

# 論 文 要 旨

## Abnormal Tei Index Predicts Poor Left Ventricular Mass Regression and Survival after AVR in Aortic Stenosis Patients.

(大動脈弁狭窄症の患者にける術前の Tei index は  
大動脈弁置換術後の左室心筋重量減少そして生存率の予測因子となり得る)

峠 幸志

### 【序論および目的】

Tei index は種々の心疾患に有用な収縮機能および拡張機能を連合させた総合的な心機能の指標であると知られている。今回我々は、大動脈弁狭窄症患者における術前の Tei index と大動脈弁置換術後の左室心筋重量の減少ならびに生存率との関係を検討した。

### 【材料および方法】

2000年1月から2006年12月までの間に大動脈弁置換術を施行した154例を Tei index をもとに abnormal LV function 群 47 例 (Abn-LV 群:  $0.45 \geq \text{Tei index}$ ) と normal LV function 群 107 例 (Nor-LV 群:  $\text{Tei index} < 0.45$ ) の二群にわけた。この2群について術前術後の左室容量、左室壁厚ならびに左室心筋重量そして6年の生存率について比較検討を行った。

### 【結 果】

絶対的、相対的心筋重量係数減少率はともに Abn-LV 群で有意に低値であった ( $p=0.004, 0.0007$ )。多変量解析において術前左室心筋重量係数、Tei index、follow-up 期間が左室心筋重量係数減少率に対する独立した影響因子であった。今回の follow-up 期間中に13例を失った(人工弁関連死亡は5例)。6年間の生存率は Nor-LV 群で 92.8%、Abn-LV で 71.6% と有意に Nor-LV 群で高かったが、弁関連死亡回避率は両群間に有意差はなかった。

### 【結論及び考察】

大動脈弁狭窄症の患者において術前の Tei index は大動脈弁置換術後の左室心筋重量減少そして生存率の予測因子の一つとなりうると考えられた。

(Journal of Cardiology Vol.53, No2, 2009年 掲載)

# 論文審査の要旨

報告番号	医研第	694	号	氏名	峠 幸志
審査委員	主査	上村 裕一			
	副査	亀山 正樹	橋口 照人		

## Abnormal Tei Index Predicts Poor Left Ventricular Mass Regression and Survival after AVR in Aortic Stenosis Patients.

(大動脈弁狭窄症の患者における術前の Tei index は大動脈弁置換術後の左室心筋重量減少そして生存率の予測因子となり得る)

大動脈弁置換術 (Aortic valve replacement; AVR) 後の大動脈弁狭窄症患者において留置された人工弁の有効弁口面積 (indexed effective orifice area; EOAI) が  $0.85\text{cm}^2/\text{m}^2$  以下となるような症例は Patient-Prosthesis Mismatch (PPM) があると定義され、このような症例については術後の左室心筋重量減少が悪く、遠隔期成績についても不良であるという報告がなされている。しかし PPM が存在しない症例でも左室心筋重量減少が不良な症例が存在することに着目し、本研究では AVR 術後の左室心筋重量減少や予後に影響を与えている因子を検討した。左室機能を評価する指標として左室駆出率 (Ejection fraction; EF), 左室流入速度最大血流比 (early diastolic filling velocity/atrial filling velocity; E/A) などが挙げられるが、収縮機能、拡張機能の総合的な左室機能評価法として Tei index を用いた。本研究では大動脈弁狭窄症患者における術前の Tei index と AVR 術後の左室心筋重量減少ならびに生存率との関係性を評価した。

本研究は 2000 年 1 月から 2006 年 12 月までの間に AVR を施行した 154 例を Tei index をもとに abnormal LV function 群 47 例 (Abn-LV 群: Tei index  $\geq 0.45$ ) と normal LV function 群 107 例 (Nor-LV 群: Tei index  $< 0.45$ ) の 2 群に分け、この 2 群について術前術後の左室容量、左室壁厚ならびに左室心筋重量そして術後 6 年の生存率について比較検討を行った。

その結果、本研究で得られた知見は以下の通りである。

- 1) 絶対的、相対的心筋重量係数減少率はともに Abn-LV 群で有意に低値であった ( $p=0.004, 0.0007$ )。
- 2) 多変量解析において術前左室心筋重量係数、Tei index、術後観察期間が左室心筋重量係数減少率に対する独立した影響因子であった。
- 3) 今回の follow-up 期間中に 13 例が死亡している (人工弁関連死亡は 5 例)。6 年間の生存率は Nor-LV 群で 92.8%、Abn-LV で 71.6% と有意に Nor-LV 群で高かったが、弁関連死亡回避率は両群間に有意差はなかった。

