

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：亀島（西川） はる香

専攻分野：内科学（循環器内科）

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Hemodynamics During Exercise in Patients with Aortic Stenosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation with a Balloon-Expandable Valve

（バルーン拡張型経皮的動脈弁置換術後患者における、患者-人工弁ミスマッチが運動中の血行動態に与える影響）

共著者：

Masaki Izumo, Tomomi Suzuki, Hiroshi Ohara, Yukio Sato, Mika Watanabe, Shingo Kuwata, Kazuaki Okuyama, Ryo Kamijima, Manabu Takai, Seisyou Kou, Yasuhiro Tanabe, Tomoo Harada, Yoshihiro J. Akashi

緒言

先進国では人口の超高齢化に伴い大動脈弁狭窄症（Aortic stenosis: AS）は急増しており、重要な健康問題である。経皮的動脈弁置換術（Transcatheter aortic valve implantation :TAVI）は重度ASに対する侵襲的治療に大きな変革をもたらし、近年では開胸手術リスクの低い患者にも適応される傾向にある。患者-人工弁ミスマッチ（Prosthesis-Patient Mismatch: PPM）は、体格に比して小さな人工弁が植え込まれるため、外科術後の運動耐容能の低下や予後不良因子であることが分かっている。しかし、TAVI 後 PPM と運動時血行動態の関連については十分に分かっていない。本研究は TAVI 術後患者の血行動態を運動負荷心エコー図検査で評価し、PPM が運動時の血行動態にもたらす影響を検証した。

方法・対象

2016年から2018年に聖マリアンナ医科大学病院において、ASに対しバルーン拡張型人工弁を用いてTAVIを施行された256人のうち、術後3カ月から6カ月の間に運動負荷心エコー図検査を施行した連続77人を対象とした。TAVIの手技は全例、全身麻酔下にて行われ、使用されたバルーン拡張型人工弁はSapien XTとSapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)であった。

心エコー図検査の評価は、術前安静時・術後安静時・術後運動負荷時に行った。心エコー図指標の計測ならびに解析は最新のガイドラインに準拠した (EHJ CI 16:233-70. 2015)。運動負荷心エコー図検査は、左側臥位で上半身をやや挙上した臥位エルゴメーターで行い、3分毎の10W漸増法を用いた。負荷の中止基準は症候限界、または目標心拍数到達・血圧上昇・血圧低下・心室性不整脈・心房頻拍・虚血性変化とした。PPMの定義はガイドラインに準拠し、有効弁口面積 (effective orifice area index: EOAi) $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 以下とした。術後安静時心エコー図検査から、PPMの有無により患者をPPM群、非PPM群の2群に分類した。主要評価は、全死亡・心血管死・心血管イベント・心不全増悪入院の複合エンドポイントとし、二次評価項目は心不全増悪入院とした。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得たものである (承認番号 1288 号)。統計解析はt検定、 χ^2 検定、Pearsonの相関係数、 Kaplan-Meier 曲線、ロジック検定、Cox 比例ハザードモデルを用いた。

結果

計77例中、PPMは17例 (22%) で認められた。PPM群は非PPM群と比較し、年齢が低く (80 ± 6 歳 vs. 83 ± 4 歳、 $p=0.003$)、術前の弁輪面積が小さい傾向であった ($365 \pm 64 \text{ mm}^2$ vs. $442 \pm 89 \text{ mm}^2$ 、 $p=0.001$)。

心エコー図検査の指標においては、安静時および労作時の大動脈弁位人工弁の平均圧較差 (mean pressure gradient: mPG) と安静時 EOAi は有意に相関していた (共に $p < 0.001$)。収縮期肺動脈圧 (Systolic pulmonary artery pressure: SPAP) は、安静時で両群に差は認めなかったが、運動時は PPM 群で有意に高値であった (57.3 ± 13.8 mmHg vs. 49.7 ± 10.9 mmHg、 $p=0.021$)。運動誘発性肺高血圧の発症頻度も PPM 群で高く (44 % vs. 15 %、 $p=0.037$)、PPM は運動誘発性肺高血圧の発症と有意に相関していた (ハザード比 3.570、 $p=0.013$)。

2年間のフォローアップ期間中、死亡および心不全入院のイベント発生率において PPM 群と非 PPM 群は統計学的有意差を認めなかった (主要評価項目: log-rank $\chi^2=0.210$ 、 $p=0.647$; 二次評価項目: log-rank $\chi^2=0.181$ 、 $p=0.671$)。

考察

本研究の結果から、PPM 群は非 PPM 群と比較し、運動時の mPG と SPAP が著明に上昇していた。また、PPM 群は運動時心拍出量の増加に比し SPAP の上昇が大きかった。

心不全患者の労作時呼吸困難は、運動時における SPAP の不適切な上昇、運動誘発性肺高血圧が関与していると報告されている。本研究の結果から、PPM 群では非 PPM 群と比し SPAP 高値であり、また息切れの改善程度も低いことから、治療効果が十分得られにくい可能性が示された。また PPM 群では心拍出量の上昇に比し SPAP が上昇しており、運動時の PPM の血行動態異常には、左室充満圧上昇を来す左室拡張機能障害と左室後負荷が関与していると考えられた。拡張機能の代表的指標である E/A 等に有意差がなかったが、これは長期的な AS により殆どの患者で左室は肥大しており、多くの研究で示されているように、心肥大患者において拡張機能指標は実際の拡張機能との相関が乏しい結果となったためと考えられる。

総死亡や心不全増悪のイベントは両群で有意差がなかったが、その原因として、フォローアップ期間が短いこと、対象患者が高齢であることが挙げられ、またイベント数が少なかったことから正確な評価は困難であると言える。

本研究では、人工弁の EOA_i は術前の過去の大規模臨床試験の報告とほぼ一致していた。術前評価から予測される人工弁のサイズから、PPM のリスクを術前に評価し、治療戦略を立てることが望ましい。

結論

AS に対する TAVI 術後、PPM を有する患者は PPM を有しない患者と比較して、運動時の mPG と SPAP が不均衡に上昇していた。また、PPM は運動誘発性肺高血圧と関連していた。