

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：17601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2020～2022
課題番号：20K08451
研究課題名(和文) 経カテーテル大動脈弁留置周術期の総合的血栓形成能評価法による至適抗血栓療法的确立

研究課題名(英文) Establishment of optimal antithrombotic therapy by using total thrombus-formation analysis system during the perioperative period of transcatheter aortic valve implantation

研究代表者
海北 幸一 (Kaikita, Koichi)
宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：30346978
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)：本研究では、T-TASを用いた血栓形成能とTAVI後血栓弁との関連性を解析した。全36例中、抗血小板療法のみを施行した30例の解析では、TAVI後血栓弁は7日後で20%、3ヶ月後で21%に発生し、最大低輝度大動脈弁尖肥厚(MLT)はTAVI7日後で1.60mm、3ヶ月後で1.65mmであった。T-TAS値であるAR10-AUC30はTAVI7日後で最も低下し、TAVI前から2日後のAR10-AUC30低下量(AR10-AUC30)はMLTと有意な正相関を示した。TAVI7日後でのMLT関連因子の単変量線形回帰分析では、AR10-AUC30のみがMLTに関連する因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、TAVI後様々な抗血栓療法が施行されている現状を打破すべく、T-TAS、大動脈造影CT上の無症候性血栓およびVWFマルチマー解析等によりTAVI後の血栓形成能の評価と至適抗血栓療法を提案することを目的とした、非常に独自性が高く価値のある臨床研究である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed the relationship between the whole blood thrombogenicity using T-TAS and the subclinical leaflet thrombosis on transcatheter heart valve. Of total 36 patients, 30 treated with only antiplatelet therapy were finally analyzed. subclinical leaflet thrombosis was observed in 20% at 7 days and 21% at 3 months after TAVI, and Maximum leaflet thickness (MLT) was 1.60 mm and 1.65 mm after 7 days and 3 months, respectively. T-TAS parameter, AR10-AUC30, reached the lowest level 7 days after TAVI, and the difference in AR10-AUC30 levels between before and 2 days after TAVI (AR10-AUC30) showed a significant positive correlation with MLT. Univariate linear regression analysis of contributing factors for MLT at 7 days after TAVI revealed that AR10-AUC30 level was the only predictive factor associated with MLT.

研究分野：循環器疾患における抗血栓療法に関する研究

キーワード：血栓形成能 経カテーテル的大動脈弁留置 T-TAS 無症候性血栓弁

1. 研究開始当初の背景

重症大動脈弁狭窄症(AS)に対する経カテーテル大動脈弁留置術(TAVI)は、予後の改善が期待される画期的治療法であるが、TAVI 周術期には、TAVI 生体弁の血栓付着および出血性合併症を予防するため、至適抗血栓療法が重要となる。現在、作用機序の異なる種々の抗血栓薬が登場しており、どの抗血栓薬が合併症軽減の最適な治療選択か、未だ示されていない。よって、TAVI 後の最適な抗血栓薬の選択には周術期血栓形成能の詳細な把握が必要となるが、現行のモダリティでの評価は困難である。

2. 研究の目的

本研究では TAVI 後の最適な抗血栓薬を選択するため、血栓形成能を総合的に解析できる Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS)を用いて TAVI 周術期の血栓形成能を経時的に定量解析すると同時に、無症候性血栓弁の指標である造影 CT 上の最大低輝度大動脈弁尖肥厚(Maximum leaflet thickness: MLT)を TAVI 後経時的に評価することで、血栓弁の発症機序、寄与因子に対する血栓形成能の関与を解明することを目的とした。本研究により、TAVI 弁血栓形成に影響を及ぼす病態メカニズムが解明され、TAVI 後の至適抗血栓療法の確立に寄与することが期待される。