本研究は AVR 術後の大動脈弁狭窄症患者において術前の Tei index は AVR 術後の左室心筋重量減少そして生存率の予測因子の一つとなりうることを示唆している。このことにより術後の左室心筋重量減少や予後は PPM だけでなく左室機能によっても影響される可能性が示唆された。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

# 最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第	694号	氏名	峠 幸志
審査委員	主査	上村 裕一		
	副査	亀山 正樹	橋口 照人	
<p>主査および副査の3名は、平成24年1月12日、学位請求者 峠 幸志 君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 機械弁、生体弁の選択の基準は何か。  (回答) 生体弁の耐容年数が10年から15年ということもあり、まずは年齢で選択している。施設により基準は異なるが多くは75歳以上で生体弁を使用している。しかし、最近では抗凝固療法に伴う出血性合併症のリスクを回避する目的から70歳以下でも生体弁を選択する施設もある。</p> <p>質問2) 患者背景に透析患者がいるが、透析に至る背景は何か。  (回答) 透析導入の主な原因は糖尿病に起因する糖尿病性腎症である。</p> <p>質問3) 透析患者における透析導入原因は心機能に関連は無いのか。  (回答) 透析患者においては体内での過剰な石灰化亢進に伴い大動脈弁位に高度の石灰化を来す症例が多い。これらの患者群においては重症大動脈弁狭窄症をきたす事が多く、他の僧帽弁疾患などと比較しても透析患者の割合が多くなっている。</p> <p>質問4) 心房細動の患者においても Tei index は適応できるのか。  (回答) Tei index は(ICT+IRT)/ET で示される数値であり、これは各心拍内での比率であるため心拍非依存性の数値である。よって心房細動症例においても適応可能である。</p> <p>質問5) figure 1 の生存率については両群間で有意差を認めているが、抗凝固療法による出血性合併症(死亡には至らないものも含めて)の頻度はどの程度なのか。  (回答) 人工弁関連死亡の中に出血性合併症は含まれるが、今回の対照群以外も含めて大動脈弁置換後の人工弁関連死亡は2%程度である。ただし、機械弁(ワーファリン内服)と生体弁を比較すると出血性合併症のリスクは10倍程度機械弁の方が高値である。</p> <p>質問6) 考察の中に左室心筋重量減少と高血圧の関連を示しているものを引用してあるが、本論文の中では左室心筋重量減少と高血圧の関連はどうだったのか。  (回答) 患者背景内には示していないが高血圧の有無についても両群間に有意差は認めなかった。しかし、心臓に対する後負荷として高血圧は左室心筋重量減少にかなりの影響を与えていると思われる。</p> <p>質問7) 心筋細胞にどのような分子変化が起こることでこの様な左室心筋重量減少の差が生じるのか。  (回答) 今回の研究では左室心筋重量減少に影響を与える心筋の分子レベルの因子は確認できなかったが、心筋重量が減少しない原因は心筋の fibrosis が過剰に起こっているためこれに伴い左室拡張能の障害をきたし、心筋重量減少の妨げになっているのではないかという発表がある。心筋を染色し fibrosis を来している心筋細胞の面積をカウントし比較することで、fibrosis の面積が多い症例は心筋重量の減少が不良であるという報告もある。</p> <p>質問8) 論文では Abn-LV 群は Tei index <math>\geq 0.45</math> となっているが要旨では Tei index <math>&lt; 0.45</math> となっている。どちらが正しいのか?  (回答) Abn-LV 群は Tei index <math>\geq 0.45</math> が正しい。要旨は訂正する。</p> <p>質問9) 患者背景として基礎疾患が大きく影響すると思われるがどの様な基礎疾患が多いのか。  (回答) 大動脈弁狭窄症であれば透析患者、高齢者が多い。透析患者の多くは糖尿病を背景にもっており、石灰化病変という観点では冠動脈疾患を合併している患者も多い。</p> <p>質問10) Effective orifice area(EOA)をもう一度説明せよ。  (回答) EOA は心臓超音波検査上の連続波を用いて計測される各人工弁固有の数値であり、<math>EOA = (CSA_{LVOT} \times TVI_{LVOT}) / TVI_{AO}</math> で計測される。これは geometrical orifice area(GOA)と異なり、人工弁を通過する血液の流体力学的な計測で示される面積である。通常は <math>0.85 \text{ cm}^2 / \text{m}^2</math> 以上になるように人工弁を選択する。</p>				

