



Title	大動脈弁狭窄症患者における非侵襲的な左室充満圧評価に関する研究
Author(s)	青柳, 裕之
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第16053号
Issue Date	2024-06-28
DOI	10.14943/doctoral.k16053
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/92720">http://hdl.handle.net/2115/92720</a>
Type	theses (doctoral)
File Information	AOYAGI_Hiroyuki.pdf (この論文の全文)



[Instructions for use](#)

# 学位論文

大動脈弁狭窄症患者における  
非侵襲的な左室充満圧評価に関する研究

**(Non-invasive assessment of left ventricular  
filling pressure in patients with aortic  
stenosis)**

2024年6月

北海道大学

青柳裕之



# 学位論文

大動脈弁狭窄症患者における  
非侵襲的な左室充満圧評価に関する研究

**(Non-invasive assessment of left ventricular  
filling pressure in patients with aortic  
stenosis)**

2024年6月

北海道大学

青柳裕之

# 目次

発表論文目録及び学会発表目録	1
要旨	2
略語表	5
1. 緒言	6
2. 方法	9
3. 結果	12
4. 考察	24
5. 総括及び結論	27
6. 謝辞	28
利益相反	28
引用文献	29

## 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. Hiroyuki Aoyagi, Hiroyuki Iwano, Michito Murayama, Suguru Ishizaka, Ko Motoi, Yoji Tamaki, Kosuke Nakamura, Mana Goto, Yukino Suzuki, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Masahiro Nakabachi, Sanae Kaga, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai  
Non-invasive Assessment of Left Ventricular Filling Pressure in Aortic Stenosis  
Journal of Cardiology (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 青柳裕之、岩野弘幸、辻永真吾、村山迪史、玉置陽生、本居 昂、石坂 傑、千葉泰之、種村明日香、横山しのぶ、中鉢雅大、西野久雄、岡田一範、加賀早苗、神谷 究、永井利幸、安斉俊久  
新たな左室充満圧指標の大動脈弁狭窄症への適用。  
日本心エコー図学会第 33 回学術集会, 2022.4.
2. Hiroyuki Aoyagi, Hiroyuki Iwano, Mana Goto, Yukino Suzuki, Michito Murayama, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Masahiro Nakabachi, Kosuke Nakamura, Yoji Tamaki, Ko Motoi, Suguru Ishizaka, Sanae Kaga, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai  
Application of an Echocardiographic Scoring System of Left Ventricular Filling Pressure for Patients with Aortic Stenosis  
第 87 回日本循環器学会学術集会, 2023.3.
3. Hiroyuki Aoyagi, Hiroyuki Iwano, Michito Murayama, Suguru Ishizaka, Ko Motoi, Yoji Tamaki, Kosuke Nakamura, Mana Goto, Yukino Suzuki, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Masahiro Nakabachi, Sanae Kaga, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Toshihisa Anzai  
Application of a novel echocardiographic scoring system to estimate left ventricular filling pressure in aortic stenosis  
European Society of Cardiology Congress 2023. Aug 2023 (Amsterdam, Netherlands).

## 要旨

【背景と目的】大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis: AS) の有病率は高齢化とともに増加しており、先進国では最も一般的な心臓弁膜症となっている。一旦症状が生じると、放置した場合の2年生存率は30%と低く、治療介入が求められる。左室充満圧 (left ventricular filling pressure: LVFP) 上昇に起因する呼吸困難感や心不全一般において主要な自覚症状であり、AS患者においてもLVFP評価は重要な事項である。経胸壁心エコー検査はLVFPを非侵襲的に評価するため最初に用いられる検査であり、米国心エコー図学会の左室拡張機能評価に関するガイドラインでは、経僧帽弁血流速度波形の拡張早期ピーク流速 (E, cm/s) と心房収縮期ピーク流速 (A, cm/s) との比であるE/A、Eと拡張早期弁輪運動速度 (e', cm/s) の比であるE/e'、三尖弁逆流速度 (tricuspid regurgitation velocity: TRV)、左房容積係数 (left atrial volume index: LAVI) を用いたLVFP推定アルゴリズムが提唱されている。これまで数多くの研究でこのアルゴリズムの有用性は実証されてきたが、一方で個々の心エコー指標が適用できない病態も指摘されている。ASに合併する僧帽弁輪石灰化 (mitral annulus calcification: MAC) や左室肥大 (left ventricular hypertrophy: LVH) はE/e'とLVFPの関連を弱めることが報告されており、AS患者ではアルゴリズムの診断的有用性が損なわれる可能性があるが、AS患者に対するアルゴリズムの有用性はこれまでに検証されていない。

近年、LVFP上昇を判定する、断層心エコー法によるスコアリングシステムである Visually assessed time difference between Mitral valve and Tricuspid valve opening scoring (VMT) スコアが提案された。時相解析である本スコアは、前述の解剖学的制限を受けにくいと期待され、AS患者に適用可能なLVFP推定指標となり得ると仮定した。そこで本研究では、AS患者におけるLVFP上昇に対する現行の左室拡張機能評価に関するガイドラインのアルゴリズムとVMTスコアの予測能力を検討した。

【対象と方法】本研究は後ろ向き横断観察研究である。2016年4月から2021年4月の間に、北海道大学病院で右心カテーテル検査と経胸壁心エコー検査が7日以内に行われた中等度以上のAS患者連続130例を対象とした。この中から、経胸壁心エコー検査時に心房細動調律を呈していた患者、僧帽弁置換術後の患者を除き、最終的に116例を解析対象とした。右心カテーテル検査で得られた平均肺動脈楔入圧 (mean pulmonary artery pressure: PAWP) を侵襲的LVFPの指標として用いて、PAWP 15 mmHg以上をLVFP上昇と定義した。米国心エコー図学会の左室拡張機能評価に関するガイドラインに従い、E/A、E/e'、TRV、LAVIを使用して拡張機能分類を行い、Grade II以上の拡張機能障害をLVFP上昇と定義し

た。既報と同様に、VMT スコアは房室弁の開放時相差に基づき三尖弁開放先行を 0 点、三尖弁開放と僧帽弁開放の同時開放を 1 点、僧帽弁開放の先行を 2 点と加点し、さらに右房圧上昇が示唆される下大静脈径  $> 21\text{mm}$  かつ呼吸性変動率  $< 50\%$  を認めた際に 1 点を加え、最終的に 0~3 点の 4 段階にスコアリングした。既報に従い、VMT スコア 2 点以上を LVFP 上昇と判定した。

【結果】全 116 例の年齢は  $79 \pm 10$  歳、男性は 44 名 (38%) ) であった。PAWP の上昇は 29 例 (25%) で認められた。PAWP と E/A ( $R = 0.58, p < 0.001$ )、TRV ( $R = 0.60, p < 0.001$ ) は中等度の相関を示したが、E/e' ( $R = 0.28, p = 0.004$ ) および LAVI ( $R = 0.32, p = 0.001$ ) と PAWP の相関は粗であり、ガイドラインで推奨されているカットオフ値を適用した場合に 67 例 (63%) と 99 例 (93%) で値の上昇を示し、このため E/e' と LAVI による PAWP 上昇の予測能は低かった。これによりアルゴリズムの特異度と陽性的中率はいずれも低かった。MAC の有無により症例を 2 分して群間の PAWP と E/e' を比較したところ、PAWP に差はみられなかったが E/e' は MAC のある症例で有意に高値であった (PAWP:  $11.5 \pm 7.3$  vs  $12.1 \pm 5.7$  mmHg, NS; E/e':  $21.1 \pm 10.9$  vs  $17.0 \pm 7.0$ ,  $p = 0.018$ )。同様に LVH の有無でも PAWP と E/e' を比較すると、PAWP、E/e' とともに LVH を有する群で高かった (PAWP:  $13.1 \pm 7.9$  vs  $10.0 \pm 4.0$  mmHg,  $p = 0.036$ ; E/e':  $20.3 \pm 9.7$  vs  $16.1 \pm 7.6$ ,  $p = 0.037$ )。VMT スコアの上昇に伴い PAWP は上昇し、VMT スコア 2 点以上では感度 59%、特異度 90%、陽性的中率 59%、陰性的中率 89% で PAWP 上昇を予測した。AS 症例における VMT スコアと E/e'、LAVI の特異度を踏まえて、VMT スコアと TRV による LVFP 上昇推定のための代替アルゴリズムを考案し検証した結果、現行ガイドラインで推奨されるアルゴリズムと比較して、c-index は有意に増大した。

【考察】本研究は、AS 患者において現行のガイドラインで推奨されている LVFP 推定アルゴリズムの予測能が不十分であることを明らかにした。さらに、新規 LVFP 推定指標である VMT スコアが AS 患者に適用可能であり、VMT スコアがアルゴリズムに使用された場合、E/e' および LAVI に代わる PAWP 上昇の指標となり得ることを確認した。

本研究では AS 患者において  $E/e' \geq 14$  による PAWP 上昇予測能は低かった。MAC を有する症例で PAWP の上昇を介さずに E/e' が上昇していたことから、MAC の合併そのものが E/e' を上昇させた可能性があると考えられた。一方で、また、PAWP が正常の AS 患者においてもほぼ全数に近い症例で左房の拡大が生じていることが観察された。これは AS では慢性的な圧負荷による求心性リモデリングにより LV コンプライアンスが上昇しているために、安静時の検査では



LVFP 上昇を示さずとも、日常労作における慢性的な LVFP 上昇を反映しているものと推測された。さらに、AS 患者は高齢者が多く、本研究の対象者は平均年齢が 80 歳程度であり、LAVI のカットオフ値が上昇している影響も考えられた。そのため、AS 患者において現行ガイドラインのカットオフ値を用いた LAVI は、LVFP 上昇の特異的指標とはならない可能性がある。これらの要因により、AS 患者における現行の左室拡張機能評価に関するアルゴリズムを用いた LVFP 上昇に対する予測能力が低下していたと考えられる。

