

## 【34】

氏 名	まつもと 松本 崇
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第830号
学位授与の日付	令和4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	<b>MitraClip treatment of moderate-to-severe and severe mitral regurgitation in high surgical risk patients : real-world one-year outcomes in Japan</b> <b>(高リスク症例での中等度-重度及び重度の僧帽弁閉鎖不全症に対する MitraClip治療：日本における実臨床での1年成績)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 福田 宏 嗣 (副査) 教授 田 口 功 教授 安 隆 則

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

僧帽弁逆流（mitral regurgitation : MR）は最も多い弁膜症であり65歳以上の高齢者の2%以上に認められる。標準的治療は器質性MRと機能性MRで異なり、薬物療法もしくは外科治療から選択される。しかし器質性MRでリスクが高いことから手術が見送られる症例が多く存在する。また機能性MRでは薬物療法が導入されるが、心不全症状が残った場合でも治療の選択肢は限られている。

MitraClip systemによる経皮的僧帽弁形成術はMRに対する唯一のカテーテル治療である。本治療は全世界で1,000,000例以上の症例に施行され、本邦の実臨床にも導入された。

#### 【目 的】

本研究は本邦の実臨床におけるMitraClip治療の安全性と有効性の評価を目的としている。

#### 【対象と方法】

本研究は各参加施設の倫理委員会での承認を得て行われ、各症例から文書で同意取得した。

MitraClip治療は治験であるAVJ-514 studyの結果から2017年に実臨床への導入が認められた。本研究は医薬品医療機器総合機構の管轄下の市販後調査である。対象は2018年4月2日～2019年1月25日の期間に国内40施設で治療された500症例である。中等度～重度（3+）もしくは重度（4+）のMRでMitraClip治療を試みた症例である。本研究の全て情報は2020年10月31日にまでに登録された。

全ての症例は日本循環器学会の適正使用指針に合致しており、各施設のカテーテル治療医／エ

コー医／心臓血管外科医で形成されるheart teamで評価されている。主要評価項目は術後30日以内のsingle leaflet device attachment (SLDA) と急性期手技成功 (acute procedural success : APS) とした。SLDAは前尖もしくは後尖のいずれかがMitraClip deviceから外れた状態と定義した。またAPSは退院時の経胸壁エコーにて中等度以下 (2+) のMRを達成と定義した。またlearning curveの評価を行うために主要評価項目と手技時間を初期250症例と後期250症例、各施設における初期6症例と7症例以降で比較した。

各群の平均値の比較にはt検定を用いた。項目間の比較にはカイ二乗検定を用いた。また、1年目での死亡率と心不全入院頻度はKaplan-Meier解析を行った。

## 【結 果】

登録された500症例のうち術後30日フォローは458症例 (91.6%)、1年フォローは391症例 (78.2%)であった。全コホートの平均年齢は77.9±9.5歳で58.8%が男性だった。またMRの病因は71.6%が機能的、25.2%が器質性、3.2%が混合性だった。併存疾患に関しては心房細動が63.8%、腎不全が49.1%、心筋梗塞が25.1%に認められた。また、68.9%の症例がNew York Heart Association (NYHA) functional class III/IVであり、Society of Thoracic Surgeons(STS) risk scoreは12.0±9.7%であった。

MitraClip deviceの留置率は99.4% (497/500症例) であった。54.4%の症例で1 clip、42.8%で2 clip、1.8%で3 clipであった。また平均手技時間は134.8±60.5分であった。

主要評価項目のAPSは91.1%で、SLDAは1.2%であった。病因間での比較では機能的MR症例で若干優れており、APSは93.0%でSLDAは0.6%、器質性MRではAPSは85.4%でSLDAは1.6%であった。learning curveの評価では主要評価項目のAPSとSLDAに関して差はなかったが、手技時間は初期症例に比較し後期症例で短縮していた。この傾向は機能的MRおよび器質性MRで同様に認められた。

1年目における死亡率および心不全入院率は14.9%および32.2%であった。MR重症度は2+以下の割合が退院時、術後30日目、1年目で93.1%、92.9%、88.1%であった。またNYHA functional classで評価した心不全症状も有意に改善しており、I/IIの割合は術前の31%から1年目フォローで93%まで改善していた。

機能的MR症例において心不全治療薬の大部分はフォローアップ期間で変化はなかった。しかしβ遮断薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬は治療後から導入率が有意に増加した。

## 【考 察】

本研究の主要結果は①適応使用指針通りに症候性で高リスク症例が対象になっている、②MitraClip治療はAPS 91.13%と高い成功率で合併症の併発は少なかった、③有意な症状の改善があり1年目フォローでNYHA functional class I/IIの割合は93.0%、死亡率14.9%、心不全入院率32.2%であった。

