



Title	狭小弁輪患者の経カテーテル的大動脈弁置換術における自己拡張型弁およびバルーン拡張型弁の血流動態の比較検討
Author(s)	濱谷, 孟志
Description	配架番号 : 2999
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16906号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16906
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99751
Type	doctoral thesis
File Information	HAMAYA_Takeshi.pdf, 全文



学 位 論 文

狭小弁輪患者の経カテーテル的大動脈弁置換術における
自己拡張型弁およびバルーン拡張型弁の血流動態の
比較検討

(Blood Flow Dynamics of Self-Expanding versus Balloon-
Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement in
Patients with a Small Aortic Annulus)

2026 年 3 月

北 海 道 大 学

濱谷 孟志

学 位 論 文

狭小弁輪患者の経カテーテル的大動脈弁置換術における
自己拡張型弁およびバルーン拡張型弁の血流動態の
比較検討

(Blood Flow Dynamics of Self-Expanding versus Balloon-
Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement in
Patients with a Small Aortic Annulus)

2026 年 3 月

北 海 道 大 学

濱谷 孟志

目次

	Page No.
発表論文目録及び学会発表目録	1
要旨	3
略語表	6
1. 緒言	7
2. 研究方法	10
2.1. 研究デザイン	10
2.2. 対象患者	10
2.3. TAVR 手技	11
2.4. 心エコー検査	12
2.5. 造影 CT 検査	12
2.6. 4D flow CMR 撮像条件	12
2.7. 4D flow CMR 解析	13
2.8. 統計解析	15
3. 研究結果	16
3.1. 患者背景	16
3.2. 心エコー指標	19
3.3. 上行大動脈における血流パターン	21
3.4. 上行大動脈における壁せん断応力	25
3.5. 上行大動脈におけるエネルギー損失	27
4. 考察	28
4.1. 本研究の特徴、新知見	28
4.2. 機序的考察と 4D flow MRI の補完性	28
4.3. 血流生理と壁せん断応力	28
4.4. 生体弁の機能不全と耐久性	29
4.5. 臨床的意義と今後の展開	29
4.6. 本研究の限界	30
5. 総括及び結論	31
謝辞	32
COI (conflicts of interest) 開示	33
引用文献	34

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Takeshi Hamaya, Kiwamu Kamiya, Toshiyuki Nagai, Satonori Tsuneta,
Noriko Oyama-Manabe, Hirokazu Komoriyama, Yuki Takahashi, Akinori Takahashi,
Yuki Mori, Yoshifumi Mizuguchi, Sakae Takenaka, Suguru Ishizaka, Takuma Sato,
Taro Temma, Yasushige Shingu, Kohsuke Kudo, Satoru Wakasa, and Toshihisa Anzai.
Blood Flow Dynamics of Self-expanding vs Balloon-expandable Transcatheter Aortic Valve
Replacement in Patients With a Small Aortic Annulus.
Canadian Journal of Cardiology 2025; 41(12): 2364-2377
(5-Year Impact Factor = 6.0)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

Hamaya T, Nagai T, Kamiya K, Tsuneta S, Komoriyama H, Takahashi Y, Takahashi A, Mori Y,
Naito S, Takenaka S, Ishizaka S, Sato T, Konishi T, and Anzai T.
Differences on Periprocedural Blood Flow Dynamics between Self- and Balloon-expandable
Valves in Patients with Small Aortic Annulus Undergoing Transcatheter Aortic Replacement.
The 97th annual scientific meeting of American Heart Association, 2024 11, Chicago, USA,
(Moderated Digital Posters session).

Hamaya T, Kamiya K, Nagai T, Takahashi Y, Saiin K, Mizuguchi Y, Takenaka S, Omote K,
Sato T, and Anzai T.
Differences in Hemodynamics between Balloon- and Self- expandable Valves in Patients with
Small Aortic Annulus Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement.
The 9th Percutaneous Cardiovascular Interventions and Research Tokyo Valves, 2024 2,
Tokyo, JAPAN, (Oral & E-poster)

Hamaya T, Kamiya K, Nagai T, Mori Y, Kazui S, Yasui Y, Takahashi Y, Saiin K, Mizuguchi Y,
Takenaka S, Omote K, Sato T, and Anzai T.
Differences in Hemodynamics between Balloon- and Self-expandable Valves in Patients with
Small Aortic Annulus Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement.
The 88th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2024.3, Kobe, (Poster)

Hamaya T, Kamiya K, Nagai T, Mori Y, Kazui S, Yasui Y, Takahashi Y, Saiin K, Naito S, Mizuguchi Y, Takenaka S, Ishizaka S, Sato T, and Anzai T.

Differences in Blood Flow Dynamics between Balloon- and Self-expandable Valves in Patients with Small Aortic Annulus Undergoing TAVR.

第 58 回日本心血管インターベンション治療学会北海道地方会, 2024 年 3 月, 札幌, (Oral)

濱谷孟志, 永井利幸, 神谷究, 常田慧徳, 真鍋徳子, 安斉俊久.

4D flow MRI を用いた経カテーテル的大動脈弁置換術前後における血流動態の臨床的意義

第 6 回 4D flow 研究会, 2024 年 9 月, 千葉, (口演)

要旨

【背景と目的】

経カテーテル的大動脈弁置換術 (transcatheter aortic valve replacement; TAVR) は外科手術不耐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発展し、近年、より低リスク・より若年へと適応が拡大してきている。狭小弁輪 (small aortic annulus; SAA) は、手技後の転帰を不良化させる重要因子であり、アジア人に多いことから、本邦における TAVR の課題といえる。近年、SMART 試験では、SAA を有する AS 患者の TAVR において、自己拡張型弁 (supra-annular self-expanding valve; SEV) はバルーン拡張型弁 (balloon-expandable valve; BEV) に比し心エコー血行動態指標が優れていることが示された。しかしながら、心エコー指標以外に、SEV と BEV の設計差がどのような臨床的差異を生じるかは未だ明らかとなっていない。

三次元位相コントラストシネ心血管磁気共鳴画像 (four-dimensional flow cardiac magnetic resonance imaging; 4D flow CMR) は、血流動態の可視化と定量化が可能な新規画像モダリティである。上行大動脈における血流パターンや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) および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) を定量的に算出することが可能である。我々は以前、4D flow CMR を用いた上行大動脈の血流解析により、TAVR に用いられる人工弁間の血流動態の相違を検証し、らせん流、血流の偏心性、および平均 WSS は TAVR 後に、SEV で BEV より大きく減少することを報告した。しかしながら、SAA 患者における使用生体弁による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。本研究では、重症 AS かつ SAA を有する症例において、TAVR 前後に 4D flow CMR を用いて評価を行い、SEV と BEV の血流動態の相違を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

本研究は、2013 年 1 月から 2025 年 3 月の間に、北海道大学病院で重症 AS に対して TAVR が施行された連続 342 症例のうち、ペースメーカーなど体内金属の存在や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 CMR を撮像できなかった 110 例、画像信号ノイズやデータ欠損、撮像時の体動などにより解析不能であった 20 例、研究参加の同意を得られなかった 30 例を除外した。また大動脈二尖弁患者 8 例と SAVR 後の人工弁機能不全による AS 患者 7 例を除外した。最終的に 166 名の患者が解析対象となった。収縮期弁輪面積が 430 mm^2 以下を SAA と定義し、狭小弁輪群と非狭小弁輪群に層別した。さらに留置した人工弁種により狭小弁輪—SEV 群 (n=35)、狭小弁輪—BEV 群 (n=66)、非狭小弁輪—SEV 群 (n=21)、非狭小弁輪—BEV 群 (n=44) の 4 群とした。すべての症例において TAVR 前後に 4D flow CMR を撮像し、得られた

血流動態指標を評価し、比較検討した。上行大動脈における血流パターンは、うず流、らせん流、偏心性をそれぞれ半定量的に評価し、上行大動脈全体における平均 WSS、最大 WSS、そして上行大動脈内および左室内における EL を算出した。

【結果】

狭小弁輪群、非狭小弁輪群のいずれにおいても、使用した生体弁間で年齢、性別、Body mass index、収縮期血圧、手術リスクスコア、併存症、血液生化学検査に有意差は認めなかった。狭小弁輪群は非狭小弁輪群と比較し、女性の割合が高かった (90 [88.2%] vs 22 [32.8%], $P < 0.001$)。TAVR 時の前拡張の割合は、狭小弁輪群、非狭小弁輪群のいずれにおいても SEV 群の方が高かった。

TAVR 術前における血流パターンと WSS、EL に関しては、有意な群間差を認めなかった。狭小弁輪群における比較では、SEV 群では BEV 群と比較して、TAVR 前後のうず流、らせん流および偏心性の減少幅が有意に大きかった (それぞれ -0.47 ± 0.9 vs. 0.15 ± 1.0 , $P = 0.003$; -0.79 ± 0.8 vs. -0.36 ± 0.9 , $P = 0.008$; and -0.59 ± 0.9 vs. -0.20 ± 0.8 , $P = 0.024$) が、非狭小弁輪群では両群間に有意差を認めなかった。

WSS は非狭小弁輪—BEV 群を除いたすべての群で低下し、狭小弁輪群では SE 群の方が BEV 群よりも平均 WSS の減少幅が有意に大きかった ($-2.0 [-3.0 \text{ to } -0.9]$ Pa vs. $-0.9 [-2.5 \text{ to } 0.4]$ Pa, $P = 0.037$)。上行大動脈収縮期 EL はすべての群で低下したが、群間差は認めず、左室収縮期 EL は有意な変化を認めなかった。

