

氏 名	やまもと けい 山本 慶
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 775 号
学位授与年月日	令和 元年 8 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	リハビリプログラムを包括した新たな急性心筋梗塞のリスク分類について の検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 荻 尾 七 臣 (委 員) 教授 宮 下 洋 教授 石 川 鎮 清

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

昨今の治療法の進歩により急性心筋梗塞 (AMI) の臨床予後は劇的に改善したが、リスク別におけるリハビリテーションプログラムは十分に確立されていない。また、限られた医療資源から、急性心筋梗塞患者の安全に入院期間を短縮できるプログラムが必要である。我々は実際の臨床の中で院内リハビリテーションに準じた独自の AMI のリスク分類を導入した (novel AMI Risk Stratification ; nARS)。この研究の目的は、nARS によるリスク別の入院中および中期臨床予後と比較すること(研究 1)、また nARS 開始前と開始後の入院期間を比較すること(研究 2)により、nARS によるリスク分類の正当性を示すことである。

### 2 研究方法

研究 1 : 2015 年 4 月から 2016 年 6 月まで当施設で治療した AMI の患者を対象とした。さらにそれらの患者を低リスク群 (L リスク) (n=108)、中リスク群 (I リスク) (n=72)、高リスク群 (H リスク) (n=112) に nARS に沿って分けた。主要エンドポイントは主要有害心臓イベント (MACE) であり、それらは全死亡、心臓死、非致死性心筋梗塞、ステント血栓症、虚血性標的病変血行再建、虚血性標的血管血行再建を含み、リスク別に MACE を比較した。

研究 2 : 2014 年 4 月から 2016 年 9 月まで当院で治療した AMI 患者のうち、nARS 開始前 (pre-nARS 群)、nARS 開始後 (nARS 群) に分類し、それぞれの CCU 滞在日数、総入院期間、院内イベントを比較した。また、研究 1 で分類した L、I、H リスクを pre-nARS 群に当てはめ、それぞれ equivalent L (eL) リスク群、equivalent I (eI) リスク群 equivalent H (eH) リスク群とし、各リスク別 (eL vs L リスク群、eI vs I リスク群、eH vs H リスク群) においても CCU 滞在日数、総入院期間、院内イベントを比較した。

### 3 研究成果

研究 1 : MACE は H リスクでもっとも多く (26.8%)、I リスクで次いで多く (5.6%)、L リスクで

もっとも少なかった(1.9%)( $P < 0.001$ )。CCU 滞在日数、総入院日数は L リスクで最も短く(CCU 滞在日数  $1.0 \pm 1.0$  日; 総入院日数  $5.6 \pm 3.2$  日)、I リスクが続き(CCU 滞在日数  $2.3 \pm 1.8$  日; 総入院日数  $8.1 \pm 2.7$  日)、H リスクが最長であった (CCU 滞在日数、 $5.1 \pm 5.0$  日; 総入院日数、 $14.6 \pm 12.6$  日) (CCU 滞在日数、 $P < 0.001$ ; 総入院日数、 $P < 0.001$ )。

研究 2 : CCU 滞在期間は、nARS 群( $2.8 \pm 3.5$  日)が pre-nARS 群( $4.4 \pm 5.4$  日)と比較して有意に短かった( $P < 0.001$ )。全入院期間も同様に nARS 群( $9.4 \pm 8.9$  日)が pre-nARS 群( $13.4 \pm 12.8$  日)と比較して有意に短かった( $P < 0.001$ )。L リスク群( $1.1 \pm 1.0$  日)の CCU 滞在期間は、eL リスク群( $2.2 \pm 1.1$  日)と比較して有意に短く( $P < 0.001$ )、全入院期間においても L リスク群( $5.5 \pm 3.0$  日)が eL リスク群( $8.0 \pm 2.5$  日)と比較して有意に短かった( $P < 0.001$ )。I リスク群( $2.8 \pm 3.5$  日)の CCU 滞在期間は、eI リスク群( $4.4 \pm 5.4$  日)と比較して有意に短く( $P < 0.001$ )、全入院期間においても I リスク群( $8.0 \pm 2.5$  日)が eI リスク群( $11.7 \pm 4.3$  日)と比較して有意に短かった( $P < 0.001$ )。H リスク群( $5.0 \pm 4.8$  日)の CCU 滞在期間は、eH リスク群( $7.1 \pm 7.8$  日)と比較して有意に短く( $P < 0.001$ )、全入院期間においても H リスク群( $14.6 \pm 12.7$  日)が eH リスク群( $20.1 \pm 18.3$  日)と比較して有意に短かった( $P = 0.002$ )。

