

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	大木 伸吾
学位授与の条件	学位規則第 4 条第① 2 項該当		
論文題目 Pediatric fulminant myocarditis in Japan: a retrospective nationwide database study of hospital volume, management practices, and mortality （日本における小児劇症型心筋炎：医療機関あたり症例数，治療内容，および死亡率に関する後方視的データベース研究）			
論文審査担当者			
主 査	教授	中野 由紀子	印
審査委員	教授	三原 直樹	
審査委員	講師	高崎 泰一	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>急性心筋炎の中の重症群である劇症型心筋炎は，強心薬や血管収縮薬に加えて機械的循環補助や心臓移植を要することがあり，高い死亡率を示す。中でも，小児劇症型心筋炎の罹患率は低いため大規模な調査が少なく，非劇症型心筋炎との各種アウトカムの差異や，治療実態および死亡に関連する因子については十分に明らかにされていない。また，他の小児重症患者群では症例数が多い医療機関での治療が良好な生命予後と関連することが示されているが，小児急性心筋炎における検討はこれまで行われていない。</p> <p>以上の背景を踏まえた本研究の目的は，以下の通りである。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小児劇症型心筋炎の院内死亡率，入院日数などのアウトカムを，非劇症型心筋炎と比較すること。 2. 小児劇症型心筋炎の治療実態を明らかにするとともに，医療機関あたりの症例数や治療内容などの要因と患者死亡の関連を検討すること。 <p>上記の目的を達成するため，日本全国の急性期病院入院患者のデータが含まれる Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを用いて，1,000 施設以上の病院を対象とした後方視的調査を行った。小児急性心筋炎に該当する 9 つの International Classification of Diseases, Tenth Revision コードを用いて，2012 年 4 月から 2018 年 3 月の期間に DPC 対象病院を退院した 18 歳未満の急性心筋炎患者を抽出した。このうち，入院後 7 日目までに強心薬/血管収縮薬投与，機械的循環補助および心肺蘇生のいずれか 1 つ以上を受けた患者を劇症型心筋炎群に分類した。</p> <p>まず，患者背景，治療内容および院内死亡率などの各種アウトカムを，劇症型心筋炎群と非劇症型心筋炎群とで比較した。次に，劇症型心筋炎群を対象に，患者背景，病院種別，病院あたりの小児劇症型心筋炎症例数および治療内容と院内死亡の関連を，単変量・多変量ロジスティック回帰分析により検討した。多変量ロジスティック回帰分析に用いる独立変数は，事前に設定していた年齢（中央値を用いて 2 カテゴリに分割），病院あたりの小児劇症型心筋炎症例数（3 分位数を用いて highest tertile 群，middle tertile 群および lowest tertile 群の 3 カテゴリに分割），機械的循環補助の有無および人工呼吸の有無に加え，単変量ロジスティック回帰分析で院内死亡と有意に関連していた項目とした。加えて，post-hoc 解析として 3 通りのプロペンシティスコア (PS) 分析 (PS マッチング，PS で調整した多変量ロジスティック回帰分析および逆確率重み付け法) を行い，highest tertile 群の病院とそれ以外の病院とで院内死亡率を比較した。</p> <p>合計 866 例の小児急性心筋炎患者が抽出され，うち 382 例 (44.1%) が劇症型に分類された。小児劇症型心筋炎による初回入院は 18 歳未満の小児の入院 100,000 例あたり 8.7 例であり，院内死亡率は非劇症型心筋炎と比較して有意に高かった (24.1% vs. 0.8%, $P < 0.001$)。また，劇症型心筋炎において，以下の要因が院内死亡率の上昇と有意に関連していた：年齢 5 歳以下 (オッズ比 [OR], 3.41; 95%信頼区間 [CI], 1.75- 6.64; $P < 0.001$)，機械的人工呼吸が必要 (OR, 2.39; 95% CI,</p>			

1.03- 5.57; P=0.043), 心肺蘇生法が必要 (OR 10.63; 95% CI, 5.52- 20.49; P<0.001) および腎代替療法が必要 (OR, 2.53; 95% CI, 1.09- 5.87, P=0.030)。一方, highest tertile 群 (小児劇症型心筋炎症例数が 6 年間で 6 例以上) の病院での治療は, lowest tertile 群 (小児劇症型心筋炎症例数が 6 年間で 2 例以下) の病院での治療と比較して院内死亡率の低下と有意に関連していた (OR, 0.30; 95% CI, 0.13- 0.68; P=0.004)。加えて, 3 つの PS 分析においても, highest tertile 群の病院での治療はそれ以外の病院での治療と比較して院内死亡率の低下と有意に関連していた。

小児劇症型心筋炎の院内死亡率は 24%と高値であり, 特に乳幼児における生命予後は不良であった。また, 患者の約 70%は小児劇症型心筋炎症例数が 6 年間で 1 例から 5 例, すなわち年間 1 例にも満たない医療機関で治療を受けていた。その理由として, 小児劇症型心筋炎の罹患率が低いことだけでなく, 多様な初期症状を呈するために初期段階での高次医療機関への患者搬送が難しいことや, 日本における小児専門医療機関および小児集中治療室の不足などが考えられる。一方, 本研究では他の小児重症患者群の場合と同様に, 小児劇症型心筋炎の治療経験が多い医療機関では患者の生命予後が良好であることが示された。小児劇症型心筋炎は希少かつ重症度の高い疾患であり, 地域の拠点となる医療機関への症例集約化が救命率向上に寄与する可能性がある。

本研究は, 小児劇症型心筋炎の現状や治療予後予測因子を明らかにし, とりわけ医療機関あたりの小児劇症型心筋炎症例数が患者の生命予後に重要な影響を与えることを示し, 症例集約化が有効である可能性を示唆した。以上の結果から, 救急集中治療医学領域の発展に大きく寄与するものである。よって審査委員会委員全員は, 本論文が大木伸吾に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。