

京都大学	博士（ 医 学）	氏 名	谷 口 智 彦
論文題目	Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis (無症候性重症大動脈弁狭窄症患者における早期手術と保存的治療の比較)		
(論文内容の要旨)			
大動脈弁狭窄症(aortic stenosis: AS)は加齢に伴って発生頻度が増加し、無症候性に徐々に進行する疾患である。症候性重症 AS の第一選択の治療法は外科的大動脈弁置換術(AVR)もしくは経皮的動脈弁置換術(TAVI)である。一方、無症候性重症大動脈弁狭窄症は基本的に症状が発現するのを待ってから(watchful waiting)、大動脈弁置換術を施行するという方針がガイドライン上で推奨されているが、今だ controversial であり、大規模な研究報告が待たれている状態であった。 全国 27 施設で 2003～2011 年に重症 AS（定義：大動脈弁最大通過血流速度＞4.0m/s, 平均大動脈弁圧較差＞40mmHg, 大動脈弁弁口面積＜1.0cm²）とエコーで初めて診断された患者を連続的に登録し(CURRENT AS registry, UMIN：000012140)、初期治療方針によって 2 群(AVR を選択された【初期 AVR 群】、保存的治療を選択された【保存的治療群】)に分けた。登録時に無症候性重症 AS であった 1808 人のうち、初期 AVR 群は 291 人、保存的治療群は 1517 人であった。初期治療方針は主治医により決定されること、患者背景は両群間で差があることから、手術選択に関わる因子をもとに算出した Propensity score を用いたマッチング法により、Propensity score matched cohort を作成し、両群間の患者背景と予後を比較検討した。Primary outcome は全死亡、心不全入院とし、Secondary outcome は心血管死、大動脈弁関連死、突然死、非心血管死とした。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、解析は Intention-to-treat 解析とした。 無症候性重症 AS1808 人のうち、保存的治療群 1517 人は初期 AVR 群 291 人に比べ、高齢で、脳梗塞既往や冠動脈疾患が多かった。Propensity score matched cohort では両群間の患者背景はほぼ同等となったが、保存的治療群で年齢が若干高く、STS(Society of Thoracic Surgeons) score も若干高かった。 AVR は初期 AVR 群で 99%施行され、保存的治療群では 41%に施行された。全死亡と心不全入院はいずれも初期 AVR 群の方が保存的治療群よりも有意に低かった(累積 5 年発生率：15.4% vs 26.4%、P=0.009；3.8% vs 19.9%、P<0.001)。心血管死、大動脈弁関連死、突然死は有意に初期 AVR 群で有意に低く、非心血管死は両群間で有意差を認めなかった。また保存的治療群の突然死は年率 1.5%であった。全体コホートの多変量解析においても全死亡、心不全入院は初期 AVR 群で有意に低い結果であった。 保存的治療群 1517 人のうち、フォローアップ中に AS 関連症状が出現した患者は 492 人存在した。NYHA class2 で出現した群では 63%で AVR が施行されているのに対し、NYHA class3 では 44%、NYHA class4 では 28%しか AVR が施行されていなかった。AVR 施行されなかった場合、死亡率は極めて高かった。			

(論文審査の結果の要旨) 大動脈弁狭窄症(aortic stenosis: AS)は加齢に伴って頻度が増加し、無症候性に徐々に進行する疾患である。症候性重症 AS の治療法は大動脈弁置換術(AVR)だが、無症候性重症 AS は基本的に症状が発現するのを待ってから AVR を施行する方針が推奨されているもののエビデンスが乏しい状態であった。 全国 27 施設で 2003～2011 年に重症 AS とエコーで初めて診断された患者のうち、初診時無症候であった 1808 人において、初期 AVR 群(エコーの結果 AVR 施行の方針となった群)は 291 人、保存的治療群は 1517 人であった。手術選択に関わる因子をもとに作成した Propensity score matched cohort(各群 291 人)において両群間の比較を行った。両群間の患者背景はほぼ同等であったが、初期 AVR 群で AS はより重症であった。AVR は初期 AVR 群で 99%、保存的治療群で経過中に 41%施行された。全死亡、心不全入院は初期 AVR 群で保存的治療群よりも有意に低かった。症状が出現するのを待って AVR 施行する方針は予後が悪く、早期に AVR で介入することによって予後が改善する可能性を示唆した。 以上の研究は大動脈弁狭窄症の治療実態の解明に貢献し、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 28 年 12 月 6 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			