

氏 名	津久井 卓伯
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 807 号
学位授与年月日	令和 3 年 6 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	Door-to-balloon Time<90 分を達成している ST 上昇心筋梗塞患者の予後不良因子についての検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 木 村 直 行 (委 員) 教授 相 澤 啓 准教授 船 山 大

論文内容の要旨

1 研究目的

近年、一次的経皮的冠動脈インターベンション(primary PCI)により、ST 上昇型心筋梗塞(STEMI)患者の死亡率が改善されている。STEMI 患者の予後を改善のためには、全虚血時間としての Onset-to-balloon time の短縮が重要であるが、primary PCI を実施可能な施設内で寄与できる努力は Door-to-balloon time (DTBT)の短縮である。DTBT は STEMI の予後と有意な関連を示しているため、primary PCI において、DTBT を短縮することは重要である。

これまでのいくつかの臨床研究により、近年のガイドラインでは、DTBT を 90 分未満にすることが、治療の指標として推奨されるようになった。しかし、DTBT<90 分を達成しているにもかかわらず臨床成績が悪い患者がいる。そのようなことは、DTBT 以外の治療標的の重要性を示唆している可能性がある。この研究の目的は、DTBT<90 分を達成している患者において、臨床成績が不良となる因子を探索することである。

しかし、すべての STEMI 患者に対して短時間の DTBT を実現することは困難であり、DTBT を短縮させる規定因子が重要であると考えられ、我々は以前、DTBT を短縮させる規定因子を探索する研究を行った。(副研究 1)

また、DTBT と中長期の臨床転帰の関係についての研究は少ない。そのため、我々は STEMI 患者における中期での総死亡と DTBT の関係について調査を行った。(副研究 2)

2 考察

主研究：2015 年 1 月から 2019 年 8 月までの STEMI 患者で、DTBT<90 分を達成している患者 383 人を対象とした。一次エンドポイントは MACE の発症とし、その発生について検討した。MACE は、全死亡と AMI、入院を必要とする心不全の発症と定義した。

副研究 1：2015 年 1 月から 2016 年 12 月までの STEMI 患者 214 人を対象とし、さらにそれらの患者を short DTBT 群(n = 60)、intermediate DTBT 群(n = 121)、long DTBT 群(n = 33)に分類した。それら 3 群での臨床背景、血管造影/手技に関する比較を行った。

副研究 2 : 2015 年 1 月から 2017 年 12 月までの STEMI 患者 321 人を対象とし、さらにそれらの患者を short DTBT 群(n = 103)、intermediate DTBT 群(n = 174)、long DTBT 群(n = 44)に分類した。一次エンドポイントは全死因死亡とし、DTBT と中期全死因死亡との関連を検討した。

3 研究成果

主研究 : 臨床背景についての多変量 Cox ハザード解析では、低 BMI(< 20 kg/m²)と心筋梗塞の既往、Killip 分類 3 または 4 が MACE と有意な関係が示された。血管造影/手技に対する多変量 Cox ハザード解析では、経嚥骨動脈アプローチと機械的循環補助の使用が MACE と有意な関係が示された。また、PCI 中の flow worsening は MACE と有意な関係を示したことに対して、final TIMI flow grade ≤2 は有意な関係を示さなかった。

副研究 1 : 医療施設からの転院と初期 TIMI flow grade 3 未満は short DTBT と有意に関連していたが、Killip 分類 3 または 4、血栓吸引の施行、一時的なペーシングの使用は short DTBT と逆相関をしていた。さらに、院内死亡は long DTBT 群で最も高く、次いで intermediate DTBT 群、short DTBT 群で最も低かった。

副研究 2 : 中期全死因死亡は long DTBT 群でより高頻度に認められた。多変量 Cox 回帰分析では、Killip クラス 4、eGFR、三枝病変、年齢、機械的循環補助の使用、LM-LAD 病変などの交絡因子をコントロールした後、長期の DTBT と中期全死因死亡との間に有意な関連が示された。

