

氏名	吉永 亮 <small>よしなが りょう</small>
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 771 号
学位授与年月日	令和 元年 6 月 21 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	救急搬送患者における来院時の血液検査データと院内死亡の関連
論文審査委員	(委員長) 教授 守谷 俊 (委員) 教授 中村 好一 准教授 米川 力

論文内容の要旨

1 研究目的

わが国では急激な高齢化に伴い、救急搬送患者数は増加している。特に医学的な問題のみならず、認知症などの精神医学的問題が背景にある、家庭・社会的な諸問題を抱えているなど、より複雑化した救急搬送患者が増えている。救急外来では、主訴を含めた医療面接、初期バイタルサイン、意識レベル、身体所見に加えて血算・生化学・血液ガス検査、画像検査などの情報を統合的に判断しトリアージを行っているが、より効率的に短時間で予後を予測する方法の開発が望まれる。敗血症の予測指標として、2016 年に qSOFA スコアが策定された。qSOFA スコアはベッドサイドで簡便に素早くスコアリングできる意識（意識の変容）、循環（収縮期血圧 100mmHg 以下）、呼吸（呼吸数 22 回/分以上）の 3 つの因子からなり、2 点以上であれば敗血症を疑って、臓器障害の評価を行うことが推奨され、わが国でも普及しつつある。一方、採血検査から得られるバイオマーカーは、生理学的な異常を客観的に測定できる指標であるが、救急搬送患者における予後との関連を検討した研究は少ない。今回、プライマリ・ケアでも日常的に測定される血糖値と C-reactive protein(CRP)に着目し、来院時の血糖値とすべての救急搬送患者の院内予後との関連（研究 1）、来院時の CRP 値と救急搬送された心血管病患者の院内予後との関連（研究 2）を後ろ向きコホート研究で検討することとした。

2 研究方法

(研究 1)

対象：2006 年 2 月 1 日～2014 年 9 月 30 日に救急車で飯塚病院救命救急センターを受診した患者 57,443 名から 2 日連続して受診（391 名）、心肺停止(2,132 名)、妊婦(449 名)を除外した 54,437 名から救急外来で血糖値を測定していない 3,823 名を除いた 50,614 名を解析した。

エンドポイント：院内死亡

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

追跡：入院期間(日単位)を追跡期間とする。(入院しない場合は追跡期間 1 日と計算)

統計解析：相対危険の算出は COX の比例ハザードモデルを用いた。

方 法：年齢、性別、入院期間、血糖値と院内死亡率との関連を検討する。

(研究 2)

対 象：2006 年 2 月 1 日～2014 年 9 月 30 日に救急車で飯塚病院救命救急センターを受診した患者 57,443 名から 2 日連続して受診 (391 名)、心肺停止(2,132 名)、妊婦(449 名)を除外した 54,437 名をエントリーした。心血管病以外 (ICD-10 循環器系の疾患以外) と診断された 41,607 名、CRP 値と白血球数を測定していない 619 名を除いた 12,211 名を解析した。

エンドポイント：院内死亡

(死亡診断書から死因を心血管病と心血管病以外の死亡に分類)

研究デザイン：後ろ向きコホート研究

追 跡：入院期間(日単位)を追跡期間とする。(入院しない場合は追跡期間 1 日と計算)

統計解析：相対危険の算出と傾向性の検定は COX の比例ハザードモデルを用いた。

方 法：年齢、性別、入院期間、CRP 値と院内死亡率との関連を検討する。

3 研究成果

(研究 1)

来院時の血糖値と院内死亡率は U-Shape の関連を認めた。院内死亡率は血糖値 5–5.9mmol/L で最も低く 4.2%であった。血糖値が低下するに従って、院内死亡率は増加し、特に 3–3.9mmol/L から院内死亡率は急激に増加した。最も高い院内死亡率は 1mmol/L 以下で 34.6%に達した。一方、血糖値が増加するに従い、5mmol/L 以上から院内死亡率は漸増した。また、血糖値 3mmol/L 以下の症例を糖尿病薬剤の使用の有無でわけた場合、薬剤なし群では 44.0%、薬剤あり群では 1.5%と薬剤使用なし群の方が著明に高かった。

(研究 2)

CRP 値 3.0mg/L 未満の群と比較すると、5.5mg/L 以上で有意に死亡リスクが増大し、CRP 値の増加に従って死亡リスクも増大した (p for trend< 0.05)。心血管病患者を心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血の 4 つのサブタイプで解析しても同様の結果であった。さらに、心血管病患者の死因別にみた場合、その関連は心血管病による死亡リスクより心血管病以外の死亡リスクの方が強く、特に CRP33.3mg/L 以上では心血管病以外の死亡が 37.5%を占めた。

4 考察

(研究 1)

2017 年、International Hypoglycaemia Study Group は、重篤でかつ臨床的に重要な低血糖を血糖値 3mmol/L 以下と定義した。しかし、本研究における救急搬送患者の院内死亡率は、血糖値 3–3.9mmol/L から急激に増加していることから、血糖値 4mmol/L 以下が死亡リスクの高い臨床的に重要な低血糖である可能性があることが推測された。また血糖値 1mmol/L 以下では死亡率が最も高く、34.6%に達することからさらに注意が必要である。また、糖尿病薬剤の使用のない低血糖患者は死亡率が高く、特に注意して診療するべきである。

(研究 2)

本研究において、救急搬送された心血管病患者の来院時の CRP 値が上昇するに従って死亡リスクが増大したことから、CRP 値は、わが国の救急医療の現場で院内予後を予測する有用なバイオ

