京都大学	博士（　医　学　）	氏　名	國　澤　　進
論文題目	Association of Geographical Factors With Administration of Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke （急性期脳梗塞に対する tPA 投与と地理的条件の関連）		

（論文内容の要旨）

【背景】急性期脳梗塞に対する血栓溶解剤である tPA(組織型プラスミノーゲンアクチベーター)の投与は、患者の予後の改善が期待されている治療である。しかし治療適応は脳梗塞発症後数時間以内と短く、その実施数はまだ多くない。病院到着を早めるために救急搬送は重要な役割を果たすと考えられる。一方で tPA 投与率の地域差が報告されており居住地から病院までの距離や環境など地理的条件も tPA 投与に関連するのではないかと考えられる。本研究では、tPA 投与と居住地から病院までの距離が関係しているかを解析した。また tPA 投与に影響する因子が都市部と地方で違いがあるかどうかを解析した。

【方法】2010 年 7 月から 2012 年 3 月までに退院した全国各地の 603 病院、114,194 人の急性期脳梗塞患者の DPC データの解析を行った。解析では各患者の性別と年齢・脳梗塞の重症度・居住地から病院までの運転時間・救急搬送の有無を説明変数、tPA 投与を目的変数とした。病院ごとのランダム切片を設定した混合効果ロジスティック回帰モデルを用いた。都市部と地方との違いを見るため、人口密度の高い地域と中間地域、低い地域の 3 地域それぞれおよび全地域の合計 4 モデルの解析を行った。

【結果】全地域で約 5.1%（5,797/114,194）の症例で tPA が投与されていた。患者因子は、人口密度の違いにより若干異なっていた。しかし回帰モデルによる解析では、どの地域でも全地域でも、tPA 投与に対するそれぞれの因子の影響は類似した結果が示された。すなわち、性別は関連がなく、年齢が高くなると tPA 投与が少なくなり、重症度と tPA 投与は概ね正の関連がみられた。患者居住地から病院までの運転時間はどの地域でも tPA 投与と関連がみられなかった。そしてどの地域でも患者因子で調整してもなお、救急搬送による来院と tPA 投与との間に有意な正の関連がみられた。救急搬送有のオッズ比（95%信頼区間）は人口密度の低い地域で 3.63（3.07～4.28）、中間地域で 3.91（3.39～4.51）、高い地域で 4.55（3.94～5.25）、全地域のモデルで 4.06（3.72 ～4.42)であった。

【考察】人口密度により患者因子の分布が異なるが、それらを調整した解析では、tPA 投与に影響すると考えた因子は地域によらず類似した結果を示していた。患者因子について、例えば高齢者では tPA の投与が少なくなる傾向がみられた。ガイドラインでは高齢者に対する慎重投与が記載されている。また高齢者では救急要請が遅れる傾向があるという過去の報告にも整合性のある結果であった。すべての地域で患者居住地から病院までの運転時間と tPA 投与に関連性がみられなかった。日本では大部分では住居のある程度近くに急性期病院が存在することによる可能性が考えられる。一方で救急搬送との間に有意な正の関連がみられたが、これは患者因子を調整した結果であり、救急搬送が治療プロセス促進に影響していると考えられる。多くの施設を地域横断的にかつ患者因子を考慮した研究は限られており、本研究のように患者因子で調整を行い、かつ地域に分けても全国集計でも同様な結果が示されたことは、結果の外的妥当性が高いと考えられる。

【結論】本研究では、tPA 投与に関連する因子を解析した。患者因子による影響が大きいが、病院との距離や居住地の違いによる影響は見られなかった。また、患者因子を調整したうえでも、救急搬送は正の関連がみられた。脳梗塞が疑われる患者は居住地によらず直ちに救急車を要請する啓発を支持する結果であった。

（論文審査の結果の要旨）

急性期脳梗塞に対する血栓溶解薬である tPA(組織型プラスミノーゲンアクチベーター)の投与は、脳梗塞患者の予後の改善が期待されている治療である。本研究では、tPA 投与と居住地から病院までの距離や救急搬送の有無を含む因子が tPA 投与に影響について都市部と地方で違いがあるかどうかを解析した。

全国各地の 603 病院、114,194 人の急性期脳梗塞患者の DPC データの解析を行い、全地域で約 5.1%に tPA が投与されていた。解析では各患者の性別と年齢・脳梗塞の重症度・居住地から病院までの運転時間・救急搬送の有無を説明変数、tPA 投与を目的変数とした。病院ごとのランダム切片を設定した混合効果ロジスティック回帰モデルを用いた。tPA 投与と性別には関連がなく、年齢や重症度と関連がみられた。患者居住地から病院までの運転時間は関連がみられなかった。救急搬送と tPA 投与は有意な正の関連がみられた（オッズ比 4.06）。これらの影響を人口密度による地域別に解析し、どの地域でも同じような結果であった。

患者因子を調整したうえでも、病院との距離や居住地の違いによる影響は見られず、また救急搬送は正の関連がみられることを示した。本研究は、DPC 病院の一部に限った解析になるため一般化は慎重に行う必要があるが、脳梗塞が疑われる患者は居住地によらず直ちに救急車を要請する啓発を支持する結果であった。

以上の研究は急性期脳梗塞患者への治療に関わる要因の解明に貢献し救急医療システムの構築に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（　医学　）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成２５年１１月１２日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降