

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07387

研究課題名(和文) 高齢者における脊椎後弯と大動脈弁狭窄症進行に関する基礎的臨床的分析

研究課題名(英文) Spinal kyphosis in elderly patients with aortic valve disease

研究代表者

中村 貴光 (Nakamura, Takamitsu)

山梨大学・大学院総合研究部・准教授

研究者番号：60377512

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)：大動脈蛇行は経皮的動脈弁留置術などの手技を行う際のリスクと考えられ、術前の正確な評価が望まれている。我々はCT検査を用いた大動脈蛇行係数(ATI)を開発し、大動脈弁狭窄症患者の患者背景や治療後の評価を行った。本研究では、経皮的動脈弁留置術を施行した大動脈弁狭窄症患者を対象に分析を行った。ATI高値群では、術後のBNP低下は鈍化しており、周術期の人工ペースメーカー留置が必要となる完全房室ブロックの合併症が有意に多かった。これらの結果から、骨粗鬆症や加齢を基盤とした脊椎の変形は、大動脈の蛇行形成を促進し、大動脈弁狭窄症の進行や周術期の合併症に大きな影響を与えることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症や加齢を基盤とした脊椎の変形は、大動脈の蛇行形成を促進し、大動脈弁狭窄症の進行や高齢者における大動脈弁狭窄症手術後の合併症に大きな影響を与えることが明らかになった。高齢者における術後合併症を簡便に予測できる大動脈蛇行指数(ATI)は日臨床においても有用である可能性が高い。今後は、この大動脈蛇行係数を用いて、高齢者がかかえる循環器疾患全般への影響が明らかになれば本指標の開発は高齢者医療での社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Patients with short stature were more frequently complicated by aortic meandering. Aortic tortuosity is often difficult to catheterize during procedures such as percutaneous aortic valve implantation, and accurate preoperative assessment is desirable. However, the prevalence of aortic tortuosity and its impact on clinical outcomes in AVS patients undergoing TAVR are unknown. We measured computed tomography-based aortic tortuosity index (ATI) and examined the relationship between the ATI and clinical outcomes in 120 patients with AVS undergoing TAVR. Aortic tortuosity, as measured by the ATI, is associated with increased incidence of atrioventricular block progression requiring PMI, and less of a decrease in BNP concentration in patients with AVS undergoing TAVR. Therefore, the ATI may be useful for risk stratification in patients with AVS undergoing TAVR.

研究分野：動脈硬化

キーワード：大動脈弁狭窄症 脊椎変形 骨粗鬆症 経カテーテル的大動脈弁留置術 術後合併症 BNP ペースメーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 先進国では75歳以上の約2.8%が弁硬化石灰化による大動脈弁狭窄症をもつことが報告されている。高齢でも安全に治療が行える経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVR)が開発されるなど、大動脈弁狭窄症に対する手術の進歩はあるが、より多くの高齢者が手術を受ける時代となり、高齢者に特有の周術期のリスク管理が求められている。以前より、大動脈弁硬化をきたす患者の臨床因子の一つとして低身長が報告されているが、当院で行った161人の中等度以上の大動脈弁狭窄症患者を対象とした比較においても、同年代の非弁膜症患者258人と比較すると、低身長を有する患者が多いことが確認された。

(2) 我々の選考調査によれば、低身長患者の特徴として、脊椎後弯の合併が約半数に見られ(48%)、CT上の脊柱後弯角が大きく(脊椎後弯が強く:図2左)、かつ大動脈基部の角度もより大きくなる結果を認めた。また、これらの患者では、上行大動脈から大腿動脈にかけて血管蛇行を合併することも明らかになった。近年の臨床報告によれば、TAVR術後の合併症の一つである刺激伝導障害によるペースメーカー留置と大動脈基部の角度との関連が報告されるようになっており、大動脈蛇行との関連についても示唆されるようになってきた。しかしながら、大動脈蛇行がTAVR周術期の予後にどのように影響を与えているか、分からない部分が多い。

(3) TAVR手術においては、経大腿動脈アプローチによるTAVRが主流であり、適切な手技を行うには大動脈蛇行評価を含めた術前の血管構造の評価が重要となっている。しかしながら、大動脈蛇行の診断については、画像上での主観的判断に頼らざるを得ないのが現状であり、周術期の合併症予測に有用な大動脈蛇行の指標が求められていた。本研究では、新規の大動脈蛇行係数[(ST接合部から大動脈終末部の長さ)/患者身長]を開発し、この大動脈蛇行係数と大動脈弁狭窄症に対するTAVR後の臨床転機との関連についての検討を行った。

