

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09505

研究課題名(和文)カテーテル人工弁留置後弁周囲逆流の診断精度向上とデバイス-ホスト連関に関する研究

研究課題名(英文) Attempt to improve the diagnostic accuracy of angiographic PVL after TAVI and investigation of the relationship between device and host.

研究代表者

立石 裕樹 (TATEISHI, Hiroki)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20793342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：TAVI後に生じる人工弁周囲逆流(PVL)の重症度診断は従来の心臓超音波検査による手法は客観性や再現性に乏しいことが分かっており、本研究では、PVLの重症度診断にあたって大動脈造影上の人工弁周囲逆流の造影剤濃度をビデオデンシトメトリーを用いて測定した。この手法の確立を目的として、主に大動脈造影の撮像プロトコルを作成し、診断精度を向上させ、心臓超音波検査におけるPVL重症度診断法の再現性を確認した後に、ビデオデンシトメトリー上のPVLの重症度と心臓超音波検査上のPVLの重症度が強い相関関係にあることを示し、さらに両手法におけるPVL重症度はTAVI後の予後を予測しうることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりビデオデンシトメトリーを用いた大動脈造影上のPVL重症度診断法は客観的かつ再現性があり、予後予測可能であるきわめて有用な診断法と言え、この正確な診断法を基にPVLの予測因子の検索が可能となる。

また、同時に本研究で作成した大動脈造影撮像プロトコル、ビデオデンシトメトリーによる診断法を用いて、日本、オランダ、カナダ、ブラジル、ドイツで多施設共同研究を行い、各種人工弁におけるTAVI後のPVLの重症度分布を報告することが可能となっている。

研究成果の概要(英文)：The clinical robustness of contrast-vidiodensitometric (VD) assessment of aortic regurgitation (AR) after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has been demonstrated. We sought to use preprocedural multi-slice computed tomography (MSCT) to optimize the angiographic projection in order to improve the feasibility of VD assessment. Introduction of a computed tomography guided angiographic image acquisition has significantly impacted the analyzability of the angiographic VD assessment of post-TAVI AR. Furthermore, we aimed to investigate the relationship between intraprocedural angiographic and echocardiographic aortic regurgitation (AR) severity following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and the predictability of outcomes of both techniques. The present study demonstrates the intra-procedural inter-technique consistency and the prognostic value of the vidiodensitometric assessment.

研究分野：循環器内科

キーワード：大動脈弁狭窄 TAVI PVL 大動脈造影 心臓超音波検査 MSCT

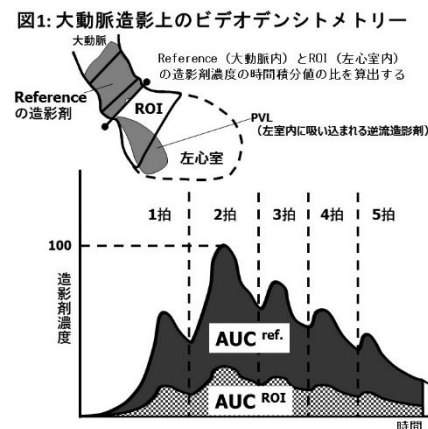
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有症候性の重症大動脈弁狭窄症に対する標準的治療法である経カテーテル的大動脈弁植え込み術(Transcatheter aortic valve implantation: TAVI)後に高頻度に生じる合併症として、大動脈弁逆流(Aortic regurgitation: AR)、主に入口弁周囲逆流(paravalvular leakage: PVL)がある(Genereux P et al. JACC 2013)。中等度以上のPVLが急性期・慢性期の予後に影響を与えることに一定のコンセンサスは得られているが、軽度PVLの予後に与える影響については異論の分かれるところであり、主な原因として、造影検査、心臓超音波検査(心エコー)などの重症度診断法の違い、診断に用いた指標の違いなどがあると言われている(Pibarot P et al. JACC Cardiovascular imaging. 2015)。

