

【21】

氏 名	河 邊 篤 彦
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第817号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (医工学)
学位論文題目	WBC count predicts heart failure in diabetes and coronary artery disease patients : a retrospective cohort study (冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者の白血球数と入院を要する心不全予測について)
論文審査委員	(主査) 教授 小 橋 元 (副査) 教授 豊 田 茂 教授 堀 江 康 人

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

近年、慢性炎症による心血管イベントの関連が報告されている。白血球は炎症のマーカーとして認識されているが、健常人において白血球数の高い人は冠動脈疾患、脳卒中、全死亡率が高いという報告がある。これに加えて西洋人においては心不全とも関連があると報告もあり、高齢化社会に伴い心不全患者も増えており、発症予防は重要である。しかしながら、冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者（ハイリスク群）においても同様に心不全と関連があるかどうかは分かっていない。

【目 的】

本研究の目的は日本人の冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者において、白血球数と心不全発症との関連を明らかにすることである。

【対象と方法】

本研究は、琉球大学を主体とした多施設共同の後ろ向きコホート観察研究のサブグループ解析であり、厚生労働省のヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施された。インフォームドコンセントは、各機関でオプトアウトの形で得られ、拒否した人は除外された。本研究プロトコルは琉球大学の倫理委員会、また獨協医科大学日光医療センター生命倫理委員会の承認を得ており（承認番号：日光30005）、2005年から2015年の間に登録された20歳以上の2型糖尿病で、冠動脈疾患を持つ患者を対象としている。

冠動脈疾患の定義は、

- 1) 2005年1月以降に冠動脈造影検査で冠動脈に有意狭窄（AHA分類で75%以上の狭窄病変）が確認されている患者、
- 2) 急性冠症候群の既往がある患者、
- 3) 経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention：PCI）や冠動脈バイパス術（coronary artery bypass grafting：CABG）実施の既往がある患者。

2型糖尿病患者は日本糖尿病学会の基準を満たし、糖尿病治療薬を内服している患者も含める。

除外基準としては、無病生存期間が3年未満の悪性腫瘍患者は除外している。

主要評価項目は入院を要する心不全とし、副次評価項目として3-point major adverse cardiovascular event（MACE）（心筋梗塞/脳卒中/全死亡）と4-point MACE（心筋梗塞/脳卒中/全死亡/入院を要する心不全）とした。入院を要する心不全は、静脈注射を要する心不全増悪と定義した。

ベースラインの白血球数を四分位法で4群に分けて比較した。ベースラインの比較はKruskal-Wallis検定、カイ2乗検定を使用して行った。結果は累積発生及び発生率(100人年)として報告した。主要評価項目及び副次評価項目はカプランマイヤー曲線によって示され、ログランク検定を使用して比較された。4群と各MACEの関連性はCox比例ハザードモデルを使用し、ハザード比及び95%信頼区間を算出した。

【結 果】

7608名の方（女性28.2%、平均年齢 68 ± 10 歳）が対象となった。患者背景は、ベースラインの白血球数を四分位法でWBCQ1：5300未満、WBCQ2：5300-6400、WBCQ3：6400-7700、WBCQ4：7700以上の4群に分けられた。それぞれの群は大体1800-1900のn数で平均年齢は70歳で男性の割合がどの群も7割を占めた。白血球数が一番高い群では喫煙者の割合が高く、LDLコレステロール、ヘモグロビンA1cの値も少し高く、インスリン、メトホルミン使用率、利尿剤の使用率も高い傾向が見られた。また、脳卒中や心筋梗塞の既往、CABGの施行歴は4群に差は無かったがPCI施行歴は白血球数が一番低い群で高い結果となっていた。

フォローアップ中に880名の患者が心不全のために入院した。白血球数高位群（WBCQ4）は低位群（WBCQ1）と比較して心不全イベントフリー生存率が有意に低かった（ログランク検定、 $P < 0.001$ ）。心不全イベントのハザード比はWBCQ2：1.20（95%CI, 0.96-1.5； $P = 0.009$ ）、WBCQ3：1.34（95%CI, 1.08-1.67； $P = 0.009$ ）、WBCQ4：1.62（95%CI, 1.31-2.00； $P < 0.001$ ）であった。心筋梗塞と死亡リスクも同様の所見が観察された。しかし、脳卒中については有意差は見られなかった。WBCQ4は3-point MACEと4-point MACEフリー生存率が有意に低かった（ログランク検定、 $P < 0.001$ ）。

