［課程－２］

審査の結果の要旨

氏名　山本裕子

本研究は、世界的な高齢化とともに増加する心房細動（AF）と関連した心不全の発症に関与する重要な要因のひとつと考えられている一方で、未だ十分に知見が蓄積されていない心房性機能性三尖弁閉鎖不全症（FTR）について検討するものである。画一的なエビデンス構築が十分ではない背景には“心房性”FTR という分類は比較的新しい概念であること、また右心系拡大、三尖弁形態変化、 AF は互いに因果関係となりうる病態であるため適切な研究母集団を抽出するのが困難であること、が挙げられる。

本研究では「真の心房性 FTR」の臨床像に迫るため、三尖弁術後症例や一次性/器質性 TR のみならず、AF 以外に TR の原因となりうる病態、つまり左心系疾患、肺高血圧症、先天性心疾患を有する症例を除外し、さらに発作性 AF 症例を除外して検討を行い、以下の結果を得ている。

1. 有意な心房性 FTR の発症頻度

2014 年 6 月から 2015 年 6 月に東京大学医学部附属病院心エコー検査室で心エコー図検査を受けたもののうち、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（＝中等症以上）FTR を有していた。

2. 三尖弁形態に関する指標と心房性 FTR との関連性

有意 TR 群と非有意 TR 群の二群間比較で、三尖弁輪径及び三尖弁テザリング高ともに有意 TR 群において有意に大きかった。しかし、有意な FTR の規定因子を検討するため単変量解析に続いて行った多変量ロジスティック回帰分析では、三尖弁輪径が年齢、BMI、左室容積、右室・右房サイズと独立した有意 TR の規定因子であったことが示された。一方、三尖弁テザリング高は独立した関係を示さなかった。

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

三尖弁輪拡大の程度を適切に検出しうる指標について検討するため、三尖弁輪径、身長補正した三尖弁輪径、BSA 補正した三尖弁輪径について ROC 曲線を作図した。それぞれの AUC は 0.74、0.80、0.87 で体格を考慮した弁輪評価が望ましく、特に 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値（39 mm）や身長補正値より優れていた。

4. 予後予測における三尖弁形態指標の有用性

5 年追跡で約 16%の患者が複合エンドポイント（三尖弁手術、心不全入院、全死亡）に至った。複合イベント発症を予測する三尖弁輪径、三尖弁輪径 BSA 補正値及び三尖弁テザリング高のカットオフ値は 39 mm、23 mm/m2、6 mm と算出された。三尖弁輪に関する値は有意 TR を検出するカットオフ値と同じであった。

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

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。

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ものである。

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 補正値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考える。

よって本論文は博士（ 医学 ）の学位請求論文として合格と認められる。