

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860627

研究課題名(和文) 奇異性低流量低圧較差大動脈弁狭窄症の負荷時血行動態及び予後調査(多施設合同研究)

研究課題名(英文) Prognostic value of stress echocardiography in patients with paradoxical low-flow low-gradient severe aortic stenosis

研究代表者

出雲 昌樹 (IZUMO, MASAKI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・助教

研究者番号：40635372

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：超高齢化を迎えた先進諸国で爆発的に増加している大動脈弁狭窄症(AS)の新たな概念、奇異性低流量低圧較差AS(PLFLG AS)に対する研究を行った。本邦においてPLFLG ASはAS全体の約10%に認め、その予後は欧米諸国の報告と比較して良好であることを報告した。さらに本研究においてはドブタミン負荷心エコー図法を用いて、PLFLG AS患者の血行動態及びその予後について検討を行い、負荷中の血行動態は様々で、偽ASが約半数存在し、その患者群の予後は真ASと比較して良好であることが解明された。以上の結果は国際及び国内学会での発表を行い、論文投稿中である。

研究成果の概要(英文)：Senile degenerative aortic stenosis (AS) is the most common form of valvular heart disease in the developed countries; its prevalence is rapidly increasing with aging. We conducted the comprehensive studies in patients with paradoxical low-flow low-gradient severe aortic stenosis (PLFLG AS) and reported that the prevalence of PLFLG AS was 10% in Japanese AS patients and the clinical outcomes of these patients were better in Japan than the western countries. In this study, we performed dobutamine stress echocardiography in patients with PLFLG AS for assessing hemodynamics and clinical outcomes. We found that the hemodynamics were varied and the half of these patients were defined as having pseudo-severe AS. This is the reason why the clinical outcomes in Japanese patients with PLFLG AS were better than those in the western countries. We presented these results in the international and Japanese conferences; the submission to an international Journal is now under consideration.

研究分野：循環器内科

キーワード：大動脈弁狭窄症 心臓超音波

## 1. 研究開始当初の背景

大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis: AS) は高齢化社会に伴い、日本を含む先進諸国において爆発的に増加している。AS 患者の重症度評価は一般的に心エコー図法を用いて、連続波カラードップラー法で得られる大動脈弁通過最高血流速度 (4m/s 以上)、大動脈左室圧較差 (平均圧較差 40mmHg 以上) 連続の式で得られる大動脈弁口面積 (Aortic valve area: AVA: 1.0cm<sup>2</sup> 未満あるいは体表面積補正 AVAI: 0.6cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> 未満) で行われており、治療選択において大変重要である。近年、左室駆出率 (LVEF) が保たれているにも関わらず大動脈弁通過血流量 4m/s 未満、平均圧較差 40mmHg 未満で中等症 AS と判断される症例においても AVA: 1.0cm<sup>2</sup> 未満あるいは体表面積補正 AVAI: 0.6cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> の症例が存在することが報告され、心エコー図法における評価項目で重症度の乖離を認める症例が少なくない。これら乖離の多くは EF が保たれているにも関わらず一回心拍出量の少ない患者に多いと言われ、近年これらの患者は奇異性低流量低圧較差高度大動脈弁狭窄 (paradoxical low flow low gradient severe AS: PLFLG AS) と定義され、その予後や治療方針は定まっていない。欧米各国における PLFLG AS 患者の予後は不良であるとの考えが主流であるが、中等度 AS とさほど変わらないとの報告もあり、体格の小さな日本人は一回心拍出量も小さく、必ずしも欧米各国の基準にあてはまるとは言えず、日本独自の調査が必要であると考えられる。これまで LVEF が低下した症例の重症 AS 患者は低流量低圧較差を呈してしており、重症度評価や予後推定に負荷心エコー図法が有用であると報告されている。しかしながら PLFLG AS 症例のように、LVEF が保たれているにも関わらず低流量低圧較差となる重症 AS 患者において負荷時の血行動態及び弁口面積の変化に関する報告は少なく、LVEF が低下した低流量低圧較差の症例と同

様、PLFLG AS においても負荷心エコー図法で求める弁口面積が有効である可能性が考えられる。負荷心エコー図法が予後推定に有用となれば、PLFLG AS 患者に対する治療選択、つまり手術不要患者の推定を可能とする大きな検査法となり、医療経済的にも十分価値のある検査法であると考えられる。

## 2. 研究の目的

今回我々は国内 4 施設の多施設共同研究にて日本人 PLFLG AS 症例に対し負荷心エコー図法を施行し、負荷時の血行動態・弁口面積を評価する。また負荷時の血行動態や弁口面積と日本人 PLFLG AS 患者の予後との関連を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