【考 察】

本研究結果から冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者において、高い白血球数は心不全、全死亡、心筋梗塞の予測因子であるが、脳卒中では関連は無かった。なぜ、脳卒中で関連性が示されなかったのかは不明であり、脳卒中には白血球数以外の多くの因子が関与していると思われる。最近の大規模臨床試験の結果として、インターロイキン-1 β 阻害薬（canakinumab）による抗炎症療法が心不全によ

る入院を予防するのかを検討し、結果としては心筋梗塞の既往と高感度CRP値上昇のある患者において心不全による入院、心不全関連死を用量依存性に低下させる事が示された（CANTOS試験）。また、痛風や家族性地中海熱などに適応のある強力な抗炎症作用を持つcolchicineを発症後間もない心筋梗塞患者を対象に投与し、こちらも心血管イベントを低下させた（COLCOT試験）。即ち、炎症を抑えることで心血管イベントの抑制効果があるということが示されており、炎症に関与する白血球数の上昇は心血管イベントの予測として有用なサロゲートマーカーであることが示唆された。本研究ではいくつかのlimitationがあり、後ろ向きコホート研究であること。通常診療の診療記録も含まれ、細かいデータや記録の欠損があり、また白血球数の測定はベースライン時の一回のみであることが挙げられ、これからの研究課題である。

【結 論】

冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者において、高い白血球数は心不全、全死亡、心筋梗塞の予測因子であるが、脳卒中では関連は無かった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

近年、慢性炎症による心血管イベントの関連が報告されている。白血球は炎症のマーカーとして認識されているが、健常人において白血球数の多い人は冠動脈疾患、脳卒中、全死亡が高いという報告がある。これに加えて西洋人においては心不全とも関連があると報告もあり、高齢化社会に伴い心不全患者も増えており、発症予防は重要である。しかしながら、冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者（ハイリスク群）においても同様に心不全と関連があるかどうかは分かっていない。本研究の目的は日本人の冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者において、白血球数と心不全発症との関連を明らかにすることである。

本研究は琉球大学を主体とした多施設共同観察研究のサブグループ解析であり、対象は20歳以上の冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者で本邦の研究共有施設70施設に2005年から2015年の間に登録された方で、2016年末までの観察期間とした。

結果、7608例（女性28.2%、平均年齢 68 ± 10 歳）が対象となった。患者背景は、ベースラインの白血球数を四分位法でWBC Q1：5300未満、WBC Q2：5300-6400、WBC Q3：6400-7700、WBC Q4：7700以上の4群に分けられた。それぞれの群は1800～1900のn数で平均年齢は70歳で男性の割合がどの群も7割を占めた。フォローアップ中に880名の患者が心不全のために入院した。白血球数高位群（WBC Q4）は、低位群（WBC Q1）と比較して心不全イベントフリー生存率が有意に低かった（ログランク検定、 $P < 0.001$ ）。心不全イベントのハザード比はWBC Q2：1.20（95%CI, 0.96-1.5； $P = 0.009$ ）、WBC Q3：1.34（95%CI, 1.08-1.67； $P = 0.009$ ）、WBC Q4：1.62（95%CI, 1.31-2.00； $P < 0.001$ ）であった。心筋梗塞と死亡リスクも同様の所見が観察された。しかし、脳卒中に関しては有意差が見られなかった。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、多施設共同の観察研究のサブグループ解析で登録時の白血球数に注目した。先行研究と同様に、登録時の白血球数を四分位法で4群に分けて比較した。健常人と異なり、維持透析患者や心不全既往患者が含まれており、白血球数も正規分布はしていないなどがあった。透析患者を除外した集団、心不全既往のある集団、正規分布ではない白血球数 $\text{mean}+2\text{SD}=10,600$ 以上を除外した集団でも解析しているが同様の結果であり、本研究は妥当なものと考えられる。

【研究結果の新奇性・独創性】

先行研究で、健常人においてはベースラインの白血球数高値が心不全を含む心血管イベント増加と関連があることは報告されている。申請論文では、心血管イベントのハイリスク集団である冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者を対象とし、健常人と同様に白血球数高値と入院を要する心不全の予測について相関があるかを調査した最初の研究であり、新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

多施設で7000例以上の観察研究で、健常人を対象とした先行研究と同様に、ベースラインの白血球数と心血管イベントに相関が認められた事は論理的に矛盾するものではなく、妥当なものと考えられる。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、ハイリスク集団でも白血球数が心不全の予測因子となることを示唆した。白血球数は日常診療で多く用いられている容易かつ安価な項目であり、今後心不全患者が増大する中での有効性は大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床循環器学の理論を学び実践した上で、多施設共同前向きコホートのデータベースを用いたサブグループ解析を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の専門誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判断した。

(主論文公表誌)

ESC Heart

(8 : 3748-3759, 2021)