

氏名	おおはし じゅんぺい 大橋 潤平
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 838 号
学位授与年月日	令和 4 年 12 月 19 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	Novel Acute Myocardial infarction Risk Stratification (nARS) により層別化された急性心筋梗塞患者の長期予後の検討
論文審査委員	(委員長) 教授 市原 佐保子 (委員) 教授 荻尾 七臣 准教授 原田 顕治

論文内容の要旨

1 研究目的

急性心筋梗塞の重症度は様々であるため、これまでいくつかのリスク層別化が報告されてきた。我々は入院中のリハビリテーションと連動した新しい急性心筋梗塞リスク層別化システム novel acute myocardial infarction risk stratification (nARS) を導入し、急性心筋梗塞患者を L (Low)、I (Intermediate)、H (High) リスクの 3 群に層別化している。

一方で、現在の日本のガイドラインでは、入院中の ST 上昇型心筋梗塞患者に対して 500m 歩行心電図検査が推奨されているが、急性期 AMI 患者に対する 500m 歩行心電図検査の臨床的意義は十分に議論されていない。特に、500m 歩行心電図検査と長期的・中期的な臨床転帰との関連については検討されていない。我々は以前、STEMI 患者における 500m 歩行心電図検査と中期の臨床転帰との関連を検討する研究を行った。(副研究 1)

これまで nARS に関する複数の論文を我々は報告してきたが、長期予後に関する報告は行っていない。本研究の目的は、急性心筋梗塞患者を nARS で層別し、退院前の L, I, H リスクの 3 群における長期臨床転帰を比較することである。

2 研究方法

主研究: 当院で治療した急性心筋梗塞患者 773 例を対象とし、nARS により L リスク群 (n=332)、I リスク群 (n=164)、H リスク群 (n=277) に分類した。1 次エンドポイントは、全死亡、心不全による再入院、非致死性心筋梗塞、標的血管再血行再建術のいずれかで定義される複合心血管イベント(MACE)とし、その発生について検討した。

副研究: 313 例の ST 上昇型心筋梗塞の患者を対象とし、500m 歩行合格群 (n = 263) と 500m 歩行不合格群 (n = 50) に分類した。1 次エンドポイントは、主研究と同様に MACE とし、その発生について検討した。

3 研究成果

主研究: 追跡期間中央値は 686 日 (第一四分位 215 日、第三四分位 1040 日) であった。MACE

はHリスク群 (39.4%) が最も多く、次いでIリスク群 (23.2%)、Lリスク群 (19.9%) が少なかった ($p < 0.001$)。多変量 COX ハザード解析により、年齢、性別、入院時ショック、退院時の投薬などの複数の交絡因子で調整した結果においてもHリスク群は複合心血管イベントと有意に関連していた (HR 2.166, 95%CI 1.543-3.041, $p < 0.001$)。

副研究：追跡期間中央値は 223 日 (第一四分位 177 日、第三四分位 310 日) であった。MACE は

500m 歩行合格群 (10.6%) よりも不合格群 (54.0%) の方が高頻度に認められた ($p < 0.01$)。多変量 COX ハザード解析により、複数の交絡因子で調整した結果においても、500m 歩行不合格は MACE と有意に関連していた (HR 5.62, 95%CI 3.08-10.08, $p < 0.01$)。

4 考察

主研究：AMI のリスクを分類することに関しては、Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) スコアや TIMI リスクスコアが一般的によく知られたリスクスコアである。(入院時の年齢、バイタルサイン、腎機能、心電図所見、Killip 分類など各項目でスコアリングする方法) しかし、これらのリスクスコアは primary PCI が開発される前に考案されたため、これらのリスクスコアが primary PCI による結果を反映しているとは言い難い。これらの古典的なリスクスコアは primary PCI の結果を反映していないため、AMI に対して primary PCI が第一治療選択となる現在において、AMI 患者をより効率的に層別化するためには、primary PCI の結果を反映した新しいリスクスコアまたはクラス分類が必要となる。そこで、我々は nARS を導入し、AMI 患者にとってより合理的なリスク層別化に従って院内リハビリテーションプログラムを提案することにした。AMI の死亡率は急性期が最も高く、次いで亜急性期、慢性期が最も低いため、最も重症の AMI 患者は入院中に死亡することになる。したがって、院内死亡の危険因子は、退院後の死亡や心血管イベントの危険因子と必ずしも一致しない可能性があるため、本研究では、退院前の nARS によるリスク分類を評価することとした。なぜ退院前の H リスクが長期的な MACE と関連したのかを考察する。H リスク群には、発症から 24 時間以上の primary PCI、最終 TIMI フローグレード ≤ 2 、低 LVEF ($\leq 30\%$) など、少なくとも 1 つの高リスクの特徴を有しているため、L リスク群や I リスク群よりも重症の患者が多く含まれている。さらに、MACE の 4 つの要素のうち、心不全による再入院は H-risk 群と最も有意に関連していた。LVEF の低い AMI 患者は心不全による再入院に悩まされるため、H リスク群の LVEF が低いという特徴は、心不全による再入院を増加させる理由になっている可能性がある。また、2 分間起立、200m 歩行テスト、500m 歩行テストを含むリハビリテーションテストに合格できなかった L リスク群または I リスク群の患者は、退院前に H リスク群に再分類されている。200m や 500m のリハビリテーションテストがうまくいかないのは、フレイル(Frailty)を反映しているのかもしれない。フレイルは心血管イベントと密接な関係があるため、フレイルな AMI 患者は長期の MACE を発症しやすいと考える。

