



|                  |   |
|------------------|---|
| Title            | 経カテーテル的大動脈弁置換術におけるバルーン拡張型弁および自己拡張型弁の血流動態の相違に関する検討                               |
| Author(s)        | 高橋, 勇樹  |
| Citation         | 北海道大学. 博士(医学) 甲第15900号  |
| Issue Date       | 2024-03-25  |
| DOI              | 10.14943/doctoral.k15900  |
| Doc URL          | <a href="http://hdl.handle.net/2115/92105">http://hdl.handle.net/2115/92105</a> |
| Type             | theses (doctoral)   |
| File Information | TAKAHASHI_Yuki.pdf  |



[Instructions for use](#)

# 学 位 論 文

経カテーテル的大動脈弁置換術における  
バルーン拡張型弁および自己拡張型弁の  
血流動態の相違に関する検討

(Differences in blood flow dynamics between balloon- and  
self-expandable valves in patients with aortic stenosis  
undergoing transcatheter aortic valve replacement)

2024 年 3 月

北 海 道 大 学

高橋 勇樹



# 学 位 論 文

経カテーテル的大動脈弁置換術における  
バルーン拡張型および自己拡張型弁の  
血流動態の相違に関する検討

(Differences in blood flow dynamics between balloon- and  
self-expandable valves in patients with aortic stenosis  
undergoing transcatheter aortic valve replacement)

2024 年 3 月

北 海 道 大 学

高橋 勇樹

## 目次

|   |    |
|---|----|
| 1. 発表論文目録及び学会発表目録.....                        | 1  |
| 2. 要旨.....                                    | 3  |
| 3. 略語表.....                                   | 6  |
| 4. 緒言.....                                    | 7  |
| 5. 研究方法.....                                  | 9  |
| 5.1. 研究デザイン.....                              | 9  |
| 5.2. 対象患者.....                                | 9  |
| 5.3. TAVR 手技.....                             | 10 |
| 5.4. 心エコー検査.....                              | 11 |
| 5.5. MRI 撮像.....                              | 11 |
| 5.6. MRI データ解析.....                           | 12 |
| 5.7. 統計学的分析方法.....                            | 16 |
| 6. 研究結果.....                                  | 16 |
| 6.1. 患者背景.....                                | 16 |
| 6.2. 上行大動脈における血流パターン.....                     | 20 |
| 6.3. 上行大動脈における壁せん断応力.....                     | 25 |
| 6.4. 上行大動脈および左室におけるエネルギー損失.....               | 28 |
| 7. 考察.....                                    | 29 |
| 7.1. 本研究の特徴、新知見.....                          | 29 |
| 7.2. 上行大動脈における血流パターン変化の違いについて.....            | 29 |
| 7.3. 上行大動脈における壁せん断応力について.....                 | 30 |
| 7.4. 上行大動脈および左室におけるエネルギー損失について.....           | 30 |
| 7.5. 本研究の限界.....                              | 31 |
| 8. 総括及び結論.....                                | 32 |
| 9. 謝辞.....                                    | 33 |
| 10. 利益相反 (conflicts of interest; COI) 開示..... | 34 |
| 11. 引用文献.....                                 | 35 |

## 1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

1. Yuki Takahashi, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Satonori Tsuneta, Noriko Oyama-Manabe, Takeshi Hamaya, Sho Kazui, Yutaro Yasui, Kohei Saiin, Seiichiro Naito, Yoshifumi Mizuguchi, Sakae Takenaka, Atsushi Tada, Suguru Ishizaka, Yuta Kobayashi, Kazunori Omote, Takuma Sato, Yasushige Shingu, Kohsuke Kudo, Satoru Wakasa, Toshihisa Anzai  
Differences in blood flow dynamics between balloon- and self-expandable valves in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement  
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2023; 25(1): 60. doi: 10.1186/s12968-023-00970-9. (5-year impact factor: 6.6)

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. Yuki Takahashi, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Satonori Tsuneta, Sho Kazui, Yutaro Yasui, Kohei Saiin, Seiichiro Naito, Yoshifumi Mizuguchi, Sakae Takenaka, Atsushi Tada, Suguru Ishizaka, Yuta Kobayashi, Kazunori Omote, Takuma Sato, Yasushige Shingu, Satoru Wakasa, Toshihisa Anzai  
Differences on Periprocedural Blood Flow Dynamics between Balloon-and Self-expandable Valves in Patients with Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement  
The 72nd American College of Cardiology Annual Scientific Session. MAR. 2023. New Orleans, USA.
2. Yuki Takahashi, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Satonori Tsuneta, Sho Kazui, Yutaro Yasui, Kohei Saiin, Seiichiro Naito, Yoshifumi Mizuguchi, Sakae Takenaka, Atsushi Tada, Suguru Ishizaka, Yuta Kobayashi, Kazunori Omote, Takuma Sato, Yasushige Shingu, Satoru Wakasa, Toshihisa Anzai  
Differences on Periprocedural Blood Flow Dynamics between Balloon- and Self-expandable Valves in Patients with Aortic Stenosis Undergoing TAVR  
第 87 回日本循環器学会学術集会, 2023 年 3 月・福岡
3. Yuki Takahashi, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Satonori Tsuneta, Takeshi Hamaya, Kohei Saiin, Yoshifumi Mizuguchi, Sakae Takenaka, Atsushi Tada, Suguru Ishizaka, Yuta

Kobayashi, Kazunori Omote, Takuma Sato, Yasushige Shingu, Satoru Wakasa, Toshihisa Anzai

Differences on Periprocedural Blood Flow Dynamics between Balloon- and Self-expandable Valves in Patients with Aortic Stenosis Undergoing TAVR

第31回日本心血管インターベンション治療学会学術集会, 2023年8月・福岡

4. Yuki Takahashi, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Satonori Tsuneta, Takeshi Hamaya, Sho Kazui, Yutaro Yasui, Kohei Saiin, Seiichiro Naito, Yoshifumi Mizuguchi, Sakae Takenaka, Atsushi Tada, Suguru Ishizaka, Yuta Kobayashi, Kazunori Omote, Takuma Sato, Yasushige Shingu, Satoru Wakasa, Toshihisa Anzai  
Differences on Periprocedural Blood Flow Dynamics between Balloon- and Self-expandable Valves in Patients with Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Replacement  
35th Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Conference. OCT. 2023. San Francisco, USA.

## 2. 要旨

【背景と目的】 経カテーテル的大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valve replacement; TAVR) で用いられる人工弁にはバルーン拡張型弁 (balloon-expandable valve; BEV) と自己拡張型弁 (self-expandable valve; SEV) の2種類がある。これらの人工弁にはステント構造や弁付着部位など構造上の違いがあり、術後の有効弁口面積 (effective orifice area; EOA) や人工弁患者不適合 (prosthesis-patient mismatch; PPM) の頻度、脳卒中、人工弁周囲漏出 (paravalvular leakage; PVL)、ペースメーカーの新規植え込み発生率などの合併症の発生率などに違いが生じることが知られている。しかしながら、TAVR を受ける AS 患者に対して、人工弁選択を行う上での有用な指標は未だ明らかにされていない。

三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) は、四次元 (four-dimensional; 4D) 血流 MRI (4D flow MRI) として知られており、血流動態の正確な可視化と定量化を可能にする非侵襲的血流イメージング技術である。4D flow MRI は、血流による血管壁の摩擦力である壁せん断応力 (wall shear stress; WSS) や、血流の乱流運動エネルギーと粘性摩擦によって散逸するエネルギー量であるエネルギー損失 (energy loss; EL) を算出することが可能である。4D flow MRI を用いた先行研究では、AS の進行とともに血流は乱流となり WSS が増大すること、外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement; SAVR) 後および TAVR 後の AS 患者における血流パターンには相違があることが報告された。我々は以前、TAVR 前後における上行大動脈 (ascending aorta; AAo) の血流動態変化を検証し、AAo の収縮期 EL と TAVR 後の有効弁口面積指数 (effective orifice area index; EOAI) の間に有意な負の相関を認めたことを報告した。しかしながら、人工弁の種類による TAVR 前後の血流動態変化の相違についてはこれまで検証されていない。したがって、本研究では TAVR を施行した重症 AS 患者における BEV と SEV の術前と術後早期の血流動態の相違を 4D flow MRI を用いて検討し、その機能的意義を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】 2018 年 5 月から 2021 年 11 月の間、北海道大学病院において重症 AS に対して TAVR が施行された連続 177 症例のうち、ペースメーカーなど体内金属の存在や閉所恐怖症、血行動態が不安定で安全に撮像ができないなどの理由で MRI を撮像できなかった 38 例、取得した MRI 画像が信号ノイズやアーチファクトにより解析不能であった 20 例、大動脈二尖弁患者 6 例、SAVR 後の人工弁機能不全による AS 患者 2 例、研究参加の同意を得られなかった 13 例を除外した。最終的に 98 例を解析対象とし、うち BEV 群は 58 例、SEV 群は 40 例であった。すべての症例において TAVR 前後に 4D flow MRI を撮像し、得られた血流動態パターンを評価し、比較検討した。



AAoにおける血流パターンに関しては、うず流、らせん流、偏心性を半定量的に評価した。またAAo全体および局所のWSSと、AAo内およびLV内のELを算出した。

【結果】 BEV群とSEV群の間で、血液生化学検査や心エコー検査の測定値など患者背景に有意差は認めなかった。CTで測定した弁輪面積、弁輪周囲長、AAo径に有意な群間差は認めなかったが、大動脈角度はBEV群で有意に大きかった。

TAVR前における血流パターンと偏心性の程度に関しては、有意な群間差を認めなかった。TAVR前後の変化においては、SEV群ではらせん流と偏心性がBEV群と比較して有意に減少し、そのスコアの減少量もSEV群の方がBEV群よりも有意に大きかった。また、TAVR前におけるAAo全体の平均WSSおよび最大WSSに関しては、有意な群間差を認めなかった。平均WSSおよび最大WSSに関しては、両群ともにTAVR前後の比較で有意に低下したが、平均WSSの減少量はSEV群の方がBEV群より有意に大きかった（BEV群：-0.6 [四分位範囲 (interquartile range; IQR) -2.1 to 0.5] vs. SEV群：-1.8 [IQR -3.5 to -0.8],  $P=0.006$ )。AAoにおける局所WSSに関しては、両群ともにAAo近位部では左側壁、AAo中間部では右側後壁・左側壁、AAo遠位部では左側後壁・左側前壁で有意に低下していたが、SEV群ではより広範囲で局所WSSの有意な低下が認められた。

AAoの収縮期ELに関しては、両群ともにTAVR後有意に減少し、その変化量に有意な群間差を認めなかった。AAoの拡張期EL、LVの収縮期および拡張期ELに関しては、両群ともTAVR後に有意な変化を認めなかった。

【考察】 今回我々は、TAVR前後における血流動態変化を人工弁間で比較し、SEV群ではBEV群と比較して、TAVR後におけるAAoのらせん流、血流の偏心性、および平均WSSがより大きく減少したことを明らかにした。

これまでの報告から、大動脈におけるうず流、らせん流は血流の効率的な運搬のために重要な生理的役割を果たしていること、動脈硬化やASの進行に伴う大動脈や大動脈弁の形態的变化が生ずると、これらの血流パターンが障害されることが知られている。本研究では、TAVR後のAAoにおけるらせん流および偏心性の減少量は、BEV群と比較し、SEV群で有意に大きいことが明らかとなった。この結果は、人工弁径の違い（SEVの方がBEVよりも大径となる）、人工弁ステント構造の違いが影響している可能性が示唆される。

また、本研究では、SEV群ではBEV群と比較し、TAVR後におけるAAoの平均WSSが有意に低く、平均WSSの減少量も有意に大きかった。先行研究では、異常な血流パターンと血流の偏心性が血管壁との摩擦と粘性散逸によってWSSの増加を生じると示されている。本研究では、SEV群はBEV群と比較し、TAVR後のらせん流と偏心性が有意に低下しており、SEV群でWSSがより低下したと考えられた。また、

AAo における WSS の局所的な増加は、細胞外マトリックスの調節異常や弾性線維の菲薄化と関連していると報告されており、このことは TAVR 後に WSS の異常が残存することで将来的に大動脈の変性や LV 後負荷の増大につながる可能性を示唆している。

EL は血管内の病的な乱流によって生じる粘性摩擦による血流エネルギーの損失の総量であり、心臓の仕事量を評価する重要なパラメータと考えられている。EL は左室容量や左室壁運動といった既存の心不全や心筋リモデリングの指標とは独立した要素であり、心疾患による高負荷状態における左室機能低下の予測因子となることが期待されている。我々は以前、AAo における収縮期 EL は重症 AS 患者の方が健常者と比較し有意に高く、TAVR 後有意に低下したことを示した。本研究でも同様の所見が得られ、さらにその変化量には有意な群間差を認めなかった。これらの所見から TAVR は人工弁の種類に関係なく、効率的な血流動態を提供し LV 後負荷を減少させることが示された。

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究における人工弁選択が無作為化されていない点である。当施設では術前検査所見を考慮した上で、多職種によるハートチームカンファレンスで人工弁を選択している。したがって、安全性の観点からやむを得ないと考えられるが、選択バイアスの影響は完全には排除できないと思われる。第二に、本研究では 4D flow MRI の空間・時間分解能が先行研究と比較して相対的に低かった点である。本研究では WSS の算出精度を優先し、最適化されたより小さな面内分解能を採用しており、これにより時間分解能を下げざるを得なかった。第三に、本研究では大動脈弁周囲での aliasing 補正が行われておらず、aliasing artifact の影響で弁周囲の血流速度や WSS、EL に不正確性が生じた可能性がある。第四に、血流パターンの評価に再現性は確認されたが、患者情報が評価者に完全に盲検化されていなかったため観察者バイアスが生じた可能性がある。最後に、TAVR 後の有害事象が少なかったため、血流動態の異常と臨床転帰（死亡あるいは心不全増悪等）との関連を検討することができなかった。今後は TAVR 前後の血流動態変化と臨床転帰の関連性を評価するために、多数例での検討が必要であると考えられる。