また、左心不全で普遍的な事象となり得る房室弁開放の時相差や右房圧上昇は AS 患者においても反映され、VMT スコアが AS 患者にも適用可能であることが示された。しかし、本検討では LVFP 上昇に対する VMT スコアの感度はやや低い結果だった。これは心肥大を背景とした LV 拡張末期圧上昇に起因する、左房 v 波増高に由来しない PAWP 上昇が生じている可能性が考えられた。

**【結論】** AS 患者において、 $E/e'$  や LAVI は LVFP 上昇の推定指標として有用ではない可能性が示唆された。また、新規指標である VMT スコアは AS 患者でも適用可能であった。現行の左室拡張機能評価ガイドラインにおける LVFP 推定アルゴリズムに VMT スコアを代替使用することで、アルゴリズムの LVFP 上昇に対する診断精度を向上できた。

## 略語表

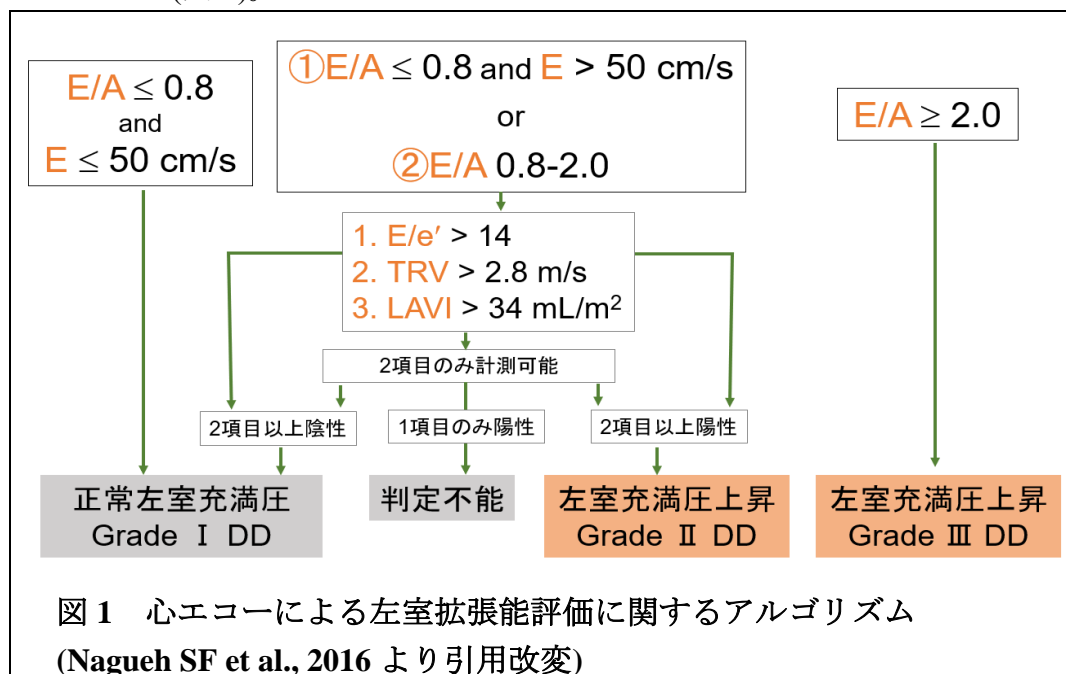
本文及び図中で使用した略語は以下の通りである。

A	late-diastolic transmitral flow velocity
ACE	angiotensin-converting-enzyme
ARB	angiotensin II receptor blocker
ARNI	angiotensin receptor-neprilysin inhibitor
BNP	B-type natriuretic peptide
BSA	body surface area
DD	diastolic dysfunction
E	early-diastolic transmitral flow velocity
eGFR	estimated glomerular filtration rate
e'	early-diastolic mitral annular velocity
FP	filling pressure
IQR	interquartile range
IVC	inferior venous cava
LA	left atrial
LAV	left atrial volume
LAVI	left atrial volume index
LV	left ventricular
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVMI	left ventricular mass index
MRA	mineralococorticoid receptor antagonists
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAWP	pulmonary artery wedge pressure
TRV	tricuspid regurgitation velocity
VMT	visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening
VTI	velocity time integral

## 1. 緒言

大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis: AS) の有病率は社会の高齢化とともに増加しており (Carabello et al., 2009)、先進国では最も一般的な心臓弁膜症となっている (Carabello et al., 2002)。一旦症状が生じると、介入のない状況の2年生存率は30%と低く (Makkar et al., 2012)、治療介入が求められる。左室充満圧 (left ventricular filling pressure: LVFP) の上昇は、肺静脈圧の上昇と肺毛細血管圧の上昇を介して、間質性肺水腫や肺泡性肺水腫を引き起こし、呼吸困難の原因となる。LVFP 上昇による呼吸困難感 は心不全の主要な自覚症状であり (Nagueh et al., 2018)、AS 患者においても LVFP の評価は重要な事項である。

LVFP の評価は心内圧測定により行われるが、観血的処置であり侵襲度が高いため、繰り返し施行できない。このため、とくに外来診療においては非侵襲的な LVFP の推定が重要であり、経胸壁心エコー検査は LVFP の非侵襲的評価に頻用されている (Heidenreich et al., 2022)。種々の心エコー指標が LVFP 推定に用いられ、米国心エコー図学会の左室拡張機能評価に関するガイドラインでは、経僧帽弁血流速度波形の拡張早期ピーク流速 (E, cm/s) と心房収縮期ピーク流速 (A, cm/s) との比である E/A、E 波と拡張早期弁輪運動速度 ( $e'$ , cm/s) の比である E/ $e'$ 、三尖弁逆流速度 (tricuspid regurgitation velocity: TRV)、左房容積係数 (left atrial volume index: LAVI) を用いて LVFP 上昇の有無を推定するアルゴリズムが提唱されている (図 1)。



E, early-diastolic transmitral flow velocity; A, late-diastolic transmitral flow velocity; TRV, tricuspid regurgitation velocity; LAVI, left atrial volume index; DD, diastolic dysfunction.

これまで数多くの研究でこのアルゴリズムの有用性が確認されている一方で、個々の心エコー指標が適用できない病態も認識されている。僧帽弁輪石灰化 (mitral annulus calcification: MAC) や左室肥大 (left ventricular hypertrophy: LVH) は E/e' と LVFP の関連を弱めると報告されており (Abudiab et al., 2017; Nakabachi et al., 2018)、これらを合併する頻度が多い AS 患者ではアルゴリズムの診断的有用性が損なわれる可能性があるが、AS 患者に対するアルゴリズムの有用性はこれまでに検証されていない。

近年、我々は LVFP 上昇判定のためのスコアリングシステムである、僧帽弁と三尖弁の開放時相差の視覚的判定に基づく Visually assessed time difference between Mitral valve and Tricuspid valve opening scoring (VMT スコア) を報告した (Murayama et al., 2021)。生理的には拡張早期の三尖弁開放は僧帽弁開放に先行して起こるが (Haddad et al., 2008; Driessen et al., 2016)、左房圧の上昇に伴って拡張早期の左房-左室圧交差時相が早まり、僧帽弁の開放時相が早期化する。後毛細血管性肺高血圧が生じると、右室後負荷増大に伴って右室収縮障害と弛緩障害が生じ、三尖弁開放時相が遅延化する。これらの事象が組み合わさり、LVFP 上昇時に僧帽弁開放が三尖弁開放に先行する (Sugahara et al., 2019)。右房圧が上昇すると三尖弁開放が早まって僧帽弁の早期解放を目立たなくする事象を想定し、右房圧上昇を示唆する下大静脈 (inferior vena cava: IVC) の拡張も加味してスコアリングを行う (図 2)。VMT スコアは心不全患者を対象とした検討で、右心カテーテル検査における肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedged pressure: PAWP) との対応が良好であることが示された (Murayama et al., 2021)。VMT スコアは房室弁開放時相の差を用いた時相解析であり、MAC や LVH のような解剖学的異常の影響を受けにくいと期待され、AS 患者に適用可能な LVFP 推定指標となり得ると仮定した。

そこで本研究では、AS 患者を対象として現行ガイドラインの左室拡張機能評価に関するアルゴリズムと VMT スコアの LVFP 上昇に対する予測能力を検証した。

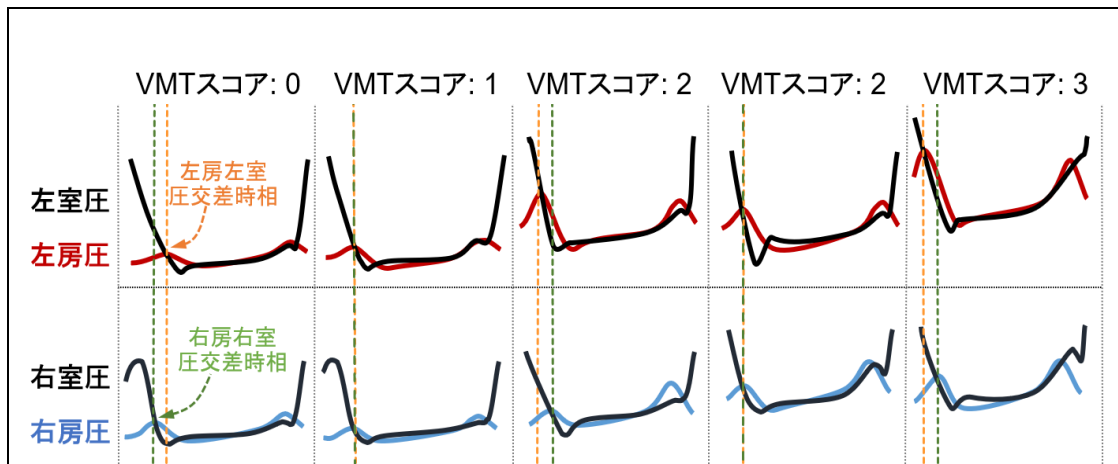


図2 VMTスコア の概念図  
(Murayama M et al., 2021 より引用改変)

オレンジの破線が左房-左室圧交差時相を、緑の破線が右房-右室圧交差時相をそれぞれ示している。左房圧が軽度上昇すると、左房-左室圧交差の時相が早まり、右房-右室圧交差時相と重なり、房室弁は同時に開放する。さらに左房圧が上昇すると、左房-左室圧交差時相はより早まり、僧帽弁が三尖弁に先行して開放するようになる。しかし、右房圧の上昇を伴うと、右房-右室圧交差も早期化し、再度房室弁が同時開放する場合が発生する。

VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening.