平成 25 年～平成 27 年に本学、産業医科大学、群馬大学、筑波大学の 4 施設にてインフォームドコンセントが得られた PLFLG AS 症例、68 例に対しドプタミン負荷心エコー図を施行した。負荷時血行動態指標として大動脈弁最高血流速度・平均圧較差、大動脈弁口面積、左室一回心拍出量・駆出率などを 2 次元及び 3 次元心エコー図及びドブラ法を用いて計測した。真と偽 AS の識別には、先行研究で報告されている projected aortic valve area (AVAprj) を採用した。また最低一年以上の予後追跡期間を行い、心臓死を含む主要心臓血管イベント (心臓死、心不全入院、急性心筋梗塞・脳梗塞などの心血管イベント、大動脈弁置換術) の有無について前向きに評価を行った。

## 4. 研究成果

ドプタミン負荷心エコー図における合併症は 0% であった。負荷時血行動態は症例ごと様々であり、AVAprj > 1.0cm<sup>2</sup> である偽 AS 群が 36 例 (53%) 存在した。また平均追跡期間 16 か月において主要心臓血管イベントは 35 例に発症した。その内訳は心臓死 8

例、心不全 11 例、大動脈弁置換術 20 例であった(重複を含む)。1 年及び 2 年間のイベント回避率は偽 AS 群で 92%・78%、真 AS 群で 72%・38%と、偽 AS 群は真 AS と比較して有意に予後良好であることが解明された。本邦では欧米の報告と比較して偽 AS の割合が多く、我々が先行研究にて発表した本邦における PLFLG AS の予後が比較的良好であったことを裏付ける結果となった。またコックスハザード多変量解析において、AVAproj は PLFLG AS における独立した予後規定因子であった。更に大動脈弁置換術の有無により真と偽 AS それぞれ予後に関して比較検討を行い、真 AS 患者群は大動脈弁置換術により予後の改善を認めていたが、偽 AS 患者群では大動脈弁置換術の有無で予後に差は認めなかった。また、大動脈弁置換術による予後改善効果に関して多変量解析による検討を行い、AVAproj $\leq$ 1.0cm<sup>2</sup> が唯一、予後との関連因子であることが判明した。本邦における PLFLG AS の約半数は偽 AS で、その予後は真 AS と比較して良好であり、偽 AS 患者群においては大動脈弁置換術による予後改善効果は期待できないことが判明した。PLFAG AS 患者におけるドブタミン負荷心エコー図法は予後層別化、治療戦略において大変有用な検査であることが判明した。

#### 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 0 件)

[学会発表](計 3 件)

#### 1. ヨーロッパ心臓病学会

発表者名 出雲 昌樹、竹内 正明、瀬尾 由広、山下 英治、鈴木 健吾、石津 智子、佐藤 希美、大島 茂、青沼

和隆、尾辻 豊、明石 嘉浩

発表標題 Prognostic value of projected aortic valve area in patients with paradoxical low-flow low-gradient severe aortic stenosis: Japanese Multicenter Aortic Stenosis (JUST) Study

発表年月日 2014 年 8 月 31 日

発表場所 スペイン バルセロナ

#### 2. 日本循環器学会

発表者名 出雲 昌樹、竹内 正明、瀬尾 由広、山下 英治、鈴木 健吾、石津 智子、佐藤 希美、大島 茂、青沼和隆、尾辻 豊、明石 嘉浩

発表標題 Stress Echocardiography for Assessing True Severity in Patients with Paradoxical Low-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis: Japanese Multicenter Aortic Stenosis (JUST) Study

発表年月日 2014 年 3 月 23 日

発表場所 東京

#### 3. ヨーロッパ心臓病学会

発表者名 出雲 昌樹、竹内 正明、瀬尾 由広、山下 英治、鈴木 健吾、石津 智子、佐藤 希美、大島 茂、青沼和隆、尾辻 豊、明石 嘉浩

発表標題 Projected aortic valve area reflects true severity in patients with paradoxical low-flow low-gradient severe aortic stenosis: A multicenter aortic stenosis assessment (MASA) study

発表年月日 2013 年 8 月 31 日

発表場所 オランダ アムステルダム

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

出雲 昌樹 (IZUMO, MASAKI)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・助教  
研究者番号：40635372

### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

### (3)研究協力者

竹内 正明 (TAKEUCHI, MASAOKI)  
産業医科大学・臨床検査・輸血部・教授  
研究者番号：30236434  
瀬尾 由広 (SEO, YOSHIHIRO)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号：40375499