**【結論】** 4D flow MRI を用いて TAVR に用いられる人工弁間の血流動態の相違を検証し、SEV 群においてらせん流と血流の偏心性の程度、および平均 WSS が BEV 群よりも有意に減少した。将来的には 4D flow MRI を用いた正確な血流動態の評価により、血流力学的に適切な人工弁の選択が行える可能性がある。

### 3. 略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである。

|           |   |
|-----------|---|
| 4D        | four-dimensional  |
| AAo       | ascending aorta   |
| AS        | aortic stenosis   |
| ANCOVA    | analysis of covariance  |
| AVA       | aortic valve area   |
| AVAI      | aortic valve area index   |
| BEV       | balloon-expandable valve  |
| CMR       | cardiovascular magnetic resonance   |
| CT        | computed tomography   |
| E/A       | the ratio between early and late diastolic transmitral flow velocity                                    |
| E/e'      | the ratio between early diastolic transmitral flow velocity and early diastolic mitral annular velocity |
| EL        | energy loss   |
| EOA       | effective orifice area  |
| EOAI      | effective orifice area index  |
| IQR       | interquartile range   |
| LV        | left ventricle / left ventricular   |
| LVEF      | left ventricular ejection fraction  |
| MRI       | magnetic resonance imaging  |
| NT-proBNP | N-terminal pro-brain natriuretic peptide  |
| PPM       | prosthesis-patient mismatch   |
| PVL       | paravalvular leakage  |
| SAVR      | surgical aortic valve replacement   |
| STJ       | sinotubular junction  |
| STS-PROM  | Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality  |
| TAVR      | transcatheter aortic valve replacement  |
| TR        | repetition time   |
| VENC      | velocity encoding   |
| WSS       | wall shear stress   |

#### 4. 緒言

経カテーテル的大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valve replacement; TAVR) は、外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement; SAVR) に不耐である手術高リスクの重症大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis; AS) 患者に対する低侵襲治療として普及し、現在では若年で低手術リスクの患者にもその適応が拡大されてきている (Nishimura et al, 2017; Mack et al, 2019; Popma et al, 2019)。わが国においても、TAVR を施行された AS 患者の 18% が低手術リスク患者であったと報告されている (Ishizu et al, 2021)。

TAVR で用いられる人工弁には、バルーン拡張型弁 (balloon-expandable valve; BEV) の SAPIEN シリーズ (Edwards 社) と自己拡張型弁 (self-expandable valve; SEV) の CoreValve/Evolut シリーズ (Medtronic 社) の 2 種類がある。これらの人工弁には、ステント構造や弁付着部位など構造上の違いがある。具体的には、SEV は生体弁が自己弁輪の上方に位置する supra-annular 構造を、BEV は生体弁が自己弁輪と同じ高さに位置する intra-annular 構造を採用している (図 1)。外科的生体弁と TAVR の生体弁いずれにおいても、supra-annular 構造の人工弁は intra-annular 構造の人工弁よりも大径の人工弁を選択でき、術後の有効弁口面積 (effective orifice area; EOA) がより大きくなり、人工弁患者不適合 (prosthesis-patient mismatch; PPM) を軽減することが示されている (Kim et al, 2019; Okuno et al, 2019)。また、BEV は TAVR 後の脳卒中、人工弁周囲漏出 (paravalvular leakage; PVL)、ペースメーカーの新規植え込み発生率が低く、SEV は BEV と比較して、TAVR 後平均圧較差 (mean transaortic pressure gradient; mPG) が小さいと報告されている (Mack et al, 2019; Popma et al, 2019)。一方、SOLVE-TAVI 試験では、全死亡、脳卒中、PVL、新規ペースメーカー植え込みの主要有効性複合エンドポイントに関して、BEV と SEV の間に有意差がないと報告されている (Thiele et al, 2020)。このように、TAVR を受ける AS 患者に長期的な観点からどの種類の人工弁を選択するのが適切なのか、それを評価するための有用な指標は明らかにされていない。

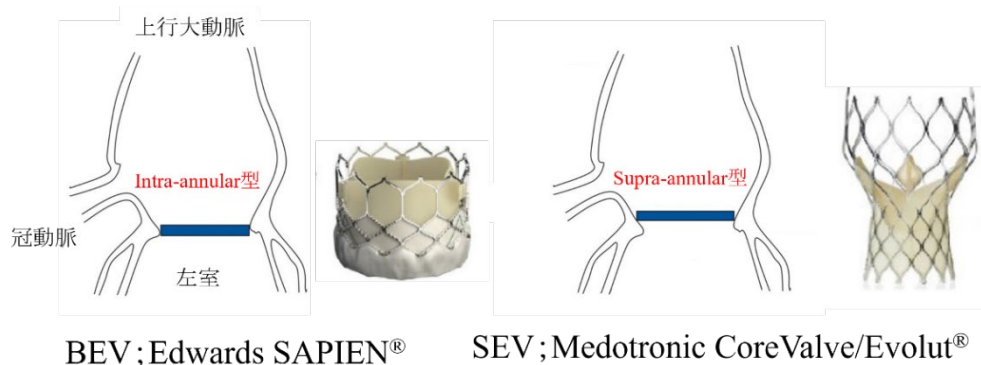


図 1 BEV および SEV の構造の違い (Kim et al, 2019 より引用・改変)

BEV = balloon-expandable valve, SEV = self-expandable valve

三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) は、四次元 (four-dimensional; 4D) 血流 MRI (4D flow MRI) として知られており、血流動態の正確な可視化と定量化を可能にする非侵襲的血流イメージング技術である (Itatani et al, 2017)。4D flow MRI は、血流による血管壁の摩擦力である壁せん断応力 (wall shear stress; WSS) や、血流の乱流運動エネルギーと粘性摩擦によって散逸するエネルギー量であるエネルギー損失 (energy loss; EL) を算出することが可能である (Stalder et al, 2008; Stugaard et al, 2015)。4D flow MRI を用いた先行研究では、AS 患者 (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al, 2016)、SAVR 後および TAVR 後の AS 患者 (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al, 2014; Trauzeddel et al, 2016; Farag et al, 2019) における血流パターンには相違があることが報告された。我々は以前、TAVR 前後における上行大動脈 (ascending aorta; AAO) の血流動態変化を検証し、AAo の収縮期 EL と TAVR 後の有効弁口面積指数 (effective orifice area index; EOAI) の間に有意な負の相関を認めたことを報告した (図 2) (Komoriyama et al, 2021)。しかしながら、使用した人工弁の種類による TAVR 前後の血流動態変化の相違についてはこれまで検証されていない。したがって、本研究では、TAVR を施行した重症 AS 患者において、BEV と SEV の術前と術後早期の血流動態の相違を 4D flow MRI を用いて検討し、その機能的意義を明らかにすることを目的とした。

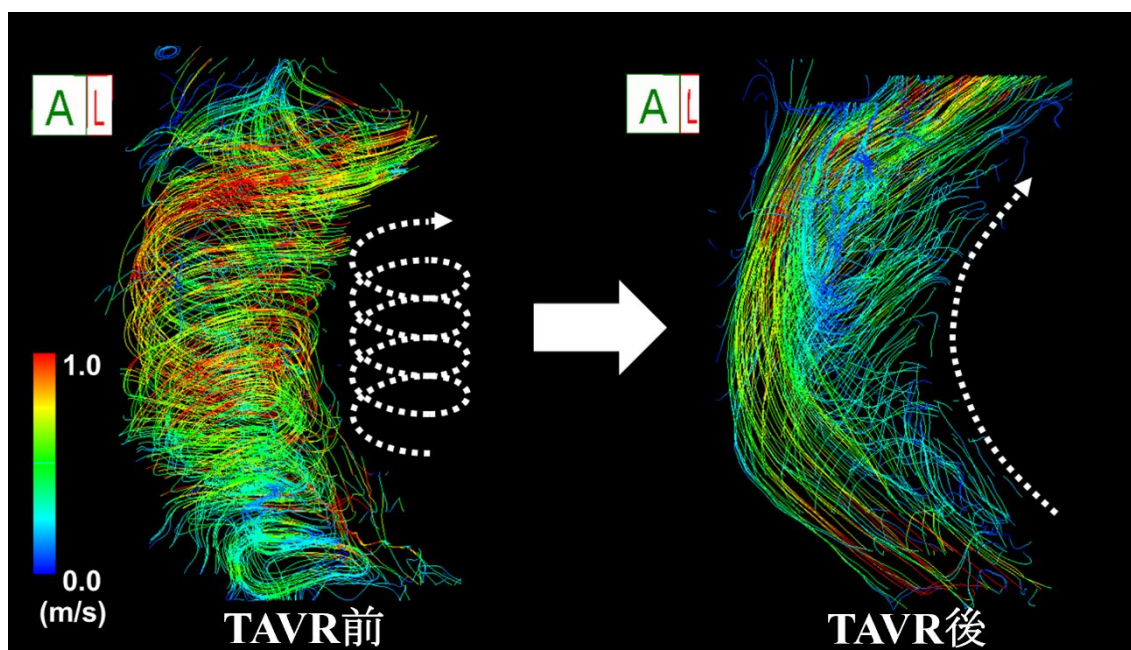


図 2 TAVR 前後の上行大動脈における血流の変化 (Komoriyama et al, 2021 より引用・改変)

TAVR = transcatheter aortic valve replacement

## 5. 研究方法

### 5.1. 研究デザイン

本研究は単施設の前向き観察研究であり、北海道大学病院において重症 AS の診断で TAVR が施行された連続症例を対象とした。本研究の研究計画は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され（自主臨床試験課題名：Time resolved 3D phase contrast MRI [4D Flow-MRI]を用いた高度大動脈弁狭窄症患者における大動脈弁置換術前後の血流動態評価による術後人工弁関連合併症予測指標に関する研究—非介入・探索的前向き研究—[臨床研究番号：自 018-0223]、経カテーテル的大動脈弁留置術を施行した高度大動脈弁狭窄症患者の臨床的特徴と予後に関する研究 [臨床研究番号：自 019-0090]）、UMIN 臨床試験登録システムに登録した（UNMIN000036810、UMIN000038139）。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、全ての患者に十分な説明の後に患者本人の自由意思に伴う文書による承諾を得た。

### 5.2. 対象患者

図3に示すように、2018年5月から2021年11月の間、北海道大学病院において重症 AS に対して TAVR が施行された連続 177 症例のうち、ペースメーカーなど体内金属の存在や閉所恐怖症、血行動態が不安定で安全に撮像ができないなどの理由で MRI を撮像できなかった 38 例、研究参加の同意を得られなかった 13 例を除外した。また大動脈二尖弁患者（6 例）と SAVR 後の人工弁機能不全による AS 患者（2 例）は、通常の大動脈弁患者と比較して元々の血流パターンに違いがあると報告されており（Trauzeddel et al, 2016; Kimura et al, 2017; Mahadevia et al, 2014）、本研究からは除外した。計 118 例を対象に MRI を撮像し、そのうち取得した MRI 画像が信号ノイズやバグによるデータ欠損、撮像時の体動、息止め不良等により解析不能であった 20 例を除外した。最終的に 98 例を解析対象とし、うち BEV 群は 58 例、SEV 群は 40 例であった。すべての患者は、米国心臓協会より 2014 年に刊行された診療ガイドラインに示された基準である、心エコー図法における連続波ドプラ法による大動脈弁最大血流速度  $\geq 4.0$  m/s、簡易ベルヌイ式による LV-大動脈間収縮期平均圧較差  $\geq 40$  mmHg、大動脈弁口面積（aortic valve area; AVA） $\leq 1.0$  cm<sup>2</sup>、大動脈弁口面積指数（aortic valve area index; AVAI） $\leq 0.6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>のいずれかを満たし、重症 AS と診断された（Nishimura et al, 2014）。

