

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08595

研究課題名(和文) 経カテーテル大動脈弁留置術の予後に左室拡張機能障害が与える影響に関する検討

研究課題名(英文) Impact of left ventricular diastolic dysfunction on outcomes following transcatheter aortic valve implantation

研究代表者

神崎 秀明 (KANZAKI, Hideaki)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：60393229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：経カテーテル大動脈弁留置術を受けた患者を対象に、術前の心臓カテーテル検査データから、左室拡張能を示すパラメータの一つである左室スティッフネスを計算した。スティッフネスが高値を示す症例では、有害な心イベントが多く、多変量解析の結果、独立した予後規定因子であることが示された。さらに、術前の心エコーデータから、左房リモデリングの指標である左房容積(LAVi)/心房収縮期僧帽弁輪組織速度(a')比および、右室機能の指標である三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)/肺動脈収縮期圧(PASP)比を求め、それらも予後予測因子であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者における重度大動脈弁狭窄症では、左室への長期間にわたる圧負荷により、左室拡張能だけでなく、その上流に位置する左房や右室も既に障害を受けている可能性がある。経カテーテル大動脈弁留置術(TAVI)は、高齢者を含む高リスク患者を対象とした低侵襲治療である。しかしながら当研究の結果、左室のスティッフネス増加、左房リモデリングの進行、右室機能低下などの要因が併存する場合に、TAVI治療に成功してもその後心臓死や心不全入院を起こしやすいことが示された。これらハイリスク症例を同定し、早期の治療介入や適切な薬物治療を行うことによって、TAVIは健康寿命の延伸だけでなく医療費削減にも貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Left ventricular (LV) diastolic stiffness, a parameter indicative of LV diastolic function, was calculated using cardiac catheterization data from patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Patients with higher LV diastolic stiffness exhibited more adverse cardiac events, and multivariate analysis demonstrated its status as an independent prognostic determinant. Furthermore, echocardiographic data yielded the left atrial volume (LAVi)/late diastolic mitral annular tissue velocity (a') ratio, reflecting left atrial remodeling, and the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)/pulmonary artery systolic pressure (PASP) ratio, indicative of right ventricular function, both identified as prognostic factors.

研究分野：心不全

キーワード：大動脈弁狭窄症 経カテーテル的大動脈弁置換術 左室拡張能 右室機能 左房機能

1. 研究開始当初の背景

増加しつづける高齢者と、加齢とともに増加する大動脈弁狭窄症(AS)が、医療経済に与える影響は深刻である。経カテーテル大動脈弁留置術(TAVI)は、高齢者など高リスク患者に対する低侵襲治療であり、実施数は年々飛躍的に増加しつつある。高額ながら、TAVIは将来的な心不全発症を防ぐことにより、総額として医療費が抑制されると期待されているが、その後、TAVI後心不全入院が1年で15%にも達することが報告された。

TAVI後に心不全入院をする症例には、低圧較差の高度AS(low-gradient severe AS)例が最も多かった。これらの症例は、左室収縮能が低下した症例を除くと、左室収縮能が保たれた心不全(Heart Failure with preserved Ejection Fraction: HFpEF)に高度ASが合併した病態ではないかと考えられる。一般的にHFpEFの予後は、左室収縮性の低下した心不全(HFrEF)に劣らず不良である。大動脈弁狭窄が解除されても、依然HFpEFの状態であれば、TAVI後に心不全を発症する可能性がある。HFpEFの病態の本質は、拡張機能不全であるが、これまでASの左室拡張能をカテーテルで正確に測定した研究はなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、カテーテルデータを用いて拡張機能を評価し、進行した拡張機能障害を合併した高度ASでは、TAVIが成功しても心不全を発症するリスクが高いという仮説を証明することである。また、全例カテーテルデータを得るのは現実的ではないことから、臨床的に有用な心エコー指標を見出すことである。

3. 研究の方法

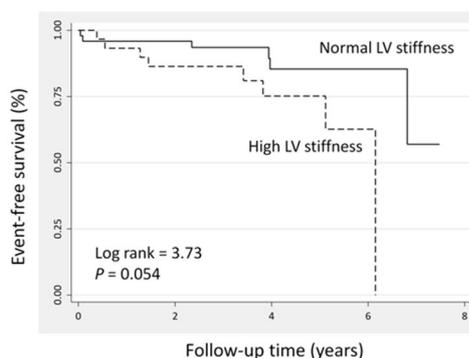
(1) TAVI前にカテーテルを使用して左室機能の血液力学的評価を受けた78人の重度ASかつ保持されたLV駆出率(>50%)の連続した患者が登録された。左室拡張期圧力-容積関係の平均斜率を計算し、左室拡張期スティフネスを求めた。有害な心イベントは、心臓死または心不全入院と定義した。左室スティフネス高値群(>190 mmHg/L)と正常群の予後を比較した。