副研究：500m 歩行時の心電図検査の不成功と心血管イベントとの関連性について議論する。歩行は心臓、肺、血管、神経系、筋骨格系を含む複数の臓器システムと密接に関連しているため、500m 歩行心電図検査が失敗した原因は、冠動脈虚血、心肺機能低下、虚弱性に分類することができる。500m 歩行心電図検査不合格の基準の 1 つに有意な心電図変化 (ST-T 低下 $< 2\text{mV}$) があるため、500m 歩行心電図検査不合格の理由として冠動脈虚血の関与が考えられる。また、心肺

機能の低下は、歩行能力の低下と関連しているはずであり、冠動脈虚血とは無関係に臨床転帰不良の独立した危険因子である。さらに、フレイルも歩行不成功の理由の一つであるはずであると考えられる。

5 結論

nARS による H リスクは、急性心筋梗塞患者における退院後の長期有害事象と有意に関連していた。これらの結果は、本来は入院時および入院中のリハビリを円滑に進めるための nARS が長期予後のマーカーとしても有用な可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

申請者らは、これまでに、500m 歩行心電図検査を含むリハビリテーションプログラムと連動した急性心筋梗塞 (AMI) リスク層別化システム : novel acute myocardial infarction risk stratification (nARS) を開発し、AMI 患者の院内転帰の予測マーカーとしての有用性を示してきた。本研究では、nARS の AMI 患者における長期転帰のリスクマーカーとしての評価に注目し、AMI 患者を nARS で低、中、高リスク群に層別化し、退院時における長期臨床転帰を比較検討した。

AMI 患者 (n=773) を、nARS に従って、低リスク群 (n=332)、中リスク群 (n=164)、高リスク群 (n=277) に分類した。退院後の追跡調査期間の中央値は 686 日であり、主要心血管系イベントは高リスク群で他の群より多く観察され、多変量 COX ハザード解析により、複数の交絡因子を制御した結果、高リスク群は主要心血管系イベントと有意に関連していた。本研究の結果は、nARS が退院後の高リスク AMI 患者の層別化に有用であることを示していた。

また、申請者は、ST 上昇型心筋梗塞患者で、nARS リハビリテーションスケジュールに従って退院直前に実施した 500m 歩行心電図検査と中期臨床転帰との関連を検討した。500m 歩行心電図検査を実施した患者 (n=313) で、検査合格者 (n=263) と不合格者 (n=50) を追跡期間中央値 : 223 日追跡したところ、55 例の主要心血管系イベントが認められ、500m 歩行合格群よりも不合格群の方が高頻度に発生していた。500m 歩行心電図検査不合格は、交絡因子を考慮した後、主要心血管系イベントと有意に関連していた。

AMI のリスク分類には、Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) スコアや TIMI リスクスコアが知られているが、これらのリスクスコアは経皮冠動脈インターベンション (PCI) が開発される前に考案されたものであり、nARS は PCI を組み合わせた新しいリスク層別化システムであり、長期転帰のリスクマーカーとして有効性が確認された本研究成果は、独創性と新規性がある。nARS は、他の施設ではまだその有効性は評価されていなく、また、他の AMI 長期リスクマーカーより複雑な基準となっているが、それらの点は「研究の限界」セクションに記載されている。また、主研究と副研究に関し、一貫性をもたせるよう学位論文の構成の変更の指摘に対し、適切に改訂され再提出された。以上の結果から、本論文は博士論文にふさわしいと全ての審査員が判断した。

試問の結果の要旨

申請者らは、これまでに、500m 歩行心電図検査を含むリハビリテーションプログラムと連動した急性心筋梗塞（AMI）リスク層別化システム：novel acute myocardial infarction risk stratification（nARS）を開発し、AMI 患者の院内転帰の予測マーカーとしての有用性を示してきた。本研究では、nARS の AMI 患者における長期転帰のリスクマーカーとしての評価に注目し、AMI 患者を nARS で低、中、高リスク群に層別化し、退院時における長期臨床転帰を比較した。退院後の主要心血管系イベントは 高リスク群で他の群より多く観察され、多変量 COX ハザード解析により、複数の交絡因子を制御した結果、高リスク群は主要心血管系イベントと有意に関連していた。本研究の結果は、nARS が退院後の高リスク AMI 患者の層別化に有用であることを示していた。

AMI のリスク分類には、Global Registry of Acute Coronary Events（GRACE）スコアや TIMI リスクスコアが知られているが、これらのリスクスコアは経皮冠動脈インターベンション（PCI）が開発される前に考案されたものであり、nARS は PCI を組み合わせた新しいリスク層別化システムであり、長期転帰のリスクマーカーとして有効性が確認された本研究成果は、独創性と新規性がある。nARS は、他の施設ではまだその有効性は評価されていなく、また、他の AMI 長期リスクマーカーより複雑な基準となっているが、それらの点は「研究の限界」セクションに記載されている。また、主研究と副研究に関し、一貫性をもたせるよう学位論文の構成の変更の指摘に対し、適切に改訂され再提出された。発表に際しては、図表を用い、理解しやすい発表であり、委員からの質問にも適切に回答しており、本研究に関連した十分な知識、思考力がうかがえた。以上の結果から、学位論文、発表内容および質疑応答の態度ともに、博士の学位にふさわしいと全ての審査員が判断した。