本研究で登録された症例は適正使用指針通りの対象群であった。症例は高齢 (平均78歳) でSTS risk scoreも高かった。EXPAND registryやTVT registryといった海外からの報告と比較しても併存疾患が多く、術前の心不全入院頻度、腎不全症例、透析症例が多かった。

本研究からMitraClip治療が安全かつ円滑に本邦に導入されたことが分かる。APSは91.1%で、

SLDAは1.2%であった。この成績はGerman TRAM studyやMitraSwiss studyと同等であった。手技時間に関しては本邦の治験であるAVJ-514 trialでは285分であったが本研究では134.8±60.5分であり大幅に短縮された。またlearning curveの評価では経験ともに手技時間の短縮が認められたが、APSやSLDAの頻度に差はなかった。そのため経験値に関わらず治療の有効性と安全性が担保されていると考えられる。

治療により術前と比較し有意なMR重症度の改善を認めた。MR重症度は2+以下の割合が退院時、術後30日目、1年目で93.1%、92.9%、88.1%であった。この結果はTVT registry、COAPT trial、MARS registryと同等であった。EXPAND registryは本研究より優れていたが原因としては新しい世代のMitraClip systemを使用していることと、エコー画像を中央解析していることが考えられる。

1年目における死亡率は14.9%であり、COAPT trialやEXPAND studyと同等であった。また心不全入院頻度は32.2%であった。本コホートの術前1年間の心不全入院頻度は64.1%であり、大きな改善と考えられる。NYHA functional class I/IIの割合は術前31.0%から93.0%まで改善しており、COAPT trial、MARS registry、EXPAND studyと同じ傾向であった。

#### 【結 論】

本邦においてMitraClip治療は適正使用指針通りに症候性の高リスク症例に施行されていた。またMRの改善に伴う臨床効果は海外からの報告や本邦の治験と同等であった。このことから本邦においてMitraClip治療は円滑に実臨床へ導入されたと考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

MitraClip治療は治験であるAVJ-514 studyの結果から2017年に実臨床への導入が認められた。本研究は医薬品医療機器総合機構の管轄下の市販後調査である。対象は2018年4月2日～2019年1月25日の期間に国内40施設で治療された500症例である。中等度～重度（3+）もしくは重度（4+）のMitral regurgitation（MR）でMitraClip治療を試みた症例である。主要評価項目は術後30日以内のsingle leaflet device attachment（SLDA）と急性期手技成功（acute procedural success：APS）とした。

登録された500症例のうち術後30日フォローは458症例（91.6%）、1年フォローは391症例（78.2%）であった。全コホートの平均年齢は77.9±9.5歳で58.8%が男性だった。またMRの病因は71.6%が機能性、25.2%が器質性、3.2%が混合性だった。併存疾患に関しては心房細動が63.8%、腎不全が49.1%、心筋梗塞が25.1%に認められた。

主要評価項目のAPSは91.1%で、SLDAは1.2%であった。病因間での比較では機能性MR症例で若干優れており、APSは93.0%でSLDAは0.6%、器質性MRではAPSは85.4%でSLDAは1.6%であった。

1年目における死亡率および心不全入院率は14.9%および32.2%であった。MR重症度は2+以下の割合が退院時、術後30日目、1年目で93.1%、92.9%、88.1%であった。またNew York Heart Association（NYHA）functional classで評価した心不全症状も有意に改善しており、I/IIの割合は術前の31%から1年目フォローで93%まで改善していた。

本邦においてMitraClip治療は適正使用指針通りに症候性の高リスク症例に施行されていた。またMRの改善に伴う臨床効果は海外からの報告や本邦の治験と同等であった。このことから本邦においてMitraClip治療は円滑に実臨床へ導入されたと考えられる。

#### **【研究方法の妥当性】**

本研究は国内の複数施設から集められた豊富な症例を研究対象としている。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

国内初のReal world dataであり新奇性が高い。またLearning curveに関する解析は珍しく、治療時間への影響はあるが手技成績や合併症への影響は少ないとの結果であり、本治療の特徴が証明された。

#### **【結論の妥当性】**

本研究は国内のMitraClipの状況を報告している。対象となった症例は約7割がFunctional MRであり過去の海外から報告と同等であった。また手技成績や術後の臨床経過も地域性や保険状況の違いで説明できる妥当なものであった。

#### **【当該分野における位置付け】**

国内初のReal world dataである。今後の国内からの研究の軸になると考えられる。

#### **【申請者の研究能力】**

本研究は多施設共同研究であり対象症例も500症例であった。主解析に加え必要なサブグループ解析も行っており、結果を十分に議論していた。十分な研究能力があると評価される。

#### **【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)**

Circulation Journal

(86 : 402-411, 2022)