

論文の内容の要旨

論文題目 持続性心房細動患者における機能性三尖弁閉鎖不全症発症機序の検討

氏名 山本裕子

【背景】心房細動 (atrial fibrillation ; AF) 患者数は世界的な高齢化とともに増加傾向にある。2010 年に推定 AF 患者数は 3350 万人と報告されたが、今後もその数は急速に増加していくことが予想されている。こうした流れにより、AF 患者における心不全発症に大きく関与していると考えられる心房性機能性三尖弁閉鎖不全症 (functional tricuspid regurgitation ; FTR) が注目されている。昨今の研究で、心房性 FTR は従来の心室性 FTR と異なる機序によると考えられている。つまり、心室性 FTR は左心系疾患や肺高血圧症などによる右室拡大に伴い、乳頭筋や腱索に続いて三尖弁弁尖が牽引 (テザリング) することにより生じるが、心房性 FTR の主たる発生機序は三尖弁輪拡大によると考えられている。しかしながら、持続性 AF 患者における心房性 FTR の発生頻度や三尖弁形態異常との関連については未だ十分に研究がなされておらず、このためにこの病態に対する治療介入指針が十分に構築されていない。また三尖弁閉鎖不全症 (tricuspid regurgitation ; TR) 治療について、現行ガイドラインにおいては左心系弁手術時に三尖弁手術を追加するかの判断基準に三尖弁輪径ないし三尖弁輪径係数 (体表面積 [body surface area ; BSA] 補正) のカットオフ値が記載されているが、心房性 FTR にもこのカットオフ値が適応できるのか、さらには BSA で補正することの意義については未だ明らかではない。

【目的】本研究では左心系疾患や肺高血圧症のない持続性 AF 患者における、以下の 5 点を明らかにすることを目的に検証を行なった。

[研究①]

- (1) 有意な心房性 FTR の発症頻度
- (2) 三尖弁形態に関する指標と心房性 FTR との関連性
- (3) 心房性 FTR を検出するための三尖弁輪径の体格補正の有用性

[研究②]

- (4) 予後予測における三尖弁形態指標の有用性
- (5) 複合アウトカム (三尖弁手術、心不全入院、全死亡) に関する予後

[研究①]

【方法】対象患者は、2014 年 6 月から 2015 年 6 月に東京大学医学部附属病院にて心臓超音波検査を受けた患者のうち、持続性 AF であった患者を連続的に、かつ後ろ向きに組み入れた。除外基準は、組み入れ期間中 2 回目以上の検査症例、発作性 AF、左室収縮障害 (左室駆出率 50%未満)、有意な左心系弁膜症、肺血管拡張薬にて治療中の肺高血圧症、先天性

心疾患、三尖弁術後、一次性 TR、血液透析、超音波画像描出不良例とした。対象患者は有意な TR の有無により有意 TR 群と非有意 TR 群 2 群に分類した。なお、有意な TR とは米国心エコー図学会のガイドラインに則して半定量的に分類される TR 重症度が中等度以上であるものと定義した。臨床背景情報については電子カルテより抽出し、一般心エコー図指標については前述のガイドラインに則り解析した。三尖弁輪径は拡張末期に心尖部四腔像で計測し、三尖弁テザリング高は収縮早期に弁尖接合部から弁輪線までの垂線長を計測した。有意な FTR の規定因子を検討するため、単変量及び多変量ロジスティック回帰分析を行った。さらに、心房性 FTR の検出能が最も高い三尖弁輪径指標を検討するため、受信者動作特性曲線 (receiver operating characteristics curve ; ROC 曲線) を描出し、ROC 曲線下面積 (area under the curve ; AUC) を求めた。

