

【19】

氏 名	多 田 憲 生
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第757号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管／循環器）)
学位論文題目	Anatomical features of the aortic root in aortic stenosis and a novel approach for transcatheter aortic valve implantation （大動脈弁狭窄症における大動脈弁基部の解剖学的特徴と経皮的動脈弁植込術の斬新な手法）
論文審査委員	(主査) 教授 福 田 宏 嗣 (副査) 教授 金 彪 教授 田 口 功

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

狭小石灰化を有するバルサルバ洞と大動脈の移行部（sinotubular junction：STJ）は、バルーン拡張型経皮的動脈弁植え込み術（transcatheter aortic valve implantation：TAVI）において上行大動脈解離のリスクがある。しかし、大動脈基部におけるSTJや大動脈弁輪部の解剖学的評価を行った報告は少ない。

【目 的】

本研究の目的は、大動脈弁狭窄症（AS）患者におけるcomputed tomography（CT）を用いた大動脈基部の形態評価を行うことと、狭小石灰化のSTJ患者に対してSAPIEN3を用いたTAVIの二段階拡張法の実現可能性を評価することである。

【対象と方法】

まず、“AS患者におけるcomputed tomography（CT）を用いた大動脈基部の形態評価”に対しては、我々は仙台厚生病院で2014年1月から2017年6月までにTAVIを施行した412患者の術前CTを用いて解析した。CTはAquilion ONEの320列心電図同期CTを用いた。患者にインフォームドコンセントを行い同意書のサインをいただいた。

STJ直径（sinotubular junction diameter：STJD）と大動脈弁輪径（aortic annulus diameter：AAD）、STJ石灰化をCTを用い後ろ向きに解析した。

さらに、“狭小化かつ石灰化のSTJ”に対し二段階拡張法を用いて留置したTAVI群を通常の方法で

留置した群と比較した。

“狭小化STJ”は最小STJDが弁輪面積の1.1倍に相当する直径よりも小さいことと定義し、“石灰化STJ”をSJT石灰化角度が90度以上と定義した。

二段階拡張はSAPIEN3をまず、通常の留置ポジションで通常容量よりも少ないボリュームで留置を行い、次に左室側にバルーンをずらし後拡張を行う方法である。これならば、STJは十分に拡張されないのでストレスがかからない。SAPIEN3の留置形態は上が小さい台形となる。

統計解析は連続変数はShapiro-Wilk testを用い正規性を検定した。正規分布はmean ± SDで表記し、非正規分布は中央値（四分位）で表記した。両群間の比較は、パラメトリック分布に対しては、Student's *t* testを用い、ノンパラメトリック分布に対しては、Mann-Whitney *U* testを用いた。カテゴリー変数は数（パーセンテージ）と表記し、Pearsonのカイ二乗検定もしくはFisher両側検定を用いた。二変量の解析は単回帰分析を用いた。P<0.05を有意とした。

【結 果】

STJDはAADよりも大きかった (25.8 ± 2.8 vs. 22.8 ± 2.0 mm, *p* < 0.0001)。しかしながら、STJDはAADよりも小さい症例が5.4%、22人に認められた。STJDとAADには強い正の相関を認めた (*r*=0.61, *p*<0.0001)。“狭小化STJ”と定義された症例は30.3%に認められた。STJ石灰化の平均は66.0° ± 73.5° だった。29.3%はSTJ石灰化を認めなかった。“石灰化STJ”は27.7%に認めた。“狭小化かつ石灰化STJ”は13.1%に認めた。

我々は“狭小化かつ石灰化STJ”を有する31症例のうち、SAPIEN3を二段階拡張法を用いてTAVIを行なった20症例と、通常拡張を行った11症例を比較した。両群ともにTAVIは全例で成功し上行大動脈解離は認めなかった。30日死亡率は二段階拡張群で0%、通常拡張群で9.1%と同等だった (*p*=0.35)。新規ペースメーカー挿入率は二段階拡張群で15.0%、通常拡張群で18.2%と同等だった (*p*=1.0)。退院時大動脈弁有効弁口面積係数は

