

## 別紙 4

報告番 -	※ -	第
----------	--------	---

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 Physical frailty may predict 2-year prognosis  
in elderly patients with acute myocardial infarction

(身体的フレイルは高齢心筋梗塞患者の退院後 2 年以内の予後を予測する)

氏 名 芦川 博信

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 【背景】

高齢化に伴い、本邦の急性心筋梗塞 (acute myocardial infarction : AMI) 患者の多くは 70 歳以上の高齢者が占める。高齢 AMI 患者は若年患者と比較し心不全発症や死亡のリスクが高いことから、心不全発症を含む退院後の重症化予防が重要である。

フレイルは、加齢に伴う生理的予備能の低下によりストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態である。中でも身体的フレイルは、AMI を発症した高齢患者の全死亡や入院、出血等の予後不良因子となることがメタ解析で報告されている。しかし、歩行が不可能な身体機能障害例や心不全を合併した重症例が取り込まれており、高齢 AMI 患者における身体的フレイルと予後との関連は十分に検討されていない。

## 【目的】

心不全を合併していない歩行可能な高齢 AMI 患者を対象に、身体的フレイルと退院後の予後との関連を検討すること。

**【方法】**

本研究は多施設前向きコホート研究の二次研究として実施した。AMIで入院した70歳以上の患者で心不全を合併していない歩行可能例524例を対象とした。歩行可能例は退院時に介助や歩行補助具の有無に関わらず20m歩行ができた者と定義した。身体的フレイルは、握力低下、歩行速度低下、易疲労性、身体不活動の評価に基づくFLAGSHIPフレイルスコアを用い、退院時に評価した。本スコアは0～14点で、点数が高いほどフレイルは重度であり、心不全の予後不良と関連する。本研究では9点以上を身体的フレイルと定義した。主要アウトカムは、退院後2年以内の全死亡および心不全入院の複合アウトカムとし、副次アウトカムは、全死亡、心不全発症とした。また、副次的に、身体的フレイルの定義を変更した際の身体的フレイルと複合アウトカムとの関連、AMIの重症度別での身体的フレイルと複合アウトカムとの関連、身体的フレイルの各ドメインと複合アウトカムとの関連についても検討した。

**【結果】**

524名のうち、心不全既往のある者や研究アウトカムならびに身体的フレイル指標に欠損のある者を除外した、489名が本研究の解析対象となった。年齢の中央値は76歳（四分位範囲72–80歳）、男性が72.4%であった。

年齢、性別ならびに単変量解析でp値が0.2未満であった潜在的な交絡因子で調整した結果、身体的フレイルは複合アウトカムと有意な関連を認めたが（ハザード比 = 2.09, 95%信頼区間: 1.03–4.22,  $p = 0.040$ ）、心不全発症（ハザード比 = 2.14, 95%信頼区間: 0.84–5.44,  $p = 0.110$ ）、全死亡（ハザード比 = 1.45, 95%信頼区間: 0.49–4.26,  $p = 0.501$ ）とは統計学的に有意な関連を認めなかった。

副次的解析において、身体的フレイルの判断基準を変更（フレイルスコアのカットオフ値を変更）した結果、9点以上～11点以上とした際に統計学的に有意な関連を認めた（9点以上: ハザード比 = 2.09, 95%信頼区間: 1.03–4.22,  $p = 0.040$ ; 10点以上: ハザード比 = 2.46, 95%信頼区間: 1.20–5.02,  $p = 0.013$ ; 11点以上: ハザード比 = 2.41, 95%信頼区間: 1.14–5.09）。また、AMIの重症度別で身体的フレイルと複合アウトカムとの関連を検討した結果、統計学的に有意な関連は認めなかったが、重症例で複合アウトカムの発生リスクが高かった（左室駆出率 $\geq 50\%$ : ハザード比 = 2.39, 95%信頼区間: 0.99–5.77,  $p = 0.054$ ; 左室駆出率 $< 50\%$ : ハザード比 = 2.54, 95%信頼区間: 0.84–7.73,  $p = 0.099$ ）。最後に、身体的フレイル

の各ドメインにおいて、年齢、性別で調整した結果、筋力低下と易疲労性は複合アウトカムと関連がある傾向を示したが（筋力低下：ハザード比 = 1.95, 95%信頼区間: 0.99–3.83,  $p = 0.052$ ; 易疲労性：ハザード比 = 1.86, 95%信頼区間: 0.93–3.71,  $p = 0.077$ ）、その他のドメインは関連を認めなかった（歩行速度低下：ハザード比 = 1.32, 95%信頼区間: 0.66–2.65,  $p = 0.435$ ; 身体不活動：ハザード比 = 1.47, 95%信頼区間: 0.76–2.83,  $p = 0.251$ ）。

### 【考察】

身体的フレイルを有する高齢 AMI 患者は、身体的フレイルを有さない者と比較し退院後 2 年以内の複合アウトカムの発生リスクが 2.09 倍であった。近年のメタ解析によると、身体的フレイルを有する AMI 患者は全死亡の発生リスクが 3.24 倍になることが報告されているが、これらの研究には歩行不可能な身体機能障害例や心不全合併例が含まれている。本研究では、歩行不能例や心不全合併例を除外したため、先行研究のハザード比より低くなったがその関連は統計的に有意であった。一方で、歩行可能な一般高齢者を対象とした研究では、身体的フレイルを有する者は 3 年以内の死亡の発生リスクが 2.24 倍と報告している。左室駆出率別にサブグループ解析を行ったところ、左室駆出率が低下した重症患者で身体的フレイルによる複合アウトカムの発生リスクが上昇していた。本研究では、一般高齢者と同様の背景を有する、重症でない AMI 患者が多く含まれていたために、全体におけるハザード比は一般高齢者と同程度であったと推察される。以上より、本結果は、心不全を合併していない歩行可能な高齢 AMI 患者においても、身体的フレイル評価が高リスク患者の層別化に有用であることを示唆している。

また、本研究では、フレイルスコアが 9 点以上の者を身体的フレイルと定義したが、身体的フレイルの判定基準を変更して検討した結果、9 点以上～11 点以上とした際に身体的フレイルは複合アウトカムと関連を認めた。以上より、本研究における身体的フレイルの定義は適切であったと考えられる。

最後に、身体的フレイルの各ドメインは複合アウトカムと有意な関連を認めなかった。本結果は、地域在住高齢者において身体的フレイルの表現型モデルに基づいた複合評価が、握力低下や歩行速度低下などの単一の評価と比較し入院リスクの予測精度が高いと報告した先行研究を支持する結果となった。これは、本研究で使用したフレイルスコアのような複合的指標による身体的フレイルの評価が、退院後のイベント発生の高リスク患者を予測する上で重要であることを示唆している。しか

し、本研究で使用したフレイルスコアは心不全患者を対象に開発されたため、心不全を合併していない高齢 AMI 患者では予後予測精度が低下している可能性がある。本研究ではサンプルサイズが小さく、AMI 患者に特異的な各ドメインのカットオフ値を推定することができなかつたため、今後さらなる研究が必要である。

#### 【結論】

心不全を合併していない歩行可能な高齢 AMI 患者において、身体的フレイルは退院後の複合アウトカムの発生リスク上昇と有意に関連した。本研究結果は、心不全を合併していない歩行可能な高齢 AMI 患者における身体的フレイルの評価が、退院後のイベント発生の高リスク集団を層別化するのに有用である可能性を示唆している。