【考察】

本研究では SAA 患者において SEV が BEV と比較して上行大動脈の異常血流パターンおよび平均 WSS を有意に大きく低下させる一方、非狭小弁輪群では群間差を認めなかった。機序として、SEV は弁尖付着部を組織弁輪より上方に位置させる supra-annular 型設計であり、ニチノールフレームにより弁輪形状への追従性が高く、BEV より相対的に大きな人工弁径が選択される特徴がある。こうしたステント構造より上行大動脈に対して直線的な血流が確保され、乱流の抑制とせん断応力低減に寄与した可能性がある。TAVR 術後の平均大動脈弁圧較差は SEV で有意に低値であったが有効弁口面積指数は群間差を認めず、心エコー測定限界の影響が考えられ、血行力学的差異の検出に関して 4D flow CMR の補完的価値が示唆された。

また異常血流パターンと高 WSS は血管内皮障害やリモデリングを介して、構造的・非構造的弁劣化の進行や血栓形成に関与しうるため、本研究の知見は SMART 試験で示唆された SEV の弁機能優越性に整合的であると考えられる。さらに弁設計の特徴により、TAVR 後に人工弁のフレームと偏位した自己弁尖との間に形成されるネオサイナスの血流洗い出しが SEV で良好とされていることから、血栓症リスクを相対的に低減する可能性がある。したがって SAA 患者に対する TAVR では、4D flow CMR による血流パターンと WSS などの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。

本研究の限界として、単施設・非無作為であり群間不均衡や選択バイアスが交絡因子となった可能性がある。また空間・時間分解能に起因する WSS 過小評価の可能性や半定量的評価に伴う観察者バイアスが挙げられる。全例で同一プロトコルを適用しているため、群間比較の内的妥当性は保たれていると考えられる。本研究においては、観察期間中の 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】

狭小弁輪群においては、上行大動脈のうず流、らせん流、偏心性および平均 WSS は、TAVR 後に SEV で BEV より有意に低下した。一方で非狭小弁輪群においては有意差を認めなかった。術前に異常血流パターンや平均 WSS 高値を認める SAA 患者の TAVR では、SEV が望ましい選択肢となりうる。

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。

3D	three-dimensional
4D	four-dimensional
AAo	ascending aorta
AS	aortic stenosis
AVA	aortic valve area
AVAI	aortic valve area index
AVR	aortic valve replacement
BEV	balloon-expandable valve
BVD	bioprosthetic valve dysfunction
CMR	cardiovascular magnetic resonance
E/A	the ratio between early and late diastolic transmitral flow velocity
EL	energy loss
EOA	effective orifice area
EOAI	effective orifice area index
HALT	hypo-attenuated leaflet thickening
HF	heart failure
LA	left atrial
LAVI	left atrial volume index
LV	left ventricular
LVEF	left ventricular ejection fraction
mPG	mean transaortic pressure gradient
MRI	magnetic resonance imaging
NSVD	nonstructural valve deterioration
PPM	prosthesis-patient mismatch
SAA	small aortic annulus
SAVR	surgical aortic valve replacement
SEV	self-expanding valve
STJ	sinotubular junction
TAVR	transcatheter aortic valve replacement
WSS	wall shear stress

1. 緒言

経カテーテル的大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valve replacement; TAVR) は、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、現在ではより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; Popma et al, 2019)。対象となる患者の変化に伴い、生体弁の長期耐久性と性能の向上における重要性が増している。外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement; SAVR) と比較した TAVR の強みとして、ソーイングカフをもたない low profile の人工弁が用いられるため、人工弁患者不適合 (prosthesis-patient mismatch; PPM) の発生率が低いことが挙げられる (Nishimura et al, 2017)。

狭小弁輪 (small aortic annulus; SAA) は、特に血行動態において手技後の転帰を不良化させる重要因子である。SAA では術後の有効弁口面積 (effective orifice area; EOA) の縮小と経弁圧較差の上昇がしばしばみられ、いずれも不良転帰と関連する (Herrmann et al, 2022; Rodés-Cabau et al, 2014)。アジア人は他人種と比較して弁輪径が小さく (Patel et al, 2022)、本邦における TAVR のひとつの問題点といえる。一般に、TAVR であっても約 20% の SAA 患者に重度の PPM を認め、予後は依然として不良である (Rodés-Cabau et al, 2014)。SMART 試験では、SAA 症例の TAVR において、自己拡張型弁 (self-expandable valve; SEV) が弁機能においてバルーン拡張型弁 (balloon-expandable valve; BEV) に優越し、臨床転帰では非劣性であることを示した (Herrmann et al, 2024) (図 1)。同試験では、SEV は術後の平均圧較差 (mPG)、EOA、構造的弁劣化 (structural valve dysfunction; SVD) など複数の心エコー血行動態指標で BEV より優れていた。SEV は生体弁が自己弁輪の上方に位置する supra-annular 構造かつニチノーレ製のフレームを使用しており、自己弁輪形状への追従性向上、大きな有効弁口面積の確保、経時的な弁周囲逆流の減少などの機能的特徴を有している。しかし、こうした心エコー指標以外に、SEV と BEV の設計差が臨床的に意義のある差異を生じるかは明らかとなっていない。

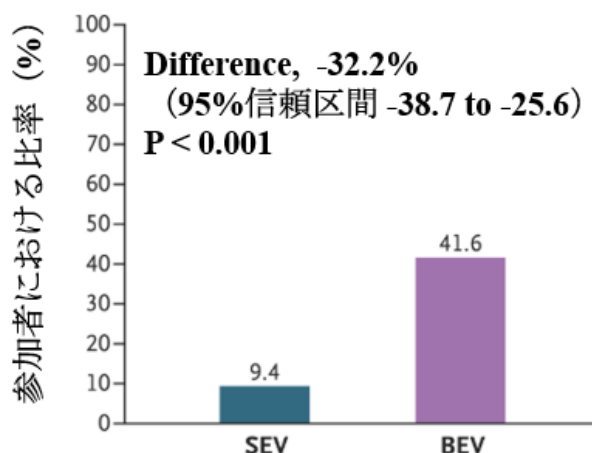


図1 狭小弁輪患者の SEV および BEV における、TAVR12 か月後の生体弁機能不全発生率 (Herrmann C et al., 2024 より引用、改変)

大動脈および左室内の血流は、近年の画像モダリティの技術的進歩により、その複雑かつダイナミックな性質が注目されている (Garg et al, 2024)。三次元位相コントラストシネ心血管磁気共鳴画像 (cardiac magnetic resonance imaging; CMR) は、四次元 (four-dimensional; 4D) 血流 CMR (4D flow CMR) 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 CMR を用いた先行研究では、TAVR 前後で血流パターンは変化することが報告されている (Komoriyama et al, 2021)。我々は以前、人工弁間の血流動態に着目し、SEV は BEV と比較してらせん流と血流の偏心性の程度、そして上行大動脈 (ascending aorta; AAo) の平均壁せん断応力 (wall shear stress; WSS) がより大きく減少することを報告した (Takahashi et al, 2023) (図 2)。しかしながら、弁輪径と使用生体弁による血流動態変化の相違についてはこれまで検証されておらず、SAA 患者を対象とした 4D flow CMR により、既報で示唆された心エコー血行動態指標の差異について検証ができる可能性を考えた。本研究では、重症 AS かつ SAA を有する症例において、SEV と BEV の血流動態の相違を、TAVR 前後に 4D flow CMR で比較し、その機能的意義を検討した。

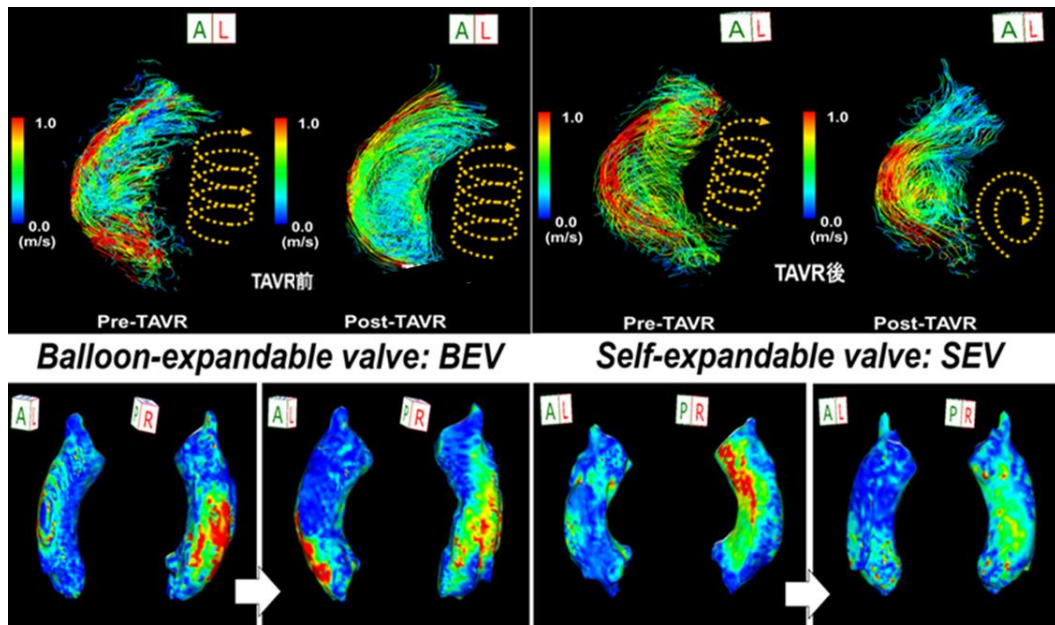


図2 TAVR 前後における BEV および SEV の血流動態の相違 (Takahashi et al., 2023 より引用、改変)

2. 研究方法

2.1. 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、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき研究内容の情報を公開し、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。