PVLの重症度診断は一般に心エコーが用いられているが、有用性の高い定量法はなく、定性的なものであり、客観性に欠ける傾向があるとガイドラインにも記されている(Zoghbi WA et al. Journal of the American Society of Echocardiography.)が、最近、研究代表者らはValve Academic Research Consortium-2(VARC-2: Kappetein AP et al. JACC 2012)上に述べられているPVL診断法の再現性評価を行い、それを改善させる方法を報告した(Abdelghani M, Tateishi H et al. The international journal of cardiovascular imaging. 2016.)。

一方、大動脈造影で用いられるSellers分類も客観性・再現性に乏しいという欠点をもつが、最近、Schultzらが造影剤濃度の時間積分値の比を算出する



最近、Schultzらが造影剤濃度の時間積分値の比を算出する

EuroIntervention 2014)。さらに、研究代表者はこのビデオデンストメトリーの手法に改良を加え、より有用性の高い計測・定量する手法を用いて予後を予測する指標について報告した。

TAVI 終了時の大動脈造影検査における大動脈内の造影剤濃度を対照(reference)として、弁周囲から左心室内(ROI: region of interest)へ逆流する造影剤濃度を計測し、各領域の造影剤濃度の時間積分値(AUC: area under the curve)から、その比(研究代表者はLVOT-AR: Left Ventricle Outflow Tract-Aortic Regurgitationと名付けた)を自動算出する(図1: Tateishi H et al. EuroIntervention 2016)。

このLVOT-ARはSchultzらが報告した手法と比して有用性が高く、かつLVOT-AR > 0.17の群で有意に総死亡のリスクが上昇していることを報告した(Tateishi H et al. EuroIntervention 2016)。さらに研究代表者らは、大動脈造影を用いるこの手法と、従来からの手法であるエコーの重症度ごとの対応関係を過去に報告した(Abdelghani M, Tateishi H et al. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. 2016.)。しかし、そこには事前に設定された撮影・計測・解析プロトコルがないという後ろ向き研究独特の限界が存在した。その経験を踏まえて、研究代表者と研究分担者により、ビデオデンストメトリー、心エコーの解析精度・再現性の向上を目標に、大動脈造影の画像取得(撮像)プロトコルを作成、さらに自施設内における心エコーPVL撮像・解析プロトコルを事前に作成し、解析・評価を計画した。

2. 研究の目的

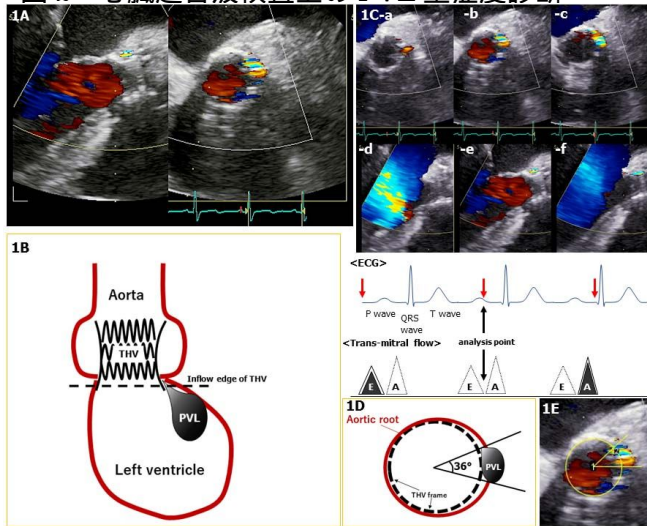
事前に設定したプロトコルに沿った客観的かつ再現性のあるPVL重症度診断法を用いて、1)心エコー、大動脈造影から得られる重症度ごとの対応関係を評価し、整合性を獲得、引き続き、その診断された重症度を指標に、2)PVLの予後への影響の評価と、術前に取得可能な患者背景、特に多列コンピューター断層撮影(MSCT)から得られる解剖学的情報を用いてPVLの発症部位、

