

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01411

研究課題名(和文) HFpEF患者の予後予測における低容量運動負荷心エコー図検査の有用性の検討

研究課題名(英文) Utility of low-dose exercise echocardiography for predicting outcome in the patient with HFpEF

研究代表者

春木 伸彦 (Haruki, Nobuhiko)

鳥取大学・医学部・プロジェクト研究員

研究者番号：70469394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：左室駆出率が保持(LVEF>50%)された重症大動脈弁狭窄症(AS)患者において、経カテーテル的大動脈弁移植術(TAVI)後に心不全症状が増悪またはそれにより入院を要した症例の術前と術後の心エコー図指標、とくに左房機能との関連性を検討した。対象症例53例のうち、術後1ヶ月以降に心不全増悪イベント(WHF)を生じた症例は10例であった。WHF群では術前のE/A比が高く、大動脈弁通過血流速度および平均圧較差が低値であった。TAVI後に左房容積やBNP値の減少、左房ストレイン値の上昇は非WHF群のみで認められた。左房ストレイン値の変化はWHF群で有意に低値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年高齢者の心臓弁膜症が増加しており、大動脈弁狭窄症(AS)は心不全の原因となるが、根治治療である経カテーテル的大動脈弁移植術(TAVI)を行っても、約2割の症例で術後に心不全(HFpEF)を再発する症例が存在する。高額な医療費を投入してTAVI治療を行ったにもかかわらず、術後に心不全を繰り返し再入院を余儀なくされる症例が存在する事は、今後我が国の医療経済に対しても大きな問題をもたらすことが明白である。この研究結果から、心不全予防のためにTAVI治療を検討している症例に対して、術前的心エコー図検査で左房機能を評価することは、術後の心不全増悪リスクを低減することに繋がると考える。

研究成果の概要(英文)：We investigated the incidence and related echocardiographic parameters especially left atrial (LA) function for worsening heart failure (WHF) after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection. Among 53 patients in this study, 10 patients had experienced WHF after TAVI. Compared to non-WHF patients, WHF patients showed higher E/A ratio and lower trans-aortic peak velocity and mean pressure gradient at baseline. Significant reduction in Maximum LA volume and BNP level, and increase in peak LA strain were noted only in non-WHF group. Changes in peak LA strain from baseline to 1 week after TAVI were significantly lower in WHF patients compared to non-WHF patients.

研究分野：心臓弁膜症

キーワード：大動脈弁狭窄症 左房機能 左室駆出率が保持された心不全 心エコー図検査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国における心不全患者は増加の一途を辿っており、社会福祉や医療経済に大きな問題をもたらしている。心不全の表現型は左室駆出率(LVEF)が低下した心不全(HFrEF)と保持された心不全(HFpEF)に大別され、後者は心不全患者の約40~50%を占めている。HFpEFは高齢者や女性に多く、高血圧や糖尿病の合併が多いという特徴をもつ。HFpEFはHFrEFと同様に予後が悪く再入院率が極めて高いが、効果的な治療指針が確立されていない。この一因はHFpEFの病態が複雑で重症化をもたらす因子が特定されておらず、診断基準や重症度評価も確立していないことにある。HFpEFにおける病態生理の基盤は左室拡張障害の存在であり、左室肥大や左房拡大などの構造的異常を合併することが多い。最近の報告では、HFpEF患者は左房拡大のみならず左房機能が障害されていることが示されている。左房機能は、肺静脈からの血液を受け取るリザーバー機能、僧帽弁解放後に圧較差を介して左室へ血液を移送する導管機能、および20%程度の心拍出量増加に寄与するブースターポンプ機能に大別され、心不全の病態に大きく関与している。またHFpEF患者では、HFrEF患者に比して左房スティフネスが増加し、左房リザーバー機能が有意に低下している(Circ Heart Fail 2015; 8: 295-303)。このことからHFpEF患者では左室拡張能障害などに基づく左房拡大・機能障害が心不全増悪に寄与している可能性がある。しかし左房評価を含む安静時の心エコー指標のみでは病態評価や重症度評価に限界があり、何らかの負荷を掛けてその反応性を観察することは有用と思われるが、加齢に基づく運動器の機能障害などにより運動耐容能が低下し、十分な負荷を掛けることが困難な症例が多い。実際は当施設に入院してくるHFpEF患者も運動耐容能が極度に低下した高齢者や、内科的治療がまだ十分なされていない症例が多く、負荷心エコーの指標単独で病態評価を行う事が難しかった。そこで今回我々は、十分な内科的治療が行われたにも関わらずHFpEFの病態を示す症例が少なくない経カテーテル的大動脈弁移植術(TAVI)後の症例に焦点をあて、重症大動脈弁狭窄症の根治術後にHFpEFの病態が悪化する症例における左房機能の影響を後ろ向きに検討した。