2.2. 対象患者

図 3 に示すように、2013 年 1 月から 2025 年 3 月の間に、北海道大学病院で重症 AS に対して TAVR を施行された連続 342 症例をスクリーニングした。全ての患者は、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 ≥ 4.0 m/s、簡易ベルヌイ式による左室—大動脈間収縮期平均圧較差 ≥ 40 mmHg、大動脈弁口面積（aortic valve area; AVA） ≤ 1.0 cm²、大動脈弁口面積指数（aortic valve area index; AVAI） ≤ 0.6 cm²/m²のいずれかを満たし、重症 AS と診断された（Nishimura et al, 2017）。そのうち、ペースメーカ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 CMR を撮像できなかった 110 例、画像信号ノイズやデータ欠損、撮像時の体動、息止め不良などにより解析不能であった 20 例、研究参加の同意を得られなかった 30 例を除外した。また大動脈二尖弁患者（8 例）と SAVR 後の人工弁機能不全による AS 患者（7 例）は、通常の三尖弁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（Kimura et al, 2017; Mahadevia et al, 2014; Trauzeddel et al, 2016）、本研究からは除外した。最終的に 166 名の患者が解析対象となった。既報に準じて多列検出器 X 線コンピュータ断層撮影（multi-detector computed tomography; MDCT）で収縮期弁輪面積が 430 mm²以下を SAA と定義し、狭小弁輪群と非狭小弁輪群に層別した（Herrmann et al, 2024）。さらに留置した人工弁種により狭小弁輪—SEV 群（n=35）、狭小弁輪—BEV 群（n=66）、非狭小弁輪—SEV 群（n=21）、非狭小弁輪—BEV 群（n=44）の 4 群に分類した。

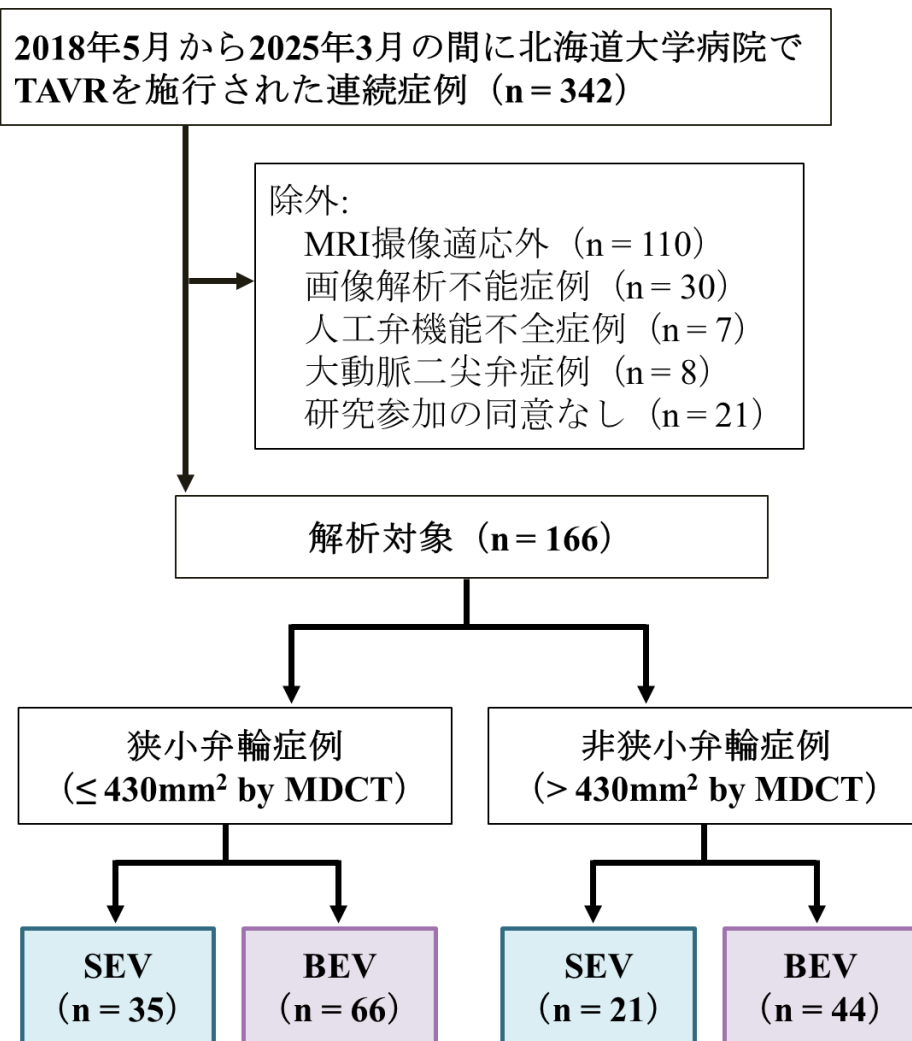


図3 本研究のフローダイアグラム

2.3 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、TAVR が施行された (Nishimura et al, 2017)。術前評価に応じて、経大腿動脈アプローチ、経心尖部アプローチ、経鎖骨下動脈アプローチまたは直接大動脈アプローチが選択された。人工弁は SEV である CoreValve/Evolut シリーズ (Evolut R[®]/PRO[®]/PRO+[®]/FX[®]、Medtronic) および BEV である SAPIEN シリーズ (SAPIEN 3[®]/3 UR[®]、Edwards Lifesciences) を使用した。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、ハートチームカンファレンスで協議の上、適切な人工弁を選択した。脚ブロックや術後の冠動脈アクセスを想定する症例では BEV を、左室流出路に高度の石灰化を有する症例では SEV を相対的に選択した。また心尖部・直接大動脈アプローチでは SEV は適応外のため BEV のみを使用した。ただし、人工弁選択に関して術前 4D flow CMR 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。

2.4. 心エコー検査

経胸壁心エコー検査は、Vivid E9TM (GE Healthcare、Horton、Norway)、iE33TM (Philips Medical Systems、Andover、USA)、Acuson SC2000 primeTM (Siemens Healthineers、Erlangen、Germany)、Aplio ArtidaTM (Canon Medical Systems、Ottawa、Japan) のいずれかを用いた。評価は米国心エコー図学会のガイドラインに基づき、TAVR 施行の前後 2 週間以内に行った (Lang et al, 2015)。左室駆出率 (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。TAVR 後、人工弁の有効弁口弁積 (effective orifice area; EOA) は左室流出路と左室流出路時間速度積分を用いて算出し (Zoghbi et al, 2009)、有効弁口面積指数 (effective orifice area index; EOAI) は、EOA を患者の体表面積で除して算出した。

2.5. 造影 CT 検査

全例で TAVR 前に心電図同期 320 列 MDCT (Aquilion ONE ViSION Edition, Toshiba Medical Systems, Ottawa, Japan) を施行した。解析は 3mensio Structural Heart (version 7.0; Structural Heart, Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands) を用いた。弁輪面積・周囲長、Valsalva 洞径、バルサルバ洞 AAO 接合部 (sinotubular junction; STJ) 径、AAo 径、大動脈角度を計測した。

2.6. 4D flow CMR 撮像条件

CMR 撮像には 3.0 テスラ MRI 装置である Achieva TXTM (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。全ての症例において、既報で確立された方法を用いて TAVR 施行の前後に MRI 撮像を行った (Komoriyama et al, 2021; Takahashi et al, 2023)。TAVR 前の撮像日と TAVR 施行日との間隔は中央値 7 (四分位範囲 (interquartile range; IQR) 4–25) 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 3–7) 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。撮像条件は既報を参考とし、echo time 1.73 ms、repetition time 3.2 ms、flip angle 10°、field of view 400×400 mm、matrix 256×229、インプレーン分解能 1.56×1.75 mm²、k-space segmentation factor 6、Sensitivity encoding factor 3 とした。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。速度エンコード値 (velocity encoding; VENC) は AAO の推定最大血流速度に基づき個別に 160–450 cm/s に設定した (本コホートの中央値は 280 [IQR 250–300] cm/s)。取得時間は約 8–20 分であった。

2.7. 4D flow CMR 解析

取得した画像データから、解析ソフトウェア (iTFlow®, Cardio Flow Design, Tokyo, Japan) を用いて大動脈と左室の血流を可視化・定量化した。評価項目は血流パターン (うず流、らせん流、偏心性) と WSS、そして EL とした (Miyazaki et al, 2017; Takei et al, 2019)。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)。いずれも 1 = なし (なし、またはほぼなし)、2 = 中等度 (1 と 3 の間)、3 = 高度 (主流) の 3 段階で半定量評価した (Komoriyama et al, 2021; Takahashi et al, 2023)。また、分類 2 と 3 の区別に関しては、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。偏心性は、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 1 = なし (収縮期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 (収縮期血流が血管内腔の 1/3 から 2/3 の間を占める場合)、3 = 高度 (収縮期血流が血管内腔の 1/3 以下を占める場合) の 3 つに分類した (図 4A、B)。

