

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：小林 芳邦

専攻分野：循環器内科学

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

**Feasibility of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with Very Severe Aortic Stenosis**

(超重症大動脈弁狭窄症患者に対する経カテーテル的大動脈弁置換術の有効性)

共著者：Masaki Izumo, Kazuaki Okuyama, Nina Uenomachi, Tatsuro Shoji, Takahiko Kai, Taishi Okuno, Yukio Sato, Shingo Kuwata, Masashi Koga, Yuki Ishibashi, Yasuhiro Tanabe, Takeshi Miyairi, Yoshihiro J Akashi.

### 緒言

経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVI) は、大動脈弁狭窄症 (AS) の治療において、外科的大動脈弁置換術 (SAVR) に代わる治療法として確立されている。症状にかかわらず、超重症の AS 患者は予後不良である。しかし、超重症 AS における TAVI の安全性と有効性に関するデータは限られており、超重症 AS 患者における TAVI の有効性と安全性を重症 AS 患者と比較して検討することを目的とした。

### 方法・対象

聖マリアンナ医科大学病院で 2016 年 1 月 1 日から 2019 年 7 月 31 日

の間に TAVI を受けた連続症例を後ろ向きに検討した。緊急 TAVI を受けた患者は本研究から除外された。経胸壁心エコーは TAVI 施行前および退院前に実施した。ベースラインの TTE 評価に基づいて、患者は超重症 AS (最大大動脈弁血流速度  $\geq 5\text{m/s}$  または平均圧較差  $\geq 60\text{mmHg}$ ) と重症 AS (最大大動脈弁血流速度  $< 5\text{m/s}$  かつ平均圧較差  $< 60\text{mmHg}$ ) の 2 群に分けられた。

主要エンドポイントは、全死亡、脳卒中、心不全による再入院、出血の複合エンドポイントとした。早期安全性と臨床的有効性の複合エンドポイントは、Valve Academic Research Consortium (VARC) -3 基準に基づいて定義された。

連続変数は中央値 (四分位範囲)、質的変数は数値および百分率で表した。連続変数には Mann-Whitney U 検定を、質的変数には Fisher の正確検定を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 分析を用いて作成し、log-rank 検定を用いて比較した。単変量および多変量 Cox 回帰分析を行った。モデルに含まれる変数は、年齢、性別、The Society of Thoracic Surgeons (STS) スコアとした。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 4998 号) の承認を得たものである。

## 結果

研究期間中に TAVI を受けた合計 378 例のうち、緊急 TAVI を受けた 12 例を研究対象から除外し、最終的に 366 例を研究対象とした。そのうち 85 例 (23.2%) が超重症 AS、281 例 (76.8%) が重症 AS であった。超重症 AS 群では大動脈弁のカルシウムスコアが重症 AS 群より高かった (2864.5 arbitrary unit [AU] vs 1405.8 AU、 $p < 0.001$ )。超重症 AS 群の患者は、重症 AS 群の患者よりも大動脈弁口面積と大動脈弁口面積係数が小さく、最大大動脈弁血流速度と平均圧較差が高かった。さらに、超重症 AS 群の患者は重症 AS 群の患者よりも心拍出量係数が高かった。二尖弁を有する患者は、重症 AS 群よりも超重症 AS 群で高い傾向

があった (7.1%対2.6%、 $p = 0.052$ )。

TAVI 弁の種類選択の有病率に有意差はなかった。超重症 AS 群では、小径弁 (バルーン拡張弁では 23mm 以下、自己拡張弁では 26mm 以下) を選択された患者が多かった。超重症 AS 群では 1 例 (1.2%) が弁輪破裂により開心術に変更となった。超重症 AS 群では入院中に死亡した患者はいなかったが、重症 AS 群では TAVI 施行 20 日後に脳卒中による死亡を 1 例認めた。早期安全率は両群間に差を認めなかった (16.5% vs 17.1%、 $p = 0.895$ )。

退院時心エコー検査において、有効弁口面積は重症 AS 群より超重症 AS 群で有意に小さかったため (0.92 vs 1.00  $\text{cm}^2/\text{m}^2$ 、 $p = 0.006$ )、超重症 AS 群における中等症以上の人工弁患者不適合の発生率が有意に高かった (38.3% vs 25.7%、 $p = 0.029$ )。

複合エンドポイント (16.9% vs 20.3% ; HR、0.76 ; 95%CI 0.41-1.39)、全死因死亡率、臨床的有効率において両群間に有意差を認めなかった (12.0% vs 18.9% ; HR、0.55 ; 95%CI、0.26-1.11)。Kaplan-Meier 解析では複合エンドポイントに両群間に差を認めなかった ( $p = 0.463$ )。

## 考察

二尖弁や重度に石灰化した弁輪は超重症 AS 患者でより頻繁に観察され、超重症 AS 群で 1 例弁輪破裂をきたしたように、超重症 AS に対して TAVI を施行する際は、より細心の注意が必要である。しかし、超重症 AS 群と重症 AS 群との間で早期の安全性に統計学的に有意な差はみられなかった。Kaplan-Meier 曲線からも、全死亡、心不全の再入院、障害のある脳卒中、大出血に差はなく、臨床的有効性も両群間で同等であった。

この研究では、低拍出低圧較差 AS 患者が重症 AS 群に存在した。本来であれば超重症 AS 患者に分類されるはずが、AS の進行により左室肥大が進行し、最大大動脈弁血流速度が低下するため重症 AS に分類されて

いる可能性がある。このような患者を見逃さないために、現在 Cardiac staging の分類が注目されており、心筋障害が進行しているために超重症 AS ではなく重症 AS に分類される患者を特定することが、予後不良群への介入改善につながる可能性がある。

TAVI 後の人工弁患者不適合は、重症 AS 群よりも超重症 AS 群で高い発生率であった。超重症 AS 群では小さい TAVI 弁を留置することが多く、石灰化が高度な二尖弁が多い傾向にあった。これらの理由から人工弁患者不適合が増えたと考えられる。人工弁患者不適合は予後不良と関連することが海外では報告されているが、日本人患者の場合は予後規定因子とはならず、本研究でも同様であった。

## 結論

超重症 AS 患者における TAVI の有効性と安全性は、重症 AS 患者と同等であった。TAVI は非常に重症な AS 患者にとって適切な治療選択肢でと考える。