性腎臓病、多枝病変、PCI 歴の有無を調整因子として投入したが、肥満は non-TLR と有意に関連を認めた (オッズ比 = 1.87, 95%信頼区間 = 1.02-3.43; p = 0.043)。さらに、non-TLR に対して肥満と年齢の間に有意な交互作用を認めた。年齢別の解析において高齢群では高血圧と糖尿病が non-TLR と有意に関連しており肥満は抽出されなかったのに対し、中年群では多枝病変に加えて肥満は有意に関連していた。

【考察】

本研究の結果より、高齢者において肥満は non-TLR の発生に対する予測因子となりえない可能性が示唆された。本研究では non-TLR の予測因子として高齢群では高血圧と糖尿病、中年群では肥満と多枝病変という違いがあることから、non-TLR を予防するための PCI 後の管理戦略が患者の特徴や年齢によって異なることが示唆された。

また今回 PCI を受けた患者における non-TLR の発生率は1年以内で74例 (10.4%)、2年

以内で 97 例 (13.6%) に認めた。2 年以内の発生率は高齢群と中年群でそれぞれ 13.9%、13.3% と差はなかった。日本人を対象とした過去の報告では PCI 後の non-TLR の発生率は 1 年以内が約 9.5~16%、2 年以内が約 21% とされており、本研究における発生率は低い傾向であった。その理由の一つとして積極的な脂質低下療法の影響が考えられた。特にスタチンをはじめとした LDL コレステロール低下療法は以前と比べて広く、より積極的に行われるようになっており、過去の報告よりも non-TLR の発生を抑えた要因の一つと考えられた。

本研究において高齢群で肥満が予測因子として抽出されなかった理由としては高齢肥満患者のサイトカインおよび神経内分泌プロファイルの変化が、新たな病変の進行を調節する上で重要な役割を果たしている可能性が考えられた。過去の報告では脂肪組織の代謝活性は年齢によって異なり、中年患者ではより強く、高齢者ではより弱く作用することで、結果として高齢肥満患者では心血管保護効果が得られることを示唆している。また他の理由としては脂肪細胞の抗酸化作用による影響が考えられる。酸化ストレスは加齢とともに増加し、動脈硬化の進行を引き起こすが、脂肪組織はアディポネクチンを産生することで内皮機能を介して酸化ストレスを打ち消す作用が報告されている。本研究の結果を踏まえると高齢者では、アディポネクチンの作用により脂肪組織の抗酸化作用が調節されている可能性が考えられた。

本研究結果は、体重管理における年齢の重要性を示しており、PCI 後の管理に年齢を加味していく必要があると考えられた。

【結語】

本研究の結果より高齢患者の肥満は non-TLR 発生の独立した予測因子ではない可能性が示唆された。non-TLR を予防するための体重管理は年齢によって異なる可能性があるという仮説を立てることができた。