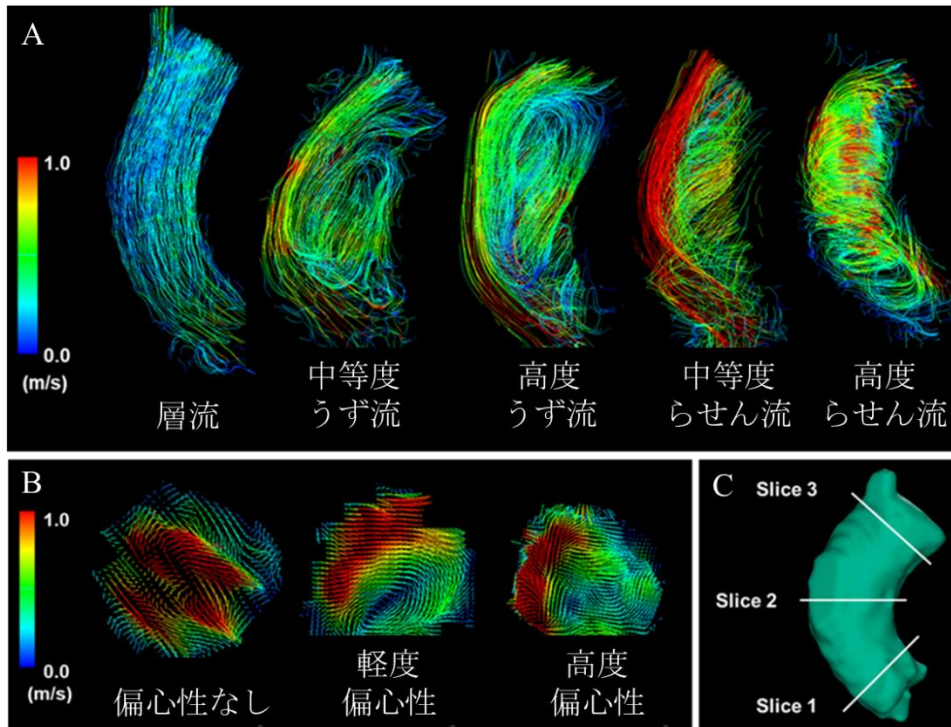


図4 血流パターン（うず流、らせん流、偏心性）の分類と上行大動脈の解析面

CMR 解析者は弁輪径などの MDCT 情報を盲検化された。血流パターン分類、WSS および EL の観察者間誤差は先行研究で示されており（Komoriyama et al, 2021; Takahashi et al, 2023）、さらに血流パターン分類に関する観察者内誤差の二次加重 κ 値は以下の通りであった：渦状： $\kappa = 0.6883$ （標準誤差 = 0.1443）、らせん流： $\kappa = 0.7143$ （標準誤差 = 0.1466）、偏心性： $\kappa = 0.7788$ （標準誤差 = 0.1482）。

WSS は、既報で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、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。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（図 4C）。

EL は、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）。設定した関心領域（AAo または左室）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。

2.8. 統計解析

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（四分位範囲, [Inter Quartile Range; IQR]）で表記した。群間の差は、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。TAVR 後の CMR 指標に対する後拡張の影響は、ベースラインの CMR 値を共変量とした共分散分析（an analysis of covariance; ANCOVA）モデルを用いて検討した。血流パターンの評価者間の再現性は、重み付き κ 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[®] IC version 16（Stata Corp、College Station、USA）を使用して行った。

3. 研究結果

3.1. 患者背景

患者背景を比較検討した結果を表 1 に示す。狭小弁輪群、非狭小弁輪群のいずれにおいても、使用した生体弁間で年齢、性別、Body mass index、収縮期血圧、手術リスクスコア、併存症、血液生化学検査に有意差は認めなかった。狭小弁輪群は非狭小弁輪群と比較し、女性の割合が高かった (90 [88.2%] vs 22 [32.8%], $P < 0.001$)。MDCT で測定した大動脈弁輪面積、弁輪周囲長に有意差は認めなかったが、大動脈角度は非狭小弁輪群において BEV 群が SEV 群よりも有意に大きかった。TAVR 時の前拡張の割合は、狭小弁輪群、非狭小弁輪群のいずれにおいても SEV 群の方が高かった。人工弁の径は、狭小弁輪において、SEV では 23–29 mm、BEV では 20–26 mm が選択され、非狭小弁輪においては SEV では 29–34 mm、BEV では 23–29 mm が選択された。

表 1. 患者背景

変数	全体 (n = 166)	狭小弁輪 SEV (n = 35)	狭小弁輪 BEV (n = 66)	P 値	非狭小弁輪 SEV (n = 21)	非狭小弁輪 BEV (n = 44)	P 値
年齢, 歳	84 ± 5	84 ± 5	83 ± 5	0.35	83 ± 7	84 ± 4	0.36
男性, n (%)	54 (34)	3 (10)	8 (13)	>0.99	16 (80)	27 (61)	0.16
Body mass index, kg/m ²	22.4 ± 3.8	21.3 ± 3.3	22.4 ± 3.9	0.34	22.1 ± 3.6	23.2 ± 3.9	0.32
収縮期血圧, mmHg	135.0 ± 21.5	133.2 ± 20.1	137.8 ± 23.9	0.36	126.5 ± 21.0	135.4 ± 18.5	0.17
STS-PROM score, %	5.0 (3.7 – 7.4)	6.3 (4.2 – 8.8)	5.7 (4.3 – 7.9)	0.88	4.6 (3.4 – 6.4)	4.0 (3.1 – 6.1)	0.38
併存症, n (%)							
高血圧	119 (77)	23 (82)	48 (75)	0.59	15 (79)	33 (75)	>0.99
脂質異常症	76 (49)	18 (64)	36 (57)	0.65	4 (21)	18 (41)	0.16
糖尿病	41 (27)	4 (14)	15 (24)	0.41	5 (26)	17 (39)	0.40

心房細動／粗動	34 (22)	5 (18)	16 (25)	0.59	4 (21)	9 (21)	>0.99
冠動脈疾患	52 (34)	11 (39)	15 (24)	0.14	8 (42)	18 (41)	>0.99
脳卒中	20 (13)	5 (18)	9 (14)	0.76	3 (16)	3 (7)	0.35
血液生化学所見							
ヘモグロビン, g/dL	11.6 ± 1.7	11.8 ± 1.3	11.3 ± 1.8	0.17	12.0 ± 1.5	11.7 ± 1.8	0.66
クレアチニン, mg/dL	0.85 (0.73 – 1.11)	0.77 (0.64 – 1.08)	0.81 (0.72 – 1.08)	0.36	1.04 (0.84 – 1.11)	0.90 (0.76 – 1.17)	0.62
NT-proBNP, pg/mL	1051 (428 – 2098)	1119 (539 – 3823)	1061 (403 – 1990)	0.26	1362 (457 – 2865)	769 (423 – 1441)	0.15
CT 所見							
大動脈弁輪面積, mm ²	400 (363 – 457)	366 (323 – 383)	378 (352 – 397)	0.079	458 (447 – 497)	475 (449 – 503)	0.54
大動脈弁輪周囲長, mm	72.3 (69.3 – 76.9)	69.1 (65.2 – 71.0)	70.4 (68.0 – 71.9)	0.080	77.9 (76.4 – 80.8)	78.8 (76.3 – 81.3)	0.63
STJ 平均径, mm	26.2 ± 2.6	24.7 ± 2.0	25.4 ± 2.5	0.21	28.2 ± 2.4	27.8 ± 1.8	0.56
SoV 平均径, mm	29.8 ± 2.6	29.1 ± 3.0	28.7 ± 2.0	0.44	31.9 ± 1.8	31.3 ± 2.4	0.32
AAo 平均径, mm	32.7 ± 3.1	31.9 ± 2.8	32.2 ± 3.4	0.72	34.0 ± 3.4	33.2 ± 2.7	0.71
大動脈角度, degree	48.8 ± 8.4	47.8 ± 5.8	48.9 ± 8.9	0.56	45.4 ± 6.5	50.5 ± 9.4	0.044
TAVR 所見							
前拡張, n (%)	88 (53)	30 (88)	21 (33)	<0.001	19 (95)	18 (43)	<0.001
前拡張, 平均バル ーン径(mm)	18 (16 – 18)	18 (16 – 18)	16 (16 – 18)	0.25	18 (18 – 20)	18 (18 – 18)	0.21
後拡張, n (%)	29 (17)	6 (18)	13 (21)	0.79	3 (15)	7 (16)	>0.99
TAVR アプローチ部位, n (%)							
経大腿動脈	142 (86)	28 (80)	56 (84)	0.004	16 (80)	42 (95)	0.008

経心尖	8 (5)	—	7 (11)	—	1 (2)	
経鎖骨下動脈	13 (8)	7 (20)	2 (3)	4 (20)	0 (0)	
直接大動脈	2 (1)	—	1 (2)	—	—	
人工弁種類, n (%)						
SAPIEN 3 [®]	90 (54)	—	53 (80)	—	37 (84)	
SAPIEN 3 UR [®]	20 (12)	—	13 (20)	—	7 (16)	
Evolut R [®]	14 (8)	7 (20)	—	< 0.001	7 (33)	< 0.001
Evolut PRO [®] / PRO plus [®]	31 (19)	19 (54)	—		12 (57)	—
Evolut FX [®]	11 (7)	9 (26)	—		5 (10)	—
人工弁サイズ, n (%)						
20mm	6 (4)	—	6 (9)	—	—	
23mm	65 (39)	3 (9)	54 (82)	—	8 (18)	
26mm	64 (39)	28 (80)	6 (9)	< 0.001	30 (68)	< 0.001
29mm	29 (17)	4 (11)	—		19 (90)	6 (14)
34mm	2 (1)	—	—		2 (10)	—

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。

AAo = ascending aorta, BEV = balloon-expandable valve, CT = computed tomography, NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, SEV = self-expandable valve, SoV = sinus of Valsalva, STJ = sinotubular junction, STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality, TAVR = transcatheter aortic valve replacement

3.2. 心エコー指標

TAVR 前後の心エコーパラメータの比較を表 2 に示す。狭小弁輪群の比較では、LVEF、AS 重症度および大動脈弁逆流（aortic regurgitation; AR）重症度において 2 群間に有意差を認めなかった。術後 mPG は SEV 群の方が BEV 群よりも低かったが、弁周囲逆流（paravalvular leakage; PVL）の程度や EOAI などの指標には 2 群間で有意差はなかった。非狭小弁輪群では AR および PVL の程度において、2 群間に有意差を認めた。