重症度を予測するシミュレーション法を開発する。

3. 研究の方法

(1) 心エコーによる重症度診断

図2 心臓超音波検査上のPVL重症度診断



心エコー検査における重症度診断はPVLの重症度診断において、すでにコンセンサスが得られている手法 (VARC-2) や、最近我々が報告した方法論 (Abdelghani M, Tateishi H et al. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging.2016.) を参考に分類する。計測したPVL角度により VARC2 criteria やガイドラインの分類に準じて PVL の重症度を分類する。円周上の10%未満であれば無～軽度 (none ~ mild)、10%以上かつ30%未

満であるなら中等度 (moderate)、30%以上は高度 (severe) という指標を基に分類する (図2)。

(2) 大動脈造影上のビデオデンシトメトリーによる重症度診断

事前に研究代表者は再現性と解析精度の向上を目的に作成した造影・撮像プロトコルを運用して、画像取得する。専用のビデオデンシトメトリーソフトウェア (CAAS A-Valve 2.0.3, Pie Medical Imaging, The Netherlands) によりLVOT-ARを用いて大動脈造影上のPVLの重症度を評価する。

(3) ビデオデンシトメトリーと心エコーで評価したPVLの重症度ごとの対応関係評価

(4) 各重症度が予後に与える影響の評価

ビデオデンシトメトリーではLVOT-AR、心エコーではPVLjetの円周上の割合 (%) に対して生命予後・心不全再入院をアウトカムとしてROC曲線上から至適カットオフ値を算出し、PVLの予後に対する影響を評価する。

(5) 患者・解剖学的背景、手技的背景からPVL予測因子を抽出

(6) 大動脈造影、心エコー上の解析から得たフィードバックを基にプロトコルの改善に努める

(7) MSCTとシミュレーションソフトウェアを用いたPVLシミュレーション

術前、術後のMSCTからaortic rootと人工弁のdevice-host interactionを評価する

4. 研究成果

(1) 心エコーによる重症度診断と再現性評価

研究代表者らが考案した心エコー上のPVL重症度診断法におけるPVLの重症度 (%) の検者間誤差 (検者A vs 検者B) はBland-Altman plot上では平均±標準誤差 0.4 ± 2.6 ($p=0.4139$)、計測値の検者間級内相関係数 $r=0.93$ ($p<0.0001$) と良好な検者間再現性が確認された。

(2)、(6) 大動脈造影上のビデオデンシトメトリーによる重症度診断とプロトコルの確立

大動脈造影の撮像プロトコルを作成し、ビデオデンシトメトリーの解析の解析精度向上目的でCTによる撮像時の最適角度シミュレーションを行った。それによりプロトコル導入前は42.6% (23/54) の症例がビデオデンシトメトリー解析困難であったが、プロトコル導入後は全例解析

図3 心臓超音波検査上のPVL重症度診断の再現性評価

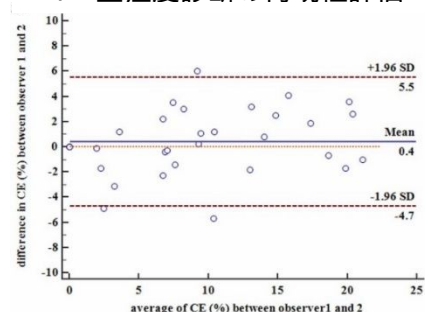
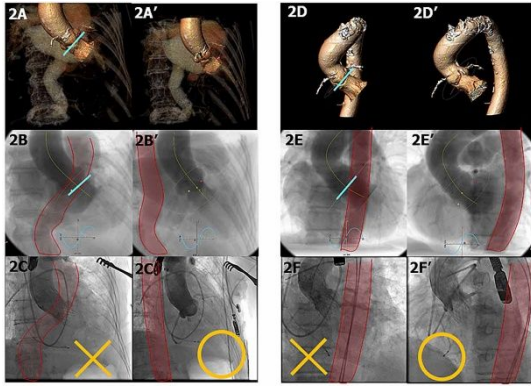