2. 研究の目的

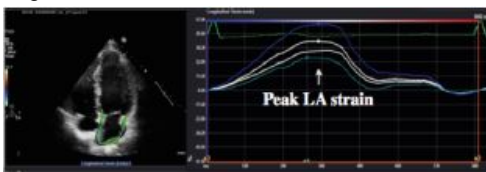
左室駆出率が保持(LVEF \geq 50%)された重症大動脈弁狭窄症(AS)患者において、TAVI後に心不全症状が増悪またはそれにより入院を要した症例の術前と術後の心エコー図指標、とくに左房機能との関連性を検討する事。

3. 研究の方法

(1)対象:TAVIが施行されたLVEF \geq 50%の重症AS患者(大動脈弁口面積 $<$ 1.0cm 2)で正常洞調律の患者連続53例。

(2)二次元断層心エコー図法をTAVI直前ならびに術後1週間目に施行した。評価断面は心房を含む心尖四腔像および心尖二腔像で、連続する三心拍を記録し、同時に左室流入血流速度波形、組織ドプラ法による僧帽弁輪移動速度(中隔速、側壁側)、連続波ドプラ法による三尖弁逆流速度、左室一回拍出量(パルスドプラ法)、左室駆出率、左室・左房容積、左室心筋重量、下大静脈径の計測を行った。記録した画像から、オフライン解析ソフト(Image Arena, TomTec)を用いてスペックルトラッキング法による左房最大ストレイン値(Peak Left atrial strain; Peak LA strain)を術前ならびに術後1週間の画像でそれぞれ計測した(Figure1)。

Figure1



(3)心不全増悪(WHF; worsening heart failure)の定義:術後1ヶ月以降に心不全症状悪化のため予定外の入院を要した場合または心不全治療強化(利尿剤増量等)を要した場合とした。TAVI後のWHFと臨床的および心エコー図指標との関連性を検討した。

4. 研究成果

Table 1 Baseline characteristics

	Non-WHF (N=43)	WHF (N=10)	p Value
Age (years)	85 \pm 5	87 \pm 5	0.24
Female (%)	32 (74%)	5 (50%)	0.15
Body mass index (kg/m 2)	21.2 \pm 3.6	21.2 \pm 3.4	0.86
Body surface area (m 2)	1.39 \pm 0.13	1.44 \pm 0.14	0.37
Logistic EURO score	14.5 \pm 7.0	13.8 \pm 5.6	0.99
STS score	8.0 \pm 3.2	8.0 \pm 3.2	0.87
BNP (pg/ml)	396 \pm 363	378 \pm 226	0.43
Creatinine (mg/dl)	0.93 \pm 0.38	0.91 \pm 0.28	0.86
eGFR (ml/min/1.73m 2)	54.5 \pm 19.7	55.3 \pm 14.2	0.98
NYHA \geq class III	8 (19%)	2 (20%)	1.00
Hypertension	35 (81%)	10 (100%)	0.33
Dyslipidemia	20 (47%)	3 (30%)	0.48
Diabetes mellitus	8 (19%)	3 (30%)	1.00
COPD	13 (30%)	4 (40%)	0.71
Coronary artery disease	12 (28%)	5 (50%)	0.26
Chronic kidney disease	16 (37%)	1 (10%)	0.14
Diuretics (%)	27 (63%)	8 (80%)	0.46
Furosemide (mg)	13.3 \pm 11.9	20.0 \pm 16.3	0.21

患者背景をTable1に示す。対象症例53例のうち、10例で術後1ヶ月以降にWHFのイベントを生じた。WHFを来した症例と心不全増悪イベントを生じなかった群(Non-WHF)で、年齢、性別、体格、術前の手術リスクスコア、BNPや術前の心不全の程度、併存疾患などに有意な差は認めなかった。また留置された弁の種類、およびTAVI時にアプローチ部位に関しても有意な差は認めなかった(Figure2)。

標準的心エコー図検査の指標では、WHF群の方がNon-WHF群に比して術前のE/A比が有意に高く、組織ドプラの指標であるa'は有意に低かった(Table2)。

Figure 2 Implanted valve and approach site

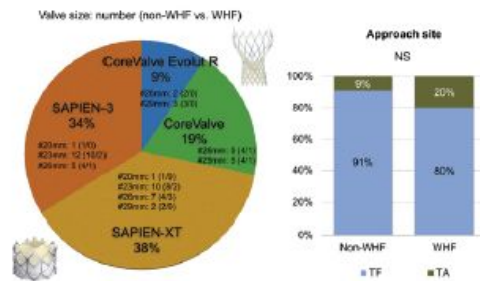


Table 2 Baseline echocardiographic parameters

	Non-WHF	WHF	p Value
LV end-diastolic volume (ml)	70±17	67±15	0.19
LV end-systolic volume (ml)	25±9	24±7	0.97
LVEF (%)	65±7	64±6	0.70
LV mass (g)	174±50	163±39	0.45
Maximum LA volume (ml)	80±24	78±29	0.91
Peak LA strain (%)	17.3±5.6	19.5±3.9	0.30
E wave (cm/sec)	73±24	89±33	0.10
A wave (cm/sec)	107±30	93±21	0.13
E/A	0.8±0.5	1.0±0.5	0.038
e' (cm/sec)	3.4±0.7	3.4±0.6	0.95
a' (cm/sec)	7.0±1.6	6.2±0.8	0.048
E/e'	22±7	24±8	0.45
TR-PG (mmHg)	24±6	23±8	0.66

