



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 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	高橋, 勇樹
Description	配架番号 : 2834
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15900号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/92103">https://hdl.handle.net/2115/92103</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	TAKAHASHI_Yuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 高橋 勇樹

## 学位論文題名

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)

**【背景と目的】** 経カテーテル的大動脈弁置換術 (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液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鎖恐怖症、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変化が生ずると、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。