

令和 2 年 7 月 15 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09480

研究課題名(和文)大動脈弁狭窄症に合併した冠動脈狭窄病変の機能的評価法の確立

研究課題名(英文)Functional severity of coronary artery disease in patients with aortic valve stenosis

研究代表者

松尾 好記(Matsuo, Yoshiki)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：20420755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、大動脈弁狭窄症が冠循環に及ぼす影響を検討した。重症大動脈弁狭窄症に対し、経カテーテル的大動脈弁置換術を施行した患者で術前後に経胸壁心エコー図による冠血流速予備能を測定し得た患者を対象とした。大動脈弁置換術前と術直後に左前下行枝遠位部の血流をカラードブラ法により検出し、安静時と最大充血時の時間平均冠血流速度の比を算出し、冠血流速予備能を測定した。安静時の冠血流速度は、術前に比べ、術後に低下し、最大充血時の冠血流速度は術前後で有意な変化は認めなかった。冠血流予備能は、術前と比較し、術後に有意な改善を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈弁狭窄症は高齢化とともに罹患率が増加し、冠動脈疾患を高率に合併する。一方で大動脈弁狭窄症が冠循環に及ぼす影響は明らかではなく、大動脈弁狭窄症に合併した冠動脈狭窄の評価法は確立されていない。本研究により、冠血流速予備能は、大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的大動脈弁置換術後、すみやかに改善することが明らかとなった。本研究結果は、大動脈弁狭窄症の手術前後の冠循環動態の動的な変化により、大動脈弁狭窄症に合併する冠動脈疾患の機能的狭窄度が変化する可能性を示唆する。したがって、大動脈弁狭窄症に合併した冠動脈疾患に対しては、大動脈弁置換術と血行再建の時期を考慮した治療戦略を構築する必要がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we sought to evaluate the effect of aortic valve stenosis on coronary circulation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Coronary flow velocity reserve (CFVR) of the left anterior descending artery was assessed by adenosine transthoracic echocardiography at baseline and immediately post-TAVI. Post-TAVI flow velocity at rest was lower than baseline flow velocity at rest ( $22.0 \pm 8.3$  versus  $28.3 \pm 8.4$  cm/s,  $p < 0.01$ ). Post-TAVI CFVR was significantly higher than baseline CFVR ( $1.97 \pm 0.40$  versus  $1.70 \pm 0.33$ ,  $p < 0.01$ ).

研究分野：冠動脈疾患・心臓弁膜症

キーワード：大動脈弁狭窄症 冠動脈疾患 冠循環生理 冠血流速予備能 経カテーテル的大動脈弁置換術

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 重症大動脈弁狭窄症(Aortic stenosis: AS)に対する低侵襲治療として近年臨床応用された経カテーテル的大動脈弁置換術(Transcatheter aortic valve implantation: TAVI)は、安全性と有効性において外科治療に対して非劣性であることが示され、高リスクの AS 患者に対する新たな治療選択肢となった。

TAVI の適応となる AS 患者は、高頻度(約 60%)で冠動脈疾患を合併している。AS に合併した冠動脈疾患は、予後不良因子 (Ann Thorac Surg 89:758, 2010)であるだけでなく、TAVI 術中の右室高頻拍ペ-シングによる血行動態破綻の要因でもある。したがって、AS に合併する冠動脈病変の重症度を正確に評価することは、冠動脈血行再建術の必要性やその時期、および AS の術式などの治療方針を決定する上で重要である。

(2) 冠血流速予備能 (Coronary flow velocity reserve: CFVR)は、心筋酸素需要の増大に対応して冠血流量を増大させ得る能力を示す指標であり、安静時に対する最大反応性充血時の冠血流量の比として求められる。

(3) 現在一般的に行われている冠動脈造影に基づいた冠動脈狭窄度の解剖学的評価は、心筋虚血の判定に適した評価法とはいえず、冠循環生理に基づいた心筋虚血の機能的評価が必要である。冠動脈内に圧ワイヤを挿入することによって得られる心筋血流予備量比 (Fractional flow reserve: FFR) は冠動脈狭窄存在下の冠循環動態を正確に評価できる機能的評価法であり、FFR に基づき血行再建の適応を決定することが予後を改善することが示され (J Am Coll Cardiol 55:2816, 2010) 臨床応用されている。FFR は弁膜症の合併がない患者において確立された評価法であるが、AS を合併する患者における FFR の有用性は、これまで検証されたことがなく明らかではない。

