

## 三重医学若手研究者賞（医学研究部門）

報告者 氏名（年齢） 磯貝 俊明（39歳）

所属・職名 東京都立多摩総合医療センター・循環器内科・医長

### 受賞の感想と今後の抱負

この度、若手研究者賞を頂戴し光栄に思います。臨床医として抱いた臨床疑問を大規模データベースで研究し、その成果を評価いただき嬉しく思うと同時に、この賞に恥じぬようより一層邁進いたします。DPCデータベース研究では東京大学の康永教授に、東京CCUネットワーク研究では高山会長、長尾委員長、事務局吉田様に感謝申し上げます。今後は、退院後の予後評価研究を行い、たこつぼ心筋症研究の発展に貢献したいと考えております。

### 受賞テーマ

医療ビッグデータと多施設レジストリデータを用いたたこつぼ心筋症の予後因子と治療の有効性に関する臨床疫学研究

### 研究の概要と将来展望

たこつぼ心筋症(または、たこつぼ症候群: TC)は、1990年に日本より初めて報告されたが、未だ発症機序が解明されていない。発見から20年以上が経過した2010年代でも、多数の症例を含む大規模コホート研究はなく、ランダム化比較試験(RCT)は1つも行われていない。それゆえ、TCの予後因子は明らかではなく、治療・管理は確立されていない。そこで、私は特徴の異なる2つの大規模データを使用して、TCの疫学、予後因子の同定、そして治療の有効性に関して複数の観察研究を行った。

1つ目は、1000病院以上からの年間約700万人のデータが収集されるDiagnosis Procedure Combination (DPC)データベースである。これは医療ビッグデータの1つであり、そのスケールメリットを活かして、TCのような比較的稀な疾患でも多数の患者を対象とした研究を可能にし、さらに処置、手術、薬剤について施行日データとともに得られる点が強みである。そこで、治療効果の分析研究の前に、治療効果に交絡を起こしうる予後因子の同定を行った(Isogai et al. *Int J Cardiol* 2014;176:413-7)。その結果、高年齢、意識障害、併存疾患、院内発症のTCであることが高い院内死亡率と関連していた。次に、β遮断薬の治療効果の分析を行った。背景に、長らく発症機序の有力説としてカテコラミンを介する機序が考えられ、経験的にTCの治療にβ遮断薬が使用されていた。しかし、その予後改善効果を証明した先行研究はなく、β遮断薬の陰性変力・陰性変時作用を考慮すると、かえって予後を悪化する危険があった。そこで、入院早期のβ遮断薬使用が院内死亡率に与える影響について傾向スコアと操作変数を用いて分析した(本研究の主論文 Isogai et al. *Heart* 2016;102(13):1029-35)。その結果、入院早期にβ遮断薬は院内死亡率の改善に関連しなかった。このほか、TCの診断基準の選択バイアスの危険性を示した研究(Isogai et al. *J Cardiol* 2018;71(3):268-76)やTCの季節性に関する研究(Isogai et al. *Heart Vessels* 2017;32(10):1271-6)を行った。

もう1つは、70施設以上から成る東京CCUネットワークレジストリである。これにはDPCデータベースにないVital signsや検査結果等の詳細データが含まれているのが強みである。当初、TCの予後は急性心筋梗塞(AMI)に比べ良好とされていたが、私はTCの予後も想定されるほど良好ではないと仮説した。そこで、発症時所見が最も似ている心尖部型TCと前壁AMIの患者所見と予後を比較した。結果、院内死亡率にはこの二疾患群間で有意な差がなかったが、心尖部型TCでは非心臓死亡率が高く、前壁AMIでは心臓死亡率が高かった(Isogai et al. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;8(1):86-95)。この研究結果からこの二疾患を発症早期に明確に鑑別することの重要性が示され、さらにTCでは併存疾患(例、感染症、脳血管障害)の管理が予後改善につながる可能性を示した。このほか、TCでは発症からの時間により初回心電図が多様なST-T所見を示すことを証明した(Isogai et al. *Am J Cardiol* 2018;122(10):1630-7)。