## 2. 方法

### 2-1 対象患者

本研究は後ろ向き横断観察研究である。2016年4月から2021年4月の間に、北海道大学病院で経胸壁心エコー検査において米国心エコー学会のガイドラインに基づき中等度以上のASと診断され、右心カテーテル検査と経胸壁心エコー検査が7日以内に行われた連続130例を対象とした。経胸壁心エコー検査時に心房細動調律を呈していた患者、僧帽弁置換術後の患者を除外し、最終的に116例を解析対象とした。研究対象者の患者基本情報や血液生化学検査、右心カテーテル検査および経胸壁心エコー検査の所見を取得した。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会により承認された (No. 020-0506)。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、対象患者には病院ホームページを介して研究参加をオプトアウトする機会が与えられた。

### 2-2 経胸壁心エコー検査

経胸壁心エコー検査は、中心周波数が2.5~4.3 MHzのフェーズドアレイ超音波トランスデューサーを搭載した市販の超音波診断装置 (Vivid E9, GE HealthCare, Chicago, US; CX50, PHILIPS, Amsterdam, Netherlands) を用いて、左側臥位で施行した。断層心エコー法による各心内腔計測やドプラ法による計測は、現行のガイドラインに従って行った (Ponikowski et al., 2016; McDonagh et al., 2021)。傍胸骨左室長軸像で左室拡張末期径、左室収縮末期径を計測し、心窩部像で下大静脈経を計測した。心尖部二腔像および四腔像からディスク加算法を用いて左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) と左房容積を算出し、左房容積を体表面積で補正して左房容積係数 (left atrial volume index: LAVI) を求めた。左室心筋重量は、Devereuxの式 (Devereux RB et al., 1986) を用いて算出し、体表面積で補正して左室心筋重量係数 (left ventricular mass index: LVMI) を求めた。パルスドプラ法を用いて心尖部左室長軸像で左室流入血流速度波形を記録し、拡張早期 (early-diastolic transmitral flow velocity: E) 波、心房収縮期 (late-diastolic transmitral flow velocity: A) 波の最大速度とそれらの比 (E/A) を求めた。パルスドプラ法で左室流出路 (LV outflow tract: LVOT) 通過血流を記録した。LVOT通過血流の時間速度積分値 (velocity time integral: VTI) を求めた。心尖部四腔像でパルス組織ドプラ法を用いて、中隔側と側壁側の拡張早期の僧帽弁輪運動速度 (early-diastolic mitral annular velocity:  $e'$ ) を計測した。また、中隔側と側壁側の  $e'$  の平均値を E で除し、E と  $e'$  の比 (E/ $e'$ ) を算出した。経大動脈弁最大流速は連続波ドプラ法を用いて記録し、簡易ベルヌーイの式を使用して経大動脈弁平均圧較差 (mean transaortic valvular pressure gradient: mean PG) を推定した。連続の式を用いて大動脈弁の弁口面積 (aortic valve area: AVA) を算出し、体表面

積で補正し弁口面積係数 (AVA index: AVAI) を算出した。連続波ドプラで三尖弁逆流速度波形を記録し、TRV を計測した。心窩部矢状断面で、下大静脈と右房の接合部から 3 cm 以内の部位において IVC 径とその呼吸性変動率を求めた。

米国心エコー図学会の左室拡張機能評価に関するガイドラインに基づいて (Nagueh et al., 2016)、E/A、E/e'、LAVI、TRV を用いて左室拡張機能の Grade 分類を行った。Grade II 以上の拡張機能障害 (diastolic dysfunction: DD) を LVFP 上昇と判定した。

### 2-3 VMT スコアの評価

既報に基づいて VMT スコアを評価した (Murayama et al., 2021)。浅呼吸位もしくは安静呼吸下で記録された三尖弁と僧帽弁が同時に描出される心尖部あるいは心窩部四腔像を、必要に応じて 1 フレームごとにコマ送りで確認し、房室弁開放の時間的順序を評価した。房室弁開放の順序は 0~2 点の 3 段階 (三尖弁開放先行 = 0 点、三尖弁開放と僧帽弁開放が同時 = 1 点、僧帽弁開放先行 = 2 点) でスコアリングを行い、さらに右房圧上昇が示唆される下大静脈径 >21 mm かつ鼻をすする動作で呼吸性変動率 < 50% を認めた際に 1 点を加え、最終的に 0~3 点の 4 段階のスコアリングとした。VMT スコア 2 点以上を LVFP 上昇と判定した。

### 2-4 右心カテーテル検査

右心カテーテル検査は、7F の Swan-Ganz カテーテル (Edwards Lifesciences, California, US) を用いて行った。較正後、胸郭正中線を基点として、カテーテルを内頸静脈または総大腿静脈から肺動脈まで挿入した。PAWP、主肺動脈圧、右室圧、右房圧の波形を記録した。楔入位置は透視検査で確認し、必要に応じて楔入カテーテル先端から吸引した血液の酸素飽和度で確認した。圧力波形から、平均 PAWP、収縮期および平均肺動脈圧、呼気終了時の平均右房圧を少なくとも 3 心周期で測定した。平均 PAWP を侵襲的 LVFP として用いて、LVFP 上昇は現在のガイドラインに従って、安静時の平均 PAWP 15 mmHg 以上と定義した。

### 2-5 統計学的分析方法

連続変数は分布に従って平均値 ± 標準偏差 (SD) または中央値 (四分位範囲: IQR) で示し、unpaired Student t 検定または Mann-Whitney 検定を用いて比較した。カテゴリー変数は数値 (%) で表し、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確検定のうち適したものをを用いて比較した。正規分布する変数では一元配置

分散分析および事後検定として Tukey-Kramer 法、非正規分布する変数では Kruskal-Wallis 検定および事後検定として Steel-Dwass 法を、異なる VMT スコア群間の比較に用いた。VMT スコアの観察者間および観察者内の一致度を評価するため重み付け  $\kappa$  係数を用いた。DD grade や VMT スコアの LVFP 上昇の予測能は、受信者動作特性分析を用いて c-index で表した。ガイドライン推奨アルゴリズムの LVFP 上昇に対する予測能を分析する際、「分類不能」グレードの数は分母に含めなかった。多変量線形回帰分析を行い、MAC と LVH が E/e' と PAWP の関連を変化させるかどうかを検証した。すべての解析において、両側有意水準 0.05 を用いた。統計解析は JMP Pro 17 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。



### 3. 結果

#### 3-1 患者背景

本研究の組み入れ基準は、中等度以上の AS であったが、1 例を除いて、すべて重症 AS であった (表 1)。116 例の患者の大部分は何らかの心不全症状を訴えており、全体のうち 46 例 (40%) の患者は New York Heart Association functional class (NYHA) 心機能分類 III または IV 度の症状を有していた。62 例 (53%) が高血圧を合併していたが、心エコー検査時の収縮期血圧は 140 mmHg にコントロールされており、心エコー法による AS の重症度評価への血圧の影響はないものと考えられた。全体として LVEF は保たれていたが、11 例 (9%) では LVEF の低下 (40%未満) がみられた。平均的に LVMI は増加し、62 例 (53%) が LVMI で定義される LVH を示した。軽度の MAC を示した患者は 42 例 (36%)、重篤な MAC を合併した患者は 41 例 (35%) であった。

116 例の患者のうち、29 例 (25%) で PAWP 上昇を認めた。PAWP が上昇した群では、NYHA IV 度の心不全症状を有する患者の割合が高く、米国胸部外科学会 (Society of Thoracic Surgeons: STS) リスクスコア、利尿薬であるトルバプタンの使用率や心不全の重症度を反映する脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) 濃度が高く、血清アルブミン濃度は有意に低値であり、重症度が高い心不全患者が多く含まれていることが示唆された。心エコー指標の群間比較では、LVEF は PAWP が上昇群で有意に低かった。PAWP 上昇群では、PAWP 正常群よりも LVEF が低く、LAVI が大きく、E 波速度、E/A、E/e'、TRV が高かった。AS 重症度評価項目である経大動脈弁最大流速と mean PG は両群で同程度であったが、AVA は PAWP 上昇患者群で小さかった。

表 1 患者背景

因子	全体 (n = 116)	PAWP ≥ 15 (n = 29)	PAWP < 15 (n = 87)	p 値
年齢, 歳	79 ± 10	78 ± 10	80 ± 10	0.51
男性, n (%)	44 (38)	10 (35)	34 (39)	0.66
BSA, m <sup>2</sup>	1.45 ± 0.15	1.43 ± 0.13	1.45 ± 0.16	0.45
心拍数, beats/min	66 ± 12	70 ± 15	64 ± 11	0.058
収縮期血圧, mmHg	122 ± 19	122 ± 18	123 ± 20	0.85