3. 研究の方法

対象患者は 2021 年 1 月から 2022 年 12 月までの期間に熊本大学病院循環器内科で TAVI を施行された重症 AS 患者で担当医が適切と判断した患者、36 例とした。上記対象患者に対して TAVI 前に同意取得し、TAVI 前後に以下臨床指標を随時追跡した。このうち、TAVI 施行時に抗凝固療法内服をしていた 5 例(T-TAS 値、特に AR_{10} -AUC₃₀ 値に与える影響が大きいため)、TAVI 2 日後の T-TAS 測定ができなかった 1 例は本研究から除外した。

- ・ 臨床背景(年齢、性別、BMI、血液検査結果、心エコー検査結果等)
- ・ T-TAS 値(TAVI 前、TAVI 後 2 日後・7 日後・3 か月後)
- ・ 心臓造影 CT における MLT(TAVI 前、TAVI 後 7 日後・3 か月後)

4. 研究成果

上記の症例除外の結果、TAVI を施行した重症 AS 症例 30 名(平均年齢 84.7 歳、男性 33%)が解析対象となった(**Table 1**)。TAVI 後 7 日時点で血栓弁は 6 例/30 例(20%)、TAVI 後 3 ヶ月時点で 5 例/24 例(21%)に発生し、MLT 中央値は TAVI 後 7 日時点で 1.60mm、TAVI 後 3 ヶ月時点で 1.65mm であった(**Table 2**)。T-TAS の指標である PL_{18} -AUC₁₀(血小板関連の血栓形成能の指標)、 AR_{10} -AUC₃₀(血小板及び凝固因子関連の血栓形成能の指標)はいずれも TAVI 後低下し、7 日目で最も低下した(**Figure 1**)。TAVI 後 7 日時点での造影 CT 上の MLT に関連する因子を探索した結果、TAVI 前から TAVI 後 2 日時点までの AR_{10} -AUC₃₀ の低下量 (ΔAR_{10} -AUC₃₀)は MLT と有意な正の相関($r=0.3636$ 、 $p=0.0482$)を示した一方で、 PL_{18} -AUC₁₀ や血小板数の低下量とは有意な相関を認めなかった(**Figure 2**)。TAVI 後 7 日時点での MLT に関連する因子を単変量線形回帰分析にて解析した結果、 ΔAR_{10} -AUC₃₀ のみが MLT と相関関係を示す因子であった(**Table 3**)。次に、 ΔAR_{10} -AUC₃₀ を中央値(189)で High ΔAR_{10} -AUC₃₀ 群、Low ΔAR_{10} -AUC₃₀ 群に分けて患者背景や臨床特徴、フォローアップ期間中の臨床転帰を比較した結果、High ΔAR_{10} -AUC₃₀ 群の方が Low ΔAR_{10} -AUC₃₀ 群と比較して心筋特異的トロポニン T 値や TAVI 前の AR_{10} -AUC₃₀ 値が高値であったことに加えて、有意ではないものの全死亡、心血管死が多い傾向にあった(**Table 4**)。

Table 1. Baseline clinical demographics of AS patients undergoing TAVI

	Overall (n = 30)		Overall (n = 30)
Age (years)	84.7 ± 4.8	Medication before TAVI	
Male	10 (33%)	Aspirin	10 (33%)
Body mass index (kg/m ²)	23.3 ± 3.8	Clopidogrel	6 (20%)
Hypertension	25 (83%)	Prasugrel	1 (3%)
Diabetes mellitus	8 (27%)	DAPT	3 (10%)
Dyslipidemia	20 (67%)	ACEI/ARB/ARNI	17 (57%)
Coronary artery disease	11 (37%)	β-blocker	1 (3%)
Previous stroke	7 (23%)	CCB	19 (63%)
Chronic kidney disease	13 (43%)	Loop diuretics	9 (30%)
Laboratory data		Statin	20 (67%)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	61 (50, 76)	Operative risk score	
HbA1c (%)	6.0 ± 1.1	STS score (%)	4.01 (3.00, 5.77)
LDL-C (mg/dL)	96 ± 27	Euro SCORE II (%)	2.02 (1.68, 3.24)
BNP (pg/mL)	114 (66, 251)	TAVI procedural characteristics	
Hemoglobin (g/dL)	12.4 ± 1.6	Aortic valve calcium score	2227 (1218, 2800)
Platelet count (10 ⁴ /μL)	19.7 ± 5.5	Aortic valve area (cm ²)	375 (329, 417)
PT-INR	0.98 ± 0.06	Prosthesis Type	
APTT (sec)	29.6 ± 3.4	Sapien 3	20 (67%)
D-dimer (μg/mL)	1.35 ± 0.85	Evolut R pro+	10 (33%)
Echocardiographic data		Predilatation performed	24 (80%)
LVEF (%)	63.7 (55.9, 68.8)	Postdilatation performed	8 (27%)
Aortic valve area (cm ²)	0.66 ± 0.19	PVL	
Max velocity (m/s)	4.4 (4.1, 4.7)	Trivial	16 (53%)
Mean gradient (mmHg)	45.5 (35.5, 53.8)	Mild	14 (47%)