表 2. 経胸壁心エコー検査所見

変数	全体 (n = 166)	狭小弁輪 SEV (n = 35)	狭小弁輪 BEV (n = 66)	<i>P</i> 値	非狭小弁輪 SEV (n = 21)	非狭小弁輪 BEV (n = 44)	<i>P</i> 値
TAVR 前							
左室駆出率, %	67 (60 – 72)	68 (62 – 74)	67 (62 – 72)	0.93	66 (54 – 70)	65 (55 – 71)	0.51
大動脈弁口面 積指数, cm ² /m ²	0.48 ± 0.15	0.52 ± 0.26	0.48 ± 0.12	0.34	0.48 ± 0.12	0.46 ± 0.12	0.62
大動脈弁平均 圧較差, mmHg	49 (41 – 61)	54 (44 – 71)	49 (41 – 59)	0.13	43 (36 – 61)	49 (41 – 60)	0.36
大動脈弁逆流, n (%)							
なし	24 (15)	6 (17)	10 (15)	0.59	1 (5)	7 (16)	0.014
軽度	112 (68)	24 (69)	43 (65)		12 (57)	33 (75)	
中等度	28 (17)	4 (11)	12 (18)		8 (38)	4 (9)	
高度	2 (1)	1 (3)	1 (2)		0 (0)	0 (0)	
TAVR 後							
左室駆出率, %	67 (60 – 71)	69 (62 – 71)	67 (62 – 71)	0.79	64 (45 – 69)	66 (59 – 70)	0.19
有効弁口面積 指数, cm ² /m ²	1.08 ± 0.25	1.12* ± 0.24	1.05* ± 0.25	0.22	1.02* ± 0.24	1.12* ± 0.27	0.16

大動脈弁平均 圧較差, mmHg	11 (9 – 14)	8* (6 – 11)	13* (11 – 17)	< 0.001	9* (8 – 11)	11* (9 – 14)	0.016
大動脈弁周囲 逆流, n (%)							
なし	23 (14)	4 (11)	8 (12)	0.62	1 (5)	10 (23)	0.008
軽度	110 (66)	22 (63)	47 (71)		11 (52)	30 (68)	
中等度	32 (19)	8 (23)	11 (17)		9 (43)	4 (9)	
高度	1 (1)	1 (3)	0 (0)		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。
 カテゴリー変数は患者数（%）で表記した。

* TAVR 前と比較して有意な相違を認めた ($P < 0.05$)。術後の有効弁口面積指数は術後の大動脈弁口面積指数と比較を行った。

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

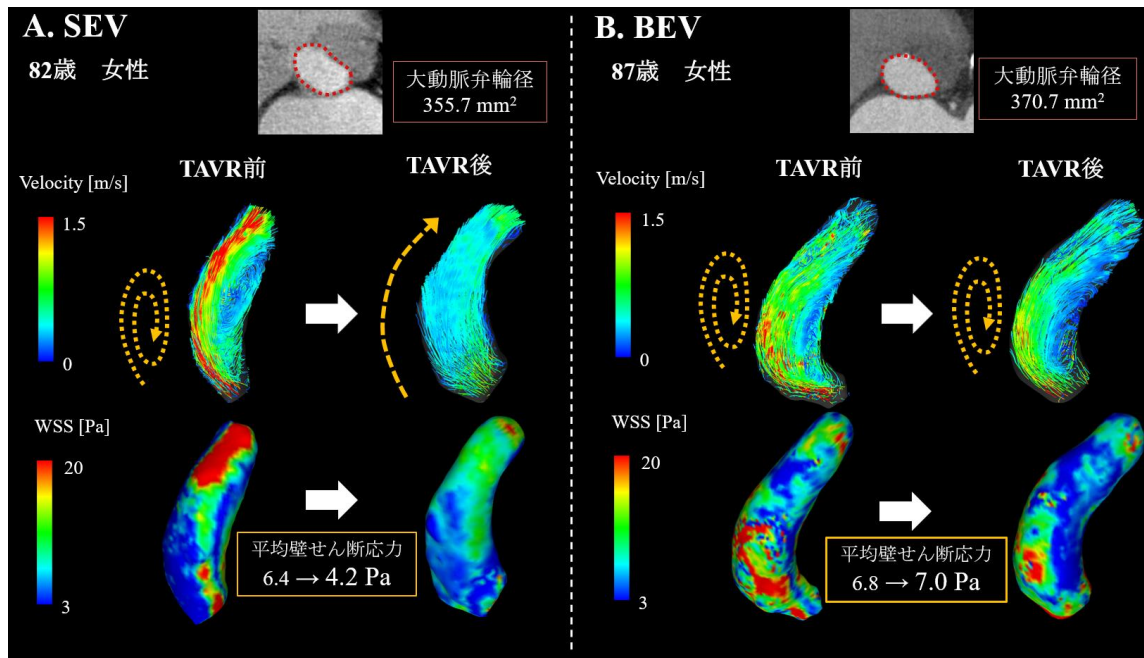


図5 TAVR 前後の SEV と BEV における血流変化の代表的 2 例

3.3. 上行大動脈における血流パターン

TAVR 前後の血流変化の代表例を図 5 に示す。類似した患者背景および弁輪面積を有する 2 症例であるが、BEV 留置後は高度のうず流が遷延したのに対し、SEV では異常パターンが消失し層流へ移行し、平均 WSS の低下幅も大きかった。TAVR 前後の 4D flow CMR 指標を表 3、血流パターンの変化を図 6 に示す。狭小弁輪群の比較においては、SEV 群のうず流スコアは 2.0 ± 0.7 から 1.5 ± 0.6 へ有意に低下 ($P=0.005$) し、変化量は BEV 群と比較して有意な減少を示した (-0.47 ± 0.9 vs 0.15 ± 1.0 , $P=0.003$)。らせん流スコアは両弁種で低下したが、減少幅は SEV 群でより大きかった (-0.79 ± 0.8 vs -0.36 ± 0.9 , $P=0.008$)。偏心性は SEV 群で 2.5 ± 0.5 から 1.9 ± 0.7 へ有意に低下 ($P < 0.001$) し、減少幅は BEV 群よりも大きかった (-0.59 ± 0.9 vs -0.20 ± 0.8 , $P=0.024$)。一方、非狭小弁輪群では、うず流および偏心性の変化量に群間差は認めなかった。

狭小弁輪群での後拡張と CMR 指標の関係を評価した。ベースライン CMR 値で調整後、後拡張は TAVR 後のうず流、らせん流、偏心性と有意な関連を示さなかった (それぞれ $P=0.075$, 0.677 , 0.798)。対照的に、弁種 (SEV vs BEV) はこれらの指標と有意に関連した (それぞれ $P < 0.001$, 0.021 , 0.013)。

表 3. 4D flow CMR 所見

変数	全体 (n = 166)	狭小弁輪 SEV (n = 35)	狭小弁輪 BEV (n = 66)	P 値	非狭小弁輪 SEV (n = 21)	非狭小弁輪 BEV (n = 44)	P 値
TAVR 前							
うず流スコア	2.0 ± 0.8	2.0 ± 0.7	2.0 ± 0.8	0.92	1.8 ± 0.8	2.2 ± 0.8	0.051
らせん流スコア	1.8 ± 0.7	2.0 ± 0.7	1.9 ± 0.8	0.40	2.0 ± 0.7	1.6 ± 0.7	0.051
偏心性スコア	2.4 ± 0.6	2.5 ± 0.5	2.4 ± 0.6	0.57	2.5 ± 0.5	2.3 ± 0.7	0.46
平均 WSS, Pa	6.6 (5.3 – 8.2)	7.1 (5.4 – 8.1)	6.5 (5.2 – 8.4)	0.83	6.0 (5.6 – 8.3)	6.5 (5.2 – 7.9)	0.92
最大 WSS, Pa	49.8 (41.8 – 60.9)	48.5 (42.3 – 60.8)	50.8 (42.6 – 59.3)	0.81	54.7 (44.8 – 65.7)	47.7 (40.0 – 61.4)	0.21
収縮期 EL (AAo), mW	15.6 (9.8 – 26.4)	12.4 (8.9 – 19.5)	14.7 (8.8 – 21.1)	0.61	24.0 (12.6 – 34.5)	20.5 (11.1 – 31.8)	0.78
拡張期 EL (AAo), mW	3.1 (1.3 – 6.9)	2.6 (1.1 – 6.2)	2.8 (1.3 – 6.1)	0.53	3.4 (1.5 – 7.7)	4.0 (1.6 – 9.6)	0.82
収縮期 EL (LV), mW	3.1 (1.9 – 5.1)	2.3 (1.3 – 5.1)	2.8 (2.3 – 4.2)	0.29	3.2 (2.0 – 7.0)	3.2 (2.3 – 7.0)	<0.99
拡張期 EL (LV), mW	3.4 (2.2 – 6.2)	3.0 (1.7 – 5.3)	3.1 (2.2 – 5.4)	0.53	3.7 (2.5 – 6.8)	5.0 (2.5 – 8.5)	0.75
TAVR 後							
うず流スコア	1.9 ± 0.8	1.5* ± 0.6	2.1 ± 0.8	<0.001	1.6 ± 0.6	2.0 ± 0.7	0.017
らせん流スコア	1.4 ± 0.6	1.2* ± 0.5	1.5* ± 0.7	0.015	1.4* ± 0.6	1.4 ± 0.6	0.98
偏心性スコア	2.1 ± 0.8	1.9* ± 0.7	2.2 ± 0.7	0.035	2.2 ± 0.8	2.1 ± 0.8	0.63
平均 WSS, Pa	5.5 (4.4 – 6.7)	4.8* (3.8 – 5.6)	5.6* (4.5 – 6.9)	0.004	5.0* (4.1 – 7.4)	6.1 (5.3 – 7.1)	0.16
最大 WSS, Pa	43.7 (34.0 – 53.1)	36.0* (28.4 – 45.6)	43.9* (36.6 – 52.7)	0.015	44.1* (30.4 – 54.2)	48.7 (38.9 – 58.2)	0.14