質問 1 1) Tei index 以外にどのような数値が心筋の機能を評価するのにふさわしいのか。

(回答) 左室機能として収縮能は左室駆出率(EF)、拡張能については E 波、A 波、E/A がある。E/A については心不全があっても pseudonormal pattern と呼ばれる一見 E/A 上は比が正常化する病態が有り一概に cut off 値を用いて障害の有無を決められない。また僧帽弁輪の移動速度 E'/E も最近計測されてきている。

質問 1 2) なぜ E'/E を使用しなかったのか。

(回答) この研究を行った当時はあまり計測されていない数値であったため検討していない。

質問 1 3) 術後の Tei index が Nor-LV 群で 0.43 と上昇しているのはなぜか。

(回答) 狭窄した弁から人工弁に置換されることにより ET(ejection time)が短くなるため Tei index が上がったと考える。

質問 1 4) 心筋重量の正常化を目的として研究、治療を行っているが、心筋重量の大小にかかわらず心臓が働けば良いのではないのか。

(回答) 左室心筋重量の正常値は男性で  $131\text{g}/\text{m}^2$  とされており、これを上回るものは左室肥大があるということになる。左室心筋重量が過剰な症例は心筋酸素消費量の増大、心室性不整脈などの観点から突然死などのリスクも大きい。過剰な左室心筋重量は好ましくないと考える。

質問 1 5) 左室心筋重量と心機能や QOL はどのくらい相関するのか。

(回答) 左室心筋重量減少が不良である症例は生存率も悪いという内容の論文がある。

質問 1 6) Carpenter-Edwards bioprosthesis とはなにか。

(回答) 生体弁の製品名である。

質問 1 7) 手術術式について Nicks 法とはどのような術式か。

(回答) 1 例だけ Nicks 手術を行った症例があるが、これは狭小弁輪に対する弁輪拡大術の術式である。

質問 1 8) 植え込む人工弁の大きさを規定する因子は何か

(回答) 石灰化病変の程度であり、弁輪まで石灰化が強い症例では大きな弁を植え込み難い。

質問 1 9) 2 尖弁は石灰化が強いのか。

(回答) 特に 2 尖弁で石灰化が強いというわけではない。

質問 2 0) なるべく大きな弁を植え込むための手術術式を開発しているのか。

(回答) 人工弁の有効弁口面積がなるべく大きくなるように人工弁のカフ部分を薄くして人工弁本体部分の口径を大きくした人工弁を使用している。手術手技的には弁輪部分の除石灰を丁寧に行いなるべく大きな弁が入るように心がけている。

質問 2 1) early motarity のところで肺動脈カテーテル挿入時に心室細動となった症例があるがこれは再手術の症例か。

(回答) 初回手術である。

質問 2 2) 術後の心エコーの施行期間が 7 日から 6 年と非常にばらつきがあるが、エコーを行う時期により左室心筋重量減少は大きく変わると思うが、その他のデータについても変わるのではないのか。

(回答) ご指摘のとおり心エコーを行う時期で大きく変わると考える。また、術後経過観察期間も両群間に有意差があり limitation にも明記したとおり本研究の問題点である。

質問 2 3) 患者-人工弁ミスマッチ(patient-prosthesis mismatch; PPM)が短期予後には影響を与えるが、長期予後には影響がないのはなぜか。

(回答) 短期予後が不良な症例は手術に持ち込むことが困難な症例や、弁輪拡大を要する様な重篤な症例が多かったからと考える。また長期になると左室心筋重量減少が進み、心筋重量が正常化する事で長期予後に差が無くなるかと考える。

質問 2 4) 左室心筋重量減少の臨床的意義は虚血の状態が改善するという事か。

(回答) 過剰な心筋厚で引き起こされる心室性不整脈や易刺激性の減少、心筋酸素消費量の減少などに臨床的な意義があるかと考える。

質問 2 5) 多変量解析で左室心筋重量減少に影響を与える因子として Tei index はもちろんだが術前左室心筋重量の p-value が低値となっているが、このことは術前左室心筋重量に加えて Tei index を考慮することが臨床的に予測を可能にするということか。

(回答) 左室心筋重量減少に最も強く影響を及ぼしているのは術前左室心筋重量である。その他の論文などを参照しても同様の結論であるが、その他の因子として重要なのは PPM や EOAI ではなく Tei index ひいては心機能であるかと考える。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を持つものと認めた。