(4) 重症 AS では様々な因子が冠循環に影響を及ぼすと考えられる。左室内圧の上昇により、心筋肥大が冠微小血管床を凌駕すること、拡張期の冠動脈灌流時間の短縮、拡張期左室圧が上昇し、拡散が障害されることにより冠動脈微小循環障害をきたし心筋血流予備能が小さいことが挙げられる。AS での心筋重量の増加、冠微小循環障害 (Circ J 2003;67:525) 左室内圧の上昇 (Cardiovasc Revasc Med 2013;14:218) は FFR 値を上昇させる因子であり、非弁膜症患者におけるカットオフ値である  $FFR > 0.75$  では心筋虚血を除外できない可能性があり、AS 患者での FFR のカットオフ値を確立する必要がある。

(5) また、高度 AS 患者において低下した CFVR は外科的大動脈弁置換後に心筋肥大の退縮とともに慢性的に回復する (J Am Coll Cardiol 2000;36:1889) ことが報告された。CFVR は左室重量より大動脈弁狭窄症の重症度と相関があることや、CFR は TAVI 治療後すみやかに低下する (Circ Cardiovasc Interv. 2015;8:e002443) ことから、構造的な微小循環障害だけではなく、AS の左室圧負荷による機能的障害も合併している可能性が示唆されている。したがって、TAVI 術後の CFR 値の急性変化とともに FFR 値が変化する可能性がある。AS に合併した冠動脈病変が存在するとき、心筋虚血に基づく冠動脈病変の重症度評価、および TAVI 治療による冠循環動態の急性変化に基づき、血行再建のタイミングを決定することが重要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、TAVI 実施症例において、術前と TAVI 実施後において冠循環の機能的指標としての CFVR を比較し、大動脈弁狭窄症が冠循環動態に与える影響を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象

対象は TAVI を行った重症 AS 患者のうち、術前と TAVI 術後 24 時間以内に経胸壁心エコー図により CFVR を測定した 24 名である。左前下行枝の有意狭窄病変、慢性完全閉塞病変を有する患者、左前下行枝への経皮的冠動脈形成術の治療歴、冠動脈バイパス術、気管支喘息の既往のある症例は除外した。

#### (2) CFVR の測定

経胸壁カラードプラ法により左前下行枝遠位部の冠動脈血流速度シグナルを検出し、パルスドプラ法により冠動脈血流速度波形を記録した。安静 (rest) 時、最大充血 (hyperemia) 時の拡張期時間平均冠血流速度を測定した。心筋最大充血は、ATP の持続静注 (140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) により誘発した。CFVR は、最大充血時と安静時の拡張期時間平均冠血流速度の比を算出することにより求めた。

### 4. 研究成果

患者背景、経胸壁心エコー図、冠血流速度データを Table 1, 2 に示す。

安静時の冠血流速度は、TAVI 前に比し、TAVI 後に有意に低下した ( $22.0 \pm 8.3$  versus  $28.3 \pm 8.4$  cm/s,  $p < 0.01$ )。一方で、最大充血時の冠血流速度は、TAVI 前に比し、TAVI 後では有意な差は認めなかった。CFVR は、TAVI 前に比し、TAVI 後に有意に上昇した ( $1.97 \pm 0.40$  versus  $1.70 \pm 0.33$ ,  $p < 0.01$ ; Figure 1)。以上より、TAVI により大動脈弁の狭窄が解除されることにより、安静時の冠血流速度が低下し、相対的に冠血流予備能が上昇することが明らかとなった。

Table 1 Baseline characteristics

---

Age, yrs	85.6 ± 4.8
Male	6 (25)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21.8 ± 4.2
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	50.9 ± 21.8
eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	17 (70.8)
EuroSCORE II, %	4.2 ± 2.8
STS score, %	6.3 ± 2.4
NYHA class III or IV	10 (41.7)
Diabetes mellitus	4 (16.7)
Hypertension	22 (91.7)
Dyslipidemia	13 (54.1)
Previous percutaneous coronary intervention	0 (0)
Previous coronary bypass grafting	0 (0)
Previous balloon aortic valvuloplasty	1 (4.2)
Atrial fibrillation	2 (8.3)
Permanent pacemaker implantation	2 (8.3)