*心房細動, n (%)	22 (19)	8 (28)	14 (16)	0.17
NYHA 心機能分類, n (%)				< 0.001
I	5 (4)	2 (7)	3 (3)	
II	65 (56)	14 (48)	51 (59)	
III	39 (34)	6 (21)	33 (38)	
IV	7 (6)	7 (24)	0 (0)	
STS スコア	4.5 (3.1-9.1)	6.6 (4.1-10.0)	4.2 (3.0-6.9)	0.013
<b>併存症, n (%)</b>				
高血圧症	62 (53)	13 (41)	49 (58)	0.10
糖尿病	20 (17)	7 (22)	13 (15)	0.42
脂質異常症	65 (57)	18 (62)	47 (55)	0.52
<b>内服薬, n (%)</b>				
ループ利尿薬	51 (44)	17 (59)	34 (39)	0.066
トルバプタン	15 (13)	7 (24)	8 (9)	0.038
β遮断薬	36 (31)	10 (34)	26 (30)	0.65
ACE 阻害薬または ARB	14 (12)	6 (21)	8 (9)	0.12
ARNI	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
MRA	23 (20)	5 (17)	18 (21)	0.69
カルシウム拮抗薬	59 (51)	12 (41)	47 (54)	0.24

## 血液検査所見

ヘモグロビン, g/dL	11.7 ± 1.7	11.7 ± 2.1	11.7 ± 1.5	0.86
アルブミン, g/dL	3.9 ± 0.5	3.7 ± 0.5	4.0 ± 0.4	0.003
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	53 (40-66)	47 (22-64)	53 (41-67)	0.21
ナトリウム, mEq/L	139 (138-141)	139 (137-141)	140 (138-141)	0.10
BNP, pg/mL (n = 98)	149 (50-384)	504 (137-1220)	119 (40-226)	< 0.001
NT-proBNP, pg/mL (n = 86)	1191 (228-3284)	3828 (827-9260)	926 (209-2413)	< 0.001

## 心エコー所見

左室拡張末期容積, mL	78.0 (64.0-106.5)	83.7 (64.0-101.5)	75.0 (64.0-108.5)	0.83
左室収縮末期容積, mL	24.9 (19.5-46.7)	41.0 (19.3-61.8)	24.0 (19.5-43.0)	0.22
LVEF, %	66 (55-71)	60 (46-70)	67 (59-72)	0.038
LVMI, g/m <sup>2</sup>	115.2 (96.5-146.1)	116.9 (107.3-150.8)	112.7 (90.7-146.1)	0.24
LAVI, mL/m <sup>2</sup>	52.4 (41.7-66.8)	65.6 (48.5-75.6)	50.4 (39.8-62.9)	0.011
E, cm/s	74.0 (62.9-98.0)	103.5 (79.7-119.1)	70.8 (58.2-81.7)	< 0.001
A, cm/s	100.2 (78.5-124.1)	105.0 (42.4-128.4)	100.1 (83.7-118.9)	0.31
E/A	0.71 (0.61-0.98)	0.94 (0.74-2.81)	0.68 (0.58-0.81)	< 0.001
平均 e', cm/s	4.7 (3.4-6.0)	5.2 (3.4-6.3)	4.5 (3.3-6.0)	0.41
E/e'	16.1 (12.1-22.5)	21.9 (13.8-27.9)	15.4 (11.6-20.9)	0.005
TRV, m/s	2.66 ± 0.45	3.05 ± 0.53	2.52 ± 0.33	< 0.001

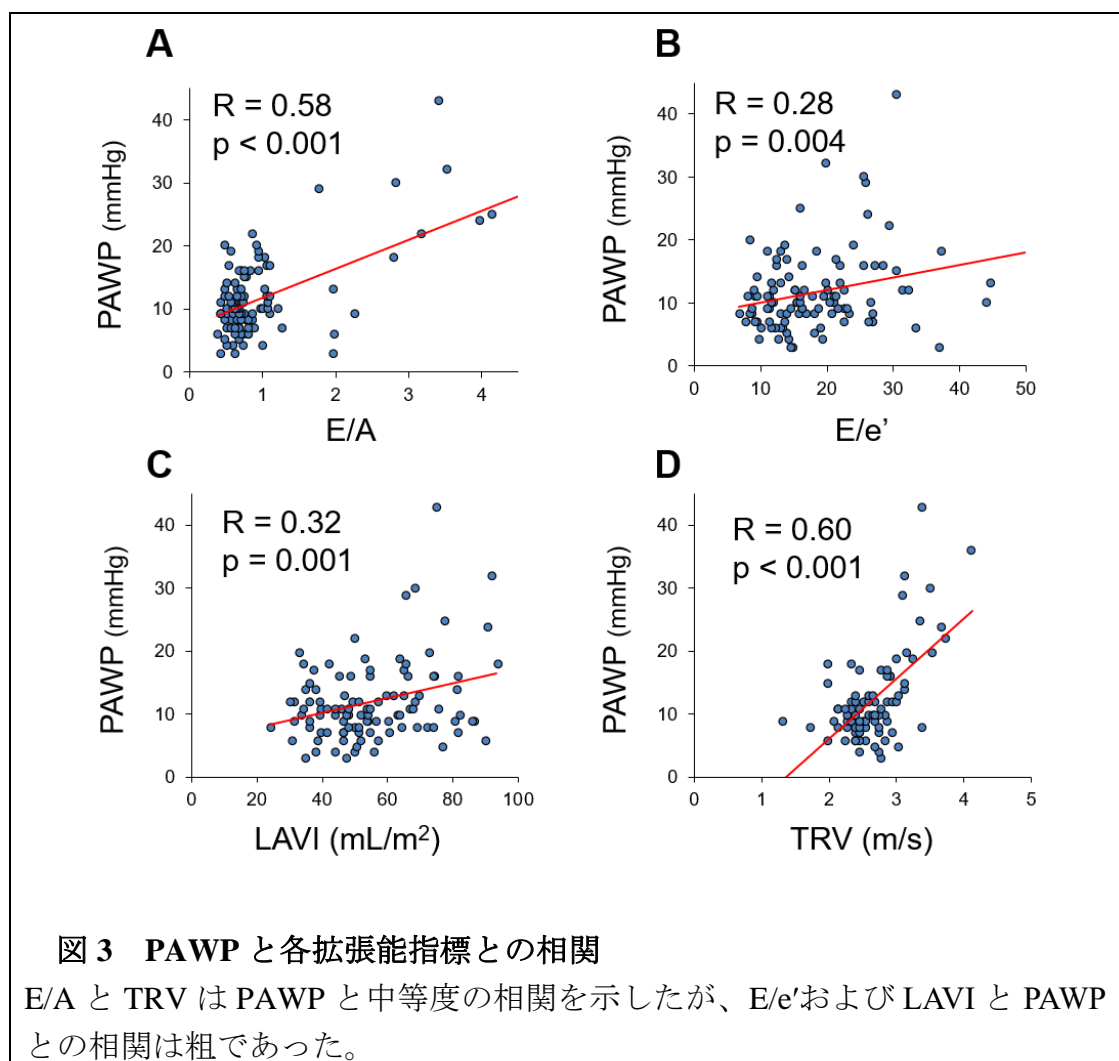
IVC 径, mm	12 (10-15)	13 (11-20)	12 (10-14)	0.039
経大動脈弁最大流速, m/s	4.7 ± 0.7	4.8 ± 0.8	4.7 ± 0.7	0.62
経大動脈弁平均圧較 差, mmHg	52.7 ± 17.6	55.3 ± 20.4	51.9 ± 16.8	0.39
大動脈弁口面積, cm <sup>2</sup>	0.69 ± 0.20	0.62 ± 0.19	0.71 ± 0.20	0.043
VMT スコア, n (%)				< 0.001
0	42 (37)	5 (19)	37 (43)	
1	46 (41)	6 (22)	40 (47)	
2	22 (19)	13 (48)	9 (10)	
3	3 (3)	3 (11)	0 (0)	
MAC, n (%)	83 (72)	25 (78)	58 (66)	0.31
中等度以上の MAC, n (%)	41 (35)	18 (62)	23 (26)	0.007

数値は平均 ± 標準偏差か中央値 (四分位値)、数 (%) で表した。p 値は Student t 検定の結果を示している。

PAWP, mean pulmonary artery wedge pressure; BSA, body surface area; NYHA, New York Heart Association; STS, the society of thoracic surgeons; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; GFR, glomerular filtration rate; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMI, left ventricular mass index; LAVI, left atrium volume index; TRV, tricuspid regurgitation velocity; IVC, inferior vena cava; VMT score, visually assessed time difference between mitral valve and tricuspid valve opening score; MAC, mitral annular calcification.

### 3-2 PAWP 上昇の予測能

E/A、E/e'、LAVI、TRV と PAWP の関係を図 3 に示す。E/A および TRV と PAWP との間には中等度の相関が認められたが (E/A:  $R = 0.58$ ,  $p < 0.001$ ; TRV:  $R = 0.60$ ,  $p < 0.001$ )、E/e' および LAVI と PAWP との間の相関は粗であった (E/e':  $R = 0.28$ ,  $p = 0.004$ ; LAVI:  $R = 0.32$ ,  $p = 0.001$ )。さらに、E/e' と LAVI は、ガイドラインで推奨されているカットオフ値 (E/e':  $\geq 14$ 、LAVI:  $\geq 34$  mL/m<sup>2</sup>) を適用した場合にそれぞれ 67 例 (63%) と 99 例 (93%) に上昇が認められた。これにより、E/e' の上昇と LAVI の拡大は PAWP の上昇を予測できなかった (図 4)。



PAWP, pulmonary artery wedge pressure; E, early-diastolic transmitral flow velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity; A, late-diastolic transmitral flow velocity; TRV, tricuspid regurgitation velocity; LAVI, left atrial volume index.

