





論文審査の要旨及び担当者

No.1

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	福井 奨悟
論文審査担当者	主 査		職位・学位 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 准教授 (博士 (健康マネジメント学))	氏 名 大澤 祐介 
	副 査		慶應義塾大学医学部スポーツ医学総合センター 教授 (博士 (医学))	佐藤 和毅 
	副 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 教授 (博士 (保健学))	深堀 浩樹 
	副 査		慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 准教授 (博士 (医学)、Master of Public Health)	小熊 祐子 
(論文審査の要旨)				
論文題目： 経カテーテル大動脈弁留置術後の生命予後に関連する因子—術後経過と術前のリスク因子に着目して—				
<p>福井奨悟君の博士学位申請論文は、経カテーテル大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) 目的で慶應義塾大学病院に入院し、心エコー検査にて重度大動脈弁狭窄症 (Aortic valve stenosis, AS) と診断された 75 歳以上の患者を対象に、TAVI 術後の経過や生命予後に関連する因子として、特に身体機能に着目をして、術前の身体機能と関連する因子、術前および術後の身体機能の推移、術前の身体機能と総死亡率との関連性を検討することを目的としたものである。</p> <p>本論文は、序論と結論に相当する 2 つの章と本体部分をなす 3 つの章の計 5 章から構成されている。以下、本論部分の各章について簡潔に述べる。</p> <p>第 2 章 (高齢大動脈弁狭窄症患者における身体フレイル) は、上述の対象患者 125 名を対象に、術前の身体機能低下に関連する因子を検討したものである。本章では、身体機能評価テストである short physical performance battery (SPPB) 8 点以下を身体機能低下者、すなわち身体的フレイルと定義づけた上で、対象者における有症率は 38.4%だった。また、年齢・性別調整済み多変量ロジスティック回帰分析の結果、身体的フレイルと関連する因子として、左室駆出率、Mini Nutritional Assessment-short Form、血清アルブミン、HDL-C、eGFR、握力、冠動脈疾患の既往、脳血管疾患の既往、骨格筋疾患の既往があることが示された。</p>				

第3章 (AS患者におけるTAVI術後の心身機能の経時的変化) は、上述の対象患者50名を対象に、術前から術後6ヵ月までのSPPBおよび等尺性膝伸展筋力でみた運動機能評価、Frenchay Activities Index (FAI) によるIADL、心機能、栄養状態などの経時的変化を検討したものである。線形混合効果モデルにより、運動機能では等尺性膝伸展筋力は術後6ヵ月までの間に有意な改善を認め、IADLおよび栄養状態も有意な改善を認めた。

第4章 (TAVI術後の生命予後に関連する因子) は、上述の対象患者のうち、手術に関連する死亡患者を除外した257名を対象に、術後の総死亡率に関連する術前の因子を検討したものである。追跡期間 (661日、中央値) 中、31名が死亡しており、年齢、性別、体格指数など重要と考えられる共変量にて調整した多変量Cox比例ハザードモデルの結果、10m 快適歩行速度およびFAIが術後の総死亡率と関連することが示された。さらに、Receiver Operating Characteristic分析の結果から、快適歩行速度は0.75m/s、FAIでは20.5点がカットオフ値であることが示された。

以上3つの章を通じ、福井奨悟君の博士学位請求論文は、手堅い分析手法により、TAVI目的で入院した重度ASと診断された高齢者を対象に、術前の身体的フレイル関連因子 (2章)、術前・術後の身体機能の推移 (3章)、術後総死亡率に関連する術前の因子 (4章) と多角的に検討することで、TAVI対象患者における身体機能に着目をする重要性を明らかにしており、研究成果は国際誌に原著論文2編・短報1編が掲載されている。

審査担当者からは、各章の概要にて上述した通り、本体部分で報告された研究成果は多くの学術的貢献が認められるものの、博士学位請求論文として見たとき、第1章・緒言において3つの研究の背景および仮説に関する記述が不十分であるため各研究の位置づけが分かりにくいこと、および研究間の関連づけが弱いことが指摘された。

以下に審査会における質疑応答を示す。身体機能の評価方法が研究間で異なった点については、研究I (第2章) では当該分野において重要性が示されていたSPPBを採用したが、その後、研究III (第4章) を実施するにあたって臨床現場での実施容易性などを理由に歩行速度による運動機能の評価指標を選定したと説明がされた。また、研究III (第4章) で示された歩行速度の重要性を鑑みて、研究II (第3章) においてSPPBの構成要素である歩行速度における術前・術後の推移を検討したかという質問に対しては、解析自体は行っていないものの、臨床経験からSPPBの他の構成要素よりも歩行機能は改善傾向がみられるとの回答がなされた。

第1章にてフレイルは再び健常な状態に戻りうる可逆的なものと記述され、第2章においてTAVI術前のフレイル有症率が示されている点を踏まえて、第3章の研究対象者のうち、術前に身体的フレイル該当者の6ヵ

月間での身体機能の推移に関する質問がなされた。福井奨悟君からは、フレイル該当者に限定した解析は行っていないものの、改善傾向を認めた対象者は術前で身体的フレイル非該当者であり、該当者は6カ月間で改善傾向になかったとの回答があった。そして、フレイル該当者への対策には、病院でのリハビリテーション終了後における自宅での継続的な運動の実施および地域における受け皿が重要であることが説明された。

フレイルの評価指標が多数ある中で、SPPBを用いた指標による対象者の有症率を示すことの意義および、有症率だけが独り歩きをする危険性はないかという質問に対しては、TAVI対象患者における身体的特徴を示す上で身体的フレイルの有症率を示す意義があるものの、結果を発信する際にSPPBを用いて得られた一施設における有症率であることに十分に留意する必要があるとの回答があった。

第4章の解析対象に関する質問に対しては、術中死および術後30日以内に死亡した患者は、治療の影響を取り除くために解析対象から除外したとの説明があった。

その他、図表の記載内容が不十分であることが指摘され、審査員の同意を得て修正を指示した。

本博士学位請求論文は、上記のような論文の再構成および追加解析を行う余地が残るものの、TAVI対象患者の特徴を理解する上で意義が高く、審査担当者は一致して、福井奨悟君に博士(公衆衛生学)の学位を授与することが適当であると判断した。