Table 2. Serial change in data post-TAVI

	Pre-TAVI	2Days post-TAVI	7Days post-TAVI	3Months post-TAVI
PL ₁₈ -AUC ₁₀	23 (10, 171)	46 (7, 119)	9 (6, 33)	53 (8, 94)
AR ₁₀ -AUC ₃₀	1103 (793, 1210)	886 (477, 1007)	673 (348, 921)	1008 (742, 1260)
Hemoglobin (g/dL)	12.4 ± 1.6	10.9 ± 1.6	10.9 ± 1.2	11.9 ± 1.5
Platelet count (10 ⁴ /μL)	19.7 ± 5.5	12.8 ± 4.4	14.4 ± 5.7	15.8 ± 5.1
PT-INR	0.98 ± 0.06	1.08 ± 0.08	1.01 ± 0.05	1.01 ± 0.18
APTT (%)	29.6 ± 3.4	33.0 ± 4.3	32.1 ± 4.6	28.8 ± 4.0
D-dimer (μg/mL)	1.35 ± 0.85	5.92 ± 10.6	4.07 ± 3.24	1.95 ± 1.14
Anti-thrombotic regimen				
Aspirin	10 (33%)	24 (80%)	26 (87%)	26 (96%)
Clopidogrel	6 (20%)	5 (17%)	6 (20%)	5 (19%)
DAPT	3 (10%)	3 (10%)	5 (17%)	5 (19%)
CT findings				
HALT	-	-	6 (20%)	5 (21%)
Involved cusp				
L	-	-	2 (7%)	2 (8%)
R	-	-	2 (7%)	2 (8%)
N	-	-	2 (7%)	1 (4%)
Maximum leaflet thickness (mm)	-	-	1.60 (1.28, 2.03)	1.65 (1.35, 1.95)

Table 3. Univariate linear regression analysis for the maximum leaflet thickness at 1 week post-TAVI

Variables	Maximum leaflet thickness at 1 week post-TAVI	
	Beta coefficient	P value
Age	0.023	0.904
Male	-0.043	0.821
Body mass index	0.118	0.535
Hypertension	-0.152	0.421
Diabetes mellitus	0.263	0.160
eGFR	-0.328	0.076
BNP	-0.078	0.683
Hemoglobin	0.174	0.358
Valsalva sinus diameter		
STJ diameter		
Aortic valve area		
Sapien 3 (vs. Evolut R pro+)		
PL ₁₈ -AUC ₁₀ before TAVI	0.075	0.694
AR ₁₀ -AUC ₃₀ before TAVI	-0.051	0.787
PL ₁₈ -AUC ₁₀ at 2 days post-TAVI	-0.085	0.654
AR ₁₀ -AUC ₃₀ at 2 days post-TAVI	-0.352	0.056
PL ₁₈ -AUC ₁₀ at 1 week post-TAVI	-0.154	0.434
AR ₁₀ -AUC ₃₀ at 1 week post-TAVI	-0.178	0.366
ΔPL ₁₈ -AUC ₁₀ (Pre – 2Days post-TAVI)	0.154	0.418
ΔAR ₁₀ -AUC ₃₀ (Pre – 2Days post-TAVI)	0.364	0.048
ΔPL ₁₈ -AUC ₁₀ (Pre – 7Days post-TAVI)	0.150	0.446
ΔAR ₁₀ -AUC ₃₀ (Pre – 7Days post-TAVI)	0.127	0.519
Platelet count before TAVI	-0.060	0.754
Platelet count at 2 days post-TAVI	-0.158	0.403
Platelet count at 7 days post-TAVI	-0.160	0.399
ΔPlatelet count (Pre – 2Days post-TAVI)	0.110	0.563
ΔPlatelet count (Pre – 7Days post-TAVI)	0.156	0.410

