

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 萩谷 健一
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 995 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Relationship between heart rate at discharge and long-term outcomes of surgically treated patients with type A acute aortic dissections.
(外科治療を施行された Stanford A 型急性大動脈解離患者における退院時心拍数と長期予後の関連について)

論文審査委員 主査 教授 土田 正則
副査 教授 齋藤 玲子
副査 特任准教授 柏村 健

博士論文の要旨

【背景・目的】

上行大動脈に解離が及んだ Stanford A 型急性大動脈解離は死亡率の高い危急的な疾患である。また、残存した解離腔は将来的に大動脈瘤の拡大や破裂による大動脈手術、死亡の潜在的なリスクになり得る。そのため、術後も長期にわたる経過観察と薬物治療が必要とされている。

安静時心拍数は心筋梗塞や心不全などさまざまな循環器疾患の予後と関連し、心拍数高値はその予後悪化因子として報告されている。一方で、急性大動脈解離患者における心拍数とその予後の関連について検討された報告は非常に少ない。

そこで、今回申請者らは Stanford A 型急性大動脈解離患者における退院時心拍数と長期予後に関して回帰的に検証することを目的とした研究を行うこととした。

【対象・方法】

本研究は、榊原記念病院倫理委員会の承認を受け施行された (承認番号 19-066)。2004 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の間に、Stanford A 型急性大動脈解離の診断で榊原記念病院に入院した 783 例を対象とし、そのうち外科治療の対象とならなかった 27 例と入院中に死亡した 35 例を除いた 721 例を解析対象とした。721 例の患者を退院時心拍数の四分位範囲に基づき 4 群 (70/分未満、70-77/分、78-83/分、84/分以上) に分類し、その長期予後について各群間の差異を検討した。主要評価項目は大動脈瘤関連死、突然死、大動脈手術ならびに再解離による入院を含む血管イベントと定義した。生存率ならびに血管イベント回避率は Kaplan-Meier 法を用い、log-rank 検定を用いて比較した。退院時心拍数と血管イベントの相関は Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。交絡因子の調整のために多変量解析モデルを作成し、ここではモデル 1 は性別、年齢、モデル 2 はモデル 1 に β 遮断薬服用の有無を投入し、モデル 3 はモデル 2 に 血圧、マルファン症候群の有無を投入し、モデル 4 はモデル 3 に偽腔開存の有無、カルシウム拮抗薬服用の有無、緊急手術の有無、入院中の敗血症の有無を投入し補正し、検討を行った。

【結果】

平均年齢は 65.8 歳で、男女比はほぼ同等であった。緊急手術は 709 例 (98.3%) の症例で施行されており、4 群間で有意差は認めなかった。死亡や脳梗塞などの院内イベントは 4 群間で有意差を認めなかった。観察期間中央値 5.8 年間 (4 分位範囲 3.9–8.5 年間) で、124 例 (17.2%) の患者で血管イベントを認めた。大動脈手術は 101 例 (14.0%) の患者で施行されており、主に残存解離の拡大による大動脈瘤に対して施行されていた。Kaplan-Meier 法を用いて比較した 4 群間での生存率は有意差を認めなかった (log-rank test, $p=0.905$)。一方で、血管イベント回避率は 4 群間で有意差を認めており (log-rank test, $p=0.003$)、この傾向は退院時に β 遮断薬を服用していた患者群間で検討しても同様であった (log-rank test, $p=0.006$)。

次に、血管イベントを従属変数として Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を行った。粗分析で心拍数 84/分以上は心拍数 70/分未満に比べて有意に血管イベントが多く発生していた (hazard ratio 2.06, 95%CI 1.20–3.52)。この傾向はさまざまな交絡因子を用いて補正を行ったが同様であり、モデル 4 では心拍数 84/分以上は心拍数 70/分未満と比較してハザード比 1.86 (95%CI 1.06–3.25) と有意に血管イベントが多く発生していた。

【考察】

本研究では、慢性期の血管イベントの大部分は大動脈手術が占めており、主に大動脈瘤の拡大と破裂に対して施行されていた。大動脈拡大の機序の一つとして血管壁ストレスが想定されており、それを減少させるために pulsatile load (dP/dT) と血圧を低下させることが慢性期薬物治療の主な目的とされる。特に β 遮断薬の使用はその陰性変力作用により血管壁ストレスを減少させ、Stanford A 型大動脈解離患者の長期予後を向上させると報告されている。

しかし、心拍数と大動脈解離患者の予後についてその関連は明らかにされていない。これまでの報告では、内科治療の対象となった Stanford B 型急性大動脈解離の超急性期に厳格な心拍数コントロールを行うことで、 β 遮断薬の使用の有無によらず長期予後を向上させたと報告されている。その一方で、Stanford A 型大動脈解離患者における術後急性期の心拍数コントロールは、長期予後向上に繋がらなかったと報告されている。しかし、これらの報告はいずれも発症から 1 週間以内に観察された心拍数を対象としており、急性期の影響を大きく受けている可能性を否定できない。そこで申請者は退院時心拍数を用いて検討を行うこととし、それが外科治療を施行された Stanford A 型急性大動脈解離患者における血管イベントの有意な予測因子であることを示した。

【結論】

本研究によって、退院時心拍数は外科治療を施行された Stanford A 型急性大動脈解離患者において慢性期血管イベントの独立した予後予測因子であること、とくに退院時心拍数が 84/分以上の患者ではそれ未満の患者と比較して有意に血管イベントが多く発生していることが示された。

審査結果の要旨

Stanford A 型急性大動脈解離に対する外科治療 721 例を解析対象として、退院時心拍数の四分位範囲に基づき 4 群 (70/分未満、70–77/分、78–83/分、84/分以上) に分類し、その長期予後について各群間の差異を検討した。

死亡や脳梗塞などの院内イベントは 4 群間で有意差を認めなかった。観察期間中央値 5.8 年間で、124 例 (17.2%) の患者で血管イベントを認めた。大動脈手術は 101 例 (14.0%) の患者で施行されており、主に残存解離の拡大による大動脈瘤に対して施行されていた。4 群間での生存率は有意差を認めなかったが、血管イベント回避率は 4 群間で有意差を認めており、この傾向は退院時に β 遮断薬を服用していた患者群

間で検討しても同様であった。

血管イベントを従属変数として Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、粗分析で心拍数 84/分以上は心拍数 70/分未満に比べて有意に血管イベントが多く発生していた

大動脈拡大の機序の一つとして血管壁ストレスが想定されており、それを減少させるために pulsatile load と血圧を低下させることが慢性期薬物治療の主な目的とされる。特に β 遮断薬の使用はその陰性変力作用により血管壁ストレスを減少させ、Stanford A 型大動脈解離患者の長期予後を向上させると報告されている。

本研究で申請者は、退院時心拍数が外科治療を施行された Stanford A 型急性大動脈解離患者における血管イベントの有意な予測因子であることを示した。とくに退院時心拍数が 84/分以上の患者ではそれ未満の患者と比較して有意に血管イベントが多く発生していることが示された点で、学位論文としての価値を認める。