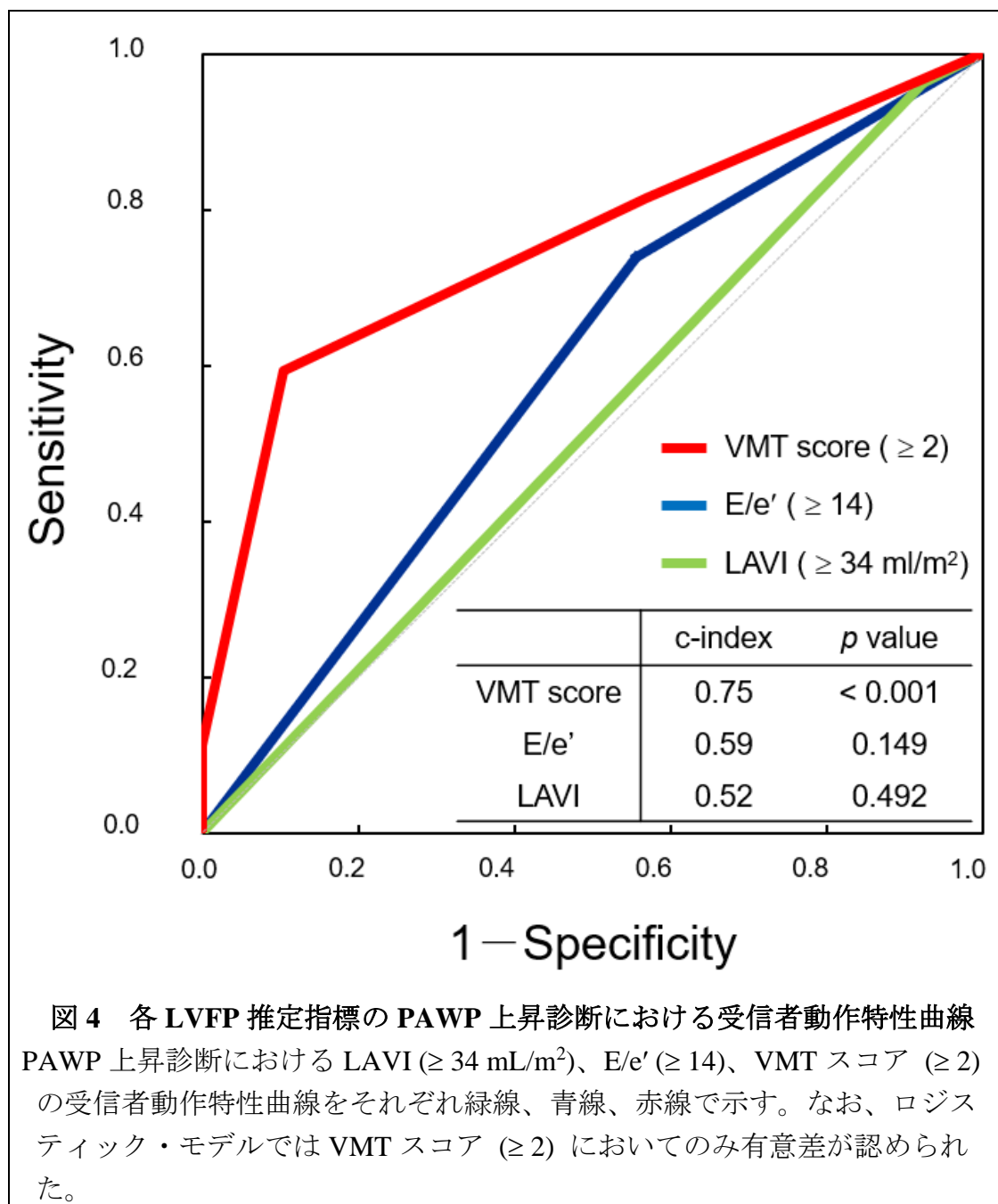
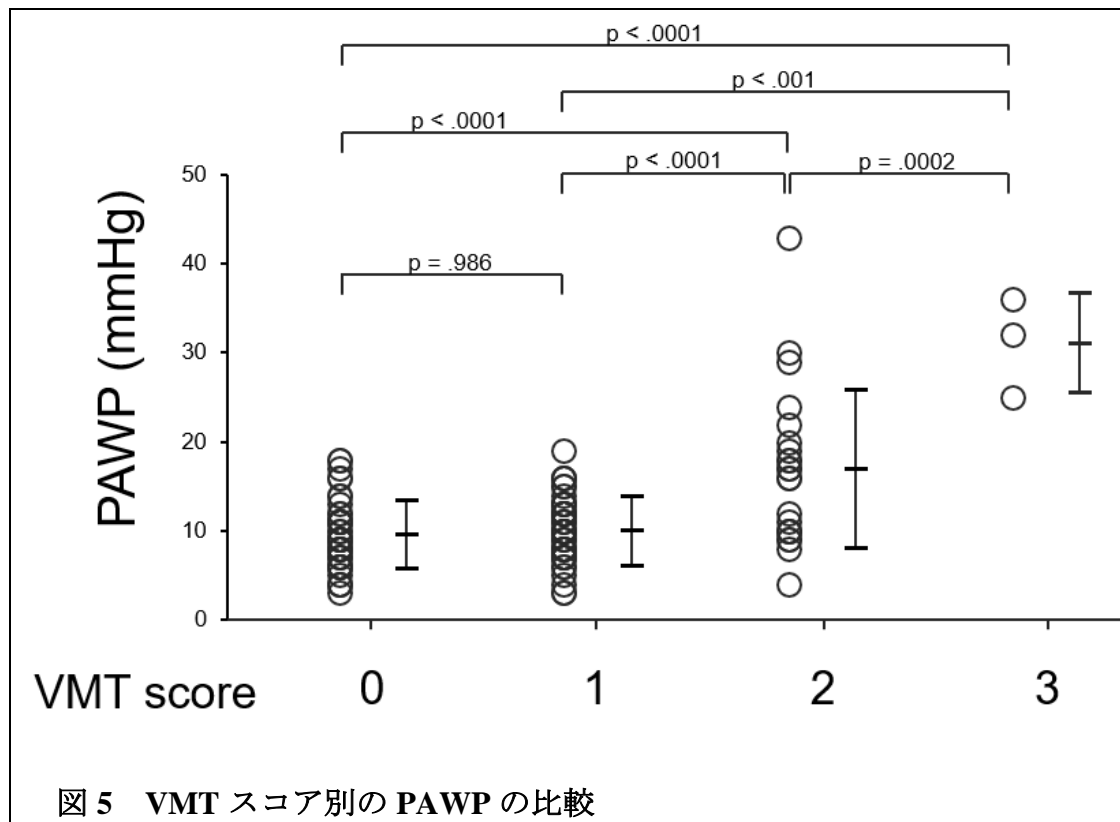


図4 各LVFP推定指標のPAWP上昇診断における受信者動作特性曲線  
PAWP上昇診断におけるLAVI ( $\geq 34 \text{ mL/m}^2$ )、 $E/e'$  ( $\geq 14$ )、VMTスコア ( $\geq 2$ )  
の受信者動作特性曲線をそれぞれ緑線、青線、赤線で示す。なお、ロジス  
ティック・モデルではVMTスコア ( $\geq 2$ ) においてのみ有意差が認められ  
た。

VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening; E, early-diastolic transmitral flow velocity;  $e'$ , early-diastolic mitral annular velocity; LAVI, left atrial volume index.

先行研究と同様に (Murayama et al., 2021)、PAWPはVMTスコアの上昇とともに上昇し、VMTスコア1点と、2点の間で有意に上昇した (図5)。これに伴い、VMTスコア2点以上では、感度59%、特異度90%、陽性適中率59%、陰性適中率89%でPAWP上昇を予測した (表2)。



VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening; PAWP, pulmonary artery wedge pressure.