マーカーになりうることが判明した。また、CRP レベルと死亡リスクとの関連は、心血管病による死亡より心血管病以外の死亡が強かった。特に CRP33.3mg/L 以上では原疾患である心血管病以外の死亡が 37.5%を占め、感染症や悪性腫瘍の合併が多かった。救急外来での心血管病の診療では、CRP 値が上昇している場合は、心血管病以外の合併症にも留意すべきであると考えられた。

5 結論

来院時の救急搬送患者における血糖値や CRP 値は、院内予後を予測する有用なバイオマーカーになりうるということが判明した。すべての救急搬送患者において、低血糖 (4mmol/L 以下) と高血糖は死亡のリスクとなり、さらに糖尿病薬剤の使用がない低血糖患者は特に注意が必要である。また、心血管病患者において、CRP 値が増大することに死亡リスクは増大し、そのリスクは心血管病死亡よりも心血管病以外の死亡で高かった。本研究で得られた血糖値や CRP 値の日常診療で測定される血液検査データからの救急搬送患者の予後予測が、既存の重症度スコアの基準を満たさない重症患者の見落としを防ぐトリアージとなりうる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本学位論文では、日常の診療では一般的な①血糖値と②CRP (C-reactive protein) に注目し、救急搬送された救急外来初療時の上記検査値と院内致死率との関連性を示した。

研究内容は、①救急車にて来院し一定の基準を満たした 50614 例 (単一施設後ろ向きコホート研究) の血糖値と院内致死率の解析において、血糖値 5.0-5.9mmol/L を底辺として、値が上昇しても低下しても院内致死率が上昇する結果となった (U-shape)。血糖値の層別化により院内致死率のリスク評価が可能となった。②救急車にて来院した心血管病と診断された 12211 例 (単一施設後ろ向きコホート研究) の CRP 値と院内致死率の解析において、CRP 値が高値になるにつれて院内致死率は上昇した。心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血のサブグループでも同様の結果となった。

本研究では、血糖 (特に低血糖に関して) 値の定義が諸家の報告により異なり評価が困難であるが、低血糖による侵襲により導かれた院内致死率では 3.0-4.0mmol/L において急上昇したことから、その定義までは言及出来ないが血糖が低いことによる侵襲が院内致死率に影響していることを示した。さらに元来 CRP の基礎値が低いとされる日本人であっても院内致死率を評価できる可能性を示した。

本論文の結果は、本邦において地域の研究症例をほぼ網羅可能な地域の leading hospital で行われた母数の大きな研究であることから信頼度は比較的高いと考えられる。従来示されている予後評価 (SOFA: sequential organ failure assessment など) ではいくつかのバイタルサインや検査値を組み入れて算出するものが一般的である。こうした指標は、結果の把握までに時間がかかり、緊急度を重視する救急医療に適合しない可能性がある。さらには従来のバイタルサインのみでは傷病者の予後を予測することが困難であることも特に高齢者において指摘されている。その一方で、救急外来入室時に院内致死率が高値であると示された低血糖、高血糖、CRP 値高値の指

標は、誰にでも状況把握が可能なことからたくさんの傷病者が搬送される救急外来におけるスクリーニングとして重症患者の見落としを防ぐトリアージ機能を果たす可能性が新規性や独創性として取りあげられる。

今回の審査において①用語一般の使用法（院内死亡率ではなく院内致死率であること）。②低血糖に関してはなぜ予後が悪化するかのメカニズムの考察が高血糖とは異なり内容が不足していること。③本研究の研究限界の内容記載。④将来の研究の可能性について指導した。

日常の簡単な検査項目から救急患者の評価に必要な緊急度と重症度を早期に把握することに耐えうる可能性を示した研究内容と判断した。今後の研究の将来性も期待される。上記内容修正指導を行った状況で慎重に判断考慮の結果、本学学位論文として認めることとした。

試問の結果の要旨

プレゼンテーションは、既に投稿済みの2本の論文を中心に図表を用いて具体的かつわかりやすく時間内で行われた。発表前に内容の幹についての解説を中心に指示した。

評価者から質問を以下に示す。

- ・生存分析を用いた理由、相対危険が過小評価される可能性、研究の交絡因子が分析方法の選択によって増えたのではないか。

- ・研究対象が救急車で来院した患者すべての研究と心血管疾患と診断された症例となったことについて。研究で得られた結果から次の研究が行われたというよりは二つの研究を何とか融合させている不自然観がある。

- ・心血管疾患に対する病名において心不全と扱っていることの問題性について指摘があった。死因に関しても著者のレビューが行われておらずカルテから確認が必要なのでは。

- ・検査の **sensitivity** が上がると **specificity** が下がるわけことからひとつの **biomarker** で院内致死率を言及することには限界があるのではないか。

- ・結局はいくつかのバイタルサインや検査値を組み合わせで判定する方法の方が正確なのではないか。

申請者の応答を以下に示す。

- ・分析方法の解釈に関しては審査員の意見に納得している部分があり学位論文にも記載することとなった。

- ・研究対象が一つは心血管疾患のみになったことに関しては、解析を行ってみたものの内容が多因子に関与し解析が困難であった。

- ・検査項目が多ければ多いほど、救急患者に対する評価が遅くなり、救急医療で重要な緊急性や重症度をモニタリングできないことがあるかもしれない。またバイタルサインに大きな異常を示しにくい高齢者では見落としがあるかもしれない。そうした意味で簡単ですぐに結果が判明する本検査はトリアージの役割を示すかもしれない。

試問に対しては、論理的に説明を行い学位論文内容の限界を理解し、今後の展開について考

えを持っていた。対応は紳士的でこちらの指導に対して前向きであった。本研究の研究者においては本内容を十分理解しており、研究結果から得られた内容を確実に伝えることが出来たことから合格と判断した。