WHF 群は、Non-WHF 群に比して術前の大動脈弁通過血流速度および平均圧較差が有意に低値であったが、弁口面積や体表面積で比較した弁口面積は両群に差はなかった (Table3)。また TAVI 前後で両群とも大動脈弁に関するドブラの指標は有意に改善した (Figure3)。

しかし WHF 群では TAVI 後 1 週間で左室拡張末期容積が有意に増加しており、左房容積や左房最大ストレイン値 (Peak LA strain) は、Non-WHF 群で有意に改善しているのに対して、WHF 群ではこれらの指標の改善は術後 1 週間では認めなかった。また BNP も WHF 群では術後 1 週間で有意な改善がなかった (Table4)。

Table 3 Aortic valve Doppler parameters

	Non-WHF	WHF	p Value
Trans-aortic peak velocity (m/sec)	5.0±0.7	4.6±0.6	0.047
Mean pressure gradient (mmHg)	60±18	48±14	0.034
Aortic valve area (cm ²)	0.60±0.16	0.67±0.11	0.15
Indexed aortic valve area (cm ² /m ²)	0.43±0.12	0.46±0.07	0.23

Figure 3 Changes in aortic valve Doppler parameters

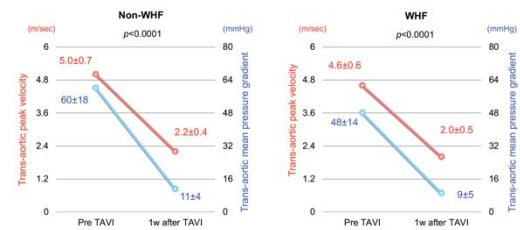
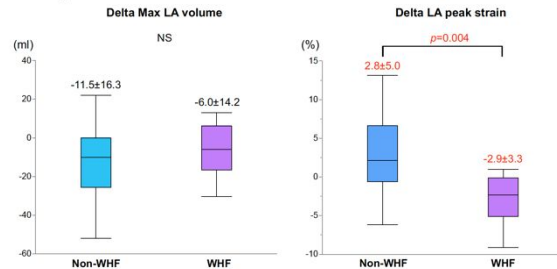


Table 4 Changes in echocardiographic parameters

	Non-WHF (N=43)			WHF (N=10)		
	Pre TAVI	1w after TAVI	p Value	Pre TAVI	1w after TAVI	p Value
LVEDV (ml)	70±17	72±20	0.36	67±15	76±19	0.02
LVESV (ml)	25±9	25±9	0.51	24±7	26±11	0.26
LVEF (%)	65±7	65±6	0.70	64±6	65±8	0.88
Max LAV (ml)	80±24	69±17	<0.001	78±29	72±33	0.27
Peak LA strain (%)	17.3±5.6	20.0±6.7	0.027	19.5±3.9	16.8±2.7	0.041
E/A	0.75±0.45	0.72±0.32	0.55	1.02±0.54	0.86±0.31	0.19
BNP (pg/ml)	369±363	155±132	<0.0001	377±228	293±229	0.43

左房容積の減少量は両群で差はなかったが Non-WHF 群の方が大きい傾向があり、左房最大ストレイン値の変化量 (術後の値から術前の値を除いたもの) は Non-WHF 群で有意に高値であり、WHF 群ではむしろ術後の左房最大ストレイン値が低下していることが示唆された (Figure4)。

Figure 4 Changes in LA volume and function



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 春木伸彦
2. 発表標題 重症大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的大動脈弁移植術後の心不全増悪
3. 学会等名 第21回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuhiko Haruki
2. 発表標題 Impact of Left Atrial Function on Worsening Heart Failure after Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with Severe Aortic Stenosis
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018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
研究分担者	加藤 雅彦 (KATO MASAHIKO) (40362884)	鳥取大学・医学部・教授 (15101)	
研究分担者	柳原 清孝 (YANAGIHARA KIYOTAKA) (50788180)	鳥取大学・医学部・助教 (15101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	衣笠 良治 (KINUGASA YOSHIHARU) (60598944)	鳥取大学・医学部・講師 (15101)	
研究分担者	山本 一博 (YAMAMOTO KAZUHIRO) (90303966)	鳥取大学・医学部・教授 (15101)	