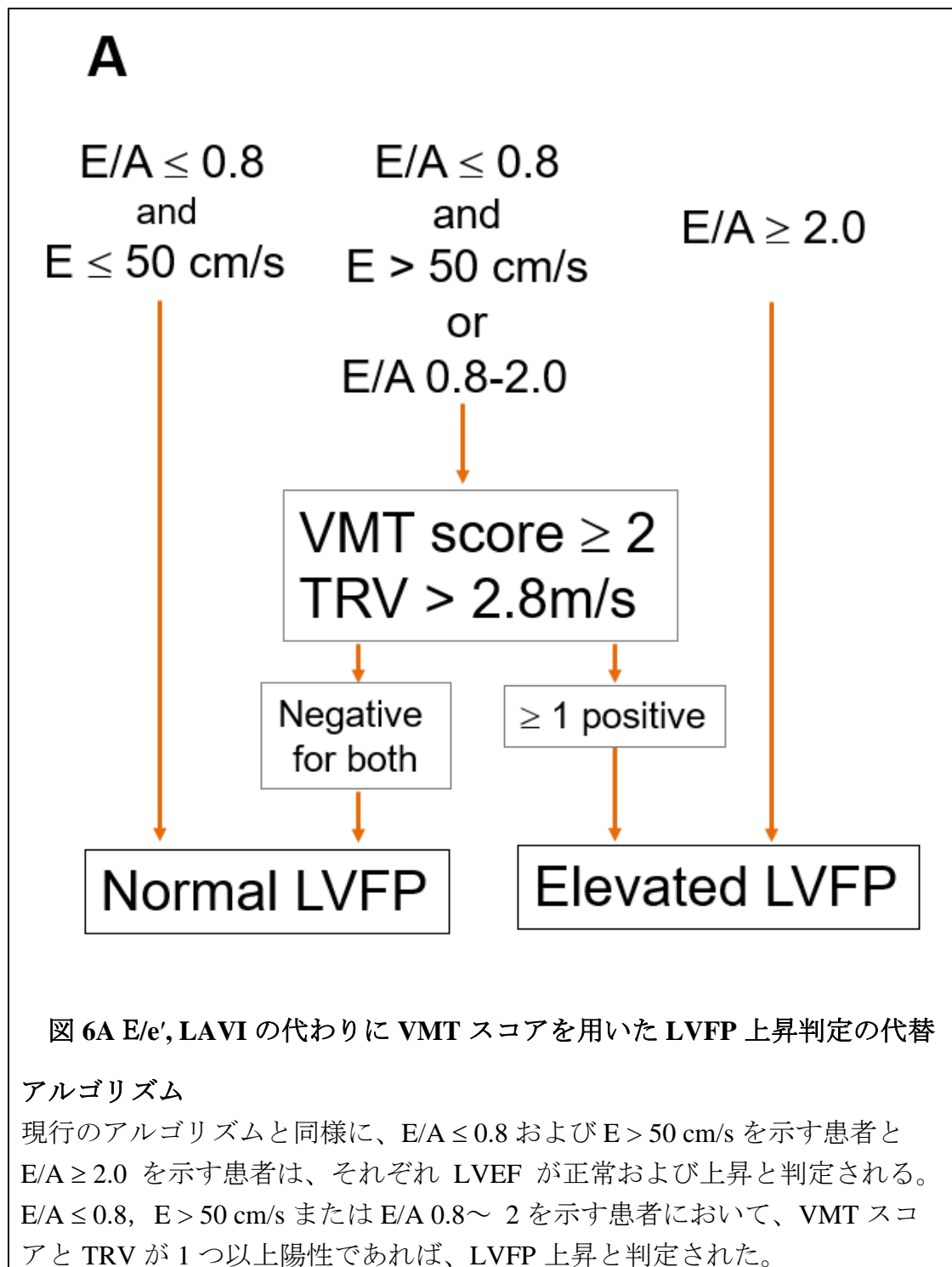
表 2 各指標の PAWP 上昇に対する診断特性

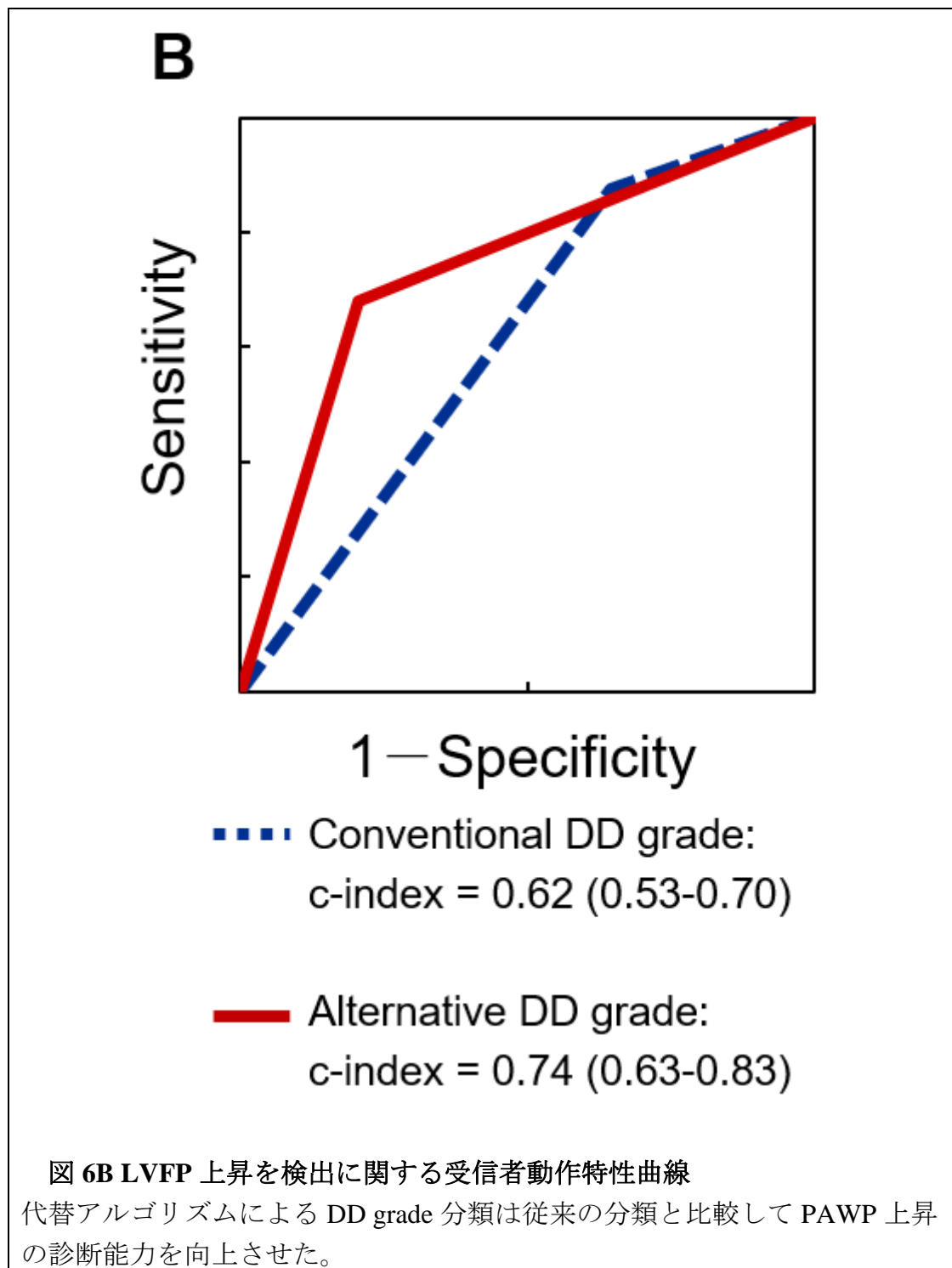
	sensitivity	specificity	PPV	NPV
DD Grade $\geq$ II	64%	25%	30%	58%
Alternative DD Grade	87%	76%	56%	94%
VMT score $\geq$ 2	59%	90%	59%	89%
E/e'	72%	33%	27%	80%
LAVI	94%	11%	26%	86%
TRV	77%	83%	61%	91%

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; DD, diastolic dysfunction; VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening; E, early-diastolic transmitral flow velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity; LAVI, left atrial volume index; TRV, tricuspid regurgitation velocity.

本コホートにおける VMT スコアと E/e'、LAVI の特異度を踏まえて、 $E/A \leq 0.8$  かつ  $E > 50$  cm/s または  $E/A 0.8 \sim 2$  を示す患者における LVFP を鑑別するための代替アルゴリズムとして VMT スコアと TRV を適用した (図 6A)。その結果、拡張機能評価に関するアルゴリズムは PAWP 上昇に対して低い特異度と低い陽性的中率を示した一方で (表 2)、代替アルゴリズムの PAWP 上昇の予測能は有意に向上した (図 6B)。



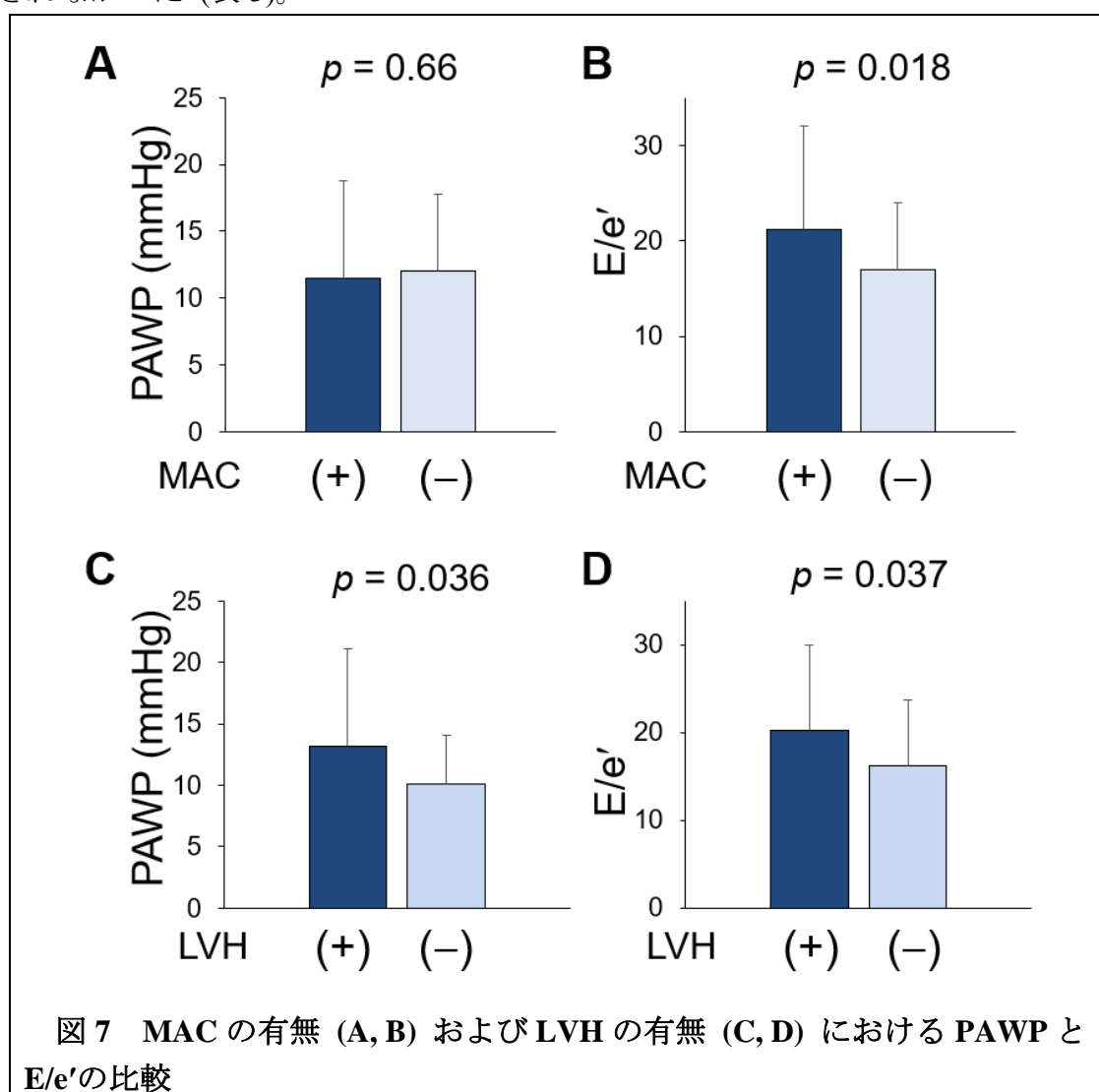




E, early-diastolic transmitral flow velocity; A, late-diastolic transmitral flow velocity; TRV, tricuspid regurgitation velocity; VMT, visually assessed time difference between the mitral valve and tricuspid valve opening; LVFP, left ventricular filling pressure; DD, diastolic dysfunction.

