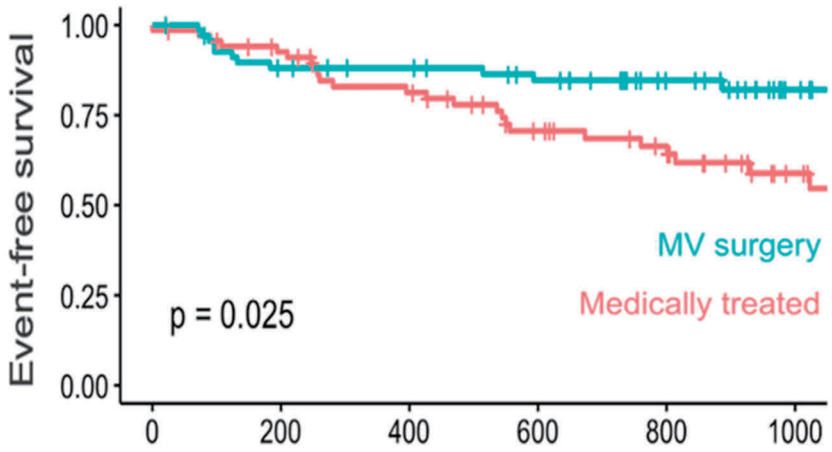
163　心房性機能性僧帽弁逆流の疫学と治療意義の多施設研究	鍵山　暢之

【目的】心房性僧帽弁逆流（AFMR）に対する外科的介入の有効性は詳しく調査されていないため、現在のガイドラインに強い推奨はない。本研究（心房性機能性僧帽弁逆流の疫学および治療の意義に関する多施設後方視的観察研究：REVEAL-AFMR）では、有意な AFMR を有する患者の有病率と、僧帽弁（MV）手術が予後に与える影響を調査することを目的とした。

【方法】日本の 26 のセンターを含む多施設後ろ向き観察研究を行った。心エコー図のデータを後ろ向きに収集し、中等度以上の機能性僧帽弁逆流のうち、弁に退行性弁の変化がなく、左室（LV）の機能が保たれ、左心房が拡大しているものを AFMR と定義した。僧帽弁手術を行った患者において、手術直前の患者情報を収集し、心不全の入院または全因死亡で定義された一次エンドポイントの頻度について追跡され、内科的に管理された患者と比較した。

【結果】心エコー図を行った 177,235 人の患者の中で、中度または重度の MR は 8,867 人の患者で観察され、そのうち 1,007 人の患者が AFMR であった。これらの症例は平均年齢 78±10 歳、女性が 56%、心房細動の有病率が 89%であった。内科的治療で管理された AFMR の患者と比べて、僧帽弁手術を受けた患者（n＝113：僧帽弁形成術が 61%、僧帽弁置換術が 39%）は若く、EuroSCORE Ⅱ は同等だったが、MR がより重度で、LV と左心房が大きく、症状がより多く、心不全入院の既往がより高かった。中央値の追跡期間は 1,040（717～1,172）日で、189 人（18.8%）の患者が死亡し、286 人（28.4%）が主要合併症を経験した。多変量解析では、AFMR のための僧帽弁手術は医学的治療と比較して良好な結果と関連していた（ハザード比：0.44 [0.26～0.74]、p＝0.002）。168 人のマッチング患者で不死時間バイアスを考慮した傾向スコアマッチング解析は同様の結果を示した（ハザード比：0.47 [0.24～0.93]、p＝0.029）。サブグループ解析は、重度の AFMR を持つ患者に対する僧帽弁手術の影響は、中度または中度から重度の AFMR を持つ患者よりも大きかったと示唆した。このように、REVEAL-AFMR では、日本における中度または重度の AFMR を持つ患者は年配で、イベント発生率が高いなどのこの疾患における基本的な情報が多く得られた。また、僧帽弁手術が予後を改善する可能性が示唆され、今まで治療法の定まっていなかったこの疾患に関して、治療の方針を考える上で重要なデータを示すことができた。

