

論文内容要旨

論文題目

Association of Growth Differentiation Factor 15 with Major Bleeding and Clinical Outcomes in Japanese Patients with Ischemic Heart Disease

(本邦虚血性心疾患において Growth Differentiation Factor 15 は出血イベントと臨床的予後を予測する)

責任講座： 内科学第一講座
氏 名： 小林 祐太

【内容要旨】(1,200 字以内)

<背景>

虚血性心疾患 (IHD) に対する治療の進歩により IHD 患者の生命予後、血栓性イベント発生率は改善傾向にある。しかし、アジア人は欧米人に比して易出血性を持つことが知られており、その高い出血率と死亡率で IHD は未だに大きな医療的・社会的問題である。Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) はトランスフォーミング増殖因子 β ファミリーに属するストレス応答性のサイトカインである。西洋の IHD 患者において、予後不良と関係するバイオマーカーとして臨床応用されている。一方、アジア人の IHD 患者における GDF15 の臨床的意義については未だ報告されていない。

<方法>

当院で冠動脈血行再建もしくは至適薬物治療を行った IHD 患者 632 名 (急性冠症候群 484 名、慢性冠動脈症候群 148 名) を対象に血清 GDF15 値を測定した。一次エンドポイントを全死亡、二次エンドポイントを主要心血管イベント (MACE)、心不全関連入院、出血イベント、血栓塞栓性イベントとし、前向きに追跡調査をおこなった (中央観察期間 2.8 年)。

<結果>

血清 GDF15 値は急性冠症候群の患者において慢性冠症候群と比較し有意に増加していた。また、冠動脈病変の重症度や日本版高出血リスク因子と関連し、高値を示した。追跡期間中に 78 名に全死亡、148 名に MACE、90 名に心不全関連入院、78 名に出血イベント、51 名に血栓塞栓性イベントを認めた。多変量 Cox 比例ハザード解析では血清 GDF15 値は全死亡、MACE、心不全関連入院、出血イベントの独立した予測因子であった (全死亡: ハザード比 1.42; 95%信頼区間 1.11-1.79; $p=0.0038$, MACE: ハザード比 1.43; 95%信頼区間 1.17-1.74; $p=0.0003$, 心不全関連入院: ハザード比 1.61; 95%信頼区間 1.26-2.05; $p=0.0001$, 出血イベント: ハザード比 1.57; 95%信頼区間 1.24-1.96; $p=0.0001$)。しかし、血栓塞栓性イベントとは有意な関連を認めなかった。血清 GDF15 値を従来の危険因子に加えることで全死亡、MACE、心不全関連入院、出血イベントに対する統合識別改善度と純再分類改善度は有意に改善した。

<結語>

本邦 IHD 患者において血清 GDF15 値は、冠動脈重症度や日本版高出血リスク因子と関連し、出血イベントを含めた臨床的予後の独立した危険因子であった。予後予測能を改善する有用なバイオマーカーである可能性が示唆された。

令和5年 1月 10日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：小林 祐太

論文題目：Association of Growth Differentiation Factor 15 with Major Bleeding and Clinical Outcomes in Japanese Patients with Ischemic Heart Disease (本邦虚血性心疾患において Growth Differentiation Factor 15 は出血イベントと臨床的予後を予測する)

審査委員：主審査委員

飯野 光吾

副審査委員

内田 敏郎

副審査委員

川前 金幸

審査終了日：令和5年 1月 5日

【 論文審査結果要旨 】

虚血性心疾患（IHD）に対する治療の進歩により IHD 患者の生命予後、血栓性イベント発生率は改善傾向にある。しかし、アジア人は欧米人に比して易出血性を持つことが知られており、その高い出血率と死亡率で IHD は未だに大きな医療的・社会的問題である。Growth Differentiation Factor 15（GDF15）はトランスフォーミング増殖因子βファミリーに属するストレス応答性のサイトカインである。西洋の IHD 患者において、予後不良と関係するバイオマーカーとして臨床応用されているが、アジア人の IHD 患者における GDF15 の臨床的意義については未だ報告されていない。本研究では当院で冠動脈血行再建もしくは至適薬物治療を行った IHD 患者 632 名（急性冠症候群 484 名、慢性冠動脈症候群 148 名）を対象に血漿 GDF15 値を測定し、一次エンドポイントを全死亡、二次エンドポイントを主要心血管イベント（MACE）、心不全関連入院、出血イベント、血栓塞栓性イベントとし、前向きに追跡調査を行った。

結果、血漿 GDF15 値は急性冠症候群の患者において慢性冠症候群と比較し有意に増加していた。また、冠動脈病変の重症度や日本版高出血リスク因子の増加に比例して高値を示した。追跡期間中に 78 名に全死亡、148 名に MACE、90 名に心不全関連入院、78 名に出血イベント、51 名に血栓塞栓性イベントを認めた。多変量 Cox 比例ハザード解析では血漿 GDF15 値は全死亡、MACE、心不全関連入院、出血イベントの独立した予測因子であった（全死亡：ハザード比 1.42; 95%信頼区間 1.11-1.79; $p=0.0038$, MACE: ハザード比 1.43; 95%信頼区間 1.17-1.74; $p=0.0003$, 心不全関連入院: ハザード比 1.61; 95%信頼区間 1.26-2.05; $p=0.0001$, 出血イベント: ハザード比 1.57; 95%信頼区間 1.24-1.96; $p=0.0001$ ）。しかし、血栓塞栓性イベントとは有意な関連を認めなかった。血漿 GDF15 値を従来の危険因子に加えることで全死亡、MACE、心不全関連入院、出血イベントに対する統合識別改善度と純再分類改善度は有意に改善した。

以上、本研究は本邦 IHD 患者において、血漿 GDF15 値は冠動脈重症度や日本版高出血リスク因子と関連し、出血イベントを含めた臨床的予後の独立した危険因子であることを初めて明らかにしたものであり、特に出血イベントの予後因子についての結論はこれまでにない非常に貴重な研究とすることができる。以上より本研究は学位授与に値すると判定した。

(1, 200字以内)