収縮期 EL (AAo), mW	8.6 (5.3 – 15.6)	5.7* (3.9 – 12.9)	8.1* (5.3 – 13.4)	0.12	11.9* (6.8 – 18.0)	11.3* (6.6 – 20.1)	0.94
拡張期 EL (AAo), mW	2.7 (1.1 – 6.7)	1.5 (0.9 – 7.3)	1.7* (1.0 – 5.0)	0.82	2.9 (1.7 – 10.2)	4.1 (2.1 – 11.5)	0.57
収縮期 EL (LV), mW	3.2 (1.9 – 6.1)	2.1 (1.7 – 5.4)	2.7 (1.8 – 4.1)	0.42	4.3 (2.5 – 10.0)	5.2 (3.4 – 7.8)	0.47
拡張期 EL (LV), mW	3.1 (1.6 – 7.1)	1.8 (1.2 – 4.8)	2.8 (1.5 – 5.0)	0.15	3.5 (1.5 – 13.9)	6.1 (3.0 – 9.8)	0.16

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 前と比較して有意な相違を認めた ($P < 0.05$)。

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

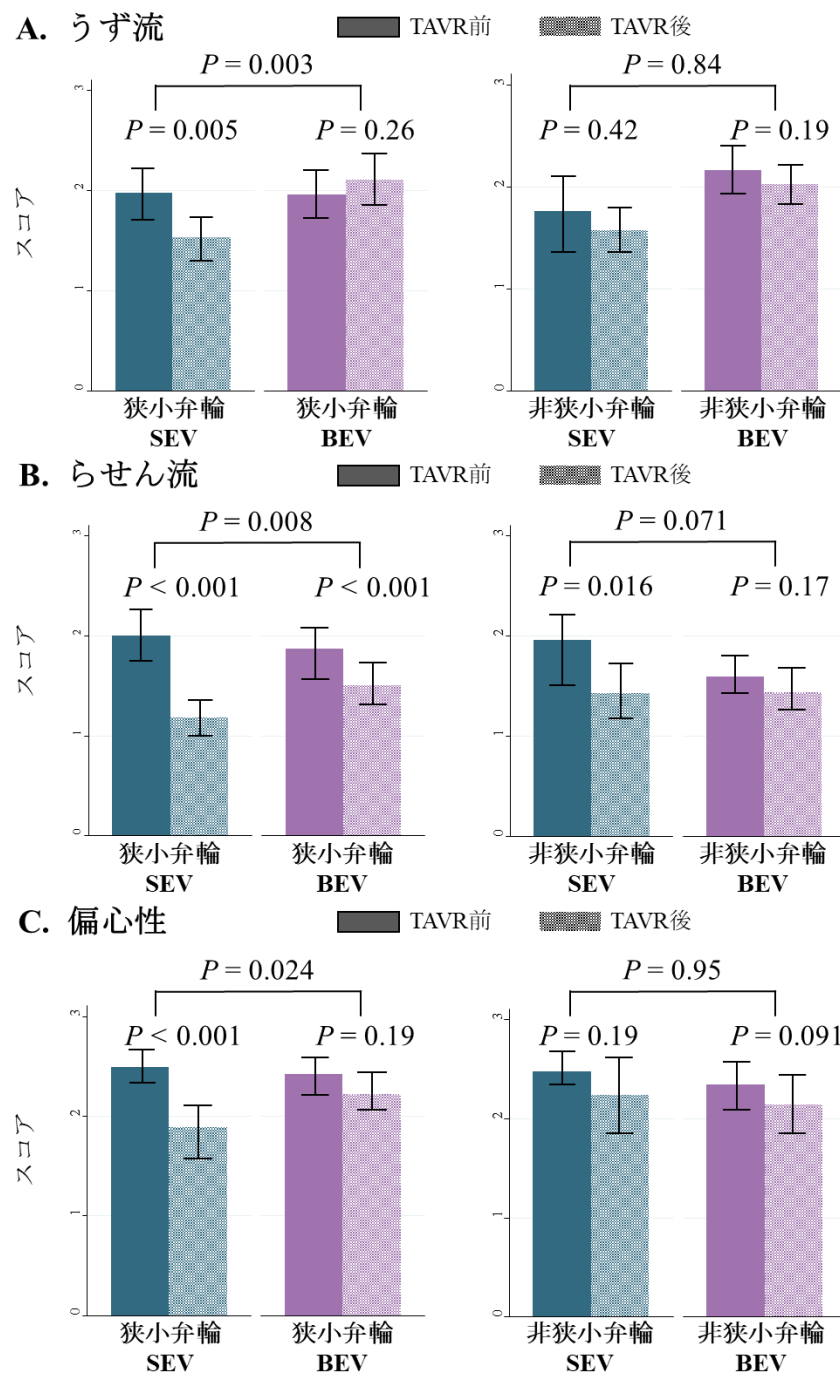


図6 TAVR 前後の血流パターンの変化

3.4. 上行大動脈における壁せん断応力

TAVR 前後の平均 WSS および最大 WSS の変化を図 7 に示す。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)。非狭小弁輪群の BEV を除く全群で WSS は有意に低下した。とりわけ狭小弁輪群では、平均 WSS の低下幅が SEV 群の方が BEV 群よりも大きかった ($-2.0 [-3.0 - -0.9]$ Pa vs $-0.9 [-2.5 - -0.4]$ Pa, $P=0.037$)。最大 WSS は狭小弁輪群、非狭小弁輪群いずれにおいても有意に低下した。

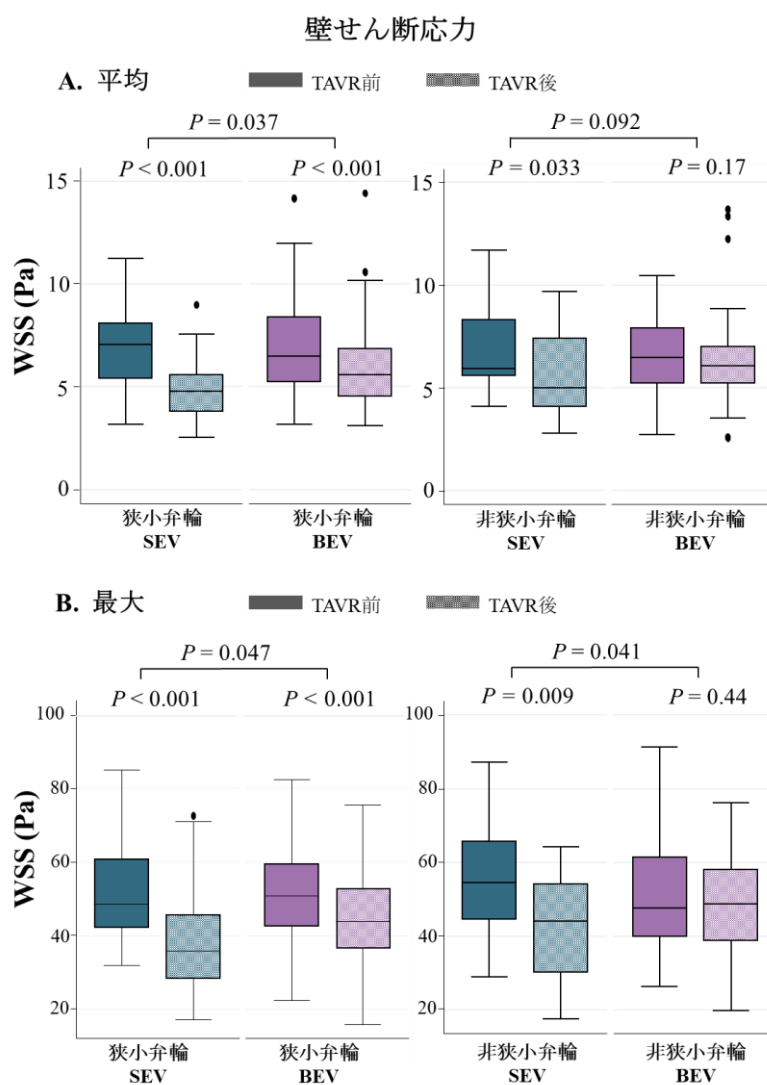


図 7 TAVR 前後の WSS の変化

図 8 に示すように、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 に関して、狭小弁輪群では、BEV 群は左壁～左前壁に局所的低下を認めたのに対し、SEV 群は後壁まで含む広範な低下を示した。

