









学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 <b>380</b> 号	氏名	谷野友美
審査委員会委員	主査氏名	北野敬明	
	副査氏名	今井浩光	
	副査氏名	黒川竜紀	
<p>論文題目</p> <p>Proposal criteria of paradoxical low-flow low-gradient aortic stenosis for predicting prognosis in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (経カテーテル大動脈弁留置術後患者の術後予後を予測するための、奇異性低流量低圧較差大動脈弁狭窄症の診断基準案)</p> <p>論文掲載雑誌名 Heart and Vessels (2022) 37:1044-1054</p> <p>論文要旨</p> <p>奇異性低流量低圧較差大動脈弁狭窄症 (PLF-LG AS) 患者は、経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) 後の予後が不良である。TAVI 後の予後は一般的にドプラー法で計測した一回心拍量係数 (SVI) に規定されると報告されてきたが、我々はシンプソン法 (多断面仮想楕円体積総和) で計測した SVIの方が予後予測に適しているのではないかと仮説を立て検証した。</p> <p>大分大学医学部附属病院で2016年3月から2020年8月までに、重症大動脈弁狭窄症に対してTAVIを施行した左室駆出率 (LVEF) 50%以上の連続128例を登録した。まず、ドプラー法で算出したSVI (SVI<sub>Doppler</sub>) を用い、LVEF &gt; 50%、平均大動脈弁圧較差 (AVPG) &lt; 40mmHg、SVI<sub>Doppler</sub> &lt; 35ml/m<sup>2</sup>の通常基準のPLF-LG AS診断患者と、心不全再入院を予測するROC曲線から算出したSVI<sub>Simpson</sub> 25ml/m<sup>2</sup>を用いて、LVEF &gt; 50%、AVPG &lt; 40mmHg、SVI<sub>Simpson</sub> &lt; 25ml/m<sup>2</sup>を用いた新基準PLF-LG AS患者を同定した。全ての患者を、それぞれ通常基準と新基準によりPLF-LG AS群、正常流量高圧較差群、正常流量低圧較差群、低流量高圧較差群の4群に分類し、TAVI術後の予後 (主要評価項目は術後の心不全再入院、副次評価項目は退院後の全死亡) を比較検討した。観察期間の中央値は572±373日であった。</p> <p>シンプソン法を用いた新基準によりPLF-LG ASと診断した患者群は従来の通常基準を用いた患者群より、TAVI後の予後 (術後心不全再入院) を精度高く予測した。シンプソン法では、左室流出路肥大などのドプラー法に存在する左室流出路血流速の影響が排除されることが、この結果をもたらした機序である可能性が示唆された。今後、重症大動脈弁狭窄症患者のTAVI後の心不全再入院をより正確に予測するために、PLF-LG ASの新しい診断基準を確立する必要性を示した。</p> <p>以上より本研究は、新たに用いたPLF-LG AS診断基準がTAVI術後患者予後予測に有益であることを示しており、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

## 最終試験

## の結果の要旨

## 学力の確認

審査区分 課・ 	第 <b>380</b> 号	氏名	谷野友美
審査委員会委員	主査氏名	北野敬明	
	副査氏名	今井浩光	
	副査氏名	黒川竜紀	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 統計処理のプレゼンテーションについて</li> <li>2. PLF-LG ASは一般的にはドプラ法で評価するのか？ これまでの評価方法ではどのような問題があったのか？ 何故、ドプラ法とシンプソン法を比べようと思ったのか？</li> <li>3. TAVIの一般的適応の基準はどのようなものか</li> <li>4. 観察期間内にTAVIの手技、デバイスなどの変更はあったか、ある場合それが交絡因子となった可能性について評価したか</li> <li>5. イベントである再入院となる基準はどのようなものか？ イベント発症例の心不全増悪因子を検討したか？</li> <li>6. 被験者からの研究参加の同意はどのように得たか？</li> <li>7. 心エコー実施者内、実施者間の精度管理をどのように行って、その結果はどうであったか？</li> <li>8. ドプラ法のドプラ速度はどの位置で測定しているのか？</li> <li>9. ドプラ法とシンプソン法との違い、どうしてドプラ法では流量が大きくなるのか？ 3Dドプラ法とシンプソン法の違いは？</li> <li>10. 欧米では、過去の基準で問題ないのか？</li> <li>11. 左心室流出路肥大（上中隔肥大）があるからドプラ法とシンプソン法で差があるのか？</li> <li>12. 今回の被験者で左心室流出路肥大（上中隔肥大）の割合は？</li> <li>13. 左心室流出路肥大（上中隔肥大）とドプラ法の過大評価との関連について？</li> <li>14. 左心室流出路肥大（上中隔肥大）と閉塞性肥大型心筋症の違いについて</li> <li>15. 大動脈基部拡張ではどうしてフローが過大評価されるのか？</li> <li>16. 本研究の評価方法、得られた結果と性差についてどのように考察するか？</li> <li>17. シンプソン法を用いた群のカプランマイヤー分析において、各AS分類の予後はこれまでの報告通りの結果なのか？</li> <li>18. 今回の基準は日本人に限って適用されるのか？ 欧米人でも適用した方がいいと考えるのか？</li> <li>19. シンプソン法での基準ではなく、従来のドプラ法でのSVI基準値を下げて良いのでは？</li> <li>20. PLF-LG患者の予後を改善する方策は？</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 谷野 友美