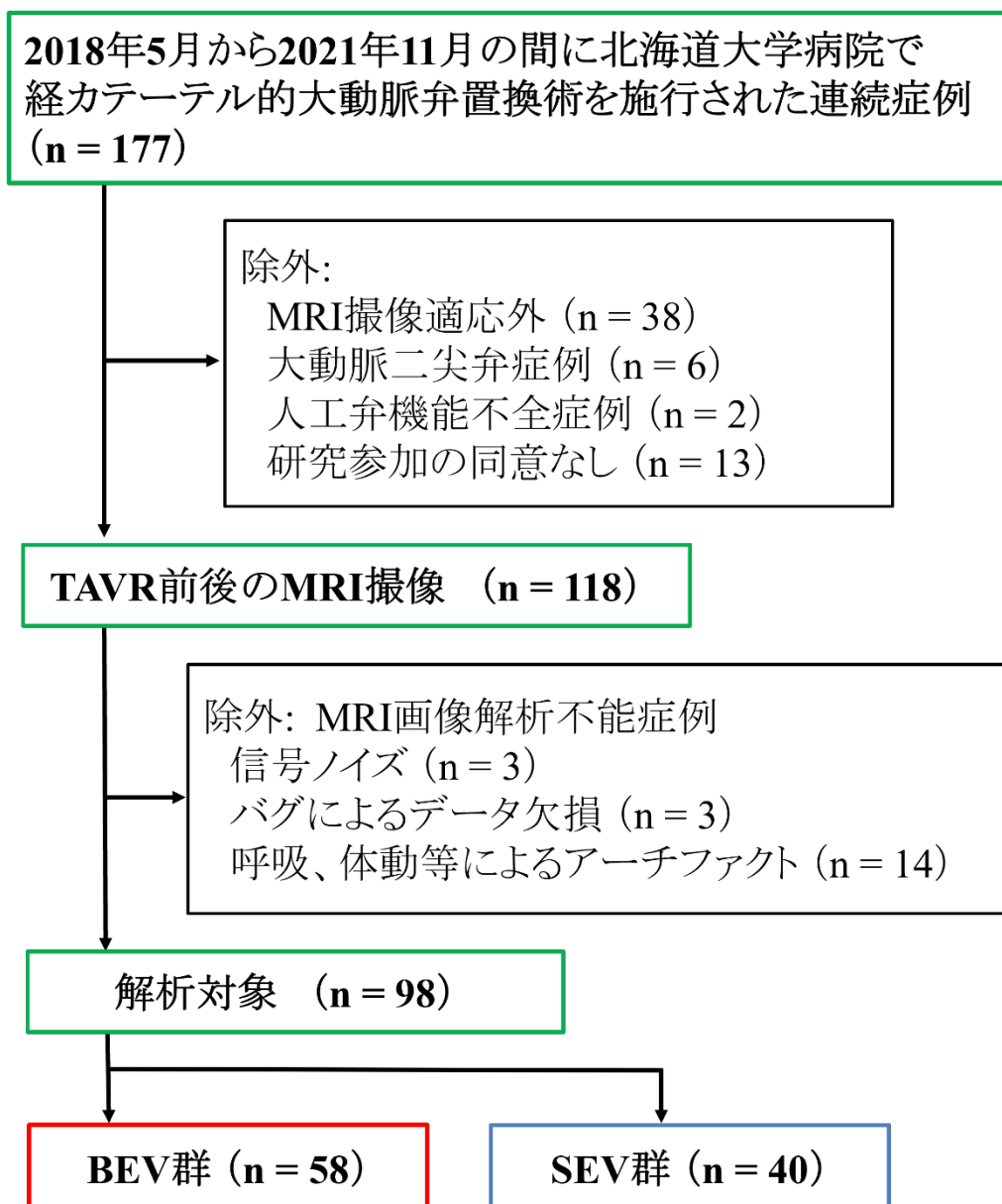


図3 本研究のフローダイアグラム

BEV = balloon-expandable valve, MRI = magnetic resonance imaging, SEV = self-expandable valve

### 5.3. TAVR 手技

全ての症例は、多職種によるハートチームカンファレンスによって治療適応検討が行われ、米国心臓協会より2017年に刊行された診療ガイドラインに基づき (Nishimura et al, 2017)、TAVRが施行された。術前評価等に応じて、経大腿動脈アプローチ、経心尖部アプローチ、直接大動脈アプローチまたは経鎖骨下動脈アプローチが選択された。

人工弁の選択については解剖学的所見（弁輪面積や大動脈基部の角度、大動脈の蛇行の程度など）、術前心電図所見（伝導障害の有無など）、アプローチ部位に基づき、適切な人工弁を選択した。ただし人工弁選択に関して術前 4D flow MRI の所見は考慮しなかった。大多数の症例は全身麻酔下に経食道心エコーガイドで TAVR が行われ、一部の症例では局所麻酔下に経胸壁心エコーガイドで TAVR が行われた。人工弁留置前後のバルーン拡張は、術者の裁量に基づいて行われた。

#### 5.4. 心エコー検査

経胸壁心エコー検査は Vivid E9<sup>TM</sup> (GE Healthcare, Horton, Norway)、iE33<sup>TM</sup> (Philips Medical Systems, Andover, USA)、Acuson SC2000 prime<sup>TM</sup> (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany)、Aplio Artida<sup>TM</sup> (Canon Medical Systems, Otawara, Japan) のいずれかを用いて、TAVR 施行の前後 2 週間以内に行い、LV 収縮機能、LV 拡張機能、LV リモデリングなどを評価した。LV 駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) は心尖部四腔断面画像と心尖部二腔断面画像から、二断面ディスク加算法を用いて測定した。左房容積は、収縮末期の心尖部四腔断面画像と心尖部二腔断面画像から二断面ディスク加算法を用いて測定した。相対的壁厚は LV 後壁厚を 2 倍し LV 拡張末期径で除したものと定義した。TAVR 後、人工弁の EOA は LV 流出経路と LV 流出経路時間速度積分を用いて算出した (Zoghbi et al, 2009)。EOAI は、人工弁の EOA を患者の体表面積で除して算出した。

#### 5.5. MRI 撮像

MRI 撮像には 3.0 テスラ MRI 装置である Achieva TX<sup>TM</sup> (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) と、32 チャンネルのフェーズドアレイコイル Torso/Cardiac coil を使用した。すべての症例において TAVR 施行の前後に MRI 撮像を行った。TAVR 前の撮像日と TAVR 施行日との間隔は中央値 22 (四分位範囲 (interquartile range; IQR) 4–39) 日であり、TAVR 施行日と TAVR 後の撮像日との間隔は中央値 6 (IQR 3–6) 日であった。心電図同期下に、横隔膜に位置させた呼吸ナビゲーターを用いて非造影撮像を行った。撮像データは心臓全体と胸部大動脈を含む矢状断面の三次元データとして取得された。

空間・時間分解能の設定において、流量や WSS 等のパラメータの精度と撮像時間との間には一得一失の関係がある (Cibis et al, 2016)。本研究においては、WSS の精度を重視し、最適化されたより小さな面内分解能 ( $1.56 \times 1.75 \text{ mm}^2$ ) を採用した。また、異方性ボクセルの影響を最小化するために、スライス厚 4 mm の場合のスライスオーバーラップを 2 mm に、スライス厚 5 mm の場合のスライスオーバーラップを 2.5 mm



に設定した。時間分解能は2018年5月から2020年12月までは1心拍当たり12フェーズとし、2021年1月以降は米国心臓血管MR (magnetic resonance) 学会による合意声明において推奨される時間分解能である1心拍当たり20フェーズとした。最終的なMRI撮像のスキャンパラメータを表1に示す。

**表 1.** MRI 撮像条件

|                                 |                                 |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Echo time                       | 1.73 msec                       |
| Repetition time                 | 3.2 msec                        |
| Flip angle                      | 10°                             |
| Field of view                   | 400×400 mm                      |
| Matrix                          | 256×229                         |
| In-plane spatial resolution     | 1.56×1.75 mm <sup>2</sup>       |
| Slice thickness and overlapping | 4 mm and 2 mm / 5 mm and 2.5 mm |
| Temporal resolution             | 12 or 20 phases/cardiac cycle   |
| k-space segmentation factor     | 6                               |
| Sensitivity encoding factor     | 3                               |
| Velocity encoding timing        | TR-interleaved                  |

MRI = magnetic resonance imaging, TR = repetition time

個々の症例における AAO 内最大血流速度をもとに、速度エンコーディングを設定した (TAVR 前: 中央値 300 (IQR 250 - 450) cm/s、TAVR 後: 中央値 250 (IQR 220 - 300) cm/s)。データ取得の時間は8分から20分であった。マックスウェル補正法、渦電流補正法、勾配非線形性補正法を行った。取得した3方向位相コントラストシネ画像、強度画像、steady-state free precession シネ画像のデータから、解析ソフトウェア (iTFlow<sup>®</sup>、Cardio Flow Design、Tokyo、Japan) を用いて心血管の形状と血流を可視化し、WSS と EL を算出した (Miyazaki et al, 2017; Takei et al, 2019)。

## 5.6. MRI データ解析

血流動態の評価にあたり、バルサルバ洞 AAO 接合部 (sinotubular junction; STJ) レベル (スライス 1)、AAO 中間部レベル (スライス 2)、および腕頭動脈分岐近位部レベル (スライス 3) の AAO において動脈壁に垂直な面を3つの解析面と定めた (図 4)。

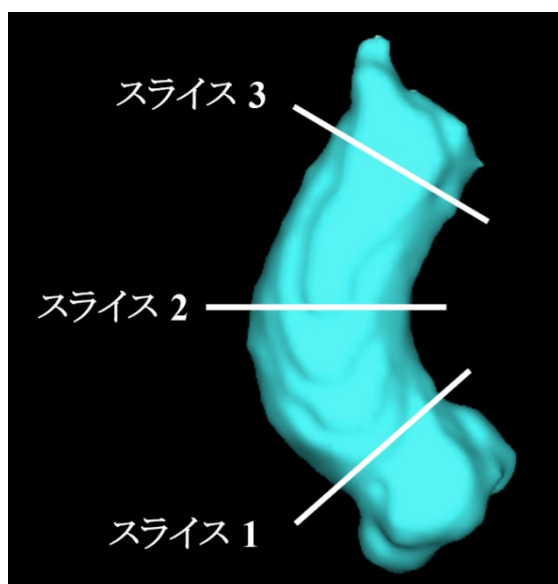


図4 上行大動脈における解析面の位置

AAoにおける血流パターンは、流線を用いて動的に観察した。流線は、ある時点での多数の流体粒子の速度ベクトルをつないだ線として描出された。循環器内科医1名と放射線診断科医1名が同時に患者の左前部から血流を観察し、収縮期の血流パターンをうず流およびらせん流に関して3段階で評価した。評価が不一致であった症例は3人目の評価者（心血管イメージングについて熟練した放射線診断科医）が評価した。うず流は、1心拍中に生理学的な血流方向から90°以上逸脱する、長軸方向の回転流と定義した（von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al, 2014）。らせん流は、血管の長軸方向に沿ったコルク抜きのような、短軸方向の回転流と定義した（von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al, 2014）。うず流とらせん流の強さの程度を以下の3つに分類した。1=なし（なし、またはほぼなし）、2=中等度（1と3の間）、3=著明（主流）。分類2と3の区別は以下の通りに行った。腕頭動脈分岐近位部からSTJまでに及ぶうず流を3と判定し、それより小さなうず流を2と判定した。層流を伴わないらせん流を3と判定し、層流を伴うらせん流を2と判定した。うず流およびらせん流の分類例を図5に示す。

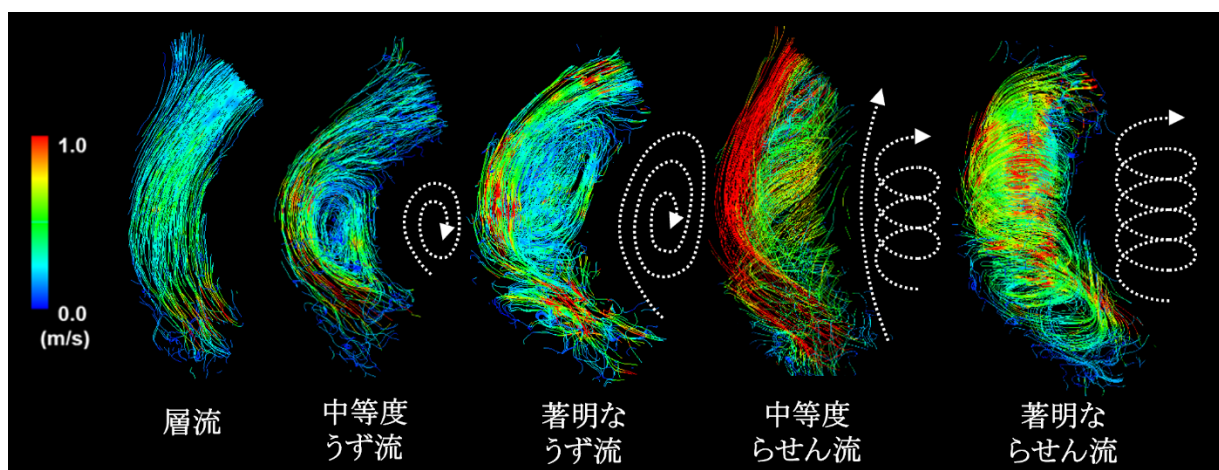


図5 層流、うず流、らせん流の分類例

AAoのスライス2における収縮期高速血流の偏心性の程度を以下の3つに分類した。1= なし（収縮期高速血流が血管内腔の大部分を占め、中央に集中している場合）、2= 軽度（収縮期高速血流が血管内腔の1/3から2/3の間を占める場合）、3= 著明（収縮期高速血流が血管内腔の1/3以下を占める場合）（図6）。