マッチングを行った上で内科治療群と僧帽弁手術群におけるイベント発生率



163. 心房性機能性僧帽弁逆流の疫学と治療意義の多施設研究

鍵山　暢之

順天堂大学 医学部 循環器内科／デジタルヘルス遠隔医療研究開発講座

Key words：超音波医学，弁膜症，循環器内科，僧帽弁閉鎖不全症

緒　言

僧帽弁逆流（MR）は、一般的な弁膜症であり、先進国で心臓手術の主な原因となる［1］。MR は通常、本質的な僧帽弁（MV）の病理から起こる原発性、または左室（LV）の形状の変化から起こる機能性に分類される。機能性 MR の病理生理は伝統的に、LV のリモデリングとそれに続く MV の固定化が僧帽弁尖の不適合を引き起こすものとされてきた［2］。しかし、最近の研究では、僧帽弁の病理がなく、LV の機能が正常で、心房の拡大と弁輪のリモデリングが僧帽弁尖の不適合の主な機序とされる、特異な疾患である心房性僧帽弁逆流（AFMR）を特定することでこの見解に挑戦している［3］。

AFMR の機械的理解の進歩にもかかわらず、AFMR の臨床的理解は限られている［4］。文献に報告されている AFMR の有病率と臨床結果は大きく異なり、その実世界での影響の真の範囲を曖昧にしている。いくつかの研究では、中度または重度の AFMR を有する患者は心不全（HF）の入院や全因死亡率が高い可能性があることが示されている［3］、そして僧帽弁環形成術、MV 修復、MV 交換などの様々な外科的介入が、AFMR を効果的に除去することが報告されている［3］。しかし、これらの研究は一般的に単一センター性と、比較的まれであるためと／または認識されていない疾患のための小さな標本サイズによって制限されており、それにより交絡因子を統計的に調整することが困難であった。その結果、AFMR 患者への外科的介入の予後的意義は、適切な統計的調整を行うことで徹底的に調査されておらず、この特異な疾患エンティティの管理における知識のギャップが残っている。

これらの限界と AFMR の包括的理解の必要性を考慮して、我々は、AFMR の実世界の特性を調査し、外科的介入が患者の結果に与える影響を評価することを目的とした多施設観察研究を行った。

方　法

1. 研究デザイン

REal-world obserVational study for invEstigAting the prevaLence and therapeutic options for Atrial Functional Mitral Regurgitation（REVEAL-AFMR）は、AFMR の有病率を調査し、臨床的特徴と治療法を評価し、外科的介入の因果推論法を使用して治療効果を推定することを目的としている。研究プロトコルは、ヘルシンキ宣言に準拠し、順天堂大学の倫理委員会によって承認され、各参加センターが研究の実施を承認した。研究の後方観察的かつ非侵襲的な性質のため、書面による informed consent は免除され、opt-out consent が行われた。研究情報、目的、適格基準、非適格基準、主要アウトカム、参加病院の名前などは、最初の患者が登録される前に、公開可能な University Hospital Information Network（UMIN-CTR、ユニークな識別子：UMIN000046146）に公開された。

2019 年に 26 の参加センター（大学病院：17、国立センター：1、公立病院：3、私立病院：5）で心エコー図を受けた患者は、後方観察的にスクリーニングされた。まず、全ての心エコー図の報告をレビューし、20 歳以上で中等度以上の MR を有する患者を特定し、同じ患者からの重複を排除した。その後、各センターの心臓超音波

専門家が全ての心臓超音波ビデオを慎重に調査し、MR の症例を退行性 MR、心室機能性 MR、AFMR に分類した。全ての専門家は、ACC/AHA/ASE Advanced Training Statement on Echocardiography 24 で概説されたレベルⅢトレーニングと同等またはそれを超える心超音波検査のトレーニングを受けている。さらに、50 例のランダムに選ばれたビデオも、診断および測定の妥当性を確認するために、画像中心実験室でレビューされた。疾患分類を正確にするために、可能な場合は食道超音波検査もレビューされた。

AFMR は、左室機能が保存されていること（駆出率≧50%）、左房が拡張していること（男性では左房容量指数[LAVI]≧38 mL/m^2、女性では≧41 mL/m^2；LAVI が利用できない場合は、男性では左房径≧40 mm、女性では≧37 mm）が前提として定義された。以下の所見は、AFMR の除外基準として用いられた：僧帽弁に退行性変化、僧帽弁の前方運動による MR、僧帽弁手術後の MR。急性期の心不全の患者も分析から除外された。

