

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	福井 奨悟
<p>主 論 文 題 名 :</p> <p>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>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景と目的】 大動脈弁狭窄症 (Aortic Valve Stenosis, AS) は息切れ, めまい, 失神, 不整脈 (突然死) を主症状とする予後不良な疾患である. AS の原因は加齢変化によるものが多く, AS 全体の 82% を占めるとされている (Iung B et al. 2003). 平均寿命の延伸に伴い AS の患者数は増加しており, 75 歳以上の AS 患者は 200 万人前後であると推測される. AS に対する治療は, 外科的治療, 保存的治療が主であったが, 2002 年よりフランスで経カテーテル大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) が導入され, 本邦においても 2013 年 10 月より TAVI が保険適応となり, その適応は広がっている. TAVI 対象患者の平均年齢は 83-84 歳 (PARTNER trial, U.S. CoreValve High Risk Study, PREVAIL JAPAN) と高齢であることが報告されている. 超高齢者を治療するにあたり, 術後の長期的な生命予後や寝たきり患者の増加は社会的問題となり得る. TAVI の適応を検討する場合, The Society of Thoracic Surgeons score (STS) などのリスクスコアが重要視されている. しかし, これらは欧米モデルであり, 体格が違うアジア人では体格や血管径が異なっており, 本邦で用いる場合には注意が必要である. さらに, これらの評価は元々 TAVI を対象として作成されておらず, 高齢者を対象とした場合には, 運動機能, 認知機能, 手段的日常生活動作 (Instrumental Activities of Daily Living, IADL) など包括的な評価が必要である. TAVI 術後の経過や生命予後に関連する因子に関する報告では, 術前の運動耐容能や身体的フレイルが予後に影響を与えることが報告されている (Philip G, et al. 2012, 2013). しかし, 本邦における身体的フレイルの有症率, 身体的フレイルを構成する要因についてはまだ明らかとなっていないのが現状である. さらに生命予後との関係において, 運動機能や認知機能, IADL など包括的な評価を用いて検討した報告は渉猟する限りは見当たらない.</p> <p>【研究 I】 目的: TAVI 術前の検査入院をした高齢 AS 患者を対象に, 身体的フレイルの有症率および身体的フレイルに関連する因子を明らかとする. 対象と方法: 対象は, 慶應義塾大学病院に入院した高齢 AS 患者 125 名とした. 身体的フレイルの評価として, Short Physical Performance battery (SPPB) を用い, 8 点以下で身体的フレイルと判断した. 評価項目として, 心機能, 栄養・代謝状態, 腎機能, 運動機能, 併存症と既往歴を用いた. まず, 各性別, 年齢における身体的フレイルの有症率を求めた. 次に, 単回帰分析にて有意であった項目を独立変数とした多重ロジスティック回帰分析を行い, 性別と年齢を調整し, 身体的フレイルに関連する因子を求めた. 結果: 患者の平均年齢 (±標準偏差) は 84.6±4.4 歳, 身体的フレイルと判断された患者は 125 人中 48 人 (38.4%), 女性は 44.0%, 男性は 23.5% であった. 単回帰分析では, 女性 (オッズ比: OR) (OR: 2.55) と年齢 (OR: 1.11) が身体的フレイルに関連していた. 性別については, 年齢で調整した後でも有意であった (adjusted OR: 2.63). 性別と年齢を調整した結果, 左室駆出率 (adjusted OR per 10% decrease: 1.39), Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF) (adjusted OR per 1 point decrease: 1.21), 血清アルブミン (adjusted OR per 1 g/dL decrease: 2.64), HDL-C (adjusted OR per 10 mg/dL decrease: 1.52), eGFR (adjusted OR per 10 mL/min decrease: 1.45), 握力 (adjusted OR per 10 kg decrease: 3.28), 冠状動脈疾患 (adjusted OR: 3.41), 脳血管疾患 (adjusted OR: 6.06), 筋骨格疾患 (adjusted OR: 3.28) が有意な因子であった.</p>			

【研究Ⅱ】

目的：TAVI 術後 6 ヶ月の運動機能，認知機能，IADL の変化を明らかにする。

対象と方法：対象は，慶應義塾大学病院に TAVI 目的で入院した高齢 AS 患者 50 人とした。評価項目として，IADL (Frenchay Activities Index, FAI)，運動機能 (等尺性膝伸展筋力)，身体的フレイル (SPPB)，認知機能 (Mini Mental State Examination, MMSE)，栄養状態 (MNA-SF) を用いた。術前，術後 1 か月，3 か月，6 か月での等尺性膝伸展筋力と SPPB の変化は，線形混合効果モデルを用いた。FAI, MMSE, MNA-SF は，術前と 6 か月に変化について，対応のある t 検定と Wilcoxon signed-rank test を用いた。