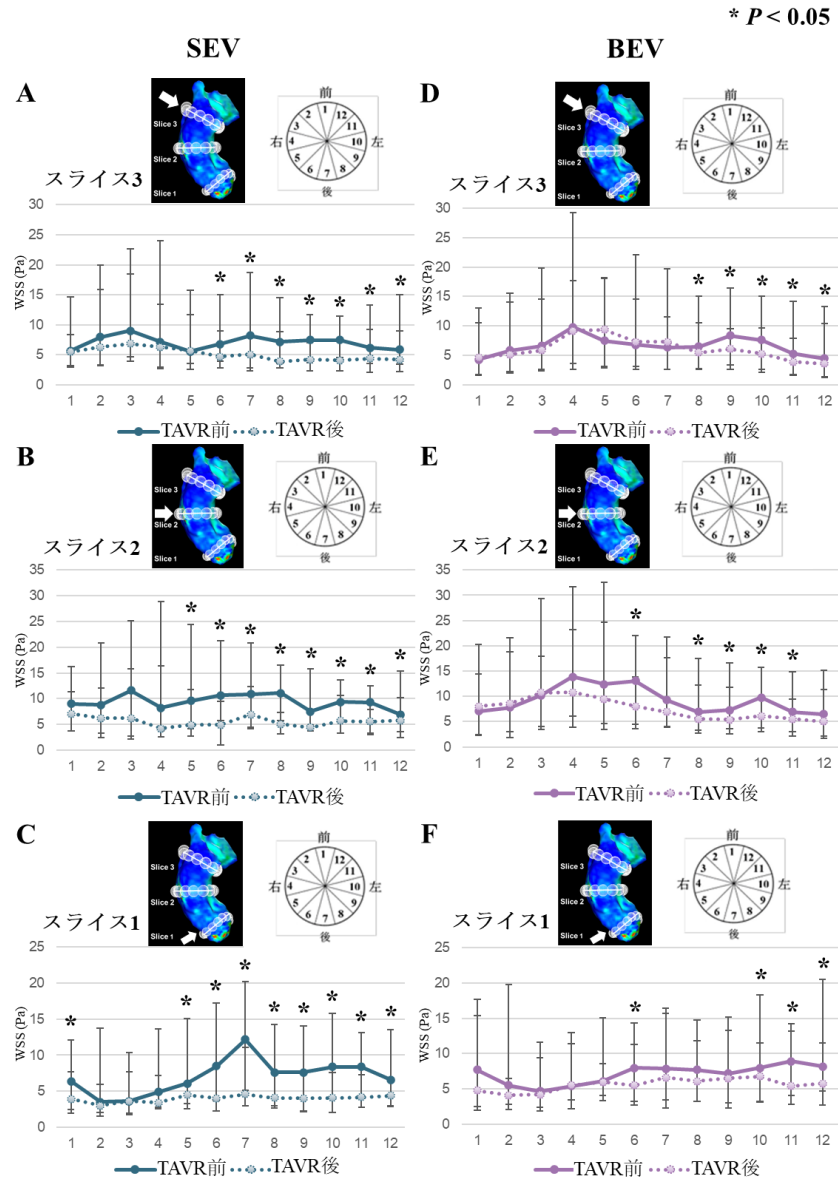


図 8 TAVR 前後の上行大動脈各断面における WSS の変化

3.4. 上行大動脈におけるエネルギー損失

TAVR 前後の AAO と LV における EL の変化を図 9 に示す。AAo の収縮期 EL は全群で低下したが、有意な群間差は認めなかった。LV の収縮期 EL は全群で有意な変化を示さなかった。

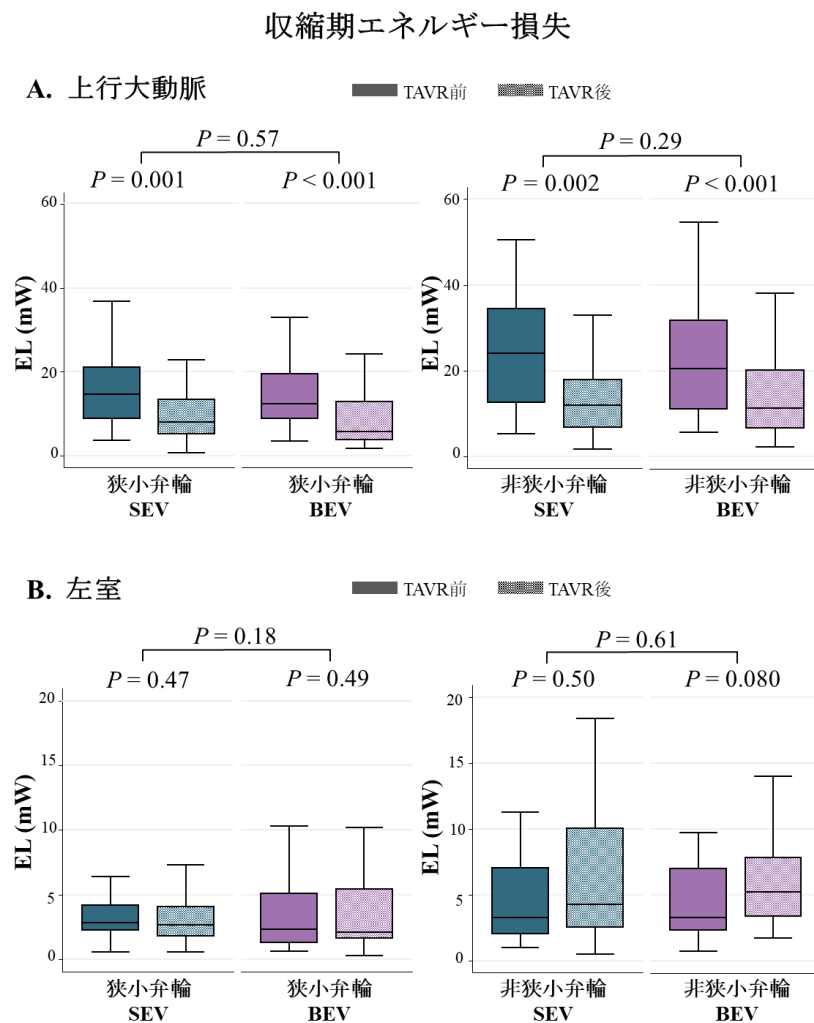


図9 TAVR 前後の EL の変化

4. 考察

4.1. 本研究の特徴、新知見

本研究は、重症 AS に対する TAVR 前後の血流動態変化を、狭小弁輪群と非狭小弁輪群で層別し、さらに SEV と BEV 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 狭小弁輪群において、SEV では BEV と比較して AAO におけるうず流、らせん流、偏心性の改善が顕著であったが、この差は非狭小弁輪群では認めなかった点、② 平均 WSS は非狭小弁輪群の BEV を除く全群で低下し、特に狭小弁輪群では SEV の低下幅が BEV よりも大きかった点である。

SEV と BEV における TAVR 前後の血流動態の相違は以前報告されているが (Takahashi et al, 2023)、今回我々は弁輪サイズに着目することで、その相違が顕著となる患者層を抽出することができた。SAA は、TAVR 後の血行動態を不良化させる因子であるが、TAVR 前に 4D flow CMR による血流解析を行い、AAo に高度の異常血流パターンや高い WSS を認めた場合には、TAVR 後の血流動態改善のため SEV が望ましい可能性が示唆された。

4.2. 機序的考察と 4D flow MRI の補完性

本知見の背景には、使用弁サイズの違いと THV の構造的特性がある。各社の設定するサイジングチャートの相違から SEV でより大きなサイズの弁が用いられやすい。また SEV はステント素材であるニチノールのより強い弾性により、弁輪に対する高い順応性を有しており、弁尖付着部を組織弁輪より上方に位置させる supra-annular 型の設計がなされている。その結果、血流が通過する弁尖の変形が少なく、AAo での良好な血行動態に寄与しうる。SAA における TAVR では、SEV で EOA が大きく確保できることが示されており、EOA の縮小化は流速上昇・乱流化を助長するため (Trauzeddel et al, 2016)、SEV と BEV 間における血流パターン及び WSS の改善の差が顕在化したと考えられる。なお本研究では、TAVR 後の mPG は SEV 群の方が低い一方で、EOA は群間で有意差を示さなかったが、これはサンプルサイズやエコーによる EOA 測定の限界が影響した可能性がある。精緻な血流解析を可能とする 4D flow CMR は、エコー検査の限界を補完しうる。

4.3. 血流生理と壁せん断応力

大動脈二尖弁では収縮期ジェットが偏心化し、衝突部位は WSS 上昇領域と一致するとされている (Barker et al, 2012)。三尖弁においても、石灰化の非対称性や大動脈複合体の解剖が異常血流パターンに寄与しうる。AAo で層流を維持することは過剰なエネルギー散逸を抑制し、流れの効率を改善しうる (Barker et al, 2014)。先行研究では、

うず流、らせん流が WSS を増加させ、血管内皮障害や血管と LV のリモデリングを惹起しうることを示されている (Frydrychowicz et al, 2012; Neville et al, 2011)。また、異常血流パターンと WSS が AAO 拡大を促し、さらなる血行動態悪化を招く悪循環が懸念されている (Bürk et al, 2012)。また、弁尖の先端には高いせん断応力が集中し、力学的変化が生じることで、生体弁の耐久性に影響しうる (Dwyer et al, 2009)。TAVR の適応がより若年、低リスクへ拡大する中、異常血流パターンと高 WSS の長期影響は無視できず、時間とともに有害事象へ繋がる可能性がある。

4.4. 生体弁の機能不全と耐久性

SMART 試験では、SAA における生体弁機能不全 (bioprosthetic valve dysfunction; BVD) の発生率が SEV と BEV で異なることが示された (Herrmann et al, 2024)。BVD は構造的弁劣化 (structural valve deterioration; SVD)、非構造的弁劣化 (nonstructural valve deterioration; NSVD)、血栓、感染の 4 つに分類される (Capodanno et al, 2017)。先に述べたように、異常血流パターンとせん断応力は SVD と関連する。また、NSVD の関連因子となる EOA の評価においても、4D flow CMR はエコーの有力な補完手段となりうる。

TAVR 後に注目される X 線コンピュータ断層撮影 (computed tomography; CT) 所見である (hypo-attenuated leaflet thickening; HALT) は、系統的スクリーニングで約 15–30% に報告され (Vollema et al, 2017)、弁サイズが小さい SAA では影響が大きい可能性がある。SMART 試験では HALT 発生は BEV で高く (4.2% vs 1%)、一過性脳虚血発作の発生も BEV で多かった (Herrmann et al, 2024)。TAVR 後に THV のフレームと、偏位した自己弁尖との間に形成されるネオサイナス領域が小さいことは HALT の独立予測因子とされ、BEV で高頻度と報告されている (Fukui et al, 2022)。SEV は弁尖が supra-annular に位置し、ネオサイナスの血流の洗い出しが良好となり、HALT リスク低減に寄与しうるとされる (Midha et al, 2017)。