#### 4 考察

研究 1 において、CCU 滞在日数、総入院日数ともに L リスクで最短であり、I リスクが続き、H リスクが最長であること、また MACE の割合は H リスクが最も高く、I リスクが続き、L リスクが最も低かったことより、nARS による重症度分類が妥当であると思われる。日本のガイドラインでは Killip 1 の軽症と思われる AMI 患者でも 14 日のリハビリプログラムを推奨しており、本研究では特に L リスク患者において入院期間を短くできると思われる。研究 2 において nARS 導入前と比較して nARS 導入後で有意に CCU 滞在期間、そう入院期間を減少でき、加えて 28 日以内の予定外の心血管由来の再入院も同等であることより、安全性を損なうことなくリハビリおよび退院できることも示すことができた。

これまでの AMI 後リハビリテーションのエビデンスは退院後、もしくは AMI 発症 1 週間後のものが多く、本研究の nARS のような超急性期から導入したものは少なく、超急性期から cardiopulmonary exercise testing (CPX) までの架け橋となりうる。また日本の都市部や非都市部いずれも AMI 患者の病床は限られており、入院期間を減少させる nARS により多くの AMI 患者の病床を確保できると思われ、地域医療システムのために貢献できると考える。

#### 5 結論

我々は nARS に沿って AMI 患者を L リスク、I リスク、および H リスクに分類した。全入院期間、CCU 滞在期間は有意に L リスク、I リスク、H リスクの順に短かった。MACE は H リスクに最も多く認められ、ついで I リスク、最も少なかったのは L リスクであった。さらに、CCU 滞在期間および全入院期間は pre-nARS 群と比較して nARS 群で有意に短縮でき、これらは各リスクにおいても同様であった。これらの結果により nARS によるリスク分類の妥当性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、急性心筋梗塞患者のプラクティカルな指標に初期治療を加味したリスク層別化を新規に考案し、その層別化に基づき心臓リハビリテーションプログラムを変え、その効果を予後と入院期間の観点から明らかにした。本研究で提示した層別化した分類は主に入院中の予後予測と入院期間の短縮に寄与した。

本研究の独自性は従来の患者特性と病態に基づくリスク層別化分類に加えて、初期治療と入院中のリハビリテーションによる治療経過を加味した点にある。さらに、リスク層別化に選択した個々の項目の妥当性とその検証に今後の発展性がある。

本研究論文は実地臨床に即したユニークな臨床研究であり、今後の急性心筋梗塞患者の急性期診療に役立つ点が大きく評価され、本学学位論文に値すると判断した。

## 試問の結果の要旨

申請者は、急性心筋梗塞患者のプラクティカルな指標に初期治療を加味したリスク層別化を新規に考案し、その層別化に基づき心臓リハビリテーションプログラムを変え、その効果を予後と入院期間の観点から検討した研究内容を発表した。

本研究は、臨床に即したユニークな臨床研究であり、申請者は、下記の質問に対しても、第一線で実地臨床を精力的に行い、自立した医学研究者の視点からその客観的評価と改善を試みてきた努力が十分にわかる受け答えであり、全員一致で合格とした。

1. リスク層別化に選んだ項目の選択コンセプトは何か？
2. 心不全、糖尿病、人工透析、他の心血管イベントなども重要ではないか？
3. 新リスク層別化に応じたリハビリテーションスケジュール決定の根拠は何か？
4. リハビリ過程で分類が変更されたグループの特徴と、この群を含めた最初の層別化群で ITT 解析の結果はどうか？
5. Kaplan-Meier 曲線では予後はごく初期に決定されている。短期予後の層別化に役立つ研究か？ 長期的には役立たない？
6. 28 日以内に再入院となった患者の特徴とトリガー疾患は？ 特に L 群と I 群でどうか？
7. 研究 2 では、時期の異なる対象群では、心筋梗塞の定義、薬物治療の構成、その他の治療などは、かなり異なる可能性がある。
8. 新リスク層別化による入院期間短縮のアウトカムで、安全性評価に関わる比較が有意ではないものの新リスク層別化後の方に再入院が多いことに関する考察はどうか？