2. 統計解析

データは、適切な連続変数に対して平均±標準偏差または中央値［第 1 四分位数と第 3 四分位数］、カテゴリ変数に対しては頻度（%）で提示される。ベースラインの群間差は、連続変数に対してウェルチの t 検定またはマン・ホイットニーの U 検定、カテゴリ変数に対してはカイ二乗検定またはフィッシャーの正確性検定で評価した。

本研究では、AFMR の外科的介入の影響を評価するために、複数の因果推論手法を使用した。まず、MV 手術を独立変数の一つとする多変量 Cox 回帰分析を実施した。その他の変数は、HF 患者の主要イベントのリスクに基づいて選択され、年齢、性別、体重指数、収縮期血圧、心拍数、NYHA 機能分類、高血圧、心不全、冠動脈疾患、糖尿病、慢性肺疾患、認知症、および癌の既往歴、EuroSCOREⅡ、血清ヘモグロビンとナトリウムレベル、CKD-EPI 方程式を使用して計算された推定糸球体濾過率、LV 末期拡張径、LAVI、LVEF、MR の重症度、および三尖弁逆流の重症度を含んだ。MV 手術を受けた患者については、手術直前に記録された変数が使用された。

このような Cox 回帰分析はモデルに含まれる交絡因子の影響を考慮するが、本研究では MV 手術を受けた患者は手術時まで生存できた患者であるため、この方法では不死時間バイアスが導入される可能性がある。この不死時間バイアスを軽減するために、我々は傾向スコアに基づく“時間ゼロマッチング”を適用した。まず、介入を受ける確率、すなわち傾向スコアを、前述のリスク変数を含む 44 の変数を使用したロジスティック回帰モデルで計算し、1 : 1 で傾向スコアマッチングを行った。手術群では、開始時間、つまり、フォローアップの開始は手術時として、内科的に治療された群では、開始時間は入院から手術までの期間に関してマッチングされた患者の開始時間の対応する日とした。マッチングされた患者が割り当てられた開始時間前に主要アウトカムを経験した場合、その患者はコホートから除外され、次の患者がマッチングされた［5］。このマッチングコホートでは、カプランマイヤーカーブとログランク検定を用いて、MV 手術の主要アウトカムに対する影響を評価した。すべての統計解析は R（バージョン 4.12）を用いて行った。すべての解析において、両側 p 値＜0.05 は統計的有意性を示した。

結　果

1. AFMR の有病率

図 1 は患者登録図を示している。2019 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までの間に 26 の病院で心エコー図を受けた 177,235 人の患者から、最終的な AFMR 解析コホートは 1,007 人の患者（全患者の 0.7%および MR 患者の 11.3%）で構成された。

2. 患者背景

表 1 は合計 1,007 人の参加者、医学的に治療された群（n＝894）と MV 手術群（n＝113）の基本的な特徴を比較して示している。表 2 は心エコー図のパラメータを示し、様々なパラメータで群間差が認められた。