血流動態の観点では、術後の乱流は血管内せん断応力を増大させ、血小板活性化と弁周囲血栓形成を促進する (Turitto and Weiss, 1980)。うず流は局所攪乱を増強し、易血栓性環境を持続させる点で重要である (Bluestein et al, 2010)。本研究はこれらの見解を支持するが、金属アーチファクトのため弁周囲の詳細な解析は困難であった。将来の技術進歩は HALT 予測や血栓低減、新規弁プラットフォームの開発に資するであろう。

4.4. 臨床的意義と今後の展開

本研究は、特に SAA 症例において、TAVR 後の SEV の血流動態が良好であることを示し、SMART 試験で示された弁機能優越性の機序的裏付けとなりうる。SAA とい

う TAVR に残された重要な課題に対し、個別化医療へ向けた一歩である。4D flow CMR で評価される血流動態が弁耐久性や臨床転帰と関連するか、さらなる検証が必要である。

4.5. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、単施設研究でサンプルサイズが比較的小さく、マッチングを行っていないため、群間不均衡が交絡となった可能性がある。特に狭小弁輪群には女性が多く含まれていたことが結果に影響しうる (Abdelghani et al, 2018)。第二に、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。第三に、本研究では 4D flow CMR 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、測定時間とパラメータ精度にトレードオフの影響を受けうる (Cibis et al, 2016)。高齢の TAVR 患者では長時間撮像が困難であり、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 の過小評価を生じた可能性がある (Petersson et al, 2012)。さらに VENC の設定範囲が広いことも最大速度や WSS の過小評価に寄与しうる。ただしすべての撮影は同一条件で行われ、TAVR 前後とも同じ方法で解析されたため、系統的過小評価は両群に等しく作用する。主要目的が TAVR 前後の変化である点から、群間比較の妥当性は大きく損なわれないと考える。最後に、本研究では 2 名の放射線科医と 2 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、検者内および検者間の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。

5. 総括及び結論

本研究から得られた新知見

- 4D flow CMR による視覚化・定量化評価により、TAVR で使用される人工弁間の血流動態が、弁輪サイズにより異なることを世界で初めて評価した。
- 狭小弁輪群においては、AAo のうず流、らせん流、偏心性および平均 WSS は、TAVR 後に SEV で BEV より有意に低かった。一方で非狭小弁輪群においては有意差を認めなかった。

新知見の意義

4D flow CMR は、非造影かつ非侵襲的に評価可能な新規画像モダリティであり、AAo における異常血流パターンと WSS 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。今回 SAA 患者において、SEV で BEV より異常血流パターンと平均 WSS の改善が大きいことを明らかにした。術前に異常血流パターンや平均 WSS 高値を認める SAA 患者の TAVR では、SEV が望ましい選択肢となりうる。

今後の課題と研究展開

本研究は単一施設からのデータに基づいており、サンプルサイズも比較的小規模であった。そのため、得られた知見の一般化を図るために、より多くの症例を対象とした多施設共同の前向き研究が必要である。また TAVR 後の追跡期間が短く、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、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。多数例による長期的な検討により、TAVR 施行前の 4D Flow CMR による血流解析から、TAVR の効果・予後予測、人工弁の耐久性、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。今後も症例登録と追跡調査を継続する予定である。

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 循環器内科学教室 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 循環器内科学教室 永井利幸 准教授、北海道大学 大学院医学研究院 心不全低侵襲先進治療学分野 神谷究 特任講師に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。また、4D flow CMR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、北海道大学大学院歯学研究院 放射線学教室 常田慧徳 助教、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 循環器内科学教室 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。

COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などは無い。

引用文献

Abdelghani M, Mankerious N, Allali A, Landt M, Kaur J, Sulimov DS, Merten C, Sachse S, Mehilli J, Neumann FJ, et al. (2018). Bioprosthetic Valve Performance After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Valves in Large Versus Small Aortic Valve Annuli: Insights From the CHOICE Trial and the CHOICE-Extend Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 11, 2507-2518.

Barker AJ, Markl M, Bürk J, Lorenz R, Bock J, Bauer S, Schulz-Menger J and von Knobelsdorff-Brenkenhoff F. (2012). Bicuspid Aortic Valve Is Associated With Altered Wall Shear Stress in the Ascending Aorta. *Circ Cardiovasc Imaging* 5, 457-466.

Barker AJ, van Ooij P, Bandi K, Garcia J, Albaghdadi M, McCarthy P, Bonow RO, Carr J, Collins J, Malaisrie SC, et al. (2014). Viscous energy loss in the presence of abnormal aortic flow. *Magn Reson Med* 72, 620-8.

Bluestein D, Chandran KB and Manning KB. (2010). Towards non-thrombogenic performance of blood recirculating devices. *Ann Biomed Eng* 38, 1236-56.

Bürk J, Blanke P, Stankovic Z, Barker A, Russe M, Geiger J, Frydrychowicz A, Langer M and Markl M. (2012). Evaluation of 3D blood flow patterns and wall shear stress in the normal and dilated thoracic aorta using flow-sensitive 4D CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 84.

Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, Lancellotti P, Sondergaard L, Ludman PF, Tamburino C, et al. (2017). Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 38, 3382-3390.

Cibis M, Potters WV, Gijssen 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.

Dwyer HA, Matthews PB, Azadani A, Jaussaud N, Ge L, Guy TS and Tseng EE. (2009). Computational fluid dynamics simulation of transcatheter aortic valve degeneration. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 9, 301-8.

Frydrychowicz A, Berger A, Munoz Del Rio A, Russe MF, Bock J, Harloff A and Markl M. (2012). Interdependencies of aortic arch secondary flow patterns, geometry, and age analysed by 4-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol* 22, 1122-30.

Fukui M, Bapat VN, Garcia S, Dworak MW, Hashimoto G, Sato H, Gössl M, Enriquez-Sarano M, Lesser JR, Cavalcante JL, et al. (2022). Deformation of Transcatheter Aortic Valve Prostheses: Implications for Hypoattenuating Leaflet Thickening and Clinical Outcomes. *Circulation* 146, 480-493.

Garg P, Markl M, Sathananthan J, Sellers SL, Meduri C and Cavalcante J. (2024). Restoration of flow in the aorta: a novel therapeutic target in aortic valve intervention. *Nat Rev Cardiol* 21, 264-273.

Herrmann HC, Mehran R, Blackman DJ, Bailey S, Möllmann H, Abdel-Wahab M, Ben Ali W, Mahoney PD, Ruge H, Wood DA, et al. (2024). Self-Expanding or Balloon-Expandable TAVR in Patients with a Small Aortic Annulus. *N Engl J Med* 390, 1959-1971.

Herrmann HC, Pibarot P, Wu C, Hahn RT, Tang GHL, Abbas AE, Playford D, Ruel M, Jilaihawi H, Sathananthan J, et al. (2022). Bioprosthetic Aortic Valve Hemodynamics: Definitions, Outcomes, and Evidence Gaps: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 80, 527-544.

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.

Kimura N, Nakamura M, Komiya K, Nishi S, Yamaguchi A, Tanaka O, Misawa Y, Adachi H and Kawahito K. (2017). Patient-specific assessment of hemodynamics by computational fluid dynamics in patients with bicuspid aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 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.

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, 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.

Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PW, Malaisrie SC, McCarthy P, Collins J, Carr J, et al. (2014). Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation* 129, 673-82.

Midha PA, Raghav V, Sharma R, Condado JF, Okafor IU, Rami T, Kumar G, Thourani VH, Jilaihawi H, Babaliaros V, et al. (2017). The Fluid Mechanics of Transcatheter Heart Valve Leaflet Thrombosis in the Neosinus. *Circulation* 136, 1598-1609.

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.

Neville RF, Elkins CJ, Alley MT and Wicker RB. (2011). Hemodynamic comparison of differing anastomotic geometries using magnetic resonance velocimetry. *J Surg Res* 169, 311-8.

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.

Patel HN, Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Gutierrez Fajardo P, Kasliwal RR, Kirkpatrick JN, Monaghan MJ, Muraru D, et al. (2022). Normal Values of Aortic Root Size According to Age, Sex, and Race: Results of the World Alliance of Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr* 35, 267-274.

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, 128-38.

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, 505-16.

Rodés-Cabau J, Pibarot P, Suri RM, Kodali S, Thourani VH, Szeto WY, Svensson LG, Dumont E, Xu K, Hahn RT, et al. (2014). Impact of aortic annulus size on valve hemodynamics and clinical outcomes after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insights from the PARTNER Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 7, 701-11.

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, 723-30.

Takahashi Y, Kamiya K, Nagai T, Tsuneta S, Oyama-Manabe N, Hamaya T, Kazui S, Yasui Y, Saiin K, Naito S, et al. (2023). Differences in blood flow dynamics between balloon- and self-expandable valves in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Magn Reson* 25, 60.

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.

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, 461-7.

Turitto VT and Weiss HJ. (1980). Red blood cells: their dual role in thrombus formation. *Science* 207, 541-3.

Vollema EM, Kong WKF, Katsanos S, Kamperidis V, van Rosendael PJ, van der Kley F, de Weger A, Ajmone Marsan N, Delgado V and Bax JJ. (2017). Transcatheter aortic valve thrombosis: the relation between hypo-attenuated leaflet thickening, abnormal valve haemodynamics, and stroke. *Eur Heart J* 38, 1207-1217.

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, 426-33.