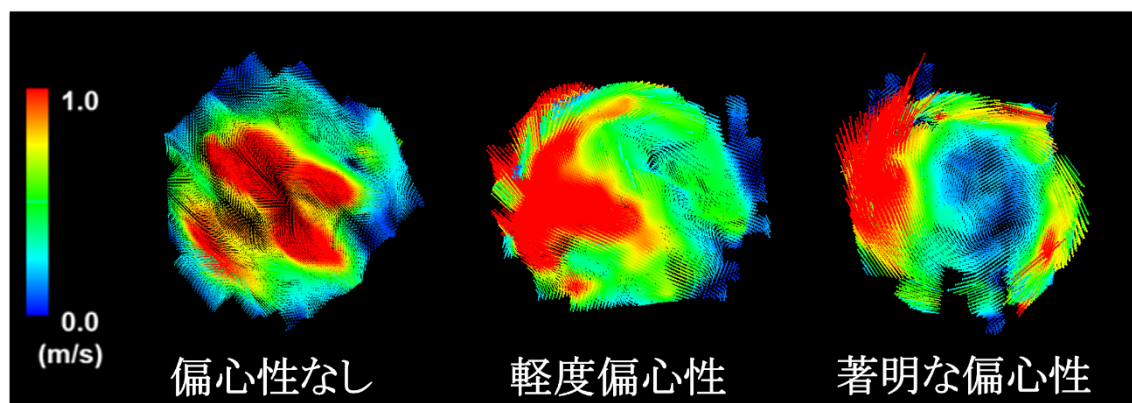


図6 上行大動脈中間部における収縮期高速血流偏心性の分類例

AAoにおけるWSSを、前述の解析ソフトウェアを用いて算出した。Pottersらによって確立されたアルゴリズムに基づき、大動脈壁と血管内腔の境界面は無数の連結した三角形で表され、各三角形に対する血流速度ベクトルの平行成分からWSSが算出された（Potters et al, 2015）。STJから腕頭動脈分岐近位部との間の大動脈をAAoの関心領域と設定した。TAVR後では、金属アーチファクトの影響を受けていた部位を関心領域から除いた。三次元で表示されたAAo上にWSSが算出値に応じて色分けされ

表示された。最大 WSS は、収縮期において AAO 全体で最も高い WSS 値を採用した。また、平均 WSS は最大 WSS が記録されたフェーズにおいて AAO 全体での WSS 値の平均値を採用した (図 7-A)。さらに、スライス 1 からスライス 3 までの解析面ごとに大動脈周囲に沿った 12 分画における局所 WSS を算出した。任意に径を設定できる球体を三次元の大動脈上に位置させ、球体と接触している任意の面の WSS 算出が可能である。AAo 局所における WSS の算出位置を図 7-B, C に示した。

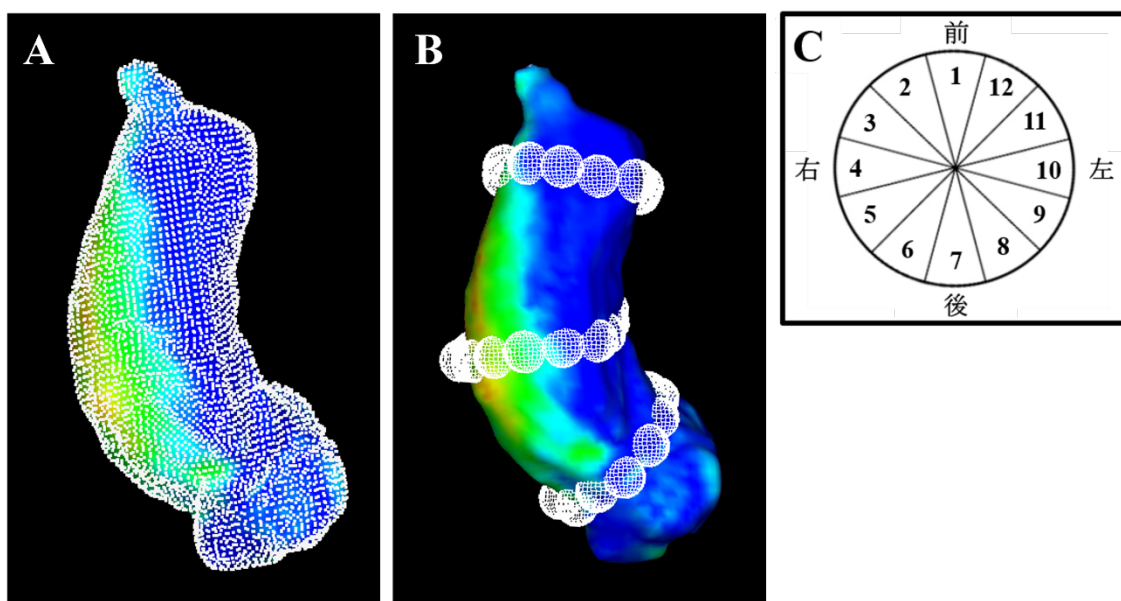


図 7 (A) 上行大動脈全体における壁せん断応力の算出、(B) 上行大動脈局所における壁せん断応力の算出、(C) 各解析面における局所壁せん断応力の算出位置

EL は、式 1 に従って、血流の空間速度勾配と血液粘性係数から算出した (Miyazaki et al, 2017; Stugaard et al, 2015)。

$$\text{エネルギー損失} = \int (\mu) \sum_{ij} \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)^2 dV$$

$\mu$ : 血液粘性係数 ( $\mu = 0.004 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ )

$x$ : 位相画像の横方向

$u$ : 血流速度ベクトルの  $x$  方向成分

式 1 エネルギー損失の計算式

設定した関心領域 (AAo または LV) における EL は、1 心周期を 12~20 等分した各フェーズで計算され、全収縮期および全拡張期のフェーズにおける平均値をそれぞれ収縮期 EL、拡張期 EL と定義した。LV の関心領域は僧帽弁から大動脈弁までの心腔内と定義した。

## 5.7. 統計学的分析方法

連続変数は正規分布している場合は平均  $\pm$  標準偏差で表記し、非正規分布の場合は中央値 (IQR) で表記した。BEV 群と SEV 群との比較は、連続変数については Mann-Whitney U-検定を、二分変数についてはカイ二乗検定を行った。TAVR 前後における血流動態パラメータの変化を Wilcoxon の符号順位検定で評価した。また結果の頑健性を高めるために、個々の TAVR 前の値を共変量とした共分散分析 (an analysis of covariance; ANCOVA) モデルを用いて、BEV 群と SEV 群の血流パターン、WSS、EL の変化を比較した。血流パターンの評価者間の再現性は、重み付き  $\kappa$  係数を用いて評価した。すべての検定は両側で  $P$  値 0.05 未満を統計学的に有意と判断した。すべての統計解析は Stata<sup>®</sup> IC version 16 (Stata Corp, College Station, USA) を使用して行った。

## 6. 研究結果

### 6.1. 患者背景

BEV 群と SEV 群の患者背景の比較を表 2 に示す。両群間で年齢、性別、体格、手術リスクスコア、既往歴、血液生化学検査に有意差は認めなかった。TAVR 前の心エコー図検査では、左室拡張能指標である E/A (BEV 群 : 0.63 (0.55–0.76) vs. SEV 群 : 0.67 (0.58–1.07)、 $P=0.038$ ) と E/e' (BEV 群 :  $14.4 \pm 5.1$  vs. SEV 群 :  $17.6 \pm 7.1$ 、 $P=0.042$ ) は SEV 群で有意に高かった。CT で測定した弁輪面積、弁輪周囲長、AAo 径に有意差は認めなかったが、大動脈角度は BEV 群で有意に大きかった (BEV 群 :  $50.8 \pm 9.2$  度 vs. SEV 群 :  $47.1 \pm 6.2$  度、 $P=0.038$ )。TAVR のアプローチは、BEV 群の 88%、SEV 群の 77.5%が経大腿動脈アプローチであった。人工弁の径は BEV 群では 20~29 mm が、SEV 群では 23~34 mm が選択された。

表 2. TAVR 前患者背景の比較

| 変数   | BEV (n = 58)          | SEV (n = 40)         | P 値   |
|--|-----------------------|----------------------|-------|
| 年齢, 歳                                      | 83.7 ± 4.6            | 84.4 ± 5.1           | 0.34  |
| 男性, n (%)                                  | 21 (36)               | 14 (35)              | 0.90  |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup>         | 22.7 ± 4.2            | 21.5 ± 3.5           | 0.18  |
| STS-PROM score, %                          | 4.9 (3.6 – 7.3)       | 5.3 (4.2 – 8.5)      | 0.24  |
| 既往歴, n (%)                                 |                       |                      |       |
| 高血圧症                                       | 47 (81)               | 33 (83)              | 0.85  |
| 脂質異常症                                      | 35 (60)               | 17 (43)              | 0.082 |
| 糖尿病  | 19 (33)               | 9 (23)               | 0.27  |
| 心房細動/粗動                                    | 11 (19)               | 7 (18)               | 0.85  |
| 冠動脈疾患                                      | 22 (38)               | 16 (40)              | 0.84  |
| 脳卒中  | 9 (16)                | 7 (18)               | 0.79  |
| 血液生化学検査                                    |                       |                      |       |
| ヘモグロビン, g/dL                               | 11.4 ± 1.5            | 11.7 ± 1.4           | 0.29  |
| クレアチニン, mg/dL                              | 0.81 (0.70 – 1.15)    | 0.89 (0.71 – 1.11)   | 0.64  |
| NT-proBNP, pg/mL                           | 1089 (483 – 1787)     | 1392 (620 – 3826)    | 0.064 |
| 心エコー図所見                                    |                       |                      |       |
| 左室拡張末期径, mm                                | 45.5 (42.0 – 49.0)    | 44.5 (41.0 – 49.0)   | 0.86  |
| 左室駆出率, %                                   | 68 (56 – 72)          | 67 (57 – 70)         | 0.41  |
| 一回拍出係数, mL/m <sup>2</sup>                  | 47.7 ± 12.2           | 49.0 ± 10.8          | 0.19  |
| 心室中隔壁厚, mm                                 | 11.9 ± 2.1            | 11.9 ± 2.3           | 0.60  |
| 左室重量係数, g/m <sup>2</sup>                   | 115.4 (100.4 – 144.4) | 120.2 (98.9 – 141.5) | 0.74  |
| 左房容積係数, mL/m <sup>2</sup>                  | 50.0 (39.8 – 62.5)    | 49.4 (42.9 – 69.0)   | 0.48  |
| E/A ratio                                  | 0.63 (0.55 – 0.76)    | 0.67 (0.58 – 1.07)   | 0.038 |
| E/e' ratio                                 | 14.4 ± 5.1            | 17.6 ± 7.1           | 0.042 |
| 大動脈弁口面積, cm <sup>2</sup>                   | 0.67 ± 0.15           | 0.67 ± 0.18          | 0.83  |
| 大動脈弁口面積指数, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> | 0.46 ± 0.12           | 0.48 ± 0.21          | 0.98  |
| 左室一大動脈間収縮期平均                               | 49 (40 – 60)          | 50 (39 – 71)         | 0.53  |

|                              |                    |                    |         |
|------------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| 圧較差, mmHg                    |                    |                    |         |
| CT 所見                        |                    |                    |         |
| 大動脈弁輪面積, mm <sup>2</sup>     | 411 (383 – 474)    | 422 (366 – 458)    | 0.28    |
| 大動脈弁輪周囲長, mm                 | 72.9 (70.3 – 78.7) | 74.2 (69.3 – 76.9) | 0.37    |
| 上行大動脈径, mm                   | 32.7 ± 3.2         | 32.9 ± 3.2         | 0.94    |
| 大動脈角度, 度                     | 50.8 ± 9.2         | 47.1 ± 6.2         | 0.038   |
| TAVR アプローチ部位, n (%)          |                    |                    |         |
| 経大腿動脈                        | 51 (88)            | 31 (77.5)          |         |
| 経心尖                          | 5 (9)              | –                  | < 0.001 |
| 経鎖骨下動脈                       | 0 (0)              | 9 (22.5)           |         |
| 直接大動脈                        | 2 (3)              | 0 (0)              |         |
| 人工弁種類, n (%)                 |                    |                    |         |
| SAPIEN 3 <sup>®</sup>        | 58 (100)           | –                  |         |
| Evolut R <sup>®</sup>        | –                  | 14 (35)            |         |
| Evolut PRO <sup>®</sup>      | –                  | 10 (25)            |         |
| Evolut PRO plus <sup>®</sup> | –                  | 16 (40)            |         |
| 人工弁サイズ, n (%)                |                    |                    |         |
| 20mm                         | 2 (3)              | –                  |         |
| 23mm                         | 33 (57)            | 1 (2.5)            |         |
| 26mm                         | 19 (33)            | 18 (45)            | < 0.001 |
| 29mm                         | 4 (7)              | 19 (47.5)          |         |
| 34mm                         | –                  | 2 (5)              |         |

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。カテゴリー変数は患者数 (%) で表記した。

BEV = balloon-expandable valve, CT = computed tomography, E/A = the ratio between early and late diastolic transmitral flow velocity, E/e' = the ratio between early diastolic transmitral flow velocity and early diastolic mitral annular velocity, NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, SEV = self-expandable valve, STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality, TAVR = transcatheter aortic valve replacements

TAVR後の心エコーパラメータの比較を表3に示す。TAVR後の一回拍出係数はBEV群で有意に高く（BEV群：49.6±12.3 mL/m<sup>2</sup> vs. SEV群：41.9±9.5 mL/m<sup>2</sup>、*P*=0.002）、左室一大動脈間収縮期平均圧較差はSEV群で有意に低かった（BEV群：13 [IQR 11–17] mmHg vs. SEV群：8 [IQR 6–11] mmHg、*P*<0.001）。TAVR後のPVLに関しては有意な群間差を認めなかった。

