



Title	経カテーテル的大動脈弁置換術を施行された重症大動脈弁狭窄症患者における改訂日本語版 Cardiovascular Health Studyを用いたフレイル評価の有用性および予後推定に関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	阿部, 隆宏
Description	配架番号 : 2886
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16394号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95378
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ABE_Takahiro_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 阿部 隆宏

学位論文題名

経カテーテル的大動脈弁置換術を施行された重症大動脈弁狭窄症患者における
改訂日本語版 Cardiovascular Health Study を用いたフレイル評価の有用性
および予後推定に関する検討

(Usefulness of frailty assessment using the revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study on the prediction of clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement)

【背景と目的】

大動脈弁狭窄症 (Aortic Valve Stenosis; AS) は、大動脈弁の退行変性などにより弁が狭窄する病態であり、加齢に伴って罹患率が増加することが知られている。重症 AS は、心不全や胸痛、失神といった症状を呈し、その予後は極めて不良であることから、手術リスクに応じた侵襲的治療が早急に検討される。AS の根治治療の一つに、カテーテルを用いた大動脈弁置換術 (Transcatheter Aortic Valve Replacement; TAVR) があり、TAVR を受ける患者の約 29~49% は身体的フレイルを抱えていることが知られている。身体的フレイルは、TAVR 後の臨床転帰の不良と関連しているため、周術期における重要なリスク因子として位置付けられている。

フレイルの評価方法には、握力や歩行速度といった身体的指標、質問紙を用いた方法、あるいは Clinical Frailty Scale (CFS) などの医療者による臨床的判断があるが、どの指標を用いるかは統一されていない。Cardiovascular Health Study (CHS) 基準は、体重減少や歩行速度、握力といった客観的な指標を含むことから、世界中で広く用いられているが、この基準は欧米人を対象に作成されたものであり、体格や筋力が異なる日本人にはそのまま適用できない。そこで、近年日本人に適応した日本語版 CHS 基準が開発され、さらに 2020 年には改訂版が報告された。しかし、TAVR を受ける重症 AS 患者における予後と改訂日本語版 CHS 基準との関連は未だ明らかにされていない。

本研究の目的は、TAVR を施行する重症 AS 患者において、改訂日本語版 CHS 基準で判定されたフレイルと予後の関連性を明らかにすることである。

【対象と方法】

本研究は、2018 年 1 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日までの間に、北海道大学病院および市立函館病院で重症 AS に対して TAVR を施行された 265 名の患者を対象とした。臨床データの欠損や脳血管疾患、運動器疾患によりフレイルの評価が困難であった症例を除外し、最終的に 205 名を解析対象とした。これらの患者を改訂日本語版 CHS 基準に基づいてフレイル群と非フレイル群に分類し、TAVR 後の主要心血管イベント (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event; MACCE) の発生との関連を検討した。

【結果】

対象患者の年齢の中央値は 84 歳、女性は 133 例 (65%) であった。フレイルは 105 例 (51%) に認められ、フレイル群は非フレイル群と比較して年齢、手術リスクスコア、血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (N-Terminal pro-brain Natriuretic Peptide; NT-pro BNP) 値が有意に高かった。また、フレイル群は左室駆出率 (Left Ventricle Ejection Fraction; LVEF)、血清アルブミン値が低く、大動

脈弁口面積が小さいことが判明した。フレイル群と非フレイル群で女性の割合や Body Mass Index (BMI) には有意差が見られなかった。

改訂日本語版 CHS 基準で判定されたフレイルは、身体的フレイル評価指標である CFS、握力、歩行速度、Short Physical Performance Battery (SPPB) と有意に関連していた ($p < 0.001$)。また、運動耐容能の指標である 6 分間歩行距離 ($p < 0.001$) や認知機能の指標である Mini Mental State Examination (MMSE) とも有意な関連があった ($p = 0.021$)。さらに、フレイルは TAVR 施行前の 6 ヶ月間における体重減少と有意に関連していた ($p < 0.001$)。