図4 CT上のシミュレーション 可能となった(38/38)



合(%)で表現され、両者は強い相関関係にあることが確認された(図5)。心エコーの重症度分類に従って、評価したところ無~軽度、軽度、中等度とエコー上の重症度が上がっていくほど、LVOT-ARが上昇することが確認され、かつ臨床、重要である軽度と中等度の良好な区別が可能であった(図6)

(4) 各重症度が予後に与える影響の評価

VARC-2で規定されている臨床上有意である中等度PVLの円周に対する割合は10%以上である。また、我々が過去に報告した臨床上有意な大動脈造影上の逆流はLVOT-AR>0.17(17%逆流)であり、これらをカットオフ値として生命予後に対する評価を行った。心エコー上中等度以上のPVL(CE≥10%)を生じた患者群で、総死亡と心不全入院の複合エンドポイントのリスクが軽度以下のPVL(CE<10%)患者群と比して有意に上昇しており(41.5% vs 12.4%、ハザード比2.96、p=0.03、図6)大動脈造影上のLVOT-AR>0.17患者群においてもLVOT-AR≤0.17群と比して複合エンドポイントに対するリスクが上昇していることが確認された(59.5% vs 16.6%、ハザード比3.34、p=0.03、図7)。すなわち、大動脈造影上のビデオデンシトメトリーによるPVLの重症度診断は、従来の心エコーによる診断法に比して客観性があり、かつ、心エコーによる重症度との相関関係も良好である。加えて予後予測の指標ともなり得、極めて有用な診断法であることが判明した。

(5) 成果のまとめ

この客観的かつ再現性のある診断法と我々の考案した撮像プロトコルを用いて、TAVI後に生じる各デバイス間のPVL重症度分布の違いについて、日本、オランダ、ブラジル、カナダ、ドイツの施設による多施設共同研究を行い、報告している(Modolo R、Tateishi H et al. Eurointervention 2018、Modolo R、Tateishi H et al. JACC cardiovascular intervention 2020)。現在、PVLの予測因子についての解析を行っており、大動脈弁輪周囲の石灰化体積とPVLの重症度との相関関係を予備データであるが、今後報告予定である。

(3) ビデオデンシトメトリーと心エコーで評価したPVLの重症度ごとの対応関係評価

ビデオデンシトメトリーによるPVLの重症度評価は比であることから0.00-1.00の連続変数で、心エコーによる重症度評価は角度の円周に対する割合

図5 超音波と大動脈造影上のPVL重症度の相関

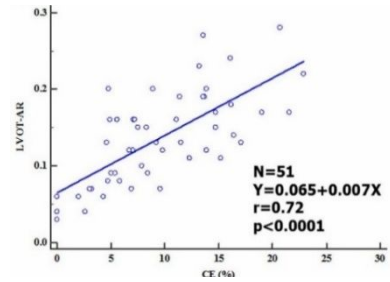


図6 超音波と大動脈造影上のPVL重症度の相関2

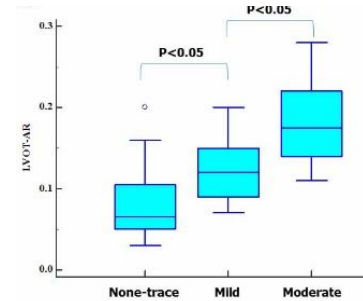


図7

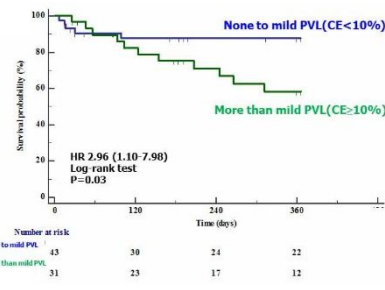
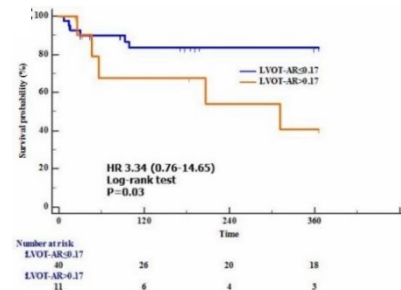