表3. TAVR後の心エコーパラメータの比較

| 変数  | BEV (n = 58)         | SEV (n = 40)          | <i>P</i> 値 |
|---|----------------------|-----------------------|------------|
| 左室拡張末期径, mm                               | 46.0 (42.0 – 49.0)   | 46.0 (41.0 – 50.0)    | 0.89       |
| 左室駆出率, %                                  | 67 (62 – 71)         | 66 (57 – 71)          | 0.35       |
| 一回拍出係数, mL/m <sup>2</sup>                 | 49.6 ± 12.3          | 41.9 ± 9.5            | 0.002      |
| 心室中隔壁厚, mm                                | 11.8 ± 2.2           | 11.7 ± 2.1            | 0.69       |
| 左室重量係数, g/m <sup>2</sup>                  | 111.0 (97.7 – 143.6) | 122.7 (101.0 – 139.6) | 0.50       |
| 左房容積係数, mL/m <sup>2</sup>                 | 51.1 (36.2 – 64.3)   | 55.2 (44.0 – 64.7)    | 0.37       |
| E/A ratio                                 | 0.71 (0.65 – 0.87)   | 0.77 (0.58 – 1.02)    | 0.82       |
| E/e' ratio                                | 16.0 ± 5.2           | 17.0 ± 6.5            | 0.62       |
| 有効弁口面積, cm <sup>2</sup>                   | 1.54 ± 0.36          | 1.58 ± 0.29           | 0.50       |
| 有効弁口面積指数, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> | 1.05 ± 0.26          | 1.09 ± 0.24           | 0.38       |
| 左室一大動脈間収縮期平均圧較差, mmHg                     | 13 (11 – 17)         | 8 (6 – 11)            | < 0.001    |
| 弁周囲漏出, n (%)                              |                      |                       |            |
| なし  | 8 (14)               | 3 (7.5)               |            |
| 軽度  | 42 (72)              | 24 (60)               |            |
| 中等度                                       | 8 (14)               | 13 (32.5)             | 0.12       |
| 高度  | 0 (0)                | 0 (0)                 |            |

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。カテゴリ変数は患者数 (%) で表記した。

E/A = the ratio between early and late diastolic transmitral flow velocity, E/e' = the ratio between early diastolic transmitral flow velocity and early diastolic mitral annular velocity, TAVR = transcatheter aortic valve replacement



## 6.2. 上行大動脈における血流パターン

TAVR 前における 4D flow MRI のパラメータの比較を表 4 に示す。TAVR 前の血流パターンと血流偏心の程度に関しては有意な群間差を認めなかった。

表 4. TAVR 前の 4D flow MRI 所見の比較

| 変数               | BEV (n = 58)       | SEV (n = 40)       | P 値   |
|------------------|--------------------|--------------------|-------|
| うず流              | 1.95 ± 0.85        | 1.80 ± 0.79        | 0.44  |
| らせん流             | 1.88 ± 0.77        | 2.12 ± 0.61        | 0.071 |
| 偏心性              | 2.56 ± 0.60        | 2.60 ± 0.50        | 0.99  |
| 平均 WSS, Pa       | 6.8 (5.9 – 8.4)    | 6.8 (5.7 – 8.4)    | 0.62  |
| 最大 WSS, Pa       | 53.5 (48.1 – 62.2) | 53.4 (42.1 – 65.3) | 0.73  |
| 収縮期 EL (AAo), mW | 23.9 (17.2 – 34.4) | 18.9 (9.6 – 32.9)  | 0.084 |
| 拡張期 EL (AAo), mW | 6.9 (3.9 – 10.5)   | 3.6 (1.3 – 9.6)    | 0.014 |
| 収縮期 EL (LV), mW  | 3.8 (2.7 – 6.4)    | 3.1 (1.4 – 6.3)    | 0.062 |
| 拡張期 EL (LV), mW  | 5.1 (3.2 – 9.0)    | 4.0 (2.0 – 6.5)    | 0.045 |

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。

4D = four-dimensional, AAo = ascending aorta, BEV = balloon-expandable valve, EL = energy loss, LV = left ventricle, MRI = magnetic resonance imaging, SEV = self-expandable valve, TAVR = transcatheter aortic valve replacement, WSS = wall shear stress

また、TAVR 後の 4D flow MRI のパラメータの比較を表 5 に示す。TAVR 後の AAo におけるうず流 (BEV 群 : 1.91 ± 0.80 vs. SEV 群 : 1.58 ± 0.64、 $P = 0.040$ )、らせん流 (BEV 群 : 1.66 ± 0.74 vs. SEV 群 : 1.28 ± 0.51、 $P = 0.009$ ) およびの偏心性 (BEV 群 : 2.45 ± 0.73 vs. SEV 群 : 2.10 ± 0.78、 $P = 0.022$ ) の程度は SEV 群の方が BEV 群よりも有意に低かった。

表 5. TAVR 後の 4D flow MRI 所見の比較

| 変数               | BEV (n = 58)       | SEV (n = 40)       | P 値     |
|------------------|--------------------|--------------------|---------|
| うず流              | 1.91 ± 0.80        | 1.58 ± 0.64        | 0.040   |
| らせん流             | 1.66 ± 0.74        | 1.28 ± 0.51        | 0.009   |
| 偏心性              | 2.45 ± 0.73        | 2.10 ± 0.78        | 0.022   |
| 平均 WSS, Pa       | 6.0 (5.3 – 7.0)    | 4.8 (3.9 – 5.9)    | < 0.001 |
| 最大 WSS, Pa       | 51.2 (40.6 – 58.7) | 41.6 (30.4 – 53.6) | 0.021   |
| 収縮期 EL (AAo), mW | 14.0 (10.7 – 22.9) | 11.6 (4.5 – 22.7)  | 0.087   |
| 拡張期 EL (AAo), mW | 5.7 (3.6 – 11.8)   | 4.3 (1.3 – 12.6)   | 0.15    |
| 収縮期 EL (LV), mW  | 5.1 (2.8 – 8.1)    | 3.1 (1.2 – 7.6)    | 0.085   |
| 拡張期 EL (LV), mW  | 6.6 (3.3 – 9.7)    | 3.3 (1.3 – 8.0)    | 0.005   |

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。

4D = four-dimensional, AAo = ascending aorta, BEV = balloon-expandable valve, EL = energy loss, LV = left ventricle, MRI = magnetic resonance imaging, SEV = self-expandable valve, TAVR = transcatheter aortic valve replacement, WSS = wall shear stress

血流パターンおよび血流の偏心性の変化について比較したものを表 6 および図 8 に示す。SEV 群においては TAVR 前後でらせん流のスコアが  $2.12 \pm 0.61$  から  $1.28 \pm 0.51$  ( $P < 0.001$ ) に、血流の偏心性のスコアが  $2.60 \pm 0.50$  から  $2.10 \pm 0.78$  ( $P = 0.002$ ) に有意に減少した。BEV 群においては TAVR 前後で血流パターン、偏心性ともに有意な変化を認めなかった。また SEV 群は BEV 群と比較してらせん流スコアの減少量 (BEV 群:  $-0.22 \pm 0.86$  vs. SEV 群:  $-0.85 \pm 0.80$ ,  $P < 0.001$ ) と偏心性スコアの減少量 (BEV 群:  $-0.11 \pm 0.79$  vs. SEV 群:  $-0.50 \pm 0.88$ ,  $P = 0.037$ ) が有意に大きかった。TAVR 前の 4D flow MRI パラメータを共変量とした ANCOVA では、うず流 ( $P = 0.036$ )、らせん流 ( $P = 0.0014$ ) および偏心性 ( $P = 0.018$ ) のスコア減少量は、いずれも SEV 群の方が BEV 群より有意に大きかった。

表 6. TAVR 前後における 4D flow MRI パラメータの変化

| 変数                  | BEV (n = 58)            | SEV (n = 40)             | $P^a$ 値 | 最小二乗平均差                 | $P^b$ 値 |
|---------------------|-------------------------|--------------------------|---------|-------------------------|---------|
| うず流                 | -0.03 ± 1.09            | -0.23 ± 0.97             | 0.46    | -0.32 (-0.63 to -0.02)  | 0.036   |
| らせん流                | -0.22 ± 0.86            | -0.85 ± 0.80             | < 0.001 | -0.44 (-0.70 to -0.17)  | 0.0014  |
| 偏心性                 | -0.11 ± 0.79            | -0.50 ± 0.88             | 0.037   | -0.37 (-0.67 to -0.07)  | 0.018   |
| 平均 WSS, Pa          | -0.6<br>(-2.1 to 0.5)   | -1.8<br>(-3.5 to -0.8)   | 0.006   | -1.29 (-1.97 to -0.61)  | 0.003   |
| 最大 WSS, Pa          | -5.7<br>(-18.0 to 5.3)  | -11.5<br>(-27.3 to 2.9)  | 0.16    | -6.67 (-12.03 to -1.29) | 0.016   |
| 収縮期 EL (AAo),<br>mW | -9.5<br>(-20.5 to -2.1) | -6.7<br>(-18.1 to -0.22) | 0.51    | -2.57 (-8.24 to 3.10)   | 0.37    |
| 拡張期 EL(AAo),<br>mW  | -0.7<br>(-3.3 to 1.6)   | -0.1<br>(-1.7 to 3.3)    | 0.28    | 0.35 (-3.03 to 3.73)    | 0.84    |
| 収縮期 EL (LV),<br>mW  | 0.2<br>(-1.4 to 3.2)    | 0.2<br>(-0.4 to 2.5)     | 0.83    | -0.65 (-2.88 to 1.58)   | 0.56    |
| 拡張期 EL (LV),<br>mW  | 0.6<br>(-2.7 to 3.5)    | -0.5<br>(-2.0 to 1.9)    | 0.39    | -1.88 (-4.72 to 0.97)   | 0.19    |

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。TAVR 前の 4D flow MRI のパラメータを共変量として ANCOVA を行った。 $P^a$  : Mann-Whitney U-検定における  $P$  値、 $P^b$  : ANCOVA における  $P$  値。4D = four-dimensional, AAo = ascending aorta, ANCOVA = analysis of covariance, BEV = balloon-expandable valve, EL = energy loss, LV = left ventricle, MRI = magnetic resonance imaging, SEV = self-expandable valve, TAVR = transcatheter aortic valve replacement, WSS = wall shear stress

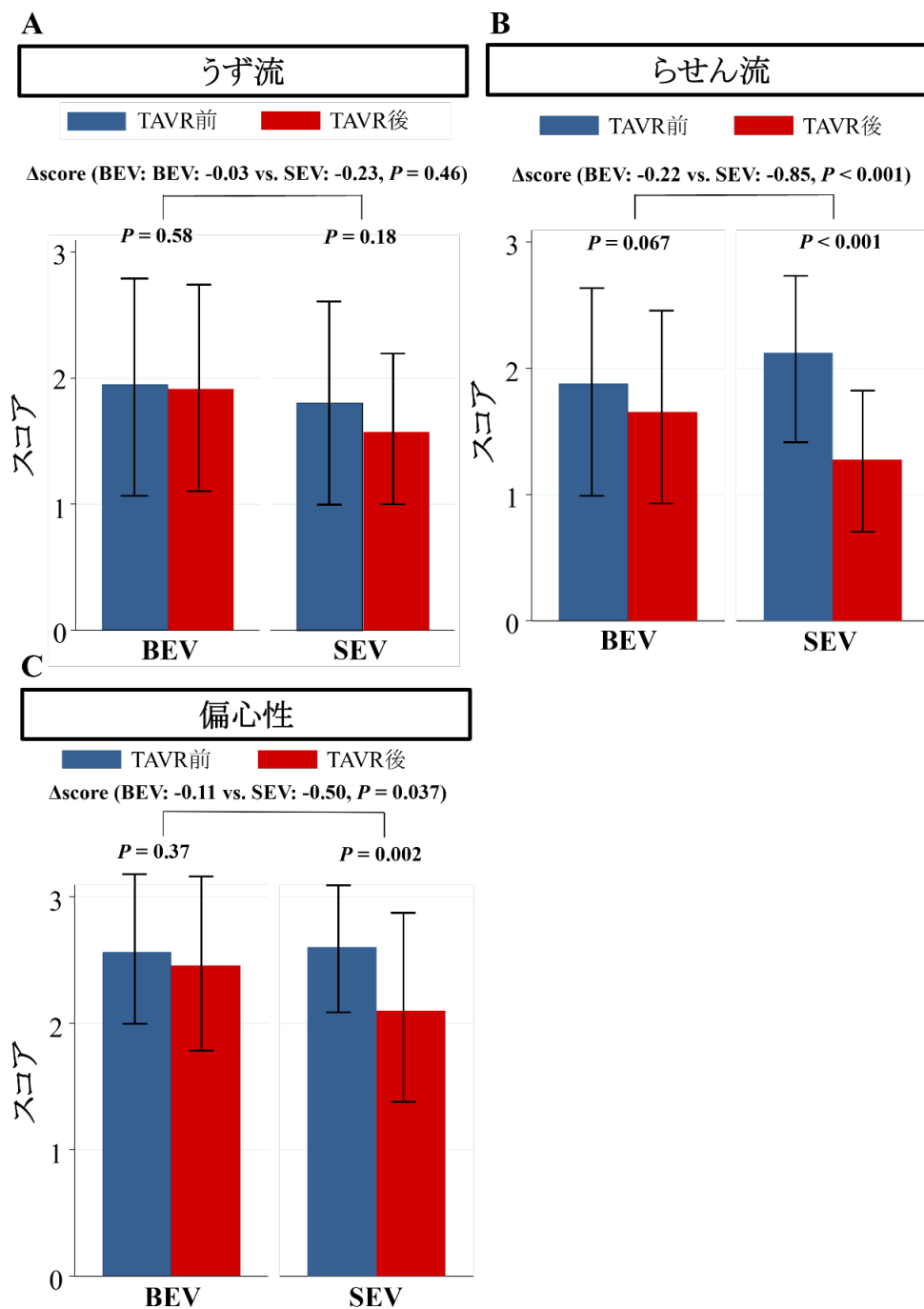


図8 TAVR 前後の血流パターンの変化

BEV = balloon-expandable valve, SEV = self-expandable valve, TAVR = transcatheter aortic valve replacement

