

氏 名	知 野 <small>ちの さとる</small> 諭
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第760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 (麻酔・疼痛学)
学位論文題目	Comparison of Cardiac Repolarization after Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement : A Longitudinal Study (経カテーテル大動脈弁植え込み術と外科的大動脈弁置換術後における心筋再分極の比較：縦断的研究)
論文審査委員	(主査) 教授 奥 田 泰 久 (副査) 教授 井 上 晃 男 教授 福 田 宏 嗣

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

心室性不整脈発生の予測因子とされているQT間隔 (QT)、QT dispersion (QTD：12誘導心電図上の最大QTと最小QTの差) 及びT peak-T end (Tp-Te：心電図上のT波の頂点とその終点の間隔) の延長は、大動脈弁狭窄症の周術期の心臓死のリスクを増加させる可能性が指摘されている。そのため、外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement : SAVR) を行うにはリスクが高い患者に対しての代替治療として近年普及しつつある経カテーテル大動脈弁植え込み術 (transcatheter aortic valve implantation : TAVI) におけるQT、QTD及びTp-Teの変化を調べることは急務であった。

【目 的】

本研究は、TAVIにおけるQT、QTD、Tp-Teへの影響を調べることにより心筋再分極への影響を評価し、SAVRと比較検討することを目的とした。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得た後に行われた。2015年4月から2019年3月までに獨協医科大学病院でSAVRあるいはTAVIを施行された患者について、それぞれ45名を対象に心電図記録を後ろ向きに調査した。QTの延長あるいは延長を引き起こす要因を有する患者は本研究から除外された。

対象患者の12誘導心電図において、QT、QTc、QTD、QTcD、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTc

を計測した。QTの計測は接線法を用いて、II誘導、V5誘導で計測した。また、QTcはFridericiaの式 ($QTc=QT/\sqrt{RR}$) を用いて算出した。Tp-TeはII誘導およびV5誘導におけるT波の頂点から接線法で規定したT波の終点との間隔を測定した。RR間隔、QT間隔、Tp-TeはII誘導における連続した3心拍を測定し、それらを平均して分析した。QTDは12誘導心電図上の最大QT間隔と最小QT間隔の差を、同様に各誘導において3心拍の平均値を求めて分析した。これらの測定項目は、術前、術直後、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後の心電図より測定し、SAVRとTAVIについて比較検討を行った。

統計処理は、患者背景についてはMann-Whitney *U*検定、Fisherの正確検定、 χ^2 検定を用いて行い、RR、QT、QTc、QTD、QTcD、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcの比較はMann-Whitney *U*検定および年齢、性別、入院期間で調整した共分散分析法を用いて行った。尚、統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結 果】

調査対象となった症例のうち、SAVR後の4名、TAVI後の4名は、12誘導上のT波が不明瞭であるという理由で本研究から除外された。RR、QT、QTcはいずれも両者間に有意差を認めなかった。一方で、QTD、QTcDはSAVR後に比べてTAVI後において手術直後に有意な減少を認めた。また、年齢、性別、入院期間で調整した共分散分析による比較においても、QTDおよびQTcDは、TAVI後で手術直後に有意な減少を認めた。SAVR後ではQTD、QTcDは手術6ヶ月後まで徐々に低下した。SAVRとTAVIともTp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcは本研究において有意な減少は認めなかった。

【考 察】

本研究では、両群においてQT、QTcの有意な変化は認められなかったが、SAVR及びTAVI共に術直後には術前に比べてわずかな上昇を認めた。また、SAVR及びTAVI共に術直後にRR間隔の減少も見られた。これらの結果は、手術ストレスや貧血に伴うカテコラミン放出による洞頻脈に起因するものと考えている。

本研究において、術後のQTD、QTcDは、SAVR後に高値を維持していた一方、TAVI後は減少を示した。これらの両者の差異は、術後1ヶ月にはほぼ無くなっていた。大動脈弁狭窄症患者の多くではQTDは上昇していると報告され、左室の肥大の程度に関係があると考えられている。過去の報告でも、大動脈弁狭窄症に伴って増大していたQTDはTAVI施行により減少すると報告されている。今回の研究結果は過去の報告と矛盾することはなかった。それゆえに、大動脈弁狭窄症の周術期における術後不整脈のリスクは、SAVRよりTAVIの方が低いと言えよう。

T波の頂点は心外膜の活動電位の終了を示し、T波の終点は心筋中のM細胞の活動電位を示す。つまりM細胞の活動電位が最も遅延した部分がTp-Teを示し、貫壁性再分極時間のばらつきの指標となる。また、Tp-Teに関連した指標としてTp-Te/QT及びTp-Te/QTcがある。これらはQT延長症候群、QT短縮症候群、Brugada症候群、急なST上昇などが認められる場合に貫壁性再分極の有意な指標となる。本研究において、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcはSAVR、TAVI後の何れにも延長を認めなかった。一方で、QTD、QTcDはSAVR後に増加し、TAVI後には増加しなかった。