### 3-3 PAWP と E/e'の関連に対する MAC と LVH の影響

PAWP と E/e'を、有意な MAC を有する患者と有さない患者で比較したところ、PAWP は群間で同程度であったが、E/e'は有意な MAC を有する群で有意に高かった (図 7A, B)。このことから、有意な MAC の存在下では、PAWP の上昇とは関係なく E/e'が上昇していることが示唆された。しかし、LVH を有する患者と有さない患者で同様の比較を行ったところ、LVH を有する群では PAWP と E/e'の両方が高く、LVH の存在が PAWP の上昇を介して E/e'を上昇させた可能性が示唆された (図 7C, D)。さらに、E/e'の規定因子を多変量解析で検証したところ、PAWP と MAC の存在が独立して E/e'を規定したが、LVMI は独立規定には選択されなかった (表 3)。



PAWP, mean pulmonary artery wedge pressure; MAC, mitral annular calcification; LVH, left ventricular hypertrophy; E, early-diastolic transmitral flow velocity; e', early-diastolic mitral annular velocity.

表 3 AS 患者における E/e' の規定因子

	単変量解析		多変量解析	
	R	p value	$\beta$	p value
PAWP	0.28	0.004	0.26	0.011
Significant MAC	-0.23	0.018	-0.25	0.013
LVMI	0.12	0.260	0.048	0.631

PAWP, mean pulmonary artery wedge pressure; MAC, mitral annular calcification; LVMI, left ventricular mass index.

### 3-4 VMT スコアの再現性

無作為に抽出した 40 例を対象として、臨床データおよびその他の心エコーデータに関して盲検化された 2 名の検者 (H.A. および Y.T.) が、同じ動画を用いて VMT スコアの検者内および検者間の再現性を評価した。その結果、検者内および検者間の一致は、重み付け  $\kappa$  で 0.88、0.81 であった。

#### 4. 考察

本研究では、中等度以上の AS 患者において、現行のガイドラインで推奨されている PAWP 上昇を検出するアルゴリズムの特異度が低いことがわかった。この特異度の低さは、AS 患者において PAWP とは無関係に E/e'が高く、LAVI が拡大したことが原因の可能性もある。さらに、近年提唱された LVFP 指標である VMT スコアがアルゴリズムに使用された場合、E/e'と LAVI に代わる PAWP 上昇のマーカーとなり得る可能性が示唆された。

##### 4-1 AS 患者における LVFP の非侵襲的推定

AS では、左室に過剰な圧負荷がかかり、心筋繊維の肥大と線維化が起こることによりリモデリングが生じる。その結果、左室弛緩は障害され、スティフネスが亢進して LVFP の上昇が生じる。LVFP の上昇は AS の症状悪化に深く関与するため、LVFP の評価は AS 患者の日常管理において重要な事項である。現在、心エコーにおける非侵襲的な LVFP 評価は、E/A、E/e'、LAVI、TRV を用いたアルゴリズムを用いることが推奨されている。様々な病因の心不全患者 (Anderson et al., 2017)、心臓カテーテル検査が行われた雑多な症例 (Balaney et al., 2018; Lancellotti et al., 2017)、LVEF が保たれている冠動脈疾患患者 (Sun et al., 2020) において、このアルゴリズムの精度が検証されているが、これまでに AS 患者におけるアルゴリズムの妥当性は検証されていない。本研究では、E/e'の PAWP 上昇を検出する特異度が低いため、アルゴリズムの特異度と陽性的中率が低下することがわかった。本研究に登録された症例の 63%が、事前に規定したカットオフ値 ( $\geq 14$ ) で定義された E/e'の上昇を示した。AS 患者における比較的高い E/e'は、これまでの検討でも報告されている (Dalsgaard M et al., 2009; Blair et al., 2017)。Blair らの報告では、AS 症例における DD grade 0-1a の LVFP 上昇が疑われない症例においても、E/e'は高い値を呈していた (側壁側で  $13.9 \pm 5.6$  cm/s、中隔側で  $15.7 \pm 4.9$  cm/s)。AS 患者において E/e'が上昇する理由として、石灰化による僧帽弁輪部の運動制限が e' を低下させ、弁輪の石灰化が僧帽弁口を狭くすることで、そこを通過する血流速度が高速になり、LVFP が上昇していなくても E/e'を上昇させるという機序が想定されている (Soeki et al., 2002; Codolosa et al., 2016)。本研究における有意な MAC を有する症例では、PAWP の上昇を伴わずに E/e'が上昇しており (図 7)、この仮説を支持しているものと考えられた。AS と MAC で共通している加齢や動脈硬化危険因子のような上流の背景を考慮すると、E/e'は高齢 AS 患者の LVFP の推定には推奨されない可能性がある。一方、多変量解析では E/e'と PAWP との関連に LVH の影響はみられなかった (表 3)。LVH の程度も両者の関係を変化させることが報告されているが (Nakabachi et al., 2018)、AS 患者では MAC の合併よりも影響が弱い可能性が考えられた。

PAWP 上昇の検出において、 $E/e'$ の特異度が低いことに加えて、PAWP が正常の AS 患者では左房の拡大が高頻度に認められた。これは、安静時の検査では PAWP が上昇していなくても、AS に伴う左室スティフネスの亢進により日常労作時に慢性的に LVFP が上昇していることを反映している可能性がある(Dahl et al., 2011)。したがって LAVI は、特に重症の AS が存在する場合、安静時の LVFP の評価という意味では特異的な指標とはならない可能性がある。

#### 4-2 AS 患者における VMT スコアの有用性

本研究ではガイドラインで推奨されているアルゴリズムの特異度が低いことに加えて、VMT スコアが AS 患者に適用可能であることを明らかにした。生理学的には、VMT スコアは左心不全の普遍的な事象である拡張早期における左室圧下降脚と左房圧の交差時相の早期化と右房圧の上昇を表す (Murayama et al., 2021; Tamaki et al., 2023)。この事象は AS の有無にかかわらず普遍的であるため、VMT スコアの上昇は AS 患者においても LVFP 上昇を反映すると考えられる。しかし、PAWP 上昇の診断における VMT スコアの感度は 59%とやや低い結果であった。上述のように、VMT スコアは、主に左房圧の v 波上昇に由来する左室-左房圧交差時相の早期化に規定されている (Murayama et al., 2021)。本検討における VMT スコアの感度低下は、拡張早期の事象である左房 v 波上昇に依存せず、肥大型の受動的スティフネス亢進を背景とした左室拡張末期圧上昇に起因した PAWP 上昇の影響を受けている可能性があると考えられた (Rahimtoola et al., 1973)。そこで、我々は、AS 患者に対する  $E/e'$ および LAVI の低い特異度を解決するために、アルゴリズムにおける  $E/e'$ および LAVI の代替指標として VMT スコアの使用を試みた (図 6)。この代替アルゴリズムでは、現行のアルゴリズムと比較して PAWP 上昇の予測能が向上し、実用可能な範囲で PAWP 上昇を推定可能であった。

#### 4-3 AS の予後予測因子としての心エコー指標

少数例ではあるが、AS における  $E/e'$ と LVFP の関係を検証した先行研究がある。Bruch らは、中等度以上の AS 患者 51 人 (年齢:  $63 \pm 11$  歳) を対象とし、 $E/e'$ と左室拡張末期圧との間に強い相関を認めることを報告した (Bruch et al., 2004)。その後、Dalsgaard らは重症 AS 患者 (年齢:  $70 \pm 8$  歳) に対して運動負荷心エコー検査と侵襲的 PAWP の測定を行い、 $E/e'$ と安静時 PAWP の間に同様の関係を見出した (Dalsgaard et al., 2009)。しかし、今回の検討では AS 患者において  $E/e'$ と PAWP の間に粗な正の相関を認めるのみであった。前者 2 つの研究の患者は、本研究の対象患者 (年齢:  $79 \pm 10$  歳) よりも若く、 $E/e'$ と PAWP の相関における違いは、加齢に伴う MAC の影響が大きいと考えられた。したがって、今回

の結果は、高齢の AS 患者には E/e'は適用できないと解釈するのが妥当と思われる。ただし、AS における E/e'の予後的意義についての検討はこれまでに十分に行われており (Gomez et al., 2017; Strachinaru et al., 2015)、その臨床的意義を否定するものではない。AS 患者に E/e'を用いる際には、LVFP の推定を目的とするのか、予後予測を目的とするのかを明確にする必要があると考えられた。

#### 4-4 臨床的意義

心不全診療において、心エコー図検査による非侵襲的な LVFP 推定は重要な役割を果たしている。今回我々は、一般的な心血管疾患で LVFP 推定のために用いられているアルゴリズムが AS 患者においては適用困難なことを示し、さらにアルゴリズムを構成している指標のうち、E/e'および LAVI の LVFP 上昇に対する特異度が低く、これらの指標が高齢 AS 患者では適用できない可能性を示した。また、VMT スコアが AS 患者における LVFP 推定の一助となり得ることを示した。VMT スコアと E/A および TRV を組み合わせた代替アルゴリズムは、LVFP 上昇を良好に予測した点のみならず、判定不能例が生じないアルゴリズムであるため、実臨床において有用である可能性がある。LVFP 上昇を正確に診断することで心不全治療の内容や方針が検討され、AS 患者の心不全悪化による入院を回避できる可能性が期待される。

#### 4-5 研究の限界

第一に、本研究は単一施設の後向き観察研究である。本結果を検証するためには、多施設共同研究が必要である。第二に、心内圧測定と経胸壁心エコー検査が同時に施行されておらず、両検査間隔によっては血行動態が変化し、PAWP と心エコー検査指標との関係に影響を与えた可能性がある。そのため、今後の研究で侵襲的血行動態測定と心エコー検査を同時に行い、本結果の妥当性を確認する必要がある。

