

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：鈴木 知美

専攻分野：内科学

コース：循環器内科

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

Prognostic Value of Exercise Stress Echocardiography in Patients with Secondary Mitral Regurgitation : a long-term follow-up study

(二次性僧帽弁閉鎖不全症患者に対する運動時負荷心エコー検査の予後予測因子としての有用性)

共著者：

Masaki Izumo, Kengo Suzuki, Dan Koto, Maya Tsukahara, Kanako Teramoto, Yukio Sato, Mika Watanabe, Kei Mizukoshi, Ryo Kamijima, Manabu Takai, Seisyou Kou, Tomoo Harada, Sachihiko Nobuoka, Yoshihiro J Akashi

緒言

二次性僧帽弁閉鎖不全症 (secondary mitral regurgitation : secondary MR) は心不全患者の約半数に認めることが報告され、日常臨床において頻度の高い疾患である。Secondary MR の重症度は血行動態によりダイナミックに変化するため、安静時心エコーのみではなく、運動負荷心エコーによる評価が必要であるとされているが、運動負荷エコーの有用性については十分な検討がなされていない。今回我々は secondary MR における運動負荷心エコーの意義を長期予後の観点から検討することを目的とした。

方法・対象

当施設にて2006年4月から2017年8月までに運動負荷心エコーを施行した secondary MR 患者、連続138名を対象とした。うち、追跡困難例(8名)、画像不良(2名)、および外科的治療群(10名)を除外し、118名を対象とした。すべての患者から運動負荷心エコー検査を行う前にインフォームドコンセントを得た。

使用機器はGE社製のVivid E9, およびPhilips社製 iE33 を用いて検査を施行した。

運動負荷のプロトコールは各ステージ10W/3分の漸増法を用いた。Secondary MR 評価は負荷前、負荷中ともに proximal isovelocity surface area (PISA) 法にて有効逆流弁口面積 (effective regurgitant orifice : ERO) を用いて行い、ガイドラインに準じて $ERO \geq 0.2\text{cm}^2$ を高度とした。肺動脈収縮期圧 (pulmonary artery systolic pressure : PASP) は簡易ベルヌーイ式を用いて算出した三尖弁逆流圧較差に推定右房圧を加え算出した。

評価項目は一次エンドポイントを心臓死、二次エンドポイントを心臓死、心不全入院を含めた主要有害心臓血管イベント (major adverse cardiovascular events : MACE) とし評価を行った。

MACE 群と非 MACE 群の2群間で変数を比較し、スチューデントの t 検定、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定によって適切に差異を分析した。

MACE 群と非 MACE 群の無病生存率はカプランマイヤー分析を用いて解析を行い、両側ログランク検定を用いて比較した。

安静時および運動時のエコー指標の影響は COX 比例ハザードモデルを用いて、単変量および多変量解析を行った。単変量解析により有意であることが示された変数を、多変量ロジスティック回帰モデルに投入した。多変量回帰モデルに投入した全ての変数に関して、ハザード比を95%信頼区間とともに算出した。全ての検定は両側検定で行い、 $p < 0.05$

を有意差ありと解釈した。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認番号 1288 号）の承認を得たものである。

結果

平均年齢は 64 ± 14 歳、うち女性は 24%、平均駆出率は $34 \pm 14\%$ であった。平均 41.7 ヶ月の中央値（6~128）で追跡調査を行った。MACE は 49 例（41.5%）で発生し、12 例の心臓死、37 例の心不全入院を認めた。最大運動時の収縮期血圧を除き、MACE 群と非 MACE 群とで臨床背景に差は認められなかった。

コホート全体で MR は、安静時と比較し運動で有意に増加し、高度 MR の有病率も安静時と比較して運動時で高かった（37%対 56%、 $P < 0.001$ ）。安静時僧帽弁形態及び MR 重症度は MACE 群と非 MACE 群に有意な差は認めなかったが、運動時 MACE 群は僧帽弁テザリングが大きく、また MR 重症度が高かった。Cox 比例ハザードモデルの多変量解析では高齢（Hazard Ratio : HR : 1.036、 $P = 0.032$ ）および運動中の ERO（HR : 8.402、 $P = 0.012$ ）が独立した MACE の関連因子であった。

安静時の MR 重症度では心臓死回避率を層別化することはできなかったが、運動時の MR 重症度を用いると心臓死回避率を層別化することができた。

考察

本研究の主たる所見は、（1）高度 secondary MR の有病率は安静時よりも運動時で有意に高かった、（2）MACE 群は非 MACE 群と比較して安静時 MR の重症度は同様であるが運動時高度 MR の有病率が高かった、（3）運動時の secondary MR 重症度は MACE の独立した関連因子であった、（4）Secondary MR において運動負荷心エコーは予後予測の精度を向上した。

機序に関しては、低心機能の心不全患者では運動に対する左室の応答が健常人の応答とは異なり容量負荷および圧負荷により運動時左室拡大をもたらす一方で左室駆出率の変化は乏しく僧帽弁閉鎖作用が低い可能性がある。また運動による左室同期不全もその一助となる可能性が示唆されている。

本研究は、長期予後追跡調査から評価された secondary MR における運動負荷心エコーの有用性を調べた最初の研究である。安静時 MR 重症度と比較して運動時 MR 重症度の評価が慢性心不全患者の予後予測に有用であった。我々の研究では、運動時の MR と肺動脈収縮期圧に相関関係を認めており ($R = 0.435$ 、 $P < 0.001$)、日常生活の労作により繰り返される一過性の MR の増加が肺高血圧を来し心不全進行、また左室容積過負荷を悪化させ心筋疾患の進行に寄与すると考えられた。

研究限界は、第一として症例数は多いものの単一施設における研究であること、第二として本研究は虚血性および非虚血性心筋症の両方を含んでいること、第三として本研究集団における心臓死亡回避率は以前の研究と比較して高く、それは患者の臨床背景の差異によるものと考えている。

結論

二次性 MR 患者において運動負荷心エコーは、長期予後予測に有用である。