(2) TAVIを受けた洞調律の486人の患者(年齢 83 ± 5 歳;女性311人)が登録された。TAVI前には全例で組織ドプラを含む経胸壁心エコー検査が行われ、左房リモデリングの指標である左房容積/心房収縮期僧帽弁輪組織速度比(LAVi/a')が予後に与える影響を調査した。

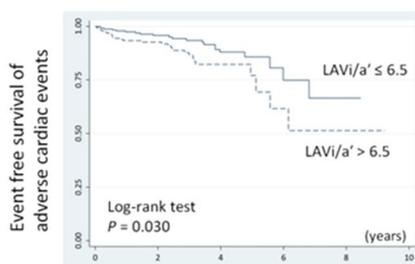
(3) TAVIを受けた541人の患者(年齢 84 ± 6 歳;女性355人)を対象とした。TAVI前に経胸壁心エコー検査を用いて、三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)を肺動脈収縮期圧(PASP)で除して右室-肺動脈カップリング比(TAPSE/PASP)を計算し、右室機能が予後に与える影響について検討した。

4. 研究成果

(1) 左室スティフネス高値群では、低流量の高度ASの頻度が多かった(66.7%対33.3%, $P = 0.004$)。左室スティフネス高値群では有害心イベント数(心臓死あるいは心不全入院)が多かった(ログランク検定 $P = 0.054$)。年齢、性別および腎機能で調整した後、Cox回帰分析では、左室スティフネスが有害心イベントの発生と関連していることが明らかになった(ハザード比1.008; 95% CI, 1.003-1.013; $P = 0.003$)。

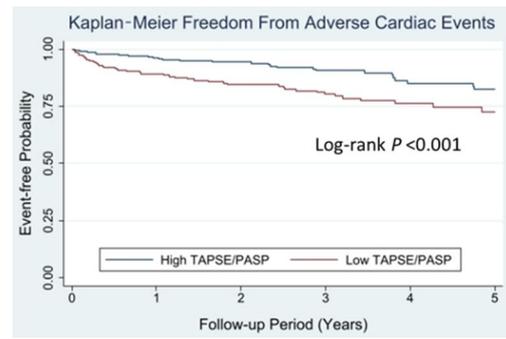


(2) Kaplan-Meier法により、中央値以上のLAVi/a'を持つ群でより多くの有害な心イベントが示された(ログランク検定 $P = 0.030$)。年齢と性別を調整した多変量Cox回帰分析では、LAVi/a'が独立した予後規定因子であった(ハザード比1.058; $P = 0.001$)。



Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis 1		Multivariate analysis 2	
	HR	P	HR	P	HR	P
eGFR, mL/min/1.73m ²	0.968	<0.001	0.974	0.005	0.974	0.005
LV ejection fraction, %	0.966	0.002	0.987	0.299	0.989	0.416
Mitral regurgitation	1.789	0.005	1.397	0.177	1.413	0.127
Transapical approach	2.306	0.009	2.270	0.011	2.431	0.007
LA diameter, mm	1.042	0.068				
LA volume index, mL/m ²	1.019	0.011	1.013	0.122		
LAVi/a', mL·m ⁻² /cm·s ⁻¹	1.069	<0.001			1.058	0.001

