

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19381

研究課題名(和文) 下肢陽圧負荷心エコー図法による大動脈弁狭窄症の予後予測

研究課題名(英文) Utility of Preload Stress Echocardiography in Patients with Preserved Ejection Fraction and Low Gradient Aortic Stenosis

研究代表者

楠瀬 賢也 (KUSUNOSE, Kenya)

徳島大学・病院・助教

研究者番号：70507649

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：心臓弁膜疾患の中でも大動脈弁狭窄症は、高齢化社会に伴い有病率が上昇の一途をたどっている。しかし、どのような症例に手術による介入をすればいいか、特に左室機能が保たれている症例における最適な基準は明らかでない。より良い患者選択の手法(リスク層別化)が期待されている中、我々は下肢陽圧負荷心エコー図検査を用いることで、大動脈弁の重症度をより正確に評価可能なprojected AVAを、侵襲少なく算出することに成功した。本指標は左室機能が保たれている低圧較差大動脈弁狭窄症において、予後の層別化に有用であった。

研究成果の概要(英文)：Objectives: Our study aimed to identify the independent and incremental value of preload stress echocardiography-derived projected aortic valve area (AVAproj) to predict outcomes in patients with preserved ejection fraction and low-gradient (LG) aortic stenosis (AS). Methods: We prospectively performed echocardiographic studies in 79 LG AS patients (age 77 ± 7 years; 30% male) with preload stress echocardiography using leg positive pressure (LPP). AVAproj was calculated using AVA and transvalvular flow rate at baseline and during LPP. Results: During a median period of 19 months, 23 patients had the decision for AVR and none died during follow-up. In a stepwise multivariate analysis, indexed AVAproj (AVAiproj) (hazard ratio: 2.00 per 0.1 cm^2/m^2 decrease, 95% confidence interval: 1.36 to 2.96, $p < 0.001$) was associated with the primary endpoint. Conclusions: In LG AS patients, indexed AVAproj derived from preload stress echocardiography is useful to predict risk of adverse events.

研究分野：循環器内科

キーワード：大動脈弁狭窄症

1. 研究開始当初の背景

心臓弁膜疾患の中でも大動脈弁狭窄症は、高齢化社会に伴い有病率が上昇の一途をたどっている。この疾患に対する治療法として、経皮的カテーテルデバイスを用いることにより胸を開くことなく大動脈弁を置換する技術が、2013年より保険収収されており、今後、最新治療として広まってくると予想される。しかしながら、この治療を行うべきかどうかの患者選択に関して、特に左室機能が保たれている症例における最適な基準は未だ明らかでなく、より良い患者選択の手法（リスク層別化）が期待されている。

無症候性低圧較差高度大動脈弁狭窄では、特に低心拍出量（low-flow）の病態において、ドブタミン負荷心エコー図法で求める projected AVA が予後の判定に有用とされているが、ドブタミン負荷は手技が煩雑で合併症も少なくない。

我々の研究グループでは、下肢に持続的な陽圧負荷をかけることによる心エコー図指標の変化をみて、安静時の心エコー検査では評価できない血行動態の評価を可能とする、“下肢陽圧負荷心エコー図検査”を開発し、軽症の心不全患者に対するリスク層別化を行うことに成功した。“下肢陽圧負荷心エコー図検査”は安静時検査の追加検査として容易・短時間・低コストで行う事ができ、今後広く使われる可能性検査法である。

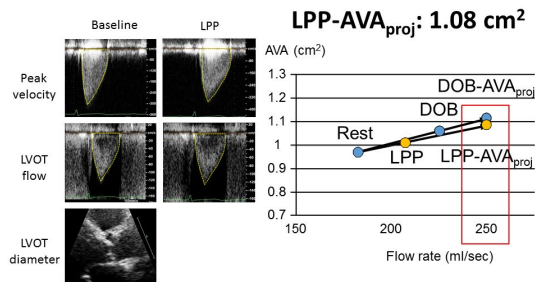
そこで我々は、下肢陽圧負荷心エコー図法を用いて心拍出量を増大させることにより projected AVA および体表面で補正した projected AVAi を求め、その臨床的有用性について検討した。

2. 研究の目的

我々は、下肢陽圧負荷（LPP）心エコー図法を用いて心拍出量を増大させることにより projected AVA および体表面で補正した

projected AVAi を求め、その臨床的有用性について検討した。ドブタミン（DOB）でも projected AVA を計測し比較することで、下肢陽圧負荷心エコー図法の正確性も検証した。

Projected AVA算出方法 -LPP-



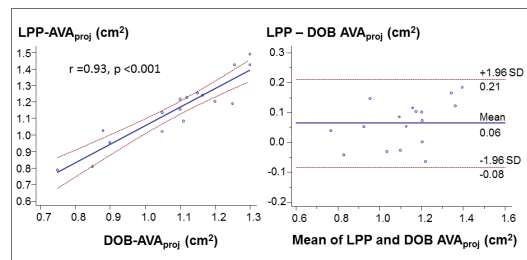
3. 研究の方法

手術適応がないと判断された無症候性低圧較差高度大動脈弁狭窄（AVA < 1.0cm² あるいは AVAi < 0.6 cm², mean gradient < 40 mmHg）79例において、下肢陽圧負荷心エコー図法による projected AVAi の算出を行った。正常流量低圧較差群 47例（NF-LG: SVi 35 mL/m²,）と低流量低圧較差群 32例（LF-LG: SVi < 35 mL/m²）に分類し、将来の心イベントとの関連を検討した。

