

## 【2】

氏 名	さいとう ふうみ や 齋 藤 史 哉
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第740号
学位授与の日付	令和1年10月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管／循環器）)
学 位 論 文 題 目	Prediction of acute-phase complications in patients with infectious endocarditis (感染性心内膜炎における急性期合併症のEmbolic Risk French Calculatorを用いた予測)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 福 田 宏 嗣 (副査) 教授 安 隆 則 教授 川 又 均

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

感染性心内膜炎の罹患率や死亡率に関しては、過去20年間変わっていない。特に塞栓イベントは感染性心内膜炎の50%に起こり、予後不良につながる。そのため、塞栓症を有する感染性心内膜炎に関しては早期手術の有用性が強調されており、入院時に塞栓症のリスクを評価することは重要である。Embolic Risk (ER) French Calculatorは入院時に疣腫の大きさ、塞栓の有無、年齢、糖尿病、心房細動、起因菌の項目から自動的に入院日数に応じた塞栓リスクを算出する有用なツールといわれている。

#### 【目 的】

本研究では、入院後の新規塞栓イベント、緊急心臓手術の発生率、または死亡などの院内イベントの予測因子を特定するために、感染性心内膜炎患者52人の臨床的特徴をER French Calculatorを用いて検討した。

#### 【対象と方法】

対象は、2010年1月から2018年5月に獨協医科大学病院で経験した感染性心内膜炎52人を後方視的に検討した。右心系の感染性心内膜炎および18歳未満の患者は除外した。感染性心内膜炎の再発を有する患者では、最初のエピソードのみ対象とした。いずれも修正Duck診断基準を用いて診断を行った。さらにER French Calculatorを用いて30日以内の塞栓リスクを算出し、過去の報告からER French Calculator 7% < 高リスク群とし7% ≥ 低リスク群とした。研究プロトコルは、獨協医科

大学の倫理委員会によって承認を得た。

連続変数は平均値±標準偏差で表記した。ER French Calculatorに基づいて分けられた低リスク群と高リスク群において、入院30日以内に起こった新規の塞栓イベント、緊急もしくは準緊急の心臓手術と死亡、それらの複合イベントについて、カイ二乗検定を用いて比較した。

低リスク群と高リスク群におけるイベントの累積発生率はカプランマイヤー生存曲線を用いて表記し、ログランク検定を用いて比較した。

今回の研究における有害な臨床事象に関連する可能性のある変数について単変量解析を行い95%信頼区間におけるハザード比を算出し、有意であった変数についてCox比例回帰ハザード解析を用いた多変量解析を行い累積発生率の予測因子を同定した。P値は $P<0.05$ を統計的に有意とした。

## 【結 果】

入院後に新規の塞栓症を発症した症例は15例（29%）であった。入院後30日以内に心臓手術となった症例は22例（42%）、死亡に至った症例は1例（2%）であった。

塞栓症、心臓手術、死亡を複合エンドポイントとしたところ28例（54%）であった。新規の塞栓の累積発生率はER French Calculator低リスク群と比較し、ER French Calculator高リスク群で有意に多かった（ログランク検定： $P=0.0004$ ）。塞栓症、心臓手術、死亡といった複合エンドポイント発生率は、高リスク群で有意に高かった（ログランク検定： $P<0.0001$ ）。多変量コックス比例ハザードモデルは、ER French Calculator高リスク群がその他の予測因子とは独立して、塞栓イベント（ $P=0.0410$ ）と複合イベント（ $P=0.0371$ ）を予測することを示した。

## 【考 察】

本研究の結果では入院後30日以内の新規塞栓イベントの累積発生率は、ER French Calculatorの低リスク群と比較して高リスクの群で有意に高かった。さらに、入院後の新規塞栓イベント、心臓手術および30日以内の死亡の複合エンドポイントは、ER French Calculator高リスク群で有意に高いことが示された。単変量コックス比例ハザードモデルは、ER French Calculatorが新規の塞栓イベントだけでなく心臓手術および死亡の複合も予測できることを示した。多変量コックス比例ハザードモデルは、ER French Calculatorが他の予測因子とは独立して、複合イベントおよび新規塞栓イベントを予測できることを示した。ER French Calculatorは複合イベントの唯一の独立した予測因子であった。