TAVR 前後の血流変化の代表例を図9に示す。BEVが使用された症例ではTAVR前に見られたらせん流(A)がTAVR後も著変なく残存し(B)、SEVが使用された症例

では TAVR 前に見られたらせん流 (A) が TAVR 後に消失し、軽度のうず流が残存した (D)。

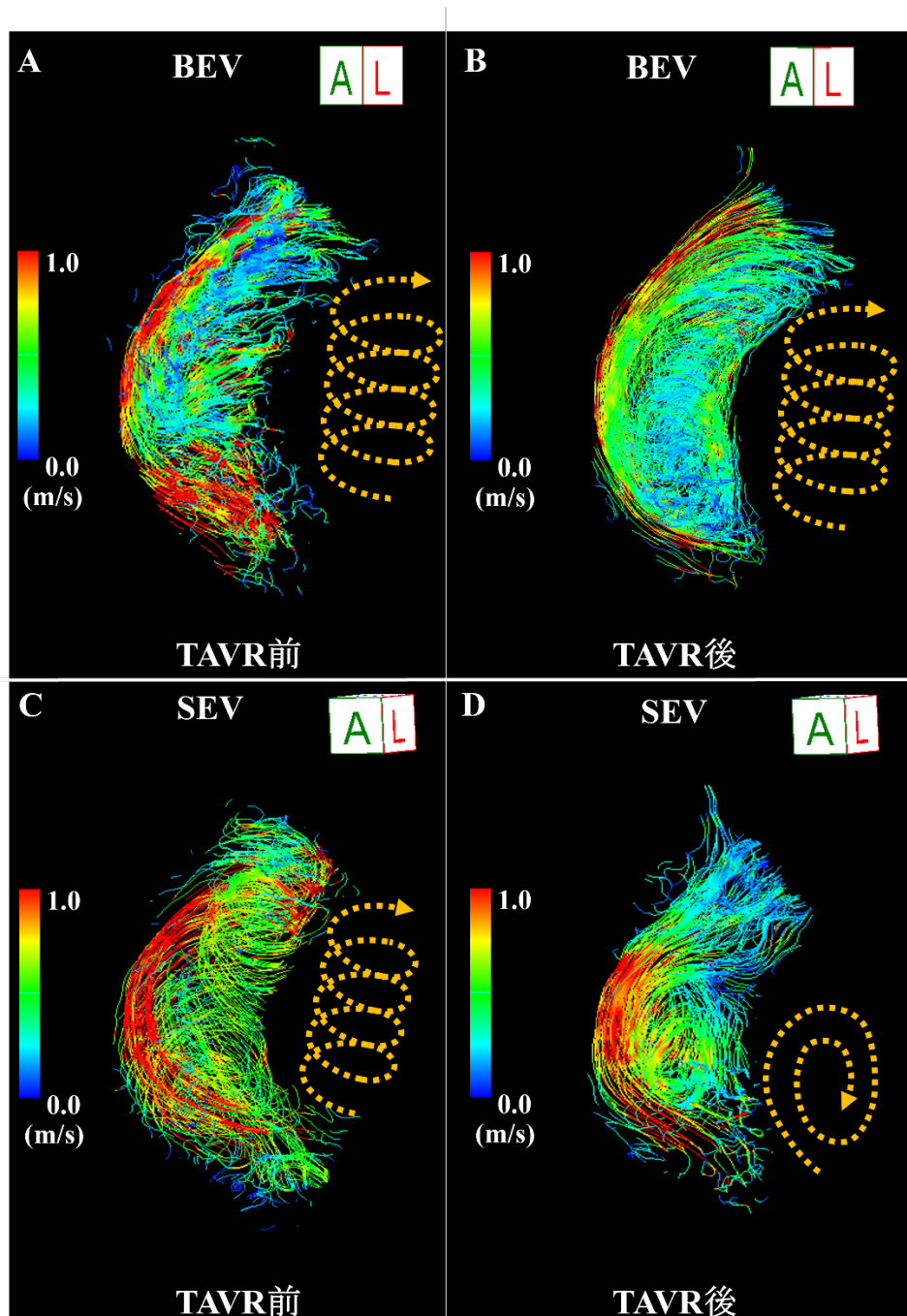


図9 (A)、(B) BEV の血流パターン変化の例、(C)、(D) SEV の血流パターン変化の例  
 BEV = balloon-expandable valve, SEV = self-expandable valve, TAVR = transcatheter aortic valve replacement

血流パターンの観察者間一致性を示した重み付け  $\kappa$  係数は、うず流で  $\kappa = 0.6734$ 、標準誤差 = 0.0731、らせん流で  $\kappa = 0.6254$ 、標準誤差 = 0.0746、偏心性で  $\kappa = 0.6875$ 、標準誤差 = 0.0763 であり、血流パターン評価の再現性は十分であった。

### 6.3. 上行大動脈における壁せん断応力

TAVR 前における AAO 全体の平均 WSS および最大 WSS に関しては有意な群間差を認めなかった (表 4)。AAO 全体の平均 WSS および最大 WSS に関しては、両群ともに有意に低下したが、平均 WSS の減少量は SEV 群で有意に大きかった (BEV 群: -0.6 [IQR -2.1 to 0.5] vs. SEV 群: -1.8 [IQR -3.5 to -0.8],  $P = 0.006$ ) (表 6、図 10)。

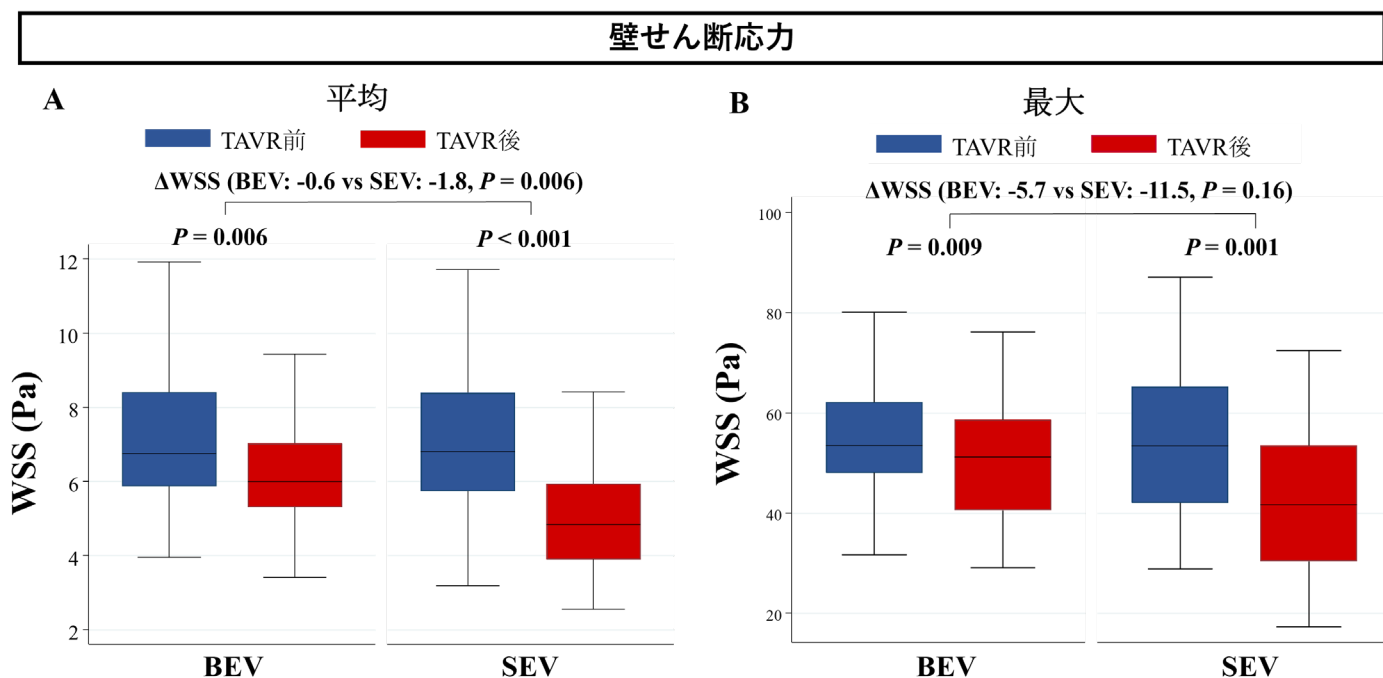


図 10 TAVR 前後の上行大動脈全体における壁せん断応力の変化

BEV = balloon-expandable valve, SEV = self-expandable valve, TAVR = transcatheter aortic valve replacement, WSS = wall shear stress

TAVR 前後の AAO における WSS 変化の代表例を図 11 に示す。両者とも TAVR 後に WSS の低下を認めたが、SEV の症例 (C、D) では BEV の症例 (A、B) よりも全体的に WSS が低下した。

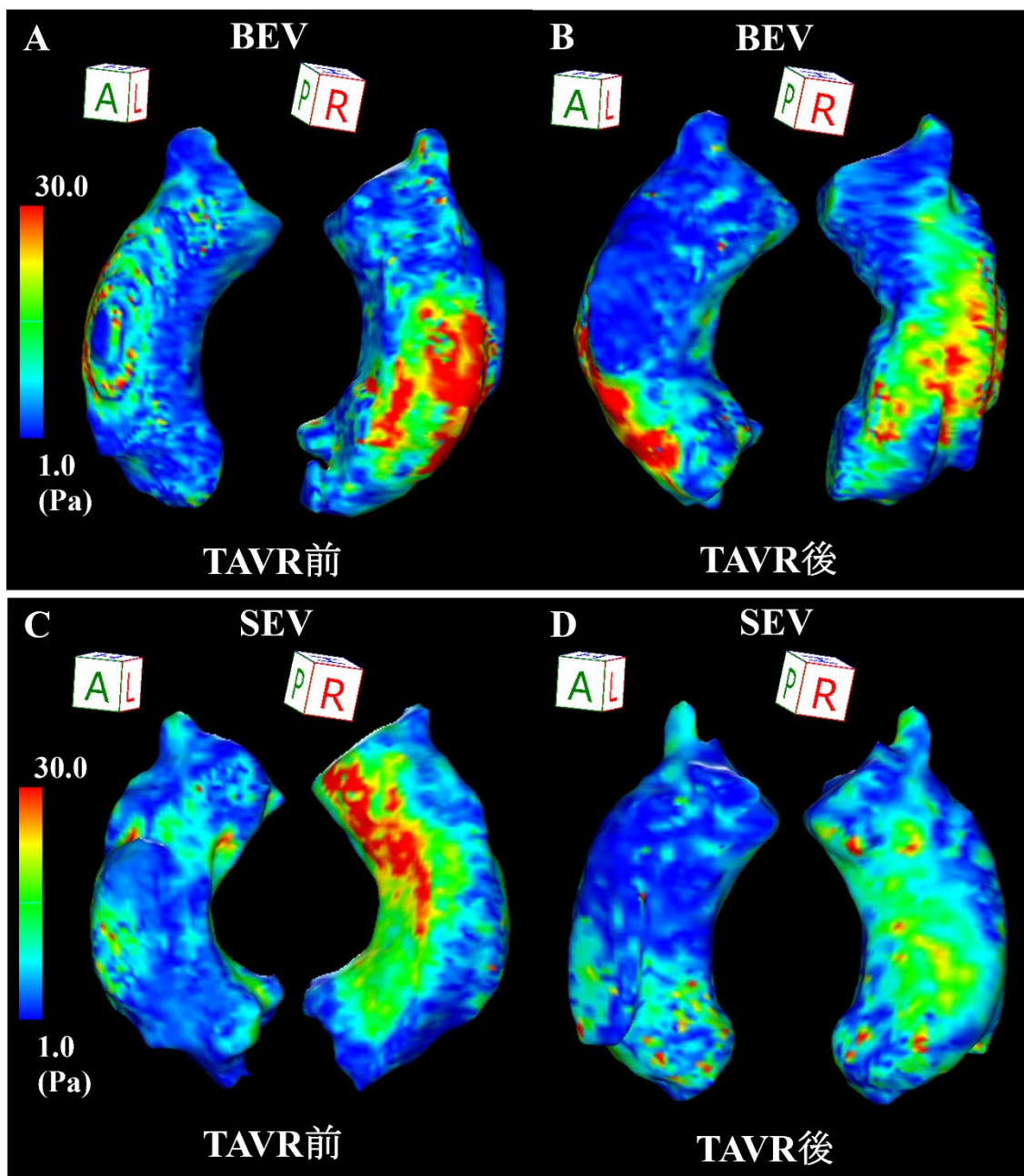


図11 (A)、(B) BEV の WSS 変化の代表例、(C)、(D) SEV の WSS 変化の代表例  
 BEV = balloon-expandable valve, SEV = self-expandable valve, TAVR = transcatheter aortic valve replacement, WSS = wall shear stress

図12に、TAVR前後のスライス1からスライス3における大動脈周囲に沿った12分画の局所WSSを示す。両群ともAAo近位部(スライス1)では左壁、AAo中間部(スライス2)では右後・左壁、AAo遠位部(スライス3)では左後・左前壁のWSSが有意に低下したが、SEV群ではより広範囲で局所WSSの有意な低下を認めた。

