

京都大学	博士（医学）	氏 名	牟田 恵里
論文題目	Impact of the left ventricular mass index on the outcomes of severe aortic stenosis （重症大動脈弁狭窄症患者における左室重量係数の予後への影響）		
（論文内容の要旨）			
【背景】大動脈弁狭窄症（Aortic stenosis=AS）では左室壁応力を維持するための代償反応として左室肥大を発症する。高血圧患者では、左室肥大の指標である左室重量係数（left ventricular mass index=LVMI）の高値は心血管死の予後予測因子であることがよく知られているが、重症 AS における LVMI 高値と予後との関係は十分に分かっていない。本研究の目的は、重症 AS において、LVMI 高値と関連する因子を検索すること、および LVMI の高値は予後悪化と関連があるという仮説を検討することである。 【方法】全国 27 施設で 2003～2011 年に重症 AS（定義：大動脈弁通過最大血流速度(Vmax)>4.0m/s、平均大動脈弁圧較差>40mmHg、大動脈弁口面積<1.0cm²）と心エコーで初めて診断された患者 3815 人を連続的に登録した後ろ向き研究（CURRENT AS registry、UMIN: 000012140）を用いて、LVMI を算出できた 3282 人を研究対象とした。533 人は、LVMI の計算式に必要ないずれかの項目が欠損していたため欠損データとして扱った。アメリカ心エコー図学会のガイドラインに則って LVMI 高値（High LVMI group）は男性 115g/m²以上、女性 95g/m²以上とした。保存的治療（保存的治療群）もしくは大動脈弁置換術(AVR)/経カテーテル的弁挿入術（初期 AVR 群）の治療方針は担当医によって決定された。まず 3282 人に対して、LVMI 高値に関連する因子を名義ロジスティック回帰分析を用いて検討した。さらに 3282 人のうち、初期 AVR 群(1111 人)と保存的治療群（2171 人）の各群において正常の LVMI と LVMI 高値のリスクを比較した。主要評価項目は大動脈弁関連死もしくは心不全入院の複合エンドポイントとし、副次評価項目は全死亡、大動脈弁関連死、心不全入院とした。追跡の起点はエコーで重症 AS と初めて診断された日とし、Intention-to-treat 原理に基づいて分析した。 【結果】平均年齢は 77.0±9.6 歳、左室駆出率（LVEF）は 63±13%、Vmax は 4.1±0.9m/s で、2374 人が LVMI 高値を認めた。LVMI 高値と関連する因子は、女性、Body mass index<22、脂質代謝異常症歴が無い、高血圧症歴、LVEF<50%、Vmax≥4m/s、逆流性弁膜症、貧血、末期腎不全が関連因子であった。保存的治療群(正常 LVMI: 691 人、LVMI 高値: 1480 人)では、主要評価項目のリスクは、正常 LVMI に比べ LVMI 高値で有意に高かった（調整済みハザード比[HR]:1.53, 95%信頼区間 [CI]: 1.26-1.85, P 値<0.001）。初期 AVR 群(正常 LVMI: 217 人、LVMI 高値: 894 人)では、主要評価項目について LVMI の 2 グループのリスクの差は無かった（HR: 0.96, 95%CI: 0.60-1.55, P 値=0.88）。治療方針と LVMI 高値に有意な交互作用があった。（P 値=0.02） 【結論】保存的治療群では、LVMI 高値は予後に対して有害な影響を及ぼすことが観察されたが、初期 AVR 群では LVMI の影響は認められなかった。			

(論文審査の結果の要旨)
大動脈弁狭窄症は左室肥大を発症しやすいが、左室重量係数（left ventricular mass index=LVMI)高値と予後との関係は十分に分かっていなかった。全国 27 施設で 2003～2011 年に重症大動脈弁狭窄症とエコーで初めて診断された患者のうち、LVMI を算出できた 3282 人を研究対象とし、まず LVMI 高値と関連する因子を検索した。女性、Body mass index<22、脂質代謝異常症歴が無い、高血圧症歴、左室駆出率<50%、最高大動脈弁通過速度≥4m/s、逆流性弁膜症、貧血、末期腎不全が関連因子であった。続いて、治療方針別（保存的治療群：2171 人、初期 AVR 群：1111 人）での LVMI 高値の予後への影響を検討した。保存的治療群(LVMI 高値: 1480 人)では、大動脈弁関連死もしくは心不全入院のリスクは、正常 LVMI に比べ LVMI 高値で有意に高かった（調整済みハザード比[HR]:1.53, 95%信頼区間[CI]: 1.26-1.85, P 値<0.001）。初期 AVR 群(LVMI 高値: 894 人)では、LVMI 高値と正常におけるリスクの差は無かった（HR: 0.96, 95%CI: 0.60-1.55, P 値=0.88）。治療方針と LVMI 高値に有意な交互作用があった。（P 値=0.02）
以上の研究は大動脈弁狭窄症の病態の解明に貢献し、循環器病学の発展に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 1 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降