---

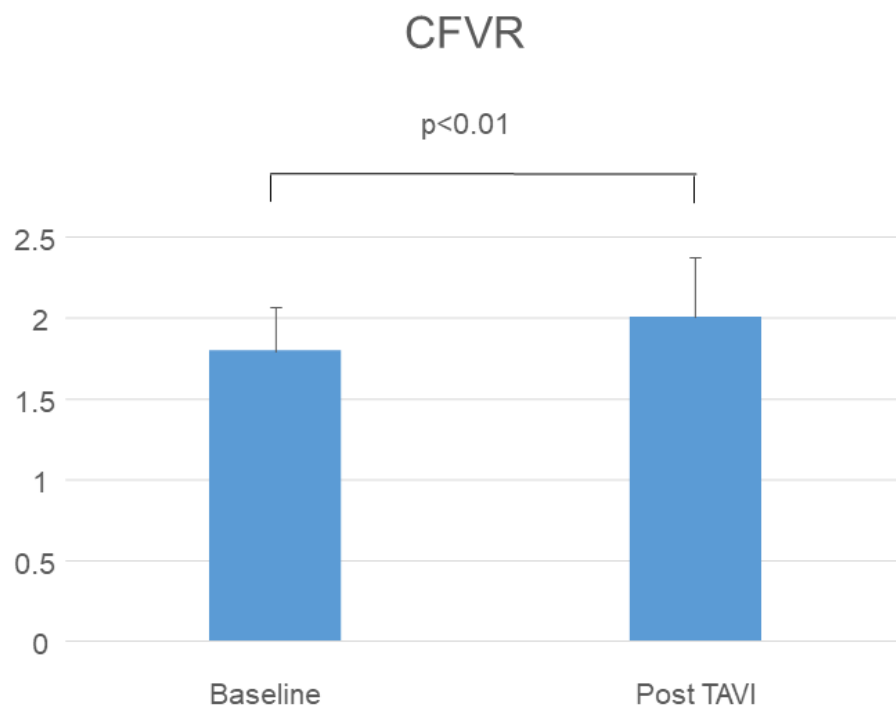
Values are n (%) or mean ± SD. eGFR = estimated glomerular filtration rate ; STS score = The Society of Thoracic Surgeons' risk score ; NYHA = New York Heart Association.

Table 2. Echocardiographic characteristics

	Baseline	Post TAVI	P Value
Heart rate (beats/min)			
Rest	66.3 ± 12.8	70.5 ± 11.2	0.06
Hyperemia	69.4 ± 12.0	73.5 ± 12.3	0.04
Systolic blood pressure (mmHg)			
Rest	118.0 ± 12.6	145.8 ± 18.9	< 0.01
Hyperemia	111.8 ± 22.7	132.5 ± 16.9	<0.01
Diastolic blood pressure (mmHg)			
Rest	53.4 ± 8.9	50.0 ± 9.4	0.16
Hyperemia	49.4 ± 10.3	43.9 ± 8.6	0.04
Mean diastolic velocity (m/s)			
Rest	28.3 ± 8.4	22.0 ± 8.3	<0.01
Hyperemia	47.3 ± 13.0	41.9 ± 12.0	0.08
Left ventricular ejection fraction (%)	55.9 ± 9.1	56.2 ± 8.3	0.72
Aortic valve mean pressure gradient, mmHg	55.9 ± 14.9	13.2 ± 5.6	< 0.01

Values are n (%) or mean ± SD.