4. 研究成果

下肢陽圧負荷はドブタミン負荷で求めた projected AVA と良い相関を認めた。

Bland Altman Analysis -DOB vs LPP-



Bias: +5%, limit of agreement: ±12%

NF-LG 群に比べて、LF-LG 群は AVAi が小さく、Zva が大きく、下肢陽圧負荷中の global longitudinal strain が小さく、projected

AVAi は大きい傾向があった。

Background

	NF-LG	LF-LG	p value
年齢, y.o.	78±7	75±7	0.13
男性, %	23	41	0.10
Echocardiography			
Peak velocity, m/sec	3.5±0.2	3.4±0.3	0.03
Mean pressure gradient, mmHg	30±4	28±4	0.04
AVA, cm ²	0.78±0.11	0.69±0.12	0.002
Q, ml/sec	197±22	160±20	<0.001
Systolic PAP, mmHg	32±6	36±7	0.003
GLS, %	-17±2	-16±2	0.02
Zva, mmHg/ml/m ²	3.8±0.6	5.3±0.8	<0.001

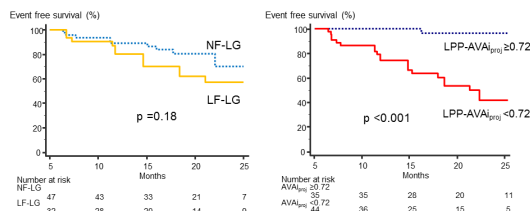
23例の心イベントが生じ、LF-LG群はNF-LG群より心イベントが多い傾向があったが有意差はなかった (p=0.18)。全例における多変量解析により、projected AVAi はイベント発生の予測因子であった (per 0.1 cm² decrease HR: 2.00, p <0.001)。

Cox hazard model

Cardiac Event	Univariate Analysis		Multivariate Analysis (Stepwise)	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Age	1.03 (0.97-1.09)	0.33		
LF-LG	1.75 (0.76-4.05)	0.19		
AVA (per 0.1 cm ²)	1.05 (0.80-1.39)	0.73		
Peak velocity	4.14 (0.94-18.3)	0.06		
Svi	0.96 (0.91-1.02)	0.20		
Systolic PAP	1.09 (1.03-1.15)	0.003	1.10 (1.04-1.16)	0.002
GLS	0.84 (0.67-1.05)	0.13		
Zva	1.86 (1.19-2.90)	0.006	2.10 (1.33-3.32)	0.004
LPP-AVAi _{proj} (per 0.1 cm ² /m ²)	1.75 (1.25-2.46)	0.001	2.00 (1.36-2.96)	<0.001

ROC 解析から求めた projected AVAi のカットオフ値 0.72 cm²/m² を用いて 2 群に分類すると、LF-LG と NF-LG のいずれにおいても、projected AVAi が小さい群に心イベントが多く発生した。

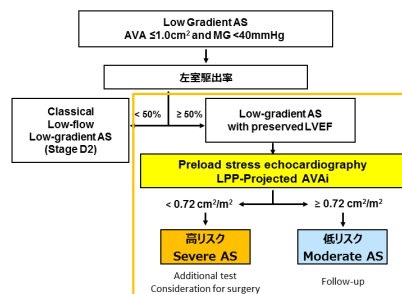
Kaplan-Meier Analysis



これら結果から、下肢陽圧負荷心エコー図法で得られる projected AVAi は、心拍出量とは独立して、無症候性低圧較差高度大動脈

弁狭窄のリスク層別化に有用であると結論付けた。

Low Gradient ASの管理案



また、下肢陽圧負荷はドブタミン負荷と比較し簡便で合併症が少なく、スクリーニング検査として有用と考えられた。

LPP負荷とDOB負荷

	Advantage	Disadvantage
LPP負荷	簡便・合併症が少ない 前負荷のみを増加できる	心拍出量の変化が小さい 過去のデータに乏しい
DOB負荷	確実な心拍出量の増加 ASのエビデンスがある	薬効による合併症 (不整脈等) 流出路狭窄の出現により心拍出量推定が困難な場合あり

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Kusunose K, Torii Y, Yamada H, Nishio S, Hirata Y, Seno H, Saijo Y, Ise T, Yamaguchi K, Tobiume T, Yagi S, Soeki T, Wakatsuki T, Sata M. Clinical Utility of Longitudinal Strain to Predict Functional Recovery in Patients With Tachyarrhythmia and Reduced LVEF. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10:121-129 (査読有)。

Kusunose K, Sato M, Yamada H, Saijo Y, Bando M, Hirata Y, Nishio S, Hayashi S, Sata M. Prognostic Implications of Non-Invasive Vascular Function Tests in

High-Risk Atherosclerosis Patients. Circ J. 2016;80(4):1034-1040 (査読有) .

Torii Y, Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Hirata Y, Amano R, Yamao M, Bando M, Hayashi S, Sata M. Comparison of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion in Patients With Atrial Fibrillation Versus Sinus Rhythm. Am J Cardiol. 2016;117(2):226-232 (査読有) .

〔学会発表〕(計1件)

楠瀬賢也、山田博胤、西尾進、西條良仁、瀬野弘光、大櫛祐一郎、平田有紀奈、鳥居裕太、山尾雅美、阿部美保、佐田政隆 . 下肢陽圧負荷心エコー図法で算出した projected AVAi を用いた低圧較差高度大動脈弁狭窄のリスク層別化，日本心エコー図学会第 28 回学術集会(名古屋国際会議場，愛知県，名古屋市) . 2017/4/21

6 . 研究組織

(1)研究代表者

楠瀬 賢也 (KUSUNOSE, Kenya)

徳島大学・病院・助教

研究者番号 : 70507649