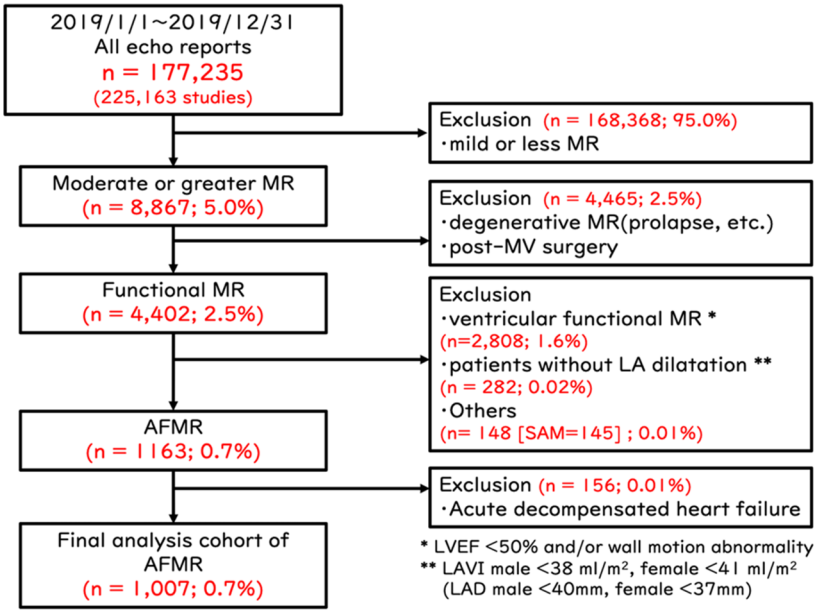


図 1. 患者登録フローチャート

最終的に 1,007 人の AFMR 症例が登録された。

表 1. 患者背景

	N	Overall	Medically treated	MV surgery	*p value*
N	1,007	1,007	894	113	
Age, years	1,007	78 ± 9	78 ± 9	74 ± 9	<0.001
Female, n(%)	1,007	561 (56%)	508 (57%)	53 (47%)	0.056
Creatinine, mg/dl	991	1.26 ± 1.16	1.25 ± 1.15	1.37 ± 1.20	0.299
Sodium, mEq/l	983	140 ± 3.0	140 ± 3.0	140 ± 3.2	0.072
EuroSCORE II, %	1,007	3.49 ± 4.19	3.48 ± 3.75	3.57 ± 6.78	0.887
Diabetes mellites, n(%)	1,007	856 (85%)	758 (85%)	98 (87%)	0.587
Loop diuretics, n(%)	1,007	554 (55%)	469 (52%)	85 (75%)	<0.001
ACE-I/ARB, n(%)	1,007	458 (45%)	397 (44%)	61 (54%)	0.057
Type of AF, n(%)	1,007				<0.001
Paroxysmal AF		138 (14%)	134 (15%)	4 (3.5%)	
Persistent AF		35 (3.5%)	31 (3.5%)	4 (3.5%)	
Permanent AF		622 (62%)	536 (60%)	86 (76%)	
Sinus Rhythm		212 (21%)	193 (22%)	19 (17%)	

手術の有無によって群わけされ統計検定された患者背景が記されている。

表 2. 心エコーパラメータ

	N	Overall	Medically treated	MV surgery	*p value*
IVSd, mm	1,007	10 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	0.132
LVDd, mm	1,007	49 ± 7	48 ± 7	53 ± 8	<0.001
LVDs, mm	1,007	32 ± 6	32 ± 5	35 ± 6	<0.001
LVEF, %	1,007	62 ± 6	62 ± 6	62 ± 6	0.743
LA diameter, mm	1,005	51 ± 11	50 ± 10	61 ± 14	<0.001
LAVI, ml/m²	946	95 ± 64	88 ± 53	152 ± 98	<0.001
TR velocity, m/s	962	2.77 ± 0.46	2.76 ± 0.46	2.83 ± 0.46	0.137
Severe TR, n(%)	1,007	157 (16%)	114 (13%)	43 (38%)	<0.001
MR grades, n(%)	1,007				<0.001
moderate		710 (71%)	686 (77%)	24 (21%)	
moderate-severe		147 (15%)	124 (14%)	23 (21%)	
severe		149 (15%)	84 (9.4%)	65 (58%)	

手術の有無によって群わけされ統計検定された心エコーパラメータが記されている。

3. 僧帽弁手術と予後

追跡期間中、286 人の患者が一次アウトカム（141 の HF 入院および 189 の全死因死亡）を経験した。MV 手術を受けた患者は、医療治療を受けた患者と比較して、有意に低いイベント率を有していた（log-rank 検定、p＝0.025）（図 2A）。上記の 25 変数を含む Cox 多変数ハザードモデルは、MV 手術がハザード比（HR）：0.44 [95%信頼区間（CI）：0.26～0.74]（p＝0.002）で一次アウトカムと関連していることを明らかにした。

傾向スコアマッチングに基づく時間ゼロマッチングは、同様の傾向スコアを持つ 69 対（168 人の患者）を生み出し、不死時間バイアスが最小化された。これらの患者の特性は補足表 2 に示されている。NYHA クラス、BNP、心房細動の種類、EuroSCORE、LV および LA のサイズ、および MR の重症度を含む臨床および心エコー図パラメータは、治療群間でよくバランスが取れており、群間で有意な違いのある変数はなかった。図 2B に示された Kaplan-Meier 曲線分析および Cox 回帰分析は、このマッチングコホートで MV 手術が低いイベント率と有意に関連していることを確認した（HR：0.47 [95%CI：0.24～0.93]、p＝0.029）。