\*  $P < 0.05$

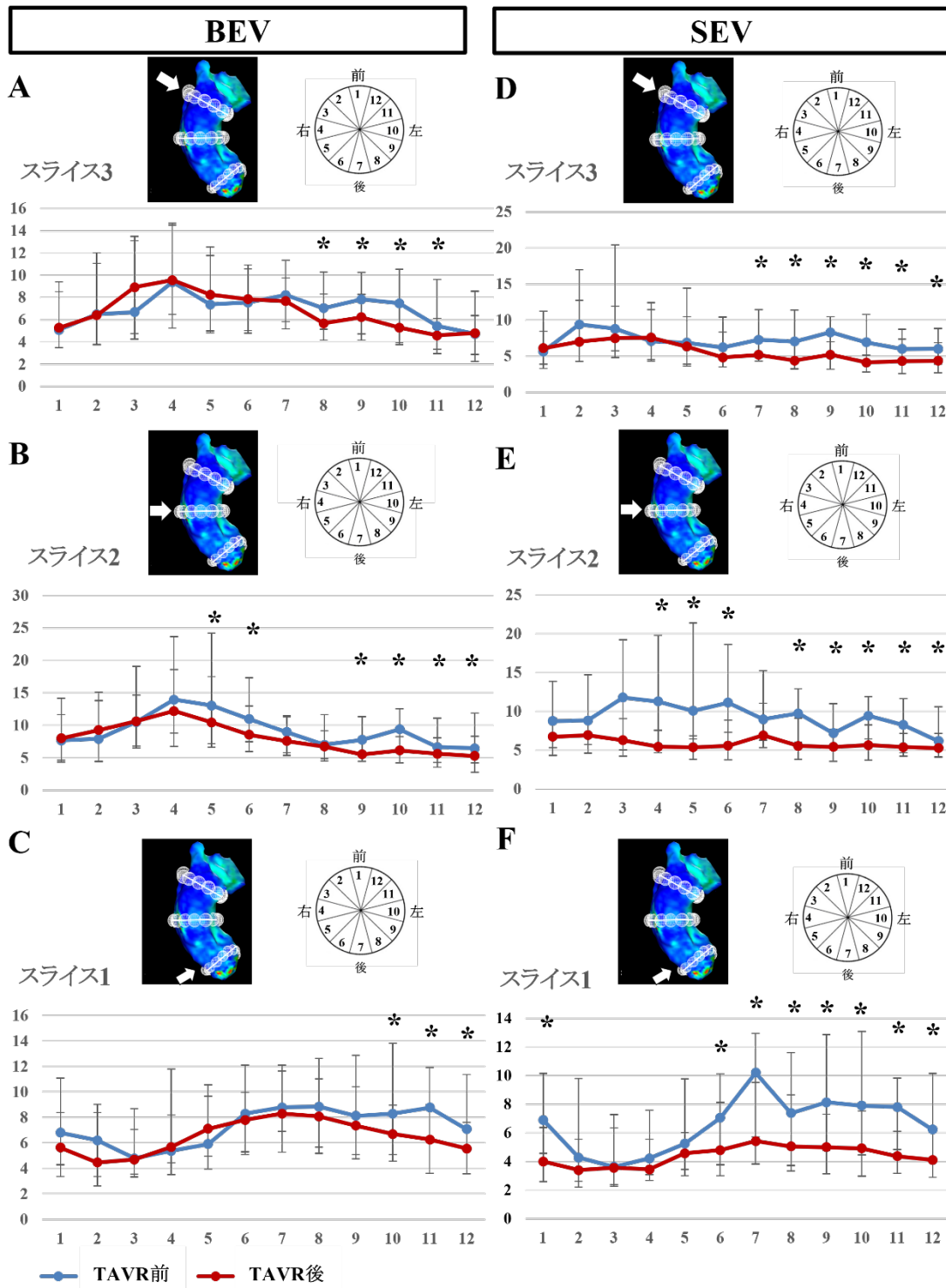


図 12 TAVR 前後の上行大動脈局所における壁せん断応力の変化

BEV = balloon-expandable valve, SEV = self-expandable valve, TAVR = transcatheter aortic valve replacement, WSS = wall shear stress



#### 6.4. 上行大動脈および左室におけるエネルギー損失

AAo と LV における TAVR 前後の EL の変化を図 13 に示す。AAo の収縮期 EL に関しては両群ともに TAVR 後に有意に減少し、その変化量に有意な群間差を認めなかった (BEV 群:  $-9.5$  [IQR  $-20.5$  to  $-2.1$ ] mW vs. SEV 群:  $-6.7$  [IQR  $-18.1$  to  $-0.22$ ] mW、 $P = 0.51$ )。AAo の拡張期 EL、LV の収縮期および拡張期 EL に関しては、両群とも TAVR 後に有意な変化を認めなかった。TAVR 前のそれぞれの EL を共変量とした ANCOVA においても同様の結果であった (表 6)。

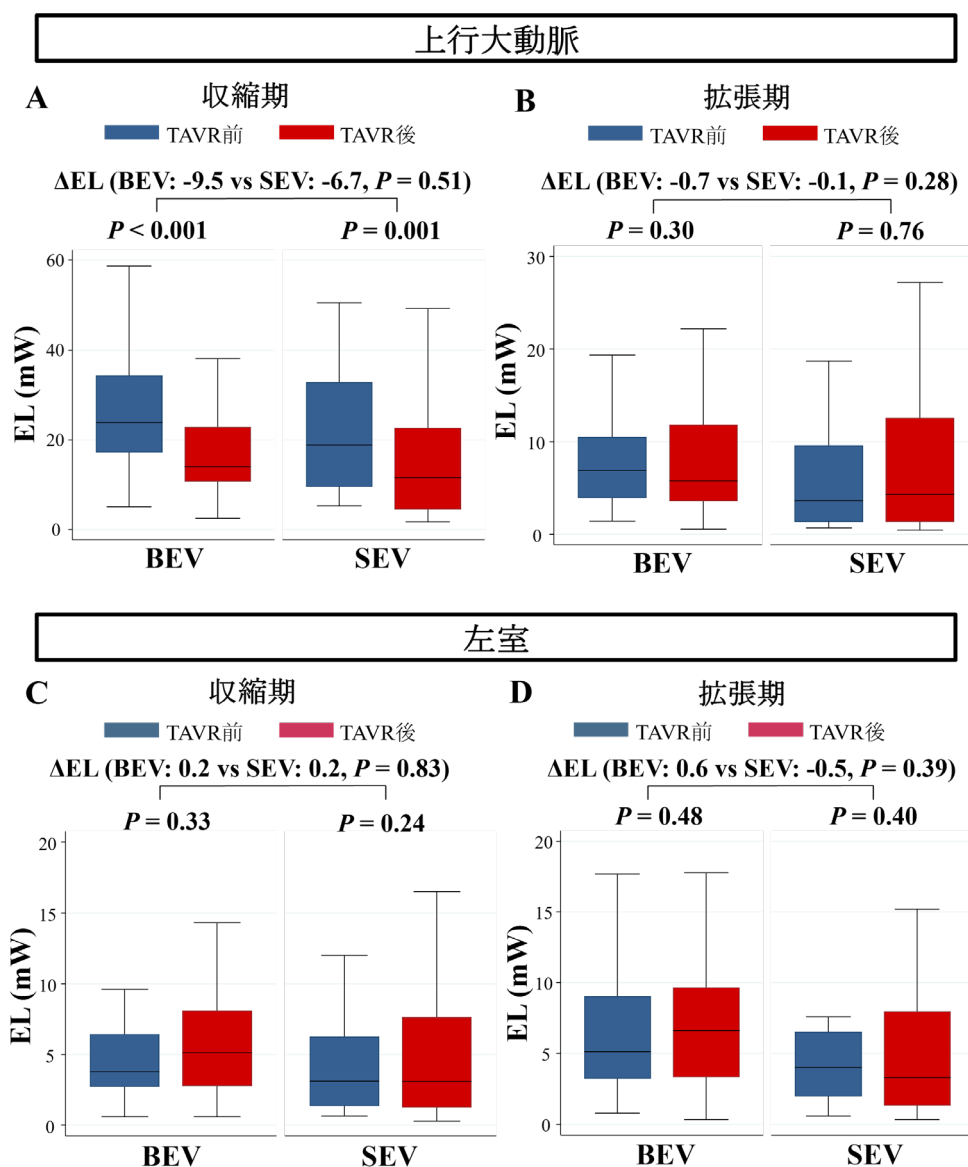


図 13 上行大動脈および左室における TAVR 前後のエネルギー損失の変化

BEV = balloon-expandable valve, EL = energy loss, SEV = self-expandable valve, TAVR = transcatheter aortic valve replacement

## 7. 考察

### 7.1. 本研究の特徴、新知見

本研究は、TAVR 前後の血流動態変化を人工弁間で比較検証した、世界で初めての報告である。本研究で得られた主な新知見は、① TAVR 後の AAO におけるらせん流、血流の偏心性の程度は SEV 群においてより大きく減少した点、② AAO の平均 WSS は両群で有意に低下したが、SEV 群においてより大きく低下した点、③ AAO における収縮期 EL は両群とも有意に低下し、その減少量に有意な群間差を認めなかった点である。TAVR 前に AAO に強いらせん血流、WSS を認めた場合には、TAVR 後の有利な血流動態環境の構築のため SEV が望ましい可能性がある。本知見から、TAVR を受ける AS 患者へ 4D flow MRI による評価を行うことで、血流動態的により適切な弁選択を行える可能性が示唆された。

### 7.2. 上行大動脈における血流パターン変化の違いについて

先行研究では、AAo におけるらせん流には、血液のまとまった旋回により運動エネルギーの過度の散逸を抑制する効果があると示された (Morbiducci et al, 2011; Stonebridge et al, 2004)。したがって、健常者のらせん流は血液の輸送を促進するという生理的役割を果たすが、AS ように大動脈弁の形態的な変化が生じた場合、これらの血流パターンが変化することが報告されている (Stonebridge et al, 2004)。また、AS 患者では、らせん流、うず流、血流の偏心性は AS の重症度が進行するにつれて強くなることが報告された (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al, 2016)。我々は以前、AS 患者ではらせん流の程度が健常者よりも高く、TAVR 後にはらせん流が有意に低下したことを報告した (Komoriyama et al, 2021)。本研究では、TAVR 後の AAO におけるらせん流および偏心性の減少量は、BEV 群と比較し、SEV 群で有意に大きいことが明らかとなった。この結果は、本研究で SEV 群の人工弁径が BEV 群より有意に大きかったことに起因すると考えられる。一般的に同じ大動脈弁輪面積の患者では、SEV の径は BEV より大きくなる。これは前述の通り、SEV の弁付着部位が supra-annular 型であることに起因する (Okuno et al, 2019)。またこの結果は人工弁のステント構造の違いを反映している可能性もある。大動脈二尖弁の AS 患者を対象とした報告では、BEV は大動脈基部内で非対称に拡張する傾向があることがコンピュータシミュレーションで示された (Pasta et al, 2020)。また、Hatoum らは、BEV と SEV の解剖学的適合性の違いを報告している (Hatoum et al, 2022)。特筆すべき事実として、BEV はステント素材の強度が高いため、半径方向の強度が高いことが挙げられる。人工弁の展開時、BEV は局所的な塑性変形を起こし、デバイスを拡大したまま大動脈壁と接触させるため、SEV

と比較して形状がより楕円になる傾向がある。一方、SEV はステント素材であるニチノールのより強い弾性のため、より円形になる可能性が高く、大動脈二尖弁患者により高い適合性を示すとされている。本研究は大動脈二尖弁の患者を対象としていないが、重度の石灰化を有する三尖大動脈弁でも同様の現象を認める可能性がある。これらの情報から、人工弁径の違いや人工弁ステント構造の違いが TAVR 後の血流パターンの相違に影響していると考えられる。

### 7.3. 上行大動脈における壁せん断応力について

本研究では、SEV 群では BEV 群と比較し、TAVR 後における AAO の平均 WSS が有意に低く、平均 WSS の減少量も有意に大きかった。von Knobelsdorff-Brenkenhoff らは、異常な血流パターンと血流の偏心性が血管壁との摩擦と粘性散逸によって WSS 増大を生じると報告している (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al, 2016)。本研究では SEV 群は BEV 群と比較し、TAVR 後のらせん流と偏心性が有意に低下しており、WSS がより低下した可能性が考えられた。さらに先行研究では、AS や AAO 拡張がない場合でも、AAO における WSS 上昇は主に円周方向成分の増加であることが示されている (Rodríguez-Palomares et al, 2018; Bissell et al, 2013; Dux-Santoy et al, 2019)。また、AAO における WSS の局所的な増加は、細胞外マトリックスの調節異常や弾性線維の菲薄化と関連していると報告されている (Guzzardi et al, 2015)。Guala らは WSS の円周方向成分は高度な弁機能障害を伴わない大動脈二尖弁患者における AAO の拡張進行の独立した予測因子であると報告している (Guala et al, 2022)。これらのことは、TAVR 後に WSS の異常が残存することで将来的に大動脈の変性や LV 後負荷の増大につながる可能性を示唆している。

### 7.4. 上行大動脈および左室におけるエネルギー損失について

局所的な血流動態を評価するためには、血流パターンや WSS などの指標を用いることができるが、心疾患の病態生理を考慮する場合には好ましくない血流動態をより全体的に評価できる指標が必要となる。EL は血管内の病的な乱流によって生じる粘性摩擦による血流エネルギーの損失の総量であり、心臓の仕事量を評価する重要なパラメータと考えられている (Itatani et al, 2017)。EL は左室容量や左室壁運動といった既存の心不全や心筋リモデリングの指標とは独立した要素であり、心疾患による高負荷状態における左室機能低下の予測因子となることが期待されている (Stugaard et al, 2015; Hohri et al, 2021)。我々は以前、重症 AS 患者における AAO の収縮期 EL は健常者と比較して有意に高く、TAVR 後有意に低下したことを報告した (Komoriyama et al, 2021)。本研究でも同様の所見が得られ、さらに AAO の収縮期 EL の変化量には有意