図8



5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Tateishi H, Miyazaki Y, Okamura T, Modolo R, Abdelghani M, Soliman OII, Oda T, Mikamo A, Onuma Y, Hamano K, Yano M, Serruys PW.	4. 巻 82
2. 論文標題 The role of computed tomography in planning the appropriate X-Ray gantry for quantitative aortographic assessment of post-TAVI regurgitation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation journal	6. 最初と最後の頁 1943-1950
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-17-1375.	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 該当する

1. 著者名 Tateishi H, Miyazaki Y, Okamura T, Abdelghani M, Modolo R, Wada Y, Okuda S, Omuro A, Ariyoshi T, Fujii A, Oda T, Fujimura T, Nanno T, Mikamo A, Soliman OII, Onuma Y, Hamano K, Yano M, Serruys PW.	4. 巻 82
2. 論文標題 Inter-Technique Consistency and Prognostic Value of Intra-Procedural Angiographic and Echocardiographic Assessment of Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation journal	6. 最初と最後の頁 2317-2325
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-17-1376.	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 該当する

1. 著者名 Miyazaki Y, Modolo R, Tateishi H, Serruys PW.	4. 巻 20
2. 論文標題 Acute performance of first- and second-generation transcatheter aortic valves: a quantitative videodensitometric assessment of aortic regurgitation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eurointervention	6. 最初と最後の頁 e416-e417
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4244/EIJ-D-18-00196.	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 該当する

1. 著者名 Modolo R, Chang CC, Tateishi H, Miyazaki Y, Pighi M, Abdelghani M, Roos MA, Wolff Q, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, Piazza N, Richardt G, Abdel-Wahab M, Soliman OII, Onuma Y, Van Mieghem NM, Serruys PW.	4. 巻 15
2. 論文標題 Quantitative aortography for assessing aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: results of the multicentre ASSESS-REGURGE Registry.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eurointervention	6. 最初と最後の頁 420-426
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4244/EIJ-D-19-00362.	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 該当する

1. 著者名 Modolo R, Chang CC, Onuma Y, Schultz C, Tateishi H, Abdelghani M, Miyazaki Y, Aben JP, Rutten MCM, Pighi M, El Bouziani A, van Mourik M, Lemos PA, Wykrzykowska JJ, Brito FS Jr, Sahyoun C, Piazza N, Eltchaninoff H, Soliman O, Abdel-Wahab M, Van Mieghem NM, de Winter RJ, Serruys PW.	4. 巻 -
2. 論文標題 Quantitative aortography assessment of aortic regurgitation. Insight into a novel technique.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eurointervention	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4244/EIJ-D-19-00879.	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 該当する

1. 著者名 Modolo R, Chang CC, Abdelghani M, Kawashima H, Ono M, Tateishi H, Miyazaki Y, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Quantitative Assessment of Acute Regurgitation Following TAVR: A Multicenter Pooled Analysis of 2,258 Valves.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC cardiovascular intervention	6. 最初と最後の頁 1303-1311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcin.2020.03.002.	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 該当する