【結果】組み入れ期間に心臓超音波検査を施行された 702 名の AF 患者のうち、計 358 名が除外基準に該当したため、残る 344 名を研究解析対象母集団として検討した。対象母集団の 23%が有意な TR を有していた。有意 TR 群では非有意 TR 群と比較し、高齢、女性の割合が高く、ボディマス係数 (body mass index ; BMI) は低かった。心不全の自覚症状や心不全既往の有無について 2 群間で有意差を認めなかったが、利尿薬を内服している患者の割合は有意 TR 群の方が高く、脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide ; BNP) は有意 TR 群の方が高値であった。対象母集団の心エコー図指標の特徴として、左室、右室ともに収縮能は保たれていたが、左房及び右房拡大が顕著であった。有意 TR 群は非有意 TR 群と比較し、左室容積及び左室心筋重量が小さい一方で、右室面積、右房面積は大きかった。三尖弁形態については、三尖弁輪径、三尖弁テザリング高いずれも有意 TR 群の方が有意に大きかった。三尖弁形態に関する指標について、単変量ロジスティック回帰分析では三尖弁輪径及び三尖弁テザリング高ともに有意 TR 群と関連が認められた。しかしながら、多変量ロジスティック回帰分析において三尖弁輪径は年齢、BMI、左室・右室・右房サイズと独立した有意 FTR の規定因子であったが、三尖弁テザリング高は有意 FTR を規定する独立因子ではなかった。続いて、ROC 曲線により有意な FTR の検出に適した三尖弁輪径及び身長ないし BSA 補正值それぞれのカットオフ値を評価した。三尖弁輪径を BSA で補正した場合に AUC が最も高く (カットオフ値 = 23 mm/m²、AUC = 0.87)、三尖弁輪径未補正值 (カットオフ値 = 39 mm、AUC = 0.74) や身長補正值 (カットオフ値 = 0.22 cm/cm、AUC = 0.80) よりも検出能が優れていた。

[研究②]

【方法】研究①解析対象母集団のうち、2015 年 7 月以降、2021 年 3 月までのフォローアップデータのある患者を組み入れた。複合イベント (三尖弁手術、心不全入院、全死亡) 発生の有無を調べ、イベント発症群、イベント非発症群の 2 群に分けた。Kaplan-Meier 法による生存時間解析により、ベースラインの有意 TR の存在、三尖弁輪拡大や三尖弁テザリングの有無が予後に及ぼす影響を検討した。

【結果】

研究①で解析した 344 名の持続性 AF 患者のうち、フォローアップデータを有していた 193 名について解析した。イベント発症群は 31 例、イベント非発症群は 162 例であった。イベント発症群の平均年齢や、ベースライン以前の心不全の既往や僧帽弁手術の既往を有する割合はイベント非発症群に比べ有意に高かった。ベースラインでの心エコー指標について、イベント発症群で有意 TR を有していた割合が有意に高く、右心系サイズも有意に大きかった。三尖弁形態に関する指標については、イベント発症群で大きい傾向にあったが、三尖弁輪径及びその係数（BSA 補正值）については統計学的有意差を認めなかった。複合イベント発症の観点から予後不良を予測する三尖弁指標は三尖弁輪径 39 mm、三尖弁輪径係数 23 mm/m²、三尖弁テザリング高 6 mm と算出され、三尖弁輪に関する値は研究①で算出された有意 TR を検出するカットオフ値と同じであった。Kaplan-Meier 法による生存時間解析においてベースラインの有意 TR の存在、及び三尖弁輪拡大は有意に予後不良であった。一方、ベースラインの三尖弁テザリングの存在は予後不良となる傾向を認めたものの、統計学的有意差は示されなかった。

【結論】本研究で得られた主要な結果は以下の 5 点である。

- (1) 左心系疾患や肺高血圧症のない持続性 AF 患者の約 23%が有意 FTR を有していた。
- (2) 三尖弁輪径は有意 TR の独立規定因子であったが、三尖弁テザリング高は関連因子ではなかった。
- (3) BSA で補正した三尖弁輪径はカットオフ 23 mm/m²において、有意 TR を最もよく検出し、その関連性は三尖弁輪径未補正值（39 mm）や身長補正值より優れていた。
- (4) 5 年追跡で約 16%の患者が複合エンドポイントに至った。
- (5) 複合イベント発症を予測する三尖弁輪径及び BSA 補正值のカットオフ値も 39 mm、23 mm/m² であり、これらにより定義したベースラインの三尖弁輪拡大の存在は有意に予後不良であった。

本研究は、これまで検証が十分にされずエビデンスに乏しかった心房性 FTR 固有の臨床的、形態的特徴を明らかにすべく、左心系疾患や肺高血圧症患者などを除外した持続性 AF 患者に研究対象母集団を限定し、さらに有意 TR の検出や予後予測の観点から三尖弁輪拡大に関するカットオフ値の妥当性についても検証した。本研究結果は、未だ治療指針の確立していない心房性 FTR 患者について、三尖弁輪拡大が重要な経過観察因子であること、また三尖弁輪径 BSA 補正值が治療介入の時期を判断する基準となりうる可能性を示唆する点で、臨床的意義が大きいものとする。今後、前向き大規模試験においてその妥当性を検証する必要がある。