な群間差を認めなかった。これらの所見から TAVR は人工弁の種類に関係なく、効率的な血流動態を提供し LV 後負荷を減少させることが示された。

## 7.5. 本研究の限界

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究における人工弁選択が無作為化されていない点である。研究方法で述べた通り、当施設では術前検査所見を考慮した上で、多職種によるハートチームカンファレンスで人工弁を選択している。安全性の観点からやむを得ないと考えられるが、選択バイアスの影響は完全には排除できないと思われる。第二に、本研究では TAVR 後の血流動態変化が TAVR 後の EOA と関係している可能性について言及したが、TAVR 後の EOA と血流動態の関係性を統計学的に明らかにしておらず、今後の課題となる。第三に、本研究では 4D flow MRI の空間・時間分解能が先行研究と比較して低かった点である。空間および時間分解能の設定では、撮像時間と測定パラメータ精度の間に一得一失の関係がある (Cibis et al, 2016)。撮像時間短縮のために空間分解能と時間分解能を下げると、流量の定量化と可視化の精度に影響し、WSS の過小評価につながるものが危惧される (Pettersson et al, 2012)。本研究においては、WSS の算出精度を向上するため、最適化されたより小さな面内分解能 ( $1.56 \times 1.75 \text{ mm}^2$ ) を採用した。また本研究ではすべての撮影は同じ画像設定で行われ、TAVR 前後とも同じ方法で解析された。本研究は TAVR 前後のパラメータの変化に焦点を当てているため、WSS の過小評価の影響は少ないと考えられる。第四に、本研究の MRI 撮像において VENC は AAO の velocity to noise ratio (VNR) を考慮して設定した (TAVR 前: 中央値 300 [IQR 250 – 450] cm/s、TAVR 後: 中央値 250 [IQR 220 – 300] cm/s) が、この時大動脈弁周囲の aliasing artifact の影響が考慮される点である。本研究では大動脈弁周囲、特に AS 患者の大動脈弁周囲は極めて高流速となり dephasing による信号減衰が生じたため、aliasing 補正が困難であった。そのため本研究では大動脈弁周囲での aliasing 補正は行われず、これにより弁周囲の血流速度や WSS、EL の不正確性が生じた可能性がある。最後に、血流パターンの評価が評価者間で異なっていた可能性がある点が挙げられ、これは視覚的半定量評価の限界といえる。先行研究と同様に (Komoriyama et al, 2021)、本研究でも 2 名の放射線科医と 1 名の循環器科医が評価方法を十分に確認した上で血流パターンを評価し、再現性も確認された。しかし患者情報が評価者に完全に盲検化されていなかったため、観察者バイアスが生じた可能性がある。

## 8. 総括及び結論

### 本研究から得られた新知見

- 4D flow MRI を用いて TAVR に用いられる人工弁間の血流動態の相違について世界で初めて評価した。
- SEV 群では BEV 群と比較し、らせん流と血流の偏心性の程度がより大きく減少した。
- AAO における平均 WSS と最大 WSS は両群とも有意に低下したが、平均 WSS は SEV 群でより大きく減少した。
- AAO における収縮期 EL は両群とも有意に減少し、その減少量に有意な群間差を認めなかった。

### 新知見の意義

AAo における異常な血流パターンと WSS、EL の増加は、後負荷増大による心血管イベントの増悪因子と考えられている。TAVR が血流パターンを是正し、WSS、EL を減少させることで、AS 患者の遠隔期の心血管イベントを減少させる可能性がある。近年では比較的若年者に対する TAVR も増加してきており、4D flow MRI を用いた血流動態の評価が有用と考えられる。

本研究では BEV と SEV の TAVR 後血流動態の相違が明らかになった。4D flow MRI を用いた正確な血流動態の評価により、血流力学的に適切な人工弁の選択が行える可能性がある。

### 今後の課題と研究展開

本研究では TAVR 後の追跡期間が短く、また TAVR 後イベント発生数も少なかったことから、TAVR 前後における血流動態変化と、LV 機能やリモデリングそして臨床転帰との関連に関して十分な検討を行うことが出来なかった。多数例での長期予後を含めた検討のため、現在症例登録を継続している。

将来的には、TAVR 施行前の 4D Flow MRI 所見から、TAVR の効果・予後予測、さらには血流動態的に適切な人工弁選択など、TAVR 診療の個別化を目指していきたいと考えている。

## 9. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 安斉俊久 教授に感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 永井利幸 准教授、北海道大学病院 循環器内科 神谷究 助教に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、4D flow MRI の撮像から解析にあたり御指導をいただきました自治医科大学 附属さいたま医療センター内科系放射線部放射線科/医学部総合医学第1講座 真鍋徳子 教授、北海道大学 大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 工藤與亮 教授、北海道大学病院 放射線診断科 常田慧徳 医員、心臓血管外科医の視点から御助言をいただきました北海道大学 大学院医学研究院 外科系部門 外科学分野 心臓血管外科学教室 若狭哲 教授、新宮康栄 講師、心エコー検査にご協力いただきました北海道大学 大学院医学研究院 循環病態内科学教室 石坂傑 助教に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

**10. 利益相反 (conflicts of interest; COI) 開示**

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業等はない。

## 11. 引用文献

Bissell MM, Hess AT, Biasioli L, Glaze SJ, Loudon M, Pitcher A, Davis A, Prendergast B, Markl M, Barker AJ, et al (2013) Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type. *Circ Cardiovasc Imaging*. 6, 499-507.

Cibis M, Potters WV, Gijsen FJ, Marquering H, Van Ooij P, Vanbavel E, Wentzel JJ and Nederveen AJ (2016) The Effect of Spatial and Temporal Resolution of Cine Phase Contrast MRI on Wall Shear Stress and Oscillatory Shear Index Assessment. *PLoS One*. 11, e0163316.

Dux-Santoy L, Guala A, Teixido-Tura G, Ruiz-Munoz A, Maldonado G, Villalva N, Galian L, Valente F, Gutierrez L, Gonzalez-Alujas T, et al (2019) Increased rotational flow in the proximal aortic arch is associated with its dilation in bicuspid aortic valve disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 20, 1407-1417.

Farag ES, Vendrik J, van Ooij P, Poortvliet QL, van Kesteren F, Wollersheim LW, Kaya A, Driessen AHG, Piek JJ, Koch KT, et al (2019) Transcatheter aortic valve replacement alters ascending aortic blood flow and wall shear stress patterns: A 4D flow MRI comparison with age-matched, elderly controls. *Eur Radiol*. 29, 1444-1451.

Guala A, Dux-Santoy L, Teixido-Tura G, Ruiz-Munoz A, Galian-Gay L, Servato ML, Valente F, Gutierrez L, Gonzalez-Alujas T, Johnson KM, et al (2022) Wall Shear Stress Predicts Aortic Dilation in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 15, 46-56.

Guzzardi DG, Barker AJ, van Ooij P, Malaisrie SC, Puthumana JJ, Belke DD, Mewhort HE, Svystonyuk DA, Kang S, Verma S, et al (2015) Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping. *J Am Coll Cardiol*. 66, 892-900.

Hatoum H, Samaee M, Sathananthan J, Sellers S, Kuetting M, Lilly SM, Ihdahid AR, Blanke P, Leipsic J, Thourani VH, et al (2022) Comparison of performance of self-expanding and balloon-expandable transcatheter aortic valves. *JTCVS Open*. 10, 128-139.

Hohri Y, Itatani K, Numata S, Yamazaki S, Miyazaki S, Nishino T and Yaku, H (2021) Blood flow energy loss: a predictor for the recovery of left ventricular function after bioprosthetic aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 33, 339-347.



Ishizu K, Shirai S, Isotani A, Hayashi M, Kawaguchi T, Taniguchi T, Ando K, Yashima F, Tada N, Yamawaki M, et al (2021) Long-Term Prognostic Value of the Society of Thoracic Surgery Risk Score in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (From the OCEAN-TAVI Registry). *Am J Cardiol.* 149, 86-94.

Itatani K, Miyazaki S, Furusawa T, Numata S, Yamazaki S, Morimoto K, Makino R, Morichi H, Nishino T and Yaku H (2017) New imaging tools in cardiovascular medicine: computational fluid dynamics and 4D flow MRI. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 65, 611-621.

Kim SH, Kim HJ, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH and Lee JW (2019) Supra-annular versus intra-annular prostheses in aortic valve replacement: impact on haemodynamics and clinical outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 28, 58-64.

Kimura N, Nakamura M, Komiya K, Nishi S, Yamaguchi A, Tanaka O, et al. Patient-specific assessment of hemodynamics by computational fluid dynamics in patients with bicuspid aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:S52-S62.e3.

Komoriyama H, Kamiya K, Nagai T, Oyama-Manabe N, Tsuneta S, Kobayashi Y, Kato Y, Sarashina M, Omote K, Konishi T, et al (2021) Blood flow dynamics with four-dimensional flow cardiovascular magnetic resonance in patients with aortic stenosis before and after transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 23, 81.

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, et al (2019) Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 380, 1695-1705.

Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PWM, et al. Bicuspid Aortic Cusp Fusion Morphology Alters Aortic Three-Dimensional Outflow Patterns, Wall Shear Stress, and Expression of Aortopathy. *Circulation.* 2014;129:673-82.

Miyazaki S, Itatani K, Furusawa T, Nishino T, Sugiyama M, Takehara Y and Yasukochi S (2017) Validation of numerical simulation methods in aortic arch using 4D Flow MRI. *Heart Vessels.* 32, 1032-1044.

Morbiducci U, Ponzini R, Rizzo G, Cadioli M, Esposito A, Montevecchi FM and Redaelli A (2011) Mechanistic insight into the physiological relevance of helical blood flow in the human aorta: an in vivo study. *Biomech Model Mechanobiol.* 10, 339-355.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, et al (2017) 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 135, e1159-e1195.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, et al (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation.* 129, e521-e643.

Okuno T, Khan F, Asami M, Praz F, Heg D, Winkel MG, Lanz J, Huber A, Gräni C, Räber L, et al (2019) Prosthesis-Patient Mismatch Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With Supra-Annular and Intra-Annular Prostheses. *JACC Cardiovasc Interv.* 12, 2173-2182.

Pasta S, Cannata S, Gentile G, Di Giuseppe M, Cosentino F, Pasta F, Agnese V, Bellavia D, Raffa GM, Pilato M, et al (2020) Simulation study of transcatheter heart valve implantation in patients with stenotic bicuspid aortic valve. *Med Biol Eng Comput.* 58, 815-829.

Petersson S, Dyverfeldt P and Ebbers T (2012) Assessment of the accuracy of MRI wall shear stress estimation using numerical simulations. *J Magn Reson Imaging.* 36, 128-138.

Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, et al (2019) Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 380, 1706-1715.

Potters WV, Van Ooij P, Marquering H, Vanbavel E and Nederveen AJ (2015) Volumetric arterial wall shear stress calculation based on cine phase contrast MRI. *J Magn Reson Imaging.* 41, 505-516.

Rodríguez-Palomares JF, Dux-Santoy L, Guala A, Kale R, Maldonado G, Teixidó-Turà G, Galian L, Huguet, Marina, Valente F, Gutiérrez L, et al (2018) Aortic flow patterns and wall shear stress

maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 20, 28.

Stalder AF, Russe MF, Frydrychowicz A, Bock J, Hennig J and Markl M (2008) Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magn Reson Med.* 60, 1218-1231.

Stonebridge PA, Buckley C, Thompson A, Dick J, Hunter G, Chudek JA, Houston, JG and Belch JJ (2004) Non spiral and spiral (helical) flow patterns in stenoses. In vitro observations using spin and gradient echo magnetic resonance imaging (MRI) and computational fluid dynamic modeling. *Int Angiol.* 23, 276-283.

Stugaard M, Koriyama H, Katsuki K, Masuda K, Asanuma T, Takeda Y, Sakata Y, Itatani K and Nakatani S (2015) Energy loss in the left ventricle obtained by vector flow mapping as a new quantitative measure of severity of aortic regurgitation: a combined experimental and clinical study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 16, 723-730.

Takei Y, Itatani K, Miyazaki S, Shibasaki I and Fukuda H (2019) Four-dimensional flow magnetic resonance imaging analysis before and after thoracic endovascular aortic repair of chronic type B aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 28, 413-420.

Thiele H, Kurz T, Feistritz HJ, Stachel G, Hartung P, Eitel I, Marquetand C, Nef H, Doerr O, Lauten A, et al (2020) Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J.* 41, 1890-1899.

Trauzeddel RF, Lobe U, Barker AJ, Gelsinger C, Butter C, Markl M, Schulz-Menger J and von Knobelsdorff-Brenkenhoff F (2016) Blood flow characteristics in the ascending aorta after TAVI compared to surgical aortic valve replacement. *Int J Cardiovasc Imaging.* 32, 461-467.

von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Karunaharamoorthy A, Trauzeddel RF, Barker AJ, Blaszczyk E, Markl M and Schulz-Menger J (2016) Evaluation of Aortic Blood Flow and Wall Shear Stress in Aortic Stenosis and Its Association With Left Ventricular Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging.* 9. e004038.

von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Trauzeddel RF, Barker AJ, Gruettner H, Markl M and Schulz-Menger J (2014) Blood flow characteristics in the ascending aorta after aortic valve replacement-a pilot study using 4D-flow MRI. *Int J Cardiol.* 170, 426-433.

Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller FA Jr, et al (2009) Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 22, 975-1014.