Figure 1. Change in coronary flow velocity reserve after TAVI



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shimokado Aiko, Matsuo Yoshiki, Kubo Takashi, Nishiguchi Tsuyoshi, Taruya Akira, Teraguchi Ikuko, Shiono Yasutsugu, Orii Makoto, Tanimoto Takashi, Yamano Takashi, Ino Yasushi, Hozumi Takeshi, Tanaka Atsushi, Muragaki Yasuteru, Akasaka Takashi	4. 巻 275
2. 論文標題 In vivo optical coherence tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 35～42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubo Takashi, Matsuo Yoshiki, Ino Yasushi, Kitabata Hironori, Shimamura Kunihiro, Shiono Yasutsugu, Terada Kosei, Emori Hiroki, Katayama Yosuke, Akasaka Takashi	4. 巻 4
2. 論文標題 Current Clinical Applications of Intravascular Optical Coherence Tomography in Coronary Artery Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 127～131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.17996/anc.18-00054">https://doi.org/10.17996/anc.18-00054</a>	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 松尾好記、久保隆史	4. 巻 83
2. 論文標題 Coronary flow reserve	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月間循環器内科	6. 最初と最後の頁 90-96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo Yoshiki, Shiono Yasutsugu, Kashiya Kuninobu, Ino Yasushi, Nishi Takahiro, Mahfouz Amir Khalifa, Wada Teruaki, Fujita Suwako, Takahata Masahiro, Shimamura Kunihiro, Kashiwagi Manabu, Kuroi Akio, Tanaka Atsushi, Kubo Takashi, Akasaka Takashi	4. 巻 27
2. 論文標題 Extent of the difference between microcatheter and pressure wire-derived fractional flow reserve and its relation to optical coherence tomography-derived parameters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 100500～100500
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcha.2020.100500	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 Matsuo Yoshiki, Higashioka Daisuke, Ino Yasushi, Shiono Yasutsugu, Kitabata Hironori, Terada Kosei, Emori Hiroki, Katayama Yosuke, Taruya Akira, Nishiguchi Tsuyoshi, Shimamura Kunihiro, Kameyama Takeyoshi, Kuroi Akio, Yamano Takashi, Tanimoto Takashi, Tanaka Atsushi, Hozumi Takeshi, Kubo Takashi, Akasaka Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of Hemodynamic Severity With Plaque Vulnerability and Complexity of Coronary Artery Stenosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmg.2018.11.023	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 武田惇平、和田輝明、松尾好記、西貴弘、船橋亮輔、馬庭直樹、柏木学、嶋村邦弘、塩野泰紹、黒井章夫、湯崎充、本田賢太、北端宏規、猪野靖、久保隆史、田中篤、穂積健之、西村好晴、赤阪隆史	4. 巻 52
2. 論文標題 Y字型人工血管側枝を代替アクセスルートとした経カテーテルの大動脈弁置換術	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊心臓	6. 最初と最後の頁 615 ~ 619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Wada T, Matsuo Y, Nishi T, Kashiwagi M, Shimamura K, Ota S, Shiono Y, Kuroi A, Kameyama T, Kitabata H, Ino Y, Kubo T, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T
2. 発表標題 A case of early valve thrombosis after transcatheter aortic valve implantation
3. 学会等名 PCR Tokyo Valves 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiki Matsuo, Teruaki Wada, Takahiro Nishi, Kunihiro Shimamura, Hiroki Emori, Daisuke Higashioka, Yosuke Katayama, Naoki Maniwa, Masahiro Takahata, Manabu Kashiwagi, Yasutsugu Shiono, Akio Kuroi, Hironori Kitabata, Yasushi Ino, Takashi Kubo, Atsushi Tanaka, Takeshi Hozumi, Takashi Akasaka
2. 発表標題 Influence of the Tilt Angle of Transcatheter Aortic Valve Implantation on a Newonset Conduction Abnormality
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Teruaki Wada, Yoshiki Matsuo, Takahiro Nishi, Hiroki Emori, Daisuke Higashioka, Yosuke Katayama, Manabu Kashiwagi, Kunihiro Shimamura, Yasutsugu Shiono, Akio Kuroi, Hironori Kitabata, Yasushi Ino, Takashi Kubo, Atsushi Tanaka, Takeshi Hozumi, Takashi Akasaka
2. 発表標題	Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Coronary Hemodynamics in Patients with Severe Aortic Stenosis
3. 学会等名	The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	松尾 好記、久保 隆史、西 貴弘、東岡 大輔、江守 裕紀、片山 陽介、和田 輝明、馬庭 直樹、島村 邦宏、塩野 泰昭、猪野 靖、北端 宏規、赤阪 隆史
2. 発表標題	Natural history of nonculprit coronary plaques in patients with acute coronary syndrome caused by plaque rupture and plaque erosion
3. 学会等名	第27回日本心血管インターベンション治療学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	松尾 好記・和田 輝明・柏木 学・西 貴弘・寺田 幸誠 江守 裕紀・東岡 大輔・片山 陽介・嶋村 邦宏・猪野 靖 北端 宏規・竹本 和司・穂積 健之・田中 篤・久保 隆史・赤阪 隆史
2. 発表標題	TAVI弁留置後の急性高度大動脈弁閉鎖不全症
3. 学会等名	ストラクチャークラブ・ジャパン ライブデモンストレーション2018
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Matsuo Y, Higashioka D, Kubo T, Nishiguchi T, Ozaki Y, Kuroi A, Kameyama T, Yamano T, Ino Y, Kitabata H, Yamaguchi T, Takemoto K, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T
2. 発表標題	Association of High-risk Plaque Morphology with Hemodynamic Significance of Coronary Artery Stenosis
3. 学会等名	European Society of Cardiology Congress 2017 (国際学会)
4. 発表年	2017年



1. 発表者名 Matsuo Y
2. 発表標題 Differences in nonculprit lesion characteristics between ACS patients with plaque rupture and those with plaque erosion
3. 学会等名 Korea Mayo Conference (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuo Y, Kubo T, Ino Y, Kitabata H, Shimamura K, Ota S, Kashiwagi M, Shiono Y, Kuroi A, Hozumi T, Tanaka A, Akasaka T
2. 発表標題 Differences in nonculprit lesion characteristics between ACS patients with plaque rupture and those with plaque erosion
3. 学会等名 The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiki Matsuo
2. 発表標題 Intracoronary imaging of healed coronary plaques
3. 学会等名 Konyang-Cardiology Conference 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshiki Matsuo
2. 発表標題 Fate of Silent Plaque Rupture: Serial OCT and Clinical Follow-up Study
3. 学会等名 Konyang-Cardiology Conference 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017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	久保 隆史  (Kubo Takashi)  (30316096)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授   (24701)	
研究 分担者	赤阪 隆史  (Akasaka Takashi)  (70322584)	和歌山県立医科大学・医学部・教授   (24701)	