結果：平均年齢は 84.6 ± 3.1 歳，39 名 (78%) は女性であった。術前から術後 1 か月，3 か月，6 か月までの線形混合効果モデルの結果，等尺性膝伸展筋力は有意な変化を示した。術前と術後 6 か月を比較した結果，FAI と MNA-SF は有意に改善した。

【研究Ⅲ】

目的：TAVI 術後の中長期的な生命予後に関連する術前因子について，心機能やリスクスコアのみでなく，身体的フレイル，運動機能，認知機能，IADL など包括的な評価を用いて検討をする。

対象と方法：対象は，慶應義塾大学病院に TAVI 目的で入院した 270 名とした。不安定な病状または重度の障害 (急性心不全，重度の認知機能障害，運動麻痺，進行性神経筋疾患) のために評価が困難な患者，手術に関連した死亡 (院内死亡または術後 30 日以内の死亡) をした患者は分析から除外した。評価項目として，基本情報，心機能，運動機能 (快適歩行速度)，手段的日常生活動作 (FAI)，既往歴と併存症を用いた。TAVI 術前，術後 1 か月，6 か月，1 年，およびその後は 1 年ごとにフォローアップに関するデータを用い，死亡および疾病の発症に関するデータなどの追加のフォローアップデータは，治療を行っている病院もしくは電話にて患者の家族または患者のかかりつけの医師から収集した。プライマリーアウトカムは術後死亡とし，術後の生存群と死亡群での基本属性の差の検定は，t 検定またはカイ二乗検定を用い，有意な因子を独立因子とした多変量調整ハザード比 (Hazard Ratio, HR) を Cox 比例ハザードモデルにより算出した。Cox 比例ハザードモデルは，先行研究より予後に影響を与えると報告をされている年齢，性別，BMI，STS で調整をされたモデル 1 と，モデル 1 に含まれる因子に加えて術式，併存症，同居家族の有無，住環境の要因を調整したモデル 2 を用いて計算した。Cox 比例ハザードモデルで有意であった変数のカットオフ値を求めるため，Receiver operating characteristic (ROC) 曲線分析を用い，曲線下面積 (Area under the curve, AUC) から感度，特異度を計算し，Youden index を用いてカットオフ値を決定した。

結果：270 人の患者のうち，13 人が除外され，257 人の患者を分析の対象とした。追跡期間の中央値は 661 日 (33-1289 日) であり，期間中に 31 人 (13.3%) が死亡した。死亡原因は肺炎が最も多く ($n=9$)，次に心臓関連死 (心不全，不整脈，心筋梗塞； $n=6$) が多かった。単変量解析の結果，快適歩行速度，FAI が有意であった。Cox 比例ハザード分析の結果，快適歩行速度の多変量 HR は，モデル 1 で 0.05 (95%CI: 0.028, 0.091)，モデル 2 で 0.04 (95%CI: 0.02, 0.08) であった。FAI の多変量 HR は 0.94 (95%CI: 0.92, 0.95) および 0.92 (95%CI: 0.90, 0.92) であった。ROC 分析では，快適歩行速度のカットオフは 0.75 m/s (AUC, 0.663: 感度, 63.6%: 特異度, 81.3%: 95%CI: 0.500, 0.825) であり，FAI のカットオフは 20.5 点 (AUC, 0.702: 感度, 61.0%: 特異度, 75.0%: 95%CI: 0.578, 0.826) であった。

【まとめ】

本研究の結果，高齢 AS 患者における SPPB で評価された身体的フレイルの有症率は 38.4% であり，さらに心臓の状態だけでなく，併存症や栄養状態も関連していることが明らかとなった。また，TAVI 術後の生命予後に関連する因子を検討した結果，術前の快適歩行速度と IADL であることが明らかとなった。これらの結果は，TAVI を行うか否かを検討する際の評価方法の再考および TAVI 後の生命予後を改善するための患者に対する介入方法の工夫の両面で有益である。術前のリスク評価に関しては，従来用いられていた STS のみでなく，快適歩行速度や IADL を用いて検討する必要がある。さらに，術前の身体的フレイルや IADL の低下を予防するため，日常生活の中で活動量の改善を促す介入方法を検討する必要がある。

TAVI が適切な患者に安全に施行され，術後に寝たきりや早期の死亡例を増加させないため，本研究の結果を一般化するための継続した研究，医療者，患者への働きかけが今後の課題である。