## 論 文 題 目

Proposal criteria of paradoxical low-flow low-gradient aortic stenosis for predicting prognosis in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation

(経カテーテル大動脈弁留置術後患者の術後予後を予測するための、奇異性低流量低圧較差大動脈弁狭窄症の診断基準案)

## 要 旨

**緒言:** 奇異性低流量低圧較差大動脈弁狭窄症 (PLF-LG AS) 患者は、経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) 後の予後が不良である。TAVI 後の予後は一般的にドプラー法で計測した一回心拍出量係数 (SVI) に規定されると報告されてきたが、我々はシンプソン法で計測した SVIの方が予後予測に適しているのではないかと仮説を立て検証した。

**研究対象及び方法:** 大分大学医学部附属病院で 2016 年 3 月から 2020 年 8 月までに、重症大動脈弁狭窄症に対して TAVI を施行した LVEF 50%以上の連続 128 例を登録した。

まず、ドプラー法で算出した SVI ( $SVI_{Doppler}$ ) を用い、左室駆出率 (LVEF)  $> 50\%$ 、平均大動脈弁圧較差 (AVPG)  $< 40$  mmHg、 $SVI_{Doppler} < 35$  ml/m<sup>2</sup> の conventional criteria を満たす患者を PLF-LG AS と診断した。

次に、シンプソン法で算出した SVI ( $SVI_{Simpson}$ ) と、心不全再入院を予測する ROC カーブから算出したカットオフ値 ( $SVI_{Simpson} 25$  ml/m<sup>2</sup>) を用いて、LVEF  $> 50\%$ 、AVPG  $< 40$  mmHg、 $SVI_{Simpson} < 25$  ml/m<sup>2</sup> の proposal criteria を満たす患者を PLF-LG AS と診断した。全ての患者を、conventional criteria または proposal criteria により診断した PLF-LG AS 群、正常流量高圧較差群、正常流量低圧較差群、低流量高圧較差群の 4 群に分類し、TAVI 術後の予後 (主要評価項目は術後の心不全再入院、副次評価項目は退院後の全死亡) を比較検討した。観察期間の中央値は  $572 \pm 373$  日であった。

結果： conventional criteria により診断された PLF-LG AS は 6 例、 proposal criteria により診断された PLF-LG AS は 16 例であった。術後の心不全再入院は 14 例に発生し、退院後の全死亡は 18 例に発生した。

ROC カーブを用いた解析で、 $SVI_{Simpson}$  は  $SVI_{Doppler}$  よりも心不全再入院を予測する感度・特異度がともに高かった ( $SVI_{Simpson}$  :  $AUC=0.74$ ,  $p=0.0013$ ,  $SVI_{Doppler}$  :  $AUC=0.63$ ,  $p=0.045$ )。

心不全再入院を予測する単変量解析によると、logistic EuroSCORE、中等症・重症僧帽弁閉鎖不全症、PLF-LG AS  $_{Simpson}$  が有意に関連していた (各々  $p=0.0048$ ,  $0.04$ ,  $0.0009$ )。また、全死亡を予測する単変量解析では、logistic EuroSCORE のみが有意に関連していた ( $p=0.02$ )。

心不全再入院を予測する多変量解析によると、Model 1 (logistic EuroSCORE、中等症・重症僧帽弁閉鎖不全症、PLF-LG AS by conventional criteria) では logistic EuroSCORE のみが独立した予測因子であった (HR: 1.08, 95%CI: 1.01 to 1.14;  $p=0.020$ )。一方、Model 2 (logistic EuroSCORE、中等症・重症僧帽弁閉鎖不全症、PLF-LG AS by proposal criteria) では logistic EuroSCORE と PLF-LG AS by proposal criteria が独立した予測因子であった (各々 HR: 1.06, 95%CI: 1.00 to 1.12;  $p=0.037$ , HR: 5.47, 95%CI: 1.75 to 17.55;  $p=0.0042$ )。

心不全再入院のカプランマイヤー分析では、PLF-LG AS  $_{Simpson}$  群が他の 3 群と比較して有意に心不全再入院が多かった (Log-rank test 17.73,  $p=0.0005$ )。一方、PLF-LG AS  $_{Doppler}$  群を用いた分析では、心不全再入院に 4 群間で有意差を認めなかった。また、全死亡の発生率では、PLF-LG AS  $_{Simpson}$  群、PLF-LG AS  $_{Doppler}$  群共に、他の 3 群との間に有意差を認めなかった。

左室流出路の最高血流速は、PLF-LG AS  $_{Doppler}$  群は他の 3 群と比して有意に遅かった ( $p=0.0004$ ) が、PLF-LG AS  $_{Simpson}$  群では他の 3 群との間に有意差を認めなかった。

結語：ドプラー法ではなくシンプソン法による PLF-LG AS の診断が、TAVI 後の予後 (術後心不全再入院) を精度高く予測した。シンプソン法ではドプラー法に存在する左室流出路血流速の影響が排除されることから、この結果をもたらした機序である可能性が示唆された。今後、重症大動脈弁狭窄症患者の TAVI 後の心不全再入院をより正確に予測するために、PLF-LG AS の新しい診断基準を確立する必要があると考える。