

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：小田 隆太郎

専攻分野：循環器内科学

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

Diastolic Stress Echocardiography Using the Six-Minute Walk Test in Asymptomatic Patients with Aortic Stenosis

(無症候性大動脈弁狭窄症患者における6分間歩行試験を用いた拡張期ストレスエコー)

共著者：Masaki Izumo, Daisuke Miyahara, Mitsuki Yamaga, Tatsuro Shoji, Risako Murata, Taishi Okuno, Yukio Sato, Shingo Kuwata, Yoshihiro J. Akashi.

緒言

超高齢社会において大動脈弁狭窄症(Aortic Stenosis: AS)の有病率は増加している。無症候性ASは症状出現前は比較的予後良好とされるが、症状出現後は急速に予後が悪化するため、適切な治療介入時期の判断が重要となる。しかし、高齢患者では日常生活で身体活動が低下し、自覚症状を把握することが困難な場合が少なくない。6分間歩行試験(6-Minute Walk Test:6-MWT)は簡便な亜最大運動負荷法であり、日常生活に近い身体活動を反映するため、高齢者やフレイル患者でも施行しやすい検査である。また、左室駆出率が保持された心不全では運動負荷時の拡張機能評価が診断において有用とされ、ASについても左室拡張機能が徐々に低下するため、その早期検出が予後改善に寄与すると考えられる。しかし、6-MWTを用いた運動負荷心エコーの有用性はAS患者において十分に検討されていない。本研究では、無症候性のAS患者に対して6-MWTを用いた運動負荷心エコーを施行し、その臨床的有用性を明らかにすることを目的とした。

方法・対象

2020年10月から2023年4月の期間に当院で6-MWTを用いた負荷心エコーを施行した無症候性の中等度以上のAS患者96例を対象に後ろ向き解析を行なった。選択基準は心エコーで平均圧較差 ≥ 20 mmHg、または大動脈弁口面積 < 1.5 cm²を満たし、左室駆出率 $\geq 50\%$ であることとした。除外基準は、他の中等度以上の弁膜症合併および心房細動症例とした。全例に対して6-MWT 施行前後で経胸壁心エコーを行い、僧帽弁流入血流パターン（E波、A波、E/A比など）を評価した。6-MWT直後の僧帽弁流入パターンに基づき、以下の2群に分類した。

- ・pIR (Post-Exercise Impaired Relaxation Pattern) 群：運動後も弛緩障害パターンを示した群

- ・pPN (Post-Exercise Pseudo-Normalised/Restrictive Pattern) 群：運動後に偽正常化パターンまたは拘束型パターンを示した群

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 6250号）の承認を得て実施した。主要複合エンドポイントは全死亡、ASに対する大動脈弁置換術や心不全による入院とし、イベント発生までの期間を検討した。イベント発生率の群間比較はKaplan-Meier 法を用いて生存曲線解析を作成し、ログランク検定により有意差を検討した。予後規定因子の解析にはCox 比例ハザードモデルを用いた。

結果

対象とした96例全例が6-MWTを完遂した。安静時に僧帽弁流入血流波形が偽正常化または拘束型パターンを示していた症例は15例

(15.6%)であった。6-MWT後に37例(38.5%)がpPNを呈し、そのうち22例(22.9%)は安静時に弛緩障害パターンであった。一方、残る59例(61.5%)はpIRであった。pPN群はpIR群と比較して、6-MWT距離の予測達成率が有意に低く（平均68.6%対76.9%、 $p=0.047$ ）、運動誘発性の呼吸困難感の頻度も高かった（40.5%対20.3%、 $p=0.001$ ）。中央値536日の追跡期間中に、46例(47.9%)が主要複合エンドポイントに到達した。Kaplan-Meier 解析ではpPNのイベント回避率がpIRと比較して有意に低く（ログランク検定、 $p<0.001$ ）、多変量Cox 回帰解析においてもpPN群であることが独立した予後不良因子であった（ハザード比5.37、 $p<0.001$ ）。

考察

本研究では無症候性中等度以上のAS患者において、6-MWTを用いた運動負荷心エコーによる左室拡張機能評価を行なった。安静時に弛緩障害パターンを呈していた症例の約4分の1において、運動負荷後に偽正常化もしくは拘束型パターンへの移行が認められ、潜在的な拡張機

能障害の存在が示唆された。pPN群はpIR群と比較して運動中の呼吸困難の頻度が高く、日常生活では自覚症状に乏しい症例においても、左室拡張予備能の低下により運動負荷で症状が顕在化することが明らかとなった。また、運動負荷後の偽正常化もしくは拘束型パターンは左室拡張末期圧の上昇を示唆することから、症状のみならず、将来の症状出現や心不全増悪と関連することが示唆された。無症候性ASに対するリスク層別化としては従来、臥位エルゴメーターを用いた運動負荷心エコーの報告が中心であるが、フレイル患者や高齢者には施行困難であることも少なくない。低容量負荷である6-MWTは安全かつ簡易に施行可能であり、高齢のAS患者における有用なリスク層別化のツールである可能性が示唆された。本研究は、6-MWTを用いた運動負荷心エコー検査が無症候性AS患者のリスク層別化および将来のイベント発生高リスク群の同定に有用であることを示した。特にpPN群は予後不良であり、無症候性ASであっても早期の治療介入を検討すべき対象となる可能性が示唆される。なお、本研究は単一施設の後向き研究であり症例数も限定的であることから、今後は多施設研究や前向き研究が期待される。

結論

無症候性の中等度以上のASにおいて、6-MWTを用いた運動負荷後の左室拡張期充満圧パターンの変化からリスク層別化が可能であった。特に運動負荷後に偽正常化もしくは拘束型パターンを呈した患者群は予後不良であり、本検査は無症候性ASのリスク層別化および早期治療介入の判断に有用である可能性が示された。