Table 4. Comparison of baseline clinical and radiographical demographics of in patients with high and low ΔAR₁₀-AUC₃₀ (Pre-2Days post-TAVI)

	High ΔAR ₁₀ -AUC ₃₀ (n=15)	Low ΔAR ₁₀ -AUC ₃₀ (n=15)	P value
Baseline clinical characteristics before TAVI			
Age (years)	84.3 ± 5.0	85.1 ± 4.7	0.63
Male	6 (40%)	4 (27%)	0.44
Body mass index (kg/m ²)	22.5 ± 4.0	24.1 ± 3.6	0.26
Hypertension	12 (80%)	13 (87%)	0.62
Diabetes mellitus	3 (20%)	5 (33%)	0.41
Coronary artery disease	6 (40%)	5 (33%)	0.70
Previous stroke	5 (33%)	2 (13%)	0.19
eGFR (mL/min/1.73m ²)	65.7 ± 15.1	60.8 ± 15.6	0.39
HbA1c (%)	6.1 ± 1.4	5.9 ± 0.8	0.61
LDL-C (mg/dL)	92 ± 29	99 ± 26	0.51
BNP (pg/mL)	81 (49, 221)	137 (87, 293)	0.32
hs-cTnT (ng/mL)	0.029 (0.016, 0.037)	0.021 (0.012, 0.025)	0.03
Hemoglobin (g/dL)	12.6 ± 1.6	12.2 ± 1.5	0.50
Platelet count (10 ⁴ /μL)	20.4 ± 4.3	19.0 ± 6.5	0.51
PT-INR	0.97 ± 0.06	0.99 ± 0.06	0.36
APTT (sec)	29.4 ± 3.3	29.8 ± 3.6	0.75
D-dimer (μg/mL)	1.39 ± 0.85	1.31 ± 0.89	0.81
PL ₁₈ -AUC ₁₀	127 (11, 189)	14 (9, 28)	0.11
AR ₁₀ -AUC ₃₀	1177 (980, 1276)	947 (605, 1182)	0.047
AV calcium score	1723 (1042, 2716)	2491 (1250, 2925)	0.16
Aspirin	4 (27%)	6 (40%)	0.44
Clopidogrel	4 (27%)	2 (13%)	0.36
DAPT	3 (20%)	0 (0%)	0.03
CT findings at 7 days post-TAVI			
Maximum leaflet thickness (mm)	1.7 (1.3, 2.0)	1.5 (1.2, 2.1)	0.56
Clinical events during follow-up period			
All-cause death	3 (20%)	1 (7%)	0.27
Cardiac death	2 (13%)	0 (0%)	0.09
Heart failure	3 (20%)	4 (27%)	0.67
Stroke	0 (0%)	0 (0%)	-

Figure 1.