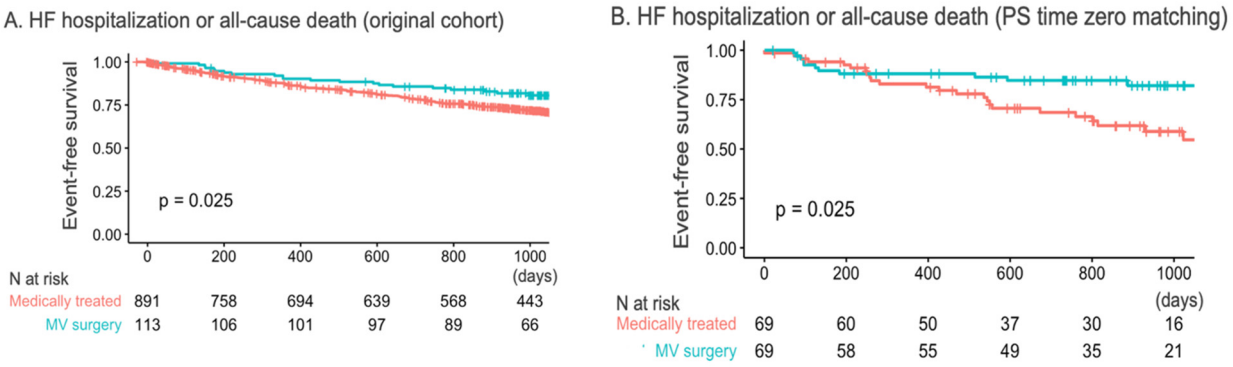


図 2. カプランマイヤー曲線

MV 手術群でイベント発生頻度が少なかった。A はそのままログランク法による検定を行っており、B で傾向スコア（PS）をベースとしたマッチングを行った後の結果である（詳細なマッチング方法は方法を参照のこと）。

考　察

この最大規模の多施設後ろ向き観察研究では、AFMR の有意な発生は珍しくなく（全 MR の 11%）、AFMR 患者は一般的に高齢でイベント率が高かった。AFMR の MV 手術は MR 重症度とナトリウム排泄ペプチドレベルの両方で有意な減少と関連していた。生存解析は MV 手術と低イベント率との間に有意な関連性を示し、これは複数の感度分析によって確認された。

AFMR の臨床特性は、大規模な多施設データベースが欠如しているため、完全には理解されていない。いくつかの研究が AFMR の有病率と特性について報告しているが、これらの研究のほとんどは単一センターで行われ、その結果は一般化できない可能性がある。その結果、AFMR の有病率と特性は研究ごとに大きく異なっていた。この研究は、大学病院や民間病院など様々な種類の病院を含む 26 施設からの大規模コホートでの AFMR の初めての研究だった。したがって、現在の結果は AFMR の実世界データを表している可能性が高い。

我々は、実世界の MV 手術が中期フォローアップ後の MR の量を有意に小さくすることと、4.9%の再発率と関連していることを確認した。臨床転帰に関連して、Mesi らによる単一センター観察研究［4］は、MV 手術を受けた患者が有害事象がはるかに少ないことを示した。しかしながら、これには MV 手術を受けた 16 人の患者しか含まれておらず、統計的な調整は可能ではなかった。我々は、大勢の患者（MV 手術を受けたと受けなかった 113 人と 894 人の患者）を対象に、MV 手術の影響を厳密な方法論を用いて初めて調査した。これには、多変量解析と傾向スコアに基づく時間ゼロマッチングが含まれる。伝統的な多変量 Cox 回帰モデルと、不死時間バイアスを最小限に抑えた傾向スコアに基づく時間ゼロマッチングの結果から、MV 手術は HF 入院と全死因死亡の減少率と関連していた。

この研究の臨床的意義は大きい。AFMR 患者にとって MV 手術が貴重な治療選択肢である可能性を示唆しており、これは珍しくない状態で、しばしば有害事象と関連している。AFMR の実世界の有病率と特性、そして外科介入の影響を明らかにすることで、この研究は文献における貴重な洞察を提供し、実務者にとって有益な情報となる可能性がある。しかし、これは後ろ向きの観察研究であるため、AFMR 患者における MV 手術の利益をさらに明確にするための将来の試験の必要性が強調される。

