



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 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	青柳, 裕之
Description	配架番号 : 2862
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16053号
Issue Date	2024-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92719
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	A0YAGI_Hiroyuki_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 青柳 裕之

学 位 論 文 題 名

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)

【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 (left ventricle: LV) 充満圧 (filling pressure: FP) 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評価は重要な役割を担っている。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、一方で個々のパラメーター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まだ検証されていない。

近年、LVFP上昇推定に有用とされる僧帽弁と三尖弁の開放時相差の視覚的判定に右房圧の情報を加えた the 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】本研究は後ろ向き観察研究である。2016年4月から2021年4月の間に、当院で右心カテーテル検査と経胸壁心エコー検査が前後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の代用として用いて、最新の欧州心臓病学会のガイドラインに基づき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以上の拡張機能異常を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0~2点 (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) に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。

【結果】全116例 (年齢: 79 ± 10 歳、男性44名 (38%)) で解析を行った。29例がPAWP高値群、

87 例が PAWP 低値群に該当した。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 の相関は弱く、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、E/e' と LAVI は PAWP 上昇を予測できなかった。そのためアルゴリズムは低い特異度と低い陽性的中率を示した。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。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、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、現行ガイドライン推奨のアルゴリズムと比較して、c-index は有意に改善した。

【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' ≥ 14 は PAWP 上昇を予測しなかった。MAC を有する患者では PAWP と無関係に E/e'が上昇しており、MAC による僧帽弁輪運動の制限と e'の低下に起因すると考えられる。LVH も E 波の低速化や E/e'の値に影響を与えることが報告されているが、多変量解析では E/e'と PAWP との関連に LVH の影響は認められず、LVH の影響は MAC の影響よりも弱い可能性が考えられる。また、PAWP が正常の AS 患者においても大半の症例で LA 拡大が生じていることが観察された。これは AS では圧負荷に伴い心筋線維の肥大とコラーゲンネットワークの異常を介して、弛緩障害の増悪と LV コンプライアンスが上昇するために、安静時の検査では LVFP 上昇を示さずとも、慢性的な日常労作時の LVFP 上昇を反映していると考えられた。そのため、高齢の AS 患者において LAVI は LVFP 上昇の特異的指標とはならない可能性がある。

【結論】AS 患者において、E/e'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 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り、現行のガイドラインで推奨されているアルゴリズムに VMT スコアを組み込むことで、LVFP 上昇の予測能が向上した。