### 関連分野における本研究の特筆すべき点

本研究の特筆すべき点は2つある。1つ目はその研究方法である。本研究では、先行研究とは比較にならないほど多くの施設からの多数の患者データを用いている。TCの稀少性ゆえに(AMIの1/30~1/50の発症率)、high volume centerであっても患者数は限られる上、選択バイアスの影響を最小化するためにも多施設が参加するコホートが必要である。また、院内死亡率が3~5%であるため予後の分析研究では少なくとも数百~数千例の症例が必要である。データ解析について、とくに治療に関して、本研究のような観察研究では交絡の影響を可能な限り除去することが治療効果の因果推論において不可欠である。本研究の主論文では、傾向スコア分析や回帰分析のみならず、操作変数分析も行い結果の頑健性を証明した。以上から、本研究はTCの予後因子と治療の有効性の研究に必要な方法を実行したといえる。

2つ目はその研究結果である。上述したように、RCTが行い難い領域においては、通常、観察研究の果たす役割はより大きくなる。本研究では、1つ目の研究(Isogai et al. *Int J Cardiol* 2014;176:413-7)で同定した予後因子を交絡因子としてすべて統計学的に調節した上で、TC患者に対する早期のβ遮断薬の治療効果を分析し、その結果、院内死亡率の改善に関連しなかったことを示した(Isogai et al. *Heart* 2016;102(13):1029-35)。この研究成果は、欧州学会のPosition StatementやUpToDate<sup>TM</sup>などで引用されており、TC患者を診療する医療従事者に重要な情報を与えている。

### 本研究の将来期待される点

本研究の主論文(*Heart* 2016;102(13):1029-35)の結果は、TCのβ遮断薬治療に関して本研究ほどの症例規模・デザインである研究が現在までに他にはないために、本研究が唯一のエビデンスである。しかし、本研究は観察研究であることから、将来的にRCTを行うべきである。それには本研究の結果をもとに研究に必要な症例数を計算し、しかるべき期間にその症例数を集めるための研究組織が必要である。これまでRCTは実行できていない領域であるが、昨今は電子データ時代で、かつ医師主導の臨床研究が行いやすくなっていることを考慮すると、本研究をきっかけに近い将来の大規模な多施設RCTの実現が期待される。

また、この2つのデータベースにはいずれも入院中のみデータしか含まれていない限界がある。しかし、将来的には退院後の予後も含めた研究が期待される。DPCデータベースについては、スウェーデンやデンマーク、韓国や台湾のように、医療マイナンバーなどを用いて死亡個票データなどと紐づけが法的にも可能となれば、研究可能な範囲が大きく広がる。東京CCUネットワークレジストリについては、2018年データより1年後の予後データの収集も開始しており、近い将来、1年後予後に関わる研究も可能となる。これらの退院後予後の研究も世界的に乏しいため大変重要であり、それらの研究の実行には、本研究で行った研究方法が大きく役立つと考える。

#### 本研究に関連する原書学術論文

**Isogai T.** Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Early  $\beta$ -blocker use and in-hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. Heart 2016;102(13):1029-35 (IF 5.0, Citation 35 回)

#### 略歴

2005年3月 三重大学医学部医学科卒業

2005年4月 東京都立府中病院(現 多摩総合医療センター) 臨床研修医およびシニアレジデント

2008年4月 東京都立多摩総合医療センター 循環器内科 医員

2013年4月 東京都立多摩総合医療センター 循環器内科 外来非常勤

2014年3月 東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻 専門職学位課程修了

2014年4月 東京都立多摩総合医療センター 循環器内科 医員

2014年4月 東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学 客員研究員

2017年4月 東京都立多摩総合医療センター 循環器内科 医長

2019年9月 米国 Cleveland Clinic, Department of Cardiovascular Medicine (研究留学)

#### 専門分野

心血管カテーテル治療、たこつぼ心筋症、循環器領域の臨床疫学

#### 医学博士、専門医資格など

公衆衛生学修士(東京大学)

日本内科学会 総合内科専門医

日本循環器学会 循環器専門医

日本心血管インターベンション治療学会 心血管カテーテル治療専門医

日本臨床疫学会 認定専門家