この研究は、いくつかの制限事項を背景に理解する必要がある。第一に、すべての患者はアジア人だった。この研究で観察された有病率と特性は、欧米では適用できないかもしれない。次に、AFMR の診断は主に心エコー図に基づいており、心エコー図では認識できない小さな逸脱や軽微な弁の変化を伴う症例が、誤って AFMR と診断される可能性がある。最後に、そして最も重要なことは、潜在的なバイアスのリスクを軽減するために包括的な統計解析を用いて因果推論を行ったが、この研究は現実の臨床患者の後ろ向きレビューだった。したがって、測定されていない残存交絡因子の可能性があり、これらの結果は将来の前向き研究で検証されるべきだ。理想的には、ランダム化を使用した研究で。

結論として、この過去最大の多施設登録研究を通じて、AFMR の現実の有病率と特性、および MV 手術と臨床転帰との関連を明らかにした。高齢化社会では、AFMR の臨床上の影響は大きく、我々の研究は、MV 手術が予後改善と関連している可能性があると位置づけている。この結果は、将来の前向き試験で確認する必要がある。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、大阪市立総合医療センター循環器内科の阿部幸雄、筑波大学循環器内科の町野智子、国立循環器病研究センター循環器内科の天野雅史、大森奈美、順天堂大学循環器内科の金子智洋、聖マリアンナ医科大学循環器内科循環器内科の佐藤如雄、東海大学循環器内科の大野洋平、群馬大学循環器内科の小保方優、筑波大学循環器内科の佐藤希美、神戸市立医療センター中央市民病院循環器内科の岡田大司、藤田医科大学循環器内科の星野直樹、神戸大学循環器内科の山下健太郎、田中秀和、東北大学循環器内科の勝田祐子、後岡広太郎、榊原記念病院循環器内科の泉佑樹、虎の門病院循環器内科の太田光彦、昭和大学循環器内科の望月泰秀、手稲渓

仁会病院循環器内科の佐々木俊輔、大阪大学循環器内科の仙石薫子、帝京大学循環器内科の名倉福子、札幌医科大学附属病院循環器内科の西川諒、大阪市立総合医療センター循環器内科の野村菜々香、東京ベイ・浦安市川医療センター循環器内科の加藤奈穂子、島根大学循環器内科の坂本孝弘、千葉大学循環器内科の江口紀子、弘前大学循環器内科の妹尾麻衣子、北野病院循環器内科の矢野真理子、岡山大学循環器内科の高谷陽一、徳島大学循環器内科の西條良仁、東京大学大学院グローバルナーシングリサーチセンターの森田光治郎、広島大学大学院の廣瀬直紀である。

文　献

1） Del Forno B, De Bonis M, Agricola E, Melillo F, Schiavi D, Castiglioni A, et al. Mitral valve regurgitation: a disease with a wide spectrum of therapeutic options. Nature reviews Cardiology. 2020;17(12):807-27. Epub 2020/07/01. doi: 10.1038/s41569-020-0395-7. PubMed PMID: 32601465.

2） Otsuji Y, Handschumacher MD, Liel-Cohen N, Tanabe H, Jiang L, Schwammenthal E, et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. Journal of the American College of Cardiology. 2001;37(2):641-8. Epub 2001/02/24. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01134-7. PubMed PMID: 11216991.

3） Kagiyama N, Mondillo S, Yoshida K, Mandoli GE, Cameli M. Subtypes of Atrial Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights Into Their Mechanisms and Therapeutic Implications. JACC Cardiovascular imaging. 2020;13(3):820-35. Epub 2019/08/20. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.040. PubMed PMID: 31422123.

4） Mesi O, Gad MM, Crane AD, Ramchand J, Puri R, Layoun H, et al. Severe Atrial Functional Mitral Regurgitation: Clinical and Echocardiographic Characteristics, Management and Outcomes. JACC Cardiovascular imaging. 2021;14(4):797-808. Epub 2021/04/10. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.02.008. PubMed PMID: 33832663.

5） Wakabayashi R, Hirano T, Laurent T, Kuwatsuru Y, Kuwatsuru R. Impact of "time zero" of Follow-Up Settings in a Comparative Effectiveness Study Using Real-World Data with a Non-user Comparator: Comparison of Six Different Settings. Drugs Real World Outcomes. 2023;10(1):107-17. Epub 2022/11/29. doi: 10.1007/s40801-022-00343-1. PubMed PMID: 36441486; PubMed Central PMCID: PMCPMC9944480.