

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	東原 佑
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Left-atrial volume reduction reflects improvement of cardiac sympathetic nervous function in patients with severe aortic stenosis after transcatheter aortic valve replacement (左房容積縮小は重症大動脈弁狭窄症患者における経カテーテル的大動脈弁置換術後の心臓交感神経機能改善を反映している)			
論文審査担当者			
主 査	教授	堤 保夫	印
審査委員	教授	東 幸仁	
審査委員	講師	高崎 泰一	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>大動脈弁狭窄症（AS）は、高齢者に有病率の高い弁膜症であり、世界的にも増加している。重症 AS 患者では、心臓交感神経（CSN）機能が障害されることが報告されており、また左房拡大や左房機能障害を呈することが報告されている。経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）は、術後早期から CSN 機能を改善し、また、左房容積を縮小することが報告されている。TAVR 後の CSN 機能改善や左房容積縮小は、ともに TAVR 後の良好な転帰と関連することが報告されている。心不全患者においては、CSN 機能と左房容積が関連することが報告されているが、AS 患者においては、CSN 機能の変化と左房容積変化の関連を検証した報告はない。TAVR 前後の CSN 機能の変化と左房容積の変化が関連すると仮説を立て、本研究で検証を行った。</p> <p>本研究は、広島大学病院で TAVR を施行し、術前後で ^{123}I-metaiodobenzylguanidine（MIBG）シンチグラフィを施行した有症候性重症 AS 患者を対象とした後ろ向き観察研究である。重症 AS の定義は、ガイドラインに準じ、(1) 大動脈弁口面積 $< 1.0 \text{ cm}^2$ あるいは体表面積で補正した大動脈弁口面積係数 $< 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$、(2) 大動脈弁最大通過血流速度 $> 4.0 \text{ m/s}$、(3) 大動脈弁平均圧較差 $> 40 \text{ mm Hg}$ とした。除外基準として、(1) 開心術既往、(2) 経心尖部あるいは経大動脈アプローチで TAVR を施行した患者、(3) TAVR 術後に血液透析導入となった患者、(4) 心房細動既往、(5) TAVR 後の心エコーデータが不足している患者を設定した。CSN 機能の評価として、TAVR 後の患者予後と関連すると報告されている MIBG シンチグラフィパラメーターの delayed heart-to-mediastinum ratio (dHMR) を用い、TAVR 前後の変化指標として ΔdHMR を算出した：$\Delta\text{dHMR} = (\text{post-procedural dHMR}) - (\text{baseline dHMR})$。また、左房容積は、経胸壁心エコー検査にて biplane Simpson 法を用いて計測し、体表面積で補正して左房容積係数 (LAVI) を算出し、TAVR 前後の変化指標として $\Delta\text{LAVI}\%$ を算出した：$\Delta\text{LAVI}\% = ([\text{LAVI}_{\text{follow-up}} - \text{LAVI}_{\text{baseline}}] / \text{LAVI}_{\text{baseline}}) \times 100$。データは術前と TAVR 後 6 か月で収集した。TAVR 後の dHMR 改善の有無 ($\Delta\text{dHMR} > 0$) により患者を 2 群化し変化を比較した。ΔdHMR と $\Delta\text{LAVI}\%$ の相関関係の評価するため、Pearson の相関係数を求めた。また、$\Delta\text{LAVI}\%$ が ΔdHMR と独立して関連することを評価するため、2 つのモデルを用いた多変量線形回帰分析を行った。モデル 1 は、単変量線形回帰分析で $p < 0.05$ を満たした因子で補正し、モデル 2 は、先行文献で TAVR 後の dHMR 改善に寄与する因子として報告されている因子で補正した。</p> <p>2016 年 2 月から 2021 年 8 月に広島大学で 283 名の有症候性重症 AS 患者に対して TAVR が施行された。そのうち 67 名が、術前後で MIBG シンチグラフィを施行された。除外基準を満たす患者を除き、最終的に 48 名の有症候性重症 AS 患者</p>			

(年齢：中央値 85 歳、四分位範囲：82–88 歳；女性：81%) が研究解析に組み込まれ、そのうち 31 名 (65%) で TAVR 後に dHMR の改善を認めた。年齢、性別、体格、自覚症状、フレイリティ、手術リスク、併存疾患、内服薬、血液検査結果は、両群で同等であった。術前の AS 重症度は、dHMR 改善群でより重症であった (大動脈弁口面積：改善群 0.58 cm² [四分位範囲 0.49 – 0.72] vs. 非改善群 0.70 cm² [0.64 – 0.90], p = 0.0270)。dHMR 改善群は TAVR 後に左室心筋重量係数 (LVMI)、LAVI、dHMR の改善を認めたが、dHMR 非改善群では術前と同等であり、dHMR はむしろ低下していた。 Δ dHMR と Δ LAVI% は、統計学的に有意な負の相関を認めた ($r = -0.35$, $p = 0.0139$)。 Δ dHMR に対する多変量線形回帰分析において、 Δ LAVI% は両モデルにおいて独立して Δ dHMR の規定因子であった (モデル 1 : $\beta = -0.35$, $p = 0.0110$; モデル 2 : $\beta = -0.32$, $p = 0.0139$)。

本研究は、TAVR 後の心臓交感神経機能の変化と左房容積の変化を検証した初めての報告である。TAVR 後の患者転帰の規定因子として報告されている心臓交感神経機能と左房容積の関係性を示したことは、2 つの予後指標が、相互に関連する可能性を示し、病態に迫る研究である。

dHMR 改善群では、LAVI 同様に LVMI も有意に改善していた。しかし、線形回帰分析では、LVMI は Δ dHMR の規定因子ではなかった。外科的大動脈弁置換術前後での LVMI と LAVI の推移を検証した研究では、LAVI の方が、より早期に改善してくることが示されており、術後のタイムスパンが影響した可能性がある。また、剖検心臓において、自律神経の分布を検証した研究では、交感神経と副交感神経はともに心室よりも心房により分布していることが示されている。自律神経分布の差から、LAVI がより鋭敏に CSN 機能を反映した可能性が考えられる。

以上の結果から、本論文は、TAVR 後の心臓交感神経機能の変化と左房容積の変化が相関することを示し、TAVR 後の予後指標である両者の関連性を示したことで病態に迫るものとして、臨床的意義のある研究である。

よって、審査委員会委員全員は、本論文が申請者：東原佑に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。