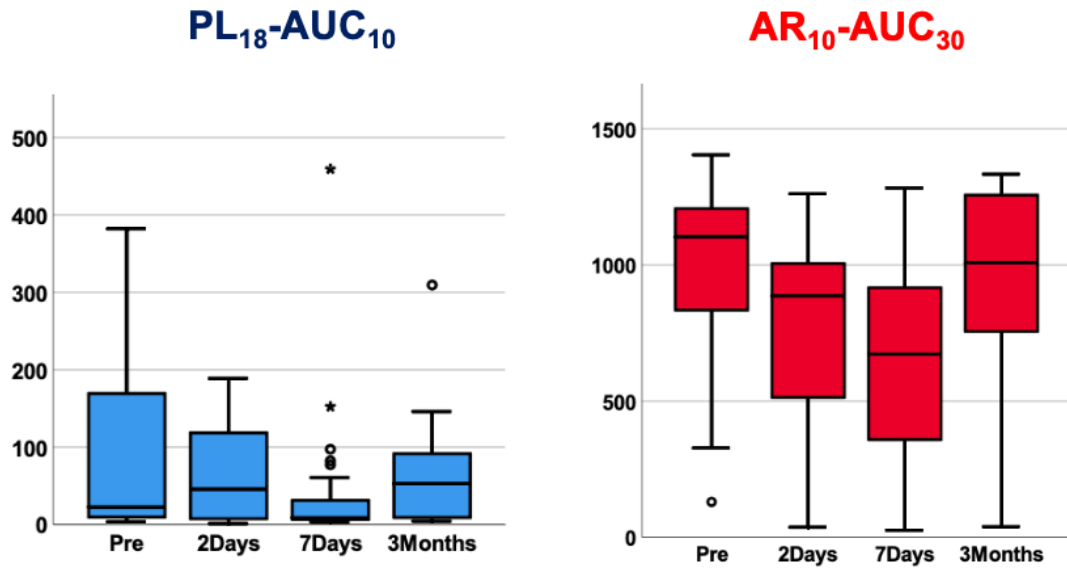
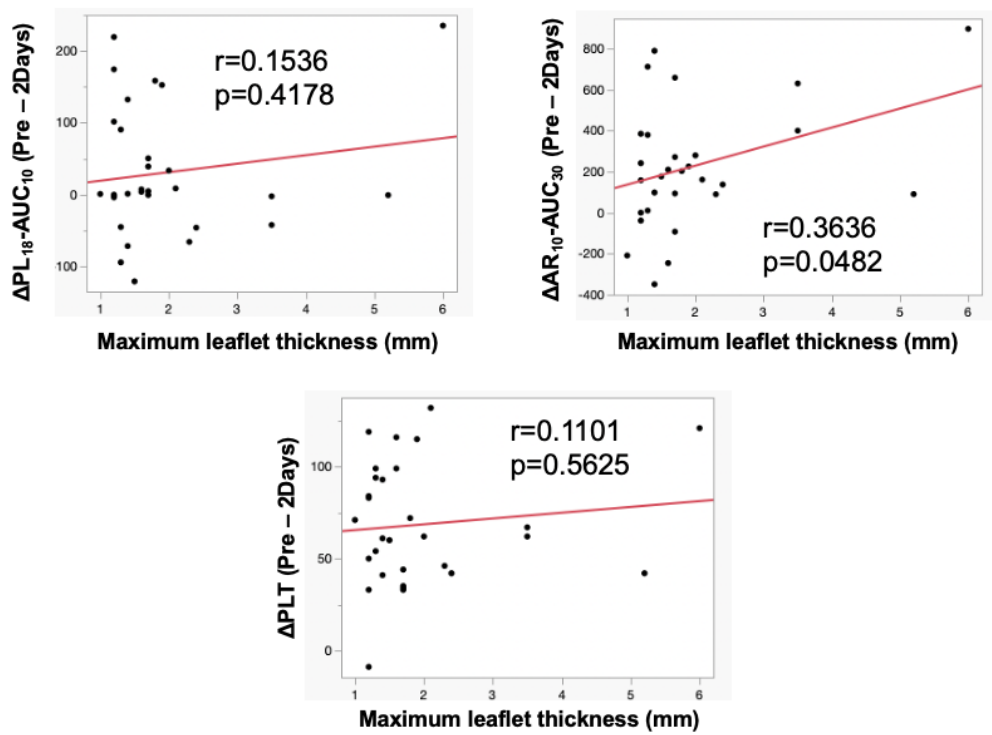


Figure 2.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------