塞栓イベントは感染性心膜炎の死亡率に関連しているという報告があり、ER French Calculatorも死亡の予測因子となる可能性がある。

さらに、塞栓症リスクは、感染性心内膜炎における緊急の外科的治療の主な指標である。したがって、ER French Calculatorは感染性心内膜炎の心臓手術の発生率に関連している可能性がある。

感染性心内膜炎における外科的治療の主な目的は塞栓症の予防だが、抗生剤抵抗性の症例および難治性心不全もまた重要な外科的適応症である。抗生剤抵抗性の症例に基づく心臓手術は、ER French Calculatorの高リスク患者で多くみられた。さらに、外科的適応として難治性心不全を有する2例はER French Calculatorの高リスク群に属していた。これらの結果は、ER French Calculatorが、塞栓イベントだけでなく、他の早期有害イベントも予測するのに役立つツールである可能性を示唆され

た。

## 【結 論】

ER French Calculatorは感染性心内膜炎における新規の塞栓イベントだけでなくその他の有害事象も予測することが可能であることが示唆された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

感染性心内膜炎には脳塞栓症などの塞栓性イベントがしばしば合併し、予後不良といわれている。こうした塞栓症に関して近年早期手術の有用性が強調されており、感染性心内膜炎患者に対し、入院時に塞栓症のリスクを評価することは重要といわれている。Embolism Risk (ER) French Calculatorは感染性心内膜炎において入院時に新規塞栓症を予測する有用なツールと報告されている。申請者らは、申請論文のなかで2010年1月から2018年5月の間に当院に入院した左心系感染性心内膜炎連続52症例に対し、retrospectiveにER French Calculatorを用いたリスク層別化を行い分析した。評価項目は30日以内の新規塞栓症の発症と30日以内の複合イベント(塞栓症・緊急手術・死亡)の発症である。結果として入院後30日以内の新規塞栓イベントの累積発生率は、ER French Calculatorによる低リスク群と比較して高リスク群で有意に高かった。そして、入院後30日以内の複合イベント(塞栓イベント、緊急手術、死亡)においても、ER French Calculator高リスク群で有意に高かった。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、高血圧、複数弁または人工弁感染、塞栓症既往、BNP上昇およびER French Calculatorが、入院後30日以内の新規塞栓症発症の独立した予測因子であり、なかでもER French Calculatorが最も有力な予測因子であった。それに対し、入院後30日以内の複合イベント(塞栓イベント、緊急手術、死亡)発症の独立した予測因子はER French Calculatorのみであった。これらの結果から、ER French Calculatorは感染性心内膜炎における新規塞栓症発症のみならず、その他の有害事象をも含めた重篤なイベントを入院時に予測する有用なツールであると結論付けている。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文では感染性心内膜炎患者において、急性期の塞栓症予測に対する有用性が確立されたツールであるER French Calculatorを用いて、新規塞栓症以外の有害事象をも含めた重篤なイベントの予測が可能かどうかの検討を行っている。さらに適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、ER French Calculatorが新規塞栓症のみならず、他の有害事象も含めた重篤なイベントを予測しうる結果が得られた点が、新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

### 【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、確立された手法を用いて、ER French Calculatorの急性期有害事象発症予測法としての有用性を示している。さらに適切な統計解析法を用いてER French

Calculator以外の予測因子も明らかにしており、そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく妥当であった。

#### **【当該分野における位置付け】**

本検討では、従来新規塞栓症を予測するツールであるER French Calculatorが、複合イベント（塞栓イベント、緊急手術、死亡）発症をも予測できる可能性を示した。これらは感染性心内膜炎の治療戦略を考える際に、極めて有用な大変意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、ER French Calculatorの有用性を理解した上で、仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。また申請論文はインパクトファクターを有するInternal Medicine誌にon-line掲載されている。さらに申請論文には掲載後Letter to Editorが届き、その中で本研究のさらなる発展につながる追加解析が提案された。申請者らはすでにこうした提案に対して追加解析を行っており、その結果の一部は公開学位論文発表会でも報告された。これらの事項を鑑み、申請者の研究能力は非常に高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は質の高い研究内容を有しており、新規性もあり、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

#### **（主論文公表誌）**

Internal Medicine

(58 : 2323-2331, 2019)