二群間で同等だった[1.40 (1.20-1.51) vs. 1.33 (1.18-1.41) cm²/m², *p* = 0.23]。

【考 察】

今回の研究のようにAS患者においてCTを用いて、STJDとAADの関係、STJ石灰化について調べた報告はない。STJ石灰化は加齢と動脈硬化に起因すると言われている。高齢者かつ心疾患を有さない症例の18%にSTJ石灰化を認めるという報告がある。経食道心エコーを用いた報告では78%のAS患者にSTJ石灰化を認めるという報告がある。我々の報告と異なるのはCTと経食道心エコーという画像モダリティの差によると考察される。

今回、我々は狭小石灰化STJを有する症例に対して二段階拡張という新しい方法により行った。結果、20例全例で成功した。後拡張が左室側で行われるため完全房室ブロックの頻度が高くなり、ペースメーカー率が高くなることが危惧されたが、我々のデータでは通常拡張群と差は認めなかった。また、STJ側が十分に拡張されないために有効弁口面積が小さくなることが危惧されたが、我々のデータでは通常拡張群と差は認めなかった。

【結 論】

本研究により、SAPIEN3を用いた二段階拡張法は狭小石灰化STJに対して実現可能と言える。更に多くの症例、長い観察期間の研究を行うことで本法の有効性と安全性を評価する必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

狭小石灰化を有するバルサルバ洞と大動脈の移行部（sinotubular junction：STJ）は、バルーン拡張型経皮的な大動脈弁植え込み術（transcatheter aortic valve implantation：TAVI）において上行大動脈解離のリスクがある。しかし、大動脈基部におけるSTJや大動脈弁輪部の解剖学的評価を行った報告は少ない。申請論文の目的は、大動脈弁狭窄症（aortic stenosis：AS）患者におけるcomputed tomography（CT）を用いた大動脈基部の形態評価を行うことと、狭小石灰化のSTJ患者に対してSAPIEN3を用いたTAVIの二段階拡張法の実現可能性を評価することにあった。二段階拡張はSAPIEN3をまず、通常の留置ポジションで通常容量よりも少ないボリュームで留置を行い、次に左室側にバルーンをずらし後拡張を行なうという斬新な方法で、STJは十分に拡張されないのでストレスがかからないという発想だった。

申請者は、まず412患者のTAVI術前CTを用いて解析した。さらに、“狭小化かつ石灰化のSTJ”に対し二段階拡張法を用いて留置したTAVI群を通常の方法で留置した群と比較した。結果、“狭小化かつ石灰化STJ”は13.1%に認められた。また、“狭小化かつ石灰化STJ”を有する31症例のうち、SAPIEN3を二段階拡張法を用いてTAVIを行なった20症例と、通常拡張を行った11症例を比較した。両群ともにTAVIは全例で成功し上行大動脈解離は認めなかった。30日死亡率は二段階拡張群で0%、通常拡張群で9.1%と同等だった（ $p=0.35$ ）。退院時大動脈弁有効弁口面積係数は二群間で同等だった。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、AS患者のCTを用いて、STJを主とした大動脈弁基部の形態評価を行ない、さらに“狭小化かつ石灰化STJ”に対して、二段階拡張法を用いて留置したTAVI群を通常の方法で留置した群とを比較検討した研究である。本研究は特に被験者に負担なく行われ、得られた検査結果を客観的に統計解析しており、研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、SAPIEN3というTAVI人工弁の特性を理解した上で、二段階拡張法という独創的な留置法によって、狭小化かつ石灰化STJに対してもTAVIを行う実現妥当性を示した点において、新奇性があり評価しうる。

【結論の妥当性】

申請論文では、CTによる大動脈基部の形態評価の研究は十分な症例数を確立された統計解析を用いて行われている。二段階拡張法の解析においては、“狭小石灰化STJ”をSAPIEN3によるTAVIのサイズ概念から適切に定義づけ、少数の症例ではあるが、適切な対象群の設定の下、結果を導き出

している。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく、これまで報告されてきた研究の結果を踏まえて妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

まず、ASのCTを用いた形態評価を行った研究はこれまで多数報告されているが、STJに注目したものは少なく有意義であると評価できる。また、二段階拡張法は狭小化石灰化STJというそれほど少なくはない対象患者に対して恩恵をもたらす画期的な治療法であると考え、意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床循環器学の理論を学び実践した上で作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Heart and Vessels

(33 : 908-917, 2018)