4 考察

主研究では、痩せ型あるいは痩せは STEMI の MACE と関連があることが分かった。低 BMI が AMI のリスク因子となると報告されており、我々は低 BMI 患者に対して、高リスク群として注意を払うべきだと考えられる。Killip 分類 3 または 4 は MACE と強い相関を持っているということも示された。Killip 分類 3 または 4 は STEMI 患者ととても強い予後因子となるため、適正な DTBT (<90 分)は、そのような患者に対して、臨床転帰を改善させるほど十分なものではないと思われる。flow worsening は有意に MACE と関連していたが、一方で final TIMI flow grade ≤2 は有意な関連を示さなかった。Flow worsening は、STEMI の PCI 中の遠位部塞栓と関係していると知られており、遠位部塞栓は更なる心筋障害となり、後々の左室機能低下を導くと考えられている。それゆえに、flow worsening を起こした患者は、死亡や心不全発症において高いリスクがあると考えられる。本研究の結果は、permanent slow flow と同様に、transient slow flow を回避することは重要ということが示唆され、その方法を検討する必要がある。血栓吸引や遠位部保護デバイスの有用性についてはこれまで検討されてきており、また近年は deferred stenting という新たな方法も報告されている。適切な DTBT で行われた STEMI 患者の臨床成績を向上させるためには、さらなる包括的な議論が必要である。

副研究 1 では、医療施設からの転院は DTBT 短縮と関連していた。医療施設から転院した患者の多くは、病院到着前に STEMI との判断を受けている。つまり、病院到着前に STEMI の診断を実現すれば、インターベンション循環器科医師、カテーテル検査室看護師、放射線技師などのカテーテル検査室のスタッフを活性化させることがでる。これについては、現在の日本の救急システムの限界と関係している可能性があり、STEMI 患者の管理を改善するためには、病院前心電

図システムの開発が必要であると考えられる。

副研究 2 では、long DTBT と中期全死因死亡との間に有意な関連が示された。また、Killip 分類 4、三枝病変、腎機能障害、年齢、機械的循環補助の使用などの因子が中期の全死因死亡と有意に関連していることも示された。AMI の重症度を反映するこれらの因子は、臨床転帰の不良と関連していることが報告されているが、Killip 分類、病変血管数、腎機能は患者ごとにあらかじめ設定された条件であり、変更することはできない。一方、DTBT は調整可能な問題である。本研究では DTBT の遅延が中期の全死因死亡と有意に関連していたことから、最近のガイドラインでも言及されているように、DTBT を短縮する努力が必要であり、STEMI 患者では DTBT 短縮の重要性を認識することが必要だと言うことを示した。

5 結論

DTBT が 90 分未満の STEMI 患者では、低 BMI、Killip class 3 または 4、経橈骨動脈アプローチ、機械的循環補助の使用、flow worsening が MACE と有意に関連していた。適切な DTBT が得られた場合でも、primary PCI の時の flow worsening を避けることが重要と考えられる。DTBT の短縮は、医療施設からの転院と関連しており、STEMI 患者への対応として、病院前心電図システムの進歩が必要であると考えられた。また、DTBT はこれまで確立されてきた因子と同様に、中期前死因死亡と有意に関連していたため、DTBT 短縮の重要性を認識することは、治療成績の改善につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

申請者は、急性心筋梗塞に対するカテーテルインターベンションの治療成績に関して、豊富な症例数のデータに基づき、多角的な解析を行った。主研究では、MACE をエンドポイントとして、Door to balloon time (DTBT) < 90 分を達成している ST 上昇型心筋梗塞患者の危険因子に関する多変量解析を行ない、低 BMI・心筋梗塞既往・Killip 分類 3/4・治療中の flow worsening などが危険因子であることを示した。副研究 1・2 では、DTBT < 60 分・60 分 < DTBT < 120 分・DTBT > 120 の 3 群に分類し、DTBT < 60 分が医療機関からの転院症例が多いこと、DTBT > 120 分は院内死亡症例が多く中期の生存率にも影響を及ぼすことなどを明らかにした。

本研究は、臨床的・社会的に重要性が高まっている急性心筋梗塞の治療成績向上という課題に関する意義のある研究であり、救急医療体制の整備や新規カテーテル治療の可能性に関する提言も行っている。本学位論文は良く書かれており、死亡危険因子など分析などに関しても、妥当な統計手法が使用されたと思われる。審査会では、疾患概念である TIMI と flow worsening の関連性をより明瞭化するよう勧告がなされ、これに対して申請者は新規の図を追加することで適切に対応した。

総合的に判断し、津久井卓伯氏の本論文は、自治医科大学医学研究科学学位論文として承認に値するものと最終評価する。

試問の結果の要旨

申請者は、本学位論文の試問に際して、学術的背景・意義・研究結果・今後の展望に関して簡潔かつ明瞭な発表を行った。上記項目に関して、特に大きな問題点はなく、本学位論文の科学的重要性が確認された。