(3) Kaplan-Meier 解析では、低 TAPSE/PASP 比群で有害心イベントの発生率が高かった(ログランク検定 $P < 0.001$)。多変量 Cox 回帰分析では、TAPSE/PASP が独立した予後予測パラメータとして同定された(ハザード比 0.246 ; $P = 0.023$)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Hideaki Kanzaki, Yuki Irie, Takashi Kakuta, Atsushi Okada, Makoto Amaki, Naonori Kawamoto, Tomoyuki Fujita, Chisato Izumi	4. 巻 144
2. 論文標題 Abstract 10997: Long-Term Prognostic Value of Catheter-Derived Left Ventricular Diastolic Stiffness in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 A10997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/circ.144.suppl_1.10997	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hideaki Kanzaki, Makoto Amaki, Atsushi Okada, Hiroyuki Takahama, Chisato Izumi, Toshihisa Anzai	4. 巻 62
2. 論文標題 Influence of Left Ventricular Function on the "Aortic Regurgitation Index" Proposed for the Hemodynamic Assessment of Postprocedural Aortic Regurgitation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1019 ~ 1025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yoshiki Yanagi, Hideaki Kanzaki, Rika Yonezawa, Yoshito Joh, Kenji Moriuchi, Masashi Amano, Atsushi Okada, Makoto Amaki, Chisato Izumi	4. 巻 38
2. 論文標題 Diagnostic value of vena contracta area measurement using three dimensional transesophageal echocardiography in assessing the severity of aortic regurgitation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Echocardiography	6. 最初と最後の頁 1307 ~ 1313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/echo.15144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hideaki Kanzaki, Yusuke Shimahara, Makoto Amaki, Atsushi Okada, Tomoyuki Fujita, Chisato Izumi, Satoshi Yasuda, Junjiro Kobayashi	4. 巻 2
2. 論文標題 Transcatheter Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis With Prosthetic Mitral Paravalvular Leak and Hemolytic Anemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC: Case Reports	6. 最初と最後の頁 2146 ~ 2150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaccas.2020.07.064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hideaki Kanzaki, Yuki Irie, Takashi Kakuta, Atsushi Okada, Makoto Amaki, Kensuke Takagi, Naonori Kawamoto, Tomoyuki Fujita, Chisato Izumi	4. 巻 146
2. 論文標題 Abstract 10362: Prognostic Value of Assessing Left Atrial Remodeling in Predicting Cardiac Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 A10362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/circ.146.suppl_1.10362	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takuma Iwaya, Hideaki Kanzaki, Yuki Irie, Naonori Kawamoto, Atsushi Okada, Amano Masashi, Makoto Amaki, Kensuke Takagi, Takeshi Kitai, Kengo Kusano, Teruo Noguchi, Satsuki Fukushima and Chisato Izumi	4. 巻 148
2. 論文標題 Abstract 14226: Prognostic Impact of Hyperkyphosis in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 A14226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/circ.148.suppl_1.14226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hideaki Kanzaki, Yuki Irie, Makoto Amaki, Kensuke Takagi, Naonori Kawamoto, Satsuki Fukushima, Takeshi Kitai, Chisato Izumi	4. 巻 148
2. 論文標題 Abstract 15158: Prognostic Impact of Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling Ratio in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 A15158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/circ.148.suppl_1.15158	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Hideaki Kanzaki, Yuki Irie, Takashi Kakuta, Atsushi Okada, Makoto Amaki, Naonori Kawamoto, Tomoyuki Fujita, Chisato Izumi
2. 発表標題 Long-term prognostic value of catheter-derived left ventricular diastolic stiffness in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2021 (Web) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideaki Kanzaki
2. 発表標題 Predictive impact of concomitant left ventricular diastolic dysfunction on clinical outcomes following transcatheter aortic valve replacement
3. 学会等名 JCS2022; 第86回日本循環器学会学術集会 (Web) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideaki Kanzaki, Yuki Irie, Takashi Kakuta, Atsushi Okada, Makoto Amaki, Kensuke Takagi, Naonori Kawamoto, Tomoyuki Fujita, Chisato Izumi
2. 発表標題 Prognostic Value of Assessing Left Atrial Remodeling in Predicting Cardiac Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2022, Chicago (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takuma Iwaya, Hideaki Kanzaki, Yuki Irie, Naonori Kawamoto, Atsushi Okada, Amano Masashi, Makoto Amaki, Kensuke Takagi, Takeshi Kitai, Kengo Kusano, Teruo Noguchi, Satsuki Fukushima and Chisato Izumi
2. 発表標題 Prognostic Impact of Hyperkyphosis in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2023, Philadelphia (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideaki Kanzaki, Yuki Irie, Makoto Amaki, Kensuke Takagi, Naonori Kawamoto, Satsuki Fukushima, Takeshi Kitai, Chisato Izumi
2. 発表標題 Prognostic Impact of Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling Ratio in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2023, Philadelphia (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideaki Kanzaki, Shinichi Kurashima, Yuki Irie, Kensuke Takagi, Naonori Kawamoto, Satsuki Fukushima, Takeshi Kitai, Chisato Izumi
2. 発表標題 Predictive Significance of Left Atrial Remodeling Indices for Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation
3. 学会等名 JCS2024; 第88回日本循環器学会学術集会, 神戸 (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関