

氏 名	瀬口 優 <small>せぐち まさる</small>
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 825 号
学位授与年月日	令和 4 年 6 月 22 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	高齢者の急性心筋梗塞における予後規定要因探索による治療適応の検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 新 保 昌 久 (委 員) 教授 山 口 敦 司 教授 相 澤 啓

論文内容の要旨

1 研究目的

若年者と比べ高齢者は多数の併存疾患を有することが多く、高齢者に多くみられる身体虚弱や認知機能低下は急性期治療の大きな障害となっている。一方、各治療法の有効性等を検討した大規模研究の多くは超高齢者を研究対象から除外しており、Evidence based medicine が普及した現代においても高齢者診療に関するエビデンスは十分ではない。

本研究の目的は 80 歳以上の超高齢者急性心筋梗塞(AMI)症例の院内死亡率およびその予後規定因子を調べることで超高齢者への治療の意思決定に寄与することである。まず研究 1 では 80 歳以上の超高齢 AMI 症例の院内死亡予後規定因子を調査し、さらに研究 2 で 80 歳代と 90 歳代で AMI の院内死亡率に差があるか検討を行った。

2 研究方法

研究 1：研究 1 のデザインは単施設、後方視的研究である。2009 年 1 月から 2019 年 6 月までに自治医科大学附属さいたま医療センター(以下、当センター)で治療を行った 80 歳以上の AMI 症例を対象とした。本研究では PCI を行わなかった症例、入院前の ADL が不明な症例は除外した。Frailty の評価は従来から ADL の評価に用いられている KATZ index を欧米と日本の生活習慣の違いをもとに修正した modified KATZ (mKATZ) index を用いた

単変量解析は質的変数では Fisher's exact test にて解析を行い、正規分布に従う量的変数では Student's t-test、正規分布に従わない量的変数では Mann-Whitney U-test を用いて解析を行った。また、院内死亡について多変量ロジスティック回帰分析を施行した。

研究 2：研究 2 のデザインも単施設、後方視的研究である。2009 年 1 月から 2018 年 7 月までに当センターで入院治療を行った 80 歳以上の AMI 症例を対象とし、対象症例を 80～89 歳の Octogenarian 群と 90～99 歳の Nonagenarian 群の 2 群にわけて比較解析を行った。本研究では症例の組み入れに PCI の有無は問わなかった。主要評価項目は院内死亡、二次評価項目は入院日数とした。統計解析方法も概ね研究 1 に準じた。

3 研究成果

研究 1 : 412 症例が解析対象となり、院内死亡率は 10.2% (42/412 例)であった。また死亡した 42 例のうち、41 例 (97.6%)の死因は心血管死であった。解析対象 412 例を生存退院した生存群 (n = 370)、入院中に死亡した死亡群 (n = 42)の 2 群に分けた。多変量解析の結果、病院前心静止 (Odds ratio 4.642, 95% CI 1.177-18.305, P = 0.028)、Killip class 3 (versus Killip class 1: OR 3.947, 95% CI 1.233-12.639, P = 0.021)、Killip class 4 (versus Killip class 1: OR 5.732, 95% CI 1.976-16.630, P = 0.001)、mKATZ index (OR 1.212, 95% CI 1.001-1.469, P = 0.049)、血清ヘモグロビン値 (per 1 g/dL increase: OR 0.803, 95% CI 0.656- 0.983, 0.033)、体外式ペースメーカーの使用 (OR 2.603, 95% CI 1.010-6.709, P = 0.048)、手技後 TIMI flow grade 3 (versus TIMI ≤ 2 :OR 0.240, 95% CI 0.093-0.618, P = 0.003)、機械的補助循環デバイスの使用(OR 4.264, 95%CI 1.818-10.005, P = 0.001) は有意に院内死亡と相関があった。

研究 2 : 研究期間中に当センターにて入院治療を行った AMI 症例は 1,996 例であり、うち 1,581 例は 80 歳未満であったため除外した。残った 415 例を解析対象とし、80~89 歳 (Octogenarian 群, n = 38)、90~99 歳 (Nonagenarian 群, n = 377)の 2 群に分けた。院内死亡は Nonagenarian 群で 10.5%、Octogenarian 群で 12.5%と両群間で有意差はみられず(P = 0.487)、Nonagenarian 群で低い傾向がみられた。Octogenarian 群と比較し、Nonagenarian 群の在院日数は有意に短かった(7.0 vs. 11.0, P < 0.001)。

続いて性別、ST 上昇型 AMI、血清ヘモグロビン値、他院への転院の 4 つの共変量を用いてプロペンシティスコアマッチングを行い、Octogenarian 群 377 例の中から 38 例の Matched octogenarian 群を抽出した。院内死亡は Nonagenarian 群で 10.5%、Matched octogenarian 群で 18.4%と両群間で有意差はみられず (p = 0.328)、マッチング前と同様に Nonagenarian 群のほうが低かった。入院日数は Nonagenarian 群 7.0 日(4.0 - 9.0 日)、Matched octogenarian 群 10.0 日(6.5 - 15.0 日)と有意に Nonagenarian 群で短かった (P < 0.001)。