## 5. 総括及び結論

### 本研究から得られた新知見

- 現行のガイドラインに推奨される拡張能評価アルゴリズムは、AS 患者においては LVFP 上昇の診断精度は不十分であった。
- 新規 LVFP 推定指標である VMT スコアは、AS 患者に対しても適用可能であることが示唆された。

### 新知見の意義

現在使用されている左室拡張機能評価アルゴリズムは LVFP 推定に際して AS 患者に適用できない可能性が懸念されている。本研究では一般的な LVFP 推定指標である E/e' と LAVI が AS 患者においては PAWP 上昇と関連せず、AS 患者における現行のアルゴリズムの LVFP 上昇予測能が十分ではないことを示した。また、新規 LVFP 推定指標である VMT スコアが AS 患者に適用可能であることが示された。VMT スコアを用いた代替アルゴリズムが許容可能な範囲で PAWP 上昇を予測したため、今後 AS 患者の非侵襲的な LVFP 推定の質を向上させる可能性がある。

VMT スコアはドプラ法を使用することなく簡便に観察可能であり、AS 患者への適用においても検者間の誤差が少ない結果が示された。外来診療や心不全治療効果判定を含めて循環器診療において幅広く使用可能であり、今後の普及が期待される。

### 今後の課題と研究展開

本研究は後方視的な単施設における少数例での検討であり、多施設共同研究による大規模な集団による検討が必要である。また、経胸壁心エコー検査と右心カテーテル検査が同時に行われなかったため、今後の研究で侵襲的血行動態測定と心エコー計測結果を同時に確認する必要がある。さらに、患者の心血管イベントを追跡調査し、VMT スコアが予後に与える影響を明らかにすることが可能となれば、より信頼性の高い指標として臨床応用が可能になると思われる。



## 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂き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 循環病態内科学教室の安斉俊久教授に感謝を申し上げます。また、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病院超音波センター 兼 手稲溪仁会病院循環器内科の岩野弘幸先生に深謝と共に厚く御礼を申し上げます。

心エコー検査にご協力頂きました北海道大学大学院保健科学研究院 村山迪史助教、加賀早苗准教授、北海道大学病院検査・輸血部 西野久雄主任、北海道大学病院超音波センター 横山しのぶ技師、後藤真奈技師、に厚く御礼申し上げます。そして、本文の執筆に際して様々な御助言を頂きました北海道大学病院心エコー室、北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室の皆様にご心から御礼申し上げます。

最後に、本臨床研究に御協力下さいました全ての患者様や当大学病院の関係者の皆様にご深く感謝の意を表します。

## 利益相反

本論文発表内容に関連し、開示すべき利益相反状態はない。

## 引用文献

Abudiab M.M., Chebrolu L.H., Schutt R.C., Nagueh S.F., Zoghbi W.A. (2017). Doppler echocardiography for the estimation of lv filling pressure in patients with mitral annular calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 10, 1411-20.

Andersen O.S., Smiseth O.A., Dokainish H., Abudiab M.M., Schutt R.C., Kumar A., Sato K., Harb S., Gude E., Remme E.W., et al. (2017). Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 69, 1937-48.

Archer S.L., Mike D.K., Hetland M.B., Kostamo K.L., Shafer R.B., Chesler E. (1994). Usefulness of mean aortic valve gradient and left ventricular diastolic filling pattern for distinguishing symptomatic from asymptomatic patients. *Am J Cardiol*. 73, 275-81.

Balaney B., Medvedofsky D., Mediratta A., Singh A., Ciszek B., Kruse E., Shah A.P., Addetia K., Lang R.M., Mor-Avi V. (2018). Invasive validation of the echocardiographic assessment of left ventricular filling pressures using the 2016 diastolic guidelines: Head-to-head comparison with the 2009 guidelines. *J Am Soc Echocardiogr*. 31, 79-88.

Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., Chambers J.B., Edvardsen T., Goldstein S., Lancellotti P., LeFevre M., Miller F., Jr., Otto C.M. (2017). Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the european association of cardiovascular imaging and the american society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 30, 372-92.

Blair J.E.A., Atri P., Friedman J.L., Thomas J.D., Brummel K., Sweis R.N., Mikati I., Malaisrie S.C., Davidson C.J., Flaherty J.D. (2017). Diastolic function and transcatheter aortic valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 30, 541-51.

Bruch C., Stypmann J., Grude M., Gradaus R., Breithardt G., Wichter T. (2004). Tissue doppler imaging in patients with moderate to severe aortic valve stenosis: Clinical usefulness and diagnostic accuracy. *Am Heart J*. 148, 696-702.

Carabello B.A. (2002). Clinical practice. Aortic stenosis. *N Engl J Med*. 346, 677-82.

Carabello B.A., Paulus W.J. (2009). Aortic stenosis. *Lancet*. 373, 956-66.

Codolosa J.N., Koshkelashvili N., Alnabelsi T., Goykhman I., Romero-Corral A., Pressman G.S. (2016). Effect of mitral annular calcium on left ventricular diastolic parameters. *Am J Cardiol*. 117, 847-52.

Dahl J.S., Videbaek L., Poulsen M.K., Pellikka P.A., Veien K., Andersen L.I., Haghfelt T., Moller J.E. (2011). Noninvasive assessment of filling pressure and left atrial pressure overload in severe aortic valve stenosis: Relation to ventricular remodeling and clinical outcome after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 142, e77-83.

Dalsgaard M., Kjaergaard J., Pecini R., Iversen K.K., Køber L., Moller J.E., Grande P., Clemmensen P., Hassager C. (2009). Left ventricular filling pressure estimation at rest and during exercise in patients with severe aortic valve stenosis: Comparison of echocardiographic and invasive measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 22, 343-9.

Gomez Perez M., Ble M., Cladellas M., Molina L., Vila J., Mas-Stachurska A., Higuera-Ortega L., Marti-Almor J. (2017). Combined use of tissue doppler imaging and natriuretic peptides as prognostic marker in asymptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 228, 890-4.

Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., et al. (2022). 2022 aha/acc/hfsa guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 145, e895-e1032.

Hess O.M., Villari B., Krayenbuehl H.P. (1993). Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation*. 87, Iv73-6.

Krayenbuehl H.P., Hess O.M., Monrad E.S., Schneider J., Mall G., Turina M. (1989). Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation*. 79, 744-55.

Lancellotti P., Galderisi M., Edvardsen T., Donal E., Gollasch G., Cardim N., Magne J., Laginha S., Hagendorff A., Haland T.F., et al. (2017). Echo-doppler estimation of left

ventricular filling pressure: Results of the multicentre eacvi euro-filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 18, 961-8.

Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 28, 1-39 e14.

Makkar R.R., Fontana G.P., Jilaihawi H., Kapadia S., Pichard A.D., Douglas P.S., Thourani V.H., Babaliaros V.C., Webb J.G., Herrmann H.C., et al. (2012). Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 366, 1696-704.

McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., et al. (2021). 2021 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 42, 3599-726.

Murayama M., Iwano H., Nishino H., Tsujinaga S., Nakabachi M., Yokoyama S., Aiba M., Okada K., Kaga S., Sarashina M., et al. (2021). Simple two-dimensional echocardiographic scoring system for the estimation of left ventricular filling pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 34, 723-34.

Murayama M., Iwano H., Obokata M., Harada T., Omote K., Kagami K., Tsujinaga S., Chiba Y., Ishizaka S., Motoi K., et al. (2022). Visual echocardiographic scoring system of the left ventricular filling pressure and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 23, 616-26.

Nagueh S.F. (2018). Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail*. 20, 38-48.

Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., et al. (2016). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 29, 277-314.

Nakabachi M., Yamada S., Iwano H., Hayashi T., Okada K., Kusunose K., Watanabe K., Ishizu T., Wakami K., Yamada H., et al. (2018). Left ventricular mass influences relationship between filling pressure and early-diastolic ratio of inflow velocity to mitral annular velocity (e/e'). *Circ J.* 82, 732-8.

Oh J.K., Kane G.C., Seward J.B., Tajik A.J. *The echo manual*. 4th ed: Wolters Kluwer; 2019. xv, 722 p. p.

Prasad S.B., Holland D.J., Atherton J.J., Whalley G. (2019). New diastology guidelines: Evolution, validation and impact on clinical practice. *Heart Lung Circ.* 28, 1411-20.

Rahimtoola S.H. (1973). Left ventricular end-diastolic and filling pressures in assessment of ventricular function. *Chest.* 63, 858-60.

Soeki T., Fukuda N., Shinohara H., Sakabe K., Onose Y., Sawada Y., Tamura Y. (2002). Mitral inflow and mitral annular motion velocities in patients with mitral annular calcification: Evaluation by pulsed doppler echocardiography and pulsed doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr.* 3, 128-34.

Strachinaru M., van Dalen B.M., Van Mieghem N., De Jaegere P.P., Galema T.W., Morissens M., Geleijnse M.L. (2015). Relation between e/e' ratio and nt-probnp levels in elderly patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound.* 13, 29.

Sun J.P., Liang Y., Zhang F., Chen X., Yuan W., Xu L., Bahler R.C., Yan J. (2020). Echocardiographic assessment of simultaneously measured left ventricular filling pressures in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Echocardiography.* 37, 1382-91.

Tamaki Y., Iwano H., Murayama M., Ishizaka S., Motoi K., Aoyagi H., Nakamura K., Goto M., Suzuki Y., Yokoyama S., et al. (2023). Application of an echocardiographic scoring system of left ventricular filling pressure to diagnose acute heart failure in patients complaining dyspnea. *Journal of Cardiology.* 82, 62-8.

Zaid R.R., Barker C.M., Little S.H., Nagueh S.F. (2013). Pre- and post-operative

diastolic dysfunction in patients with valvular heart disease: Diagnosis and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 62, 1922-30.