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Hiroki Tateishi
2. 発表標題 Completion of inter-technique comparison of intra-procedural post-TAVI aortic regurgitation assessments.
3. 学会等名 Euro PCR 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi
2. 発表標題 Completion of inter-technique comparison of intra-procedural post-TAVI aortic regurgitation assessments.
3. 学会等名 London Valves 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi
2. 発表標題 Videodensitometric assessment of aortic regurgitation:correlation with echocardiography and magnetic resonance imaging.
3. 学会等名 CVIT 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi
2. 発表標題 経カテーテル的大動脈弁植え込み術後に生じる 人工弁周囲逆流の血行動態、大動脈造影、 心臓超音波検査上における重症度診断の比較検討
3. 学会等名 J-TVT 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi
2. 発表標題 ビデオデンスITメトリー法によるTAVI後人工弁周囲逆流の重症度の人工弁間比較検討
3. 学会等名 ストラクチャークラブ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 Hiroki Tateishi, Takayuki Okamura, Yasuaki Wada, Shinichi Okuda, Ayano Fujii, Yosuke Miyazaki, Mohammad Abdelghani, Ayumi Omuro, Toru Ariyoshi, Tetsuro Oda, Tatsuhiro Fujimura, Yoshinobu Onuma, Patrick W Serruys, Akihito Mikamo, Kimikazu Hamano, Masafumi Yano
2. 発表標題 Inter-modal and clinical validation of intra-procedural echocardiographic and angiographic assessments of aortic regurgitation after TAVI.
3. 学会等名 EuroPCR 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi, Takayuki Okamura, Yasuaki Wada, Shinichi Okuda, Ayumi Omuro, Toru Ariyoshi, Ayano Fujii, Tetsuro Oda, Tatsuhiro Fujimura, Akihito Mikamo, Kimikazu Hamano, Masafumi Yano
2. 発表標題 TAVI後人口弁周囲逆流の大動脈造影と心臓超音波上の重症度評価の比較・相関とアウトカムへの影響の検討
3. 学会等名 CVIT 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi, Takayuki Okamura, Yasuaki Wada, Shinichi Okuda, Ayano Fujii, Ayumi Omuro, Toru Ariyoshi, Tetsuro Oda, Tatsuhiro Fujimura, Akihito Mikamo, Kimikazu Hamano, Masafumi Yano
2. 発表標題 A comparison between the prognostic predictability of the echocardiographic assessment of the paravalvular leak immediately after TAVI and at discharge.
3. 学会等名 London Valves 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi, Takayuki Okamura, Yasuaki Wada, Shinichi Okuda, Ayano Fujii, Ayumi Omuro, Toru Ariyoshi, Tetsuro Oda, Yoriomi Hamada, Akihito Mikamo, Kimikazu Hamano, Masafumi Yano
2. 発表標題 Completion of inter-technique comparison of intra-procedural post-TAVI aortic regurgitation assessments
3. 学会等名 EuroPCR 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi, Takayuki Okamura, Yosuke Miyazaki, et al.
2. 発表標題 An attempt to reduce contrast volume for the contrast videodensitometric post-transcatheter aortic valve implantation aortic regurgitation assessment
3. 学会等名 CVIT 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi, Takayuki Okamura, Yosuke Miyazaki, et al.
2. 発表標題 An assessment of the predictors of hemodynamic deterioration after TAVI insight from the intraprocedural multimodality study
3. 学会等名 CVIT 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi, et al.
2. 発表標題 Clinical significance of pre-procedural nutrition assessment in the geriatric patients who underwent TAVI
3. 学会等名 日本心不全学会学術集会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Tateishi, et al.
2. 発表標題 Frailty Scale in Patients who Underwent TAVI Correlate with Physical Function, but not Nutritional Status and Muscle Mass
3. 学会等名 日本循環器学会学術集会2020
4. 発表年 2020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	和田 靖明 (WADA Yasuaki) (50448297)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	

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	有吉 亨 (ARIYOSHI Toru) (60750627)	山口大学・医学部附属病院・臨床・衛生検査技師 (15501)	
研究分担者	岡村 誉之 (OKAMURA Takayuki) (70380011)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	