4 考察

研究 1 では、急性期治療の発展した現代においても高齢者における AMI の院内死亡率が 10.2% と依然高いこと、心静止やショック等の従来から知られているリスクに加えて、入院前の ADL の指標である mKATZ index が院内死亡の独立した危険因子であることが明らかになった。mKATZ index は患者本人だけでなく家族からも簡単に情報収集が可能であり、特に訓練を受けていない医療者でも 1 分弱で算出可能である。この簡便な index を用いることで超高齢 AMI 症例の中でハイリスク症例を簡便に検出することが可能になり、侵襲的処置を行うか意思決定する際に有用な情報として活用できる。

研究 2 では 80 歳以上の超高齢 AMI 症例において「90 歳代」という実年齢は必ずしも予後増悪因子でないと考えられた。Nonagenarian と Octogenarian の AMI の院内死亡が同等であった理由として第一に考えられるのが、本研究では PCI の施行率が非常に高いことが挙げられる (Nonagenarian 群 86.8% vs. Octogenarian 群 87.0%, P = 0.403)。近年のカテーテル技術の進歩が、高齢者に多くみられる複雑病変の治療成績を向上させ、その結果 Nonagenarian に対する PCI 施行率を上げていることが考えられる。さらに本邦の充実した国民皆保険制度が患者自身への医療費負担を軽減しているため、Nonagenarian である患者本人やその家族が積極的治療を望むこ

とが多く、その結果 Nonagenarian 群においても Octogenarian と同等の治療成績が得られた可能性がある。

本研究の結果から、治療が理解でき ADL (mKATZ index) が保たれた 90 歳代の AMI 患者に対しては 80 歳代と同様に PCI を含めた積極的治療についても患者に説明提示をしたうえで、治療方針を検討するべきと考えられた。

5 結果

超高齢者においても実年齢だけをもとに積極的な治療を諦めるのではなく、入院前の ADL や貧血の有無など総合的な観点から治療適応を判断し、ガイドラインに準じた治療を行うことで超高齢 AMI 症例においても良好な治療成績が得られることが示された。これから到来する超高齢者社会において、高齢者診療に対する関心が高まることは予想され、今後さらなる高齢者診療に関する知見の蓄積が望まれる。

論文審査の結果の要旨

申請者は、自身が地域医療で経験した高齢者急性心筋梗塞 (AMI) 患者に対する治療方針に関する臨床的疑問をもとに、超高齢者における予後規定因子を探索し、急性期の治療適応検討に寄与することを目的に本研究を行った。

研究 1 では、80 歳以上かつ急性期に冠動脈インターベンションを施行した症例における院内死亡の予後規定因子を解析し、病院前心停止、Killip 3,4、治療後 TIMI flow grade など、他の年齢層でも知られている予後因子と同様であることを明らかにした。さらに、入院前の日常生活動作 (ADL) の簡便な指標である modified KATZ index が院内死亡と関連することを明らかにし、高齢者 AMI 患者においても身体虚弱 (frailty) が予後に大きな影響を与えている可能性を示した。研究 2 では、80 歳台と 90 歳台の AMI 症例の短期予後についてプロペンシティースコアマッチングにより比較検討し、院内死亡には両群間に有意差がみられないこと、在院日数は 90 歳台で有意に短いことを示した。

本研究は、「この高齢 AMI 患者を遠方の急性期病院に搬送すべきか否か」という多くの医療現場が抱える臨床的かつ重要な課題に取り組んだ独創的かつ意義のある研究であると思われる。また、高齢者 AMI 患者の予後に ADL, frailty が関与することを示すなど、新規性のある知見が得られていると評価した。

審査会では、学位論文として研究の背景、今後の展望をより詳細に記述すること、研究 1 では 80 歳以上の高齢者の特徴を引き出すためには他の年齢層と比較することが望ましいこと、研究 2 では今回の結果は従来の報告と異なった結果である要因として、選択バイアスの存在やサンプル数が小さいこと、またプロペンシティースコアマッチング手法の適切さなどが指摘され、結果の解釈には慎重であるべきとの意見が出された。これに対し、申請者は現在海外留学中で本研究のデータベースに直接アクセスできず追加解析は難しいことから、上記について過去の文献との比較や研究の限界に関する詳細な記述を加えるなど、限られた時間の中で誠実に改訂を行った。以上より、本論文は学位論文に相応しいと審査員全員で判断した。

試問の結果の要旨

審査会に際しては、研究の背景・目的・方法・結果・考察について明快にプレゼンテーションがなされ、審査委員からの質問にも適切に答えていた。関連する過去の知見にも精通し、審査委員から指摘された本研究の限界を踏まえて、今後の展望・方向性についても適切な応答がなされた。

以上の観点から、申請者は学位に値する学識が備わっていると審査委員全員が判断し、試問に合格とした。