再分極の空間的な分布を示すQTDと再分極の貫壁性な分布を示すTp-Teの間の対比については本研究において矛盾していた。その理由として、1) 心室の空間的不均一性は、貫壁性の不均一性に比べて、心内膜や心外膜の低灌流に影響を受けやすい、2) 貫壁性の不均一性を正確に検出するには本研究の症例数では不十分である、3) IIおよびV5誘導以外のTp-Te評価の必要性などを考えている。

今後は、大動脈弁狭窄症に対するSAVR及びTAVIの心筋再分極に与える影響をより正確に評価するために、これらの要因を改善しつつ、さらなる比較、検討を行っていく予定である。

【結 論】

本研究では、SAVR術後の患者に比べ、TAVI術後の患者は術直後からQTDが減少することが示された。特に、リスクが高い患者に対しての代替治療として近年普及しつつあるTAVIは、周術期の心室性不整脈発生に繋がる心筋再分極の観点からも安全な治療法と言えるであろう。大動脈弁狭窄症手術の安全性についての情報を得るために、今後も本研究の問題点を改善しながら、両者の術後心筋再分極への影響の詳細について調べていく予定である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

心室性不整脈発生の予測因子とされているQT間隔 (QT)、QT dispersion (QTD: 12誘導心電図上の最大QTと最小QTの差) 及びT peak-T end (Tp-Te: 心電図上のT波の頂点とその終点の間隔) の延長は、大動脈弁狭窄症の周術期の心臓死のリスクを増加させる可能性が指摘されている。そのため、外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement: SAVR) を行うにはリスクが高い患者に対しての代替治療として近年普及しつつある経カテーテル大動脈弁植え込み術 (transcatheter aortic valve implantation: TAVI) におけるQT、QTD及びTp-Teの変化を調べることは急務であった。

申請論文では、2015年4月から2019年3月までに獨協医科大学病院でSAVRあるいはTAVIを施行された患者について、それぞれ45名を対象に心電図記録を後ろ向きに調査している。記録された対象患者の12誘導心電図において、QT、QTc、QTD、QTcD、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcを測定した。これらの測定項目は、術前、術直後、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後の心電図より測定し、SAVR群とTAVI群について比較検討を行った。

得られた結果では、術直後においてQTD、QTcDはSAVR群に比べ、TAVI群において有意に減少し、改善傾向を認めた。一方で、Tp-Te、Tp-Te/QT、Tp-Te/QTcはSAVR、TAVI後の何れにも有意差を認めなかった。SAVR群とTAVI群を比較した際に、再分極の空間的な分布を示すQTDと再分極の貫壁性な分布を示すTp-Teの結果が本研究において異なっていた。その理由としては、申請者は以下のようなことを考えている。1) 心室の空間的不均一性は、貫壁性の不均一性に比べて、心内膜や心外膜の低灌流の影響を受けやすい、2) 貫壁性の不均一性を正確に検出するには本研究の症例数では不十分である、3) IIおよびV5誘導以外のTp-Te評価の必要性がある。

申請論文では、SAVR術後の患者に比べ、TAVI術後の患者は術直後からQTDが減少することが示され、リスクが高い患者に対しての代替治療として近年普及しつつあるTAVIが、心筋再分極を早期

に改善するという観点からSAVRに比べて有用な可能性を示唆している。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、完全または不完全脚ブロックの患者、ペースメーカーが植え込まれている患者、有意な冠動脈狭窄がある患者、QTを延長させる薬剤を使用している患者などは対象から除外している他、心電図上で重症の心室性不整脈が検出された患者も除外している。また、既存の心電図を後ろ向きに分析しているため、安全性についても申し分なく、その研究方法も妥当なものである。また、データ管理などの点において、倫理的な配慮が十分に行われている。

【研究結果の新奇性・独創性】

本研究は、心筋再分極への影響に関してSAVRとTAVIを比較した初めての報告である。術直後においてQTD、QTcDがSAVR群に比べ、TAVI群において有意に減少し改善傾向を認めているという結果を示したことは、新奇性・独創性を有する結果であったと評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、QTDが術後改善傾向を認める一方で、Tp-Teは有意な改善を認めなかった。その理由として、空間的不均一性の方が貫壁性不均一性よりも低灌流の影響を受けやすいのではないかと推察している。申請論文では心筋再分極を早期に改善するという観点からTAVIはSAVRに比べて有用な可能性が示唆されており、申請論文の結論は妥当なものであると考えられる。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、大動脈弁狭窄症患者における心室性不整脈発生の要因である心室再分極への影響を明確にしており、これらの結果は、大動脈弁狭窄症患者の周術期管理に際して有益な情報を示すものと考えられる。

【申請者の研究能力】

申請者は麻酔疼痛学に関し、幅広い学識を有しており、過去の報告をもとにTAVI、SAVRにおける心筋再分極への影響という実地臨床に即した研究に着手していることは研究能力が十分にあると評価できる。そして、データの収集方法やその統計学的解析・評価も適切であり、そこから得られる情報に関し、適切な考察を行い貴重な知見を得ており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本申請論文はTAVI、SAVRの心筋再分極の比較という点で独創的かつ優れた研究内容であり、大動脈弁狭窄症患者の周術期管理を行う上で、有益な情報を示した点で当該分野への貢献度も高い。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）

Cardiology and Therapy

(9 : 97-105, 2020)