追跡期間 (中央値 1000 日、IQR 667-1,210 日) 中に MACCE は 22 例 (10.7%) で発生し、内訳は心臓死 3 例、非心臓死 12 例、心筋梗塞 3 例、脳卒中 4 例であった。 Kaplan-Meier 分析において、フレイル群は非フレイル群と比較して MACCE の発生率が有意に高かった (Log-rank Test $p = 0.012$)。Cox 比例ハザード分析では、栄養状態、AS の重症度、併存疾患を調整した結果、フレイルは MACCE 発生と有意に関連していた。また、フレイルの MACCE 予測能は CFS よりも高かった (C-index 0.623; 95% CI 0.52-0.72 vs. 0.577 CI 0.45-0.70)。

【考察】

本研究により、改訂日本語版 CHS 基準で判定された術前のフレイルが、重症 AS 患者の TAVR 後の MACCE 発生率と独立して関連することが明らかになった。また、臨床現場でよく使用される医療者の臨床判断に基づくフレイル評価指標である CFS と比較して、TAVR 後の MACCE 予測能が高いことが示された。今回、改訂日本語版 CHS 基準によるフレイルの判定が MACCE 予測に有用であった理由として、以下の要因が考えられる。

第一に、改訂日本語版 CHS 基準は、欧米人のデータをもとに作成された CHS 基準を、日本人の体格や筋力を考慮して修正したものであり、本研究対象者におけるフレイルの判定に適していたと考えられる。特に、判定基準に含まれる握力や歩行速度は、アジア人におけるサルコペニアの診断基準と同一のものであり、骨格筋力および骨格筋機能における身体的フレイルの側面を正確に捉えることができた可能性がある。第二に、改訂日本語版 CHS 基準は、過去 6 ヶ月間の体重減少や日常的な疲労感の自覚、定期的な身体活動の有無を問診し、客観的な身体機能評価指標と組み合わせてフレイルを判定しているため、臨床判断に基づく定性的な指標に比べ、より精緻なフレイル診断能を発揮したと考えられる。高齢患者においては、握力や歩行速度などの客観的指標を用いたフレイル評価が推奨されており、これらの指標はリハビリテーションの治療戦略や効果判定にも役立つ可能性がある。第三に、フレイルは、身体機能低下の背景として、体重減少を伴う低栄養や免疫機能低下による生理的なシステムの調整障害が関与していることが知られている。これにより、術後の回復が不十分であり合併症の発生リスクが高まった結果、フレイルと術後の MACCE との関連が認められたと考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究のサンプルサイズと有害事象の発生数が少なかつたため、結果の一般化に限界がある可能性がある。第二に、TAVR 後の握力や歩行速度を評価できておらず、TAVR 施行前後のフレイルおよびその経時的変化を十分に検討することができなかった。フレイルは、適切なケアや治療により可逆性があることが知られているが、今回の研究ではその主原因が加齢や心不全といった疾患によるものかを明確にすることができなかった。第三に、認知症や歩行困難、整形外科疾患などにより不可逆的な身体機能低下を有する患者を除外しているため、選択バイアスが生じている可能性がある。今後の課題としては、症例数の増加や統一されたリハビリテーションプロトコルの導入、TAVR 施行前後におけるフレイル評価を含めた詳細な検討が必要であり、適切な治療介入によるフレイル改善と臨床転帰との関連を明確にすることが求められる。

【結論】

TAVR を施行された重症 AS 患者において、改訂日本語版 CHS 基準で判定されたフレイルは、術後の MACCE 発生と有意に関連していた。また、改訂日本語版 CHS 基準は CFS と比較して TAVR 後の MACCE 発症の予測能が高いことが示された。TAVR を施行する重症 AS 患者において、改訂日本語版 CHS 基準によるフレイルの判定は、予後リスクの層別に有用である可能性が示唆された。