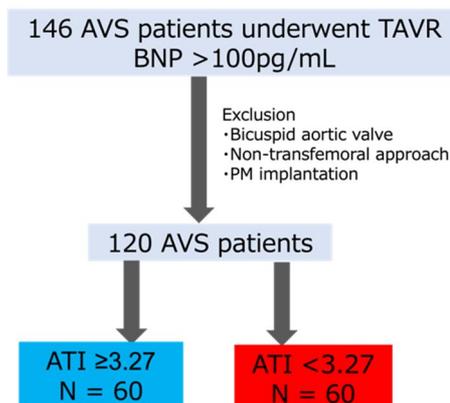
2. 研究の目的

脊椎変形などを伴った高齢者の大動脈蛇行は、大動脈弁手術後の合併症の進行と深く関わる可能性はあるが、臨床的には明らかにされていない。よって、本研究の目的は、

- (1) 大動脈蛇行係数(Aortic Tortuosity Index: ATI)の測定方法の確立。
 - (2) 大動脈狭窄症患者における大動脈蛇行と関連する臨床因子を明らかにする。
 - (3) 大動脈蛇行係数を用いた周術期合併症のリスク評価の有用性の検討。
- (1)～(3)を明らかにすることで、脊椎変形による大動脈蛇行の大動脈弁狭窄症に行ける臨床的意義について検討する。

3. 研究の方法

山梨大学心血管病データベースは、2019年から現在までに山梨大学循環器内科で加療を行った患者の臨床データが蓄積されたデータベースで、本研究では2019年5月～2022年8月までにTAVRを施行した患者データを用いて解析を行った。本研究では、TAVRを施行しBNP値 ≥ 100 pg/mLを満たす重症大動脈狭窄症患者146例が登録され、全例でTAVR術前に造影3D-CT検査による大動脈の評価を行った。大動脈先天性二尖弁をきたす9例、経大腿動脈アプローチを行わなかった7例、ペースメーカーが留置されている10例が除外された。最終的に経大腿動脈アプローチでTAVRが施行された大動脈弁狭窄症120例

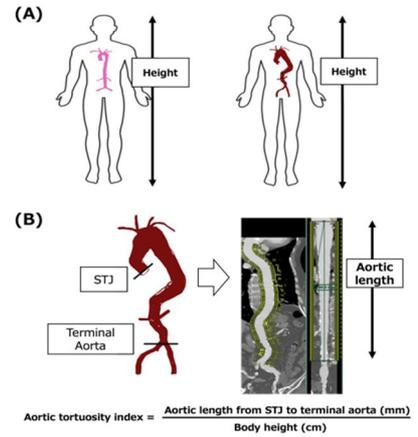


(図1) 試験の流れ

を用いて分析を行った(図1)。

(1) 大動脈蛇行係数(Aortic Tortuosity Index: ATI)の測定。

TAVR 術前検査として320列造影CTにおいて、ST接合部～腹部大動脈終末部の撮影を行った。その後画像解析ソフト(VINCENTソフトウェア)を用いて、大動脈を直線化し[図2(B)]大動脈長の測定を行う。ここで得られた血管長を身長[図2(A)]で除した値を大動脈蛇行係数(Aortic tortuosity index: ATI)とし、TAVR 術前の大動脈蛇行評価とした(図2)。



(図2) 大動脈蛇行係数(ATI)の測定

(2) 大動脈蛇行と関連する臨床因子を明らかにする。

(1)で得られたATI値の中央値を算出し、高値群と低値群での以下の臨床因子の2群の比較検討を行う。年齢、性別、身長、体表面積、

高血圧、糖尿病、脂質異常、脊椎圧迫骨折、骨粗鬆症の有無。また、多変量ロジスティック解析を用いて、ATI値に関わる臨床因子を明らかにする。

(3)ATIを用いたTAVRリスクの評価

(1)で得られたATI値の中央値を用いて、ATI高値と低値群でのTAVR術後のパースメーカー留置を必要とする伝導障害の出現頻度、術前・術後1ヶ月でのBNP値の比較を行う。

4. 研究成果

(1) 大動脈蛇行係数(Aortic Tortuosity Index: ATI)の測定

120例の登録患者におけるATIの中央値は3.27(3.08, 3.45)となった(図1)。また、CT解析での比較では、ATI高値群は有意に血管長が長く(ATI高値群: 504.3 ± 33.9 mm vs. ATI低値群: 469.4 ± 29.5 mm; p < 0.01)、大動脈基部角も大きかった(ATI高値群: 53.1° ± 8.2° vs. ATI低値群: 46.5° ± 9.3°; p < 0.01)(図3)。

(2) 大動脈蛇行と関連する因子の検討

ATI高値群と低値群の比較検討では、ATI高値群は低値群と比較して有意に低身長、低体重、低体表面積を呈していた。また、ATI高値群は有意に圧迫骨折、骨粗鬆症の頻度が高かった(図3)。また、単変量ロジスティック解析を行うとATI高値は、年齢、低BSA、STS-PROM、大動脈基部角、骨粗鬆症に関連し、骨粗鬆症、圧迫骨折、大動脈基部角は多変量解析において有意な臨床因子であった(図4)。

(3)ATIを用いたTAVRリスクの評価

ATI高値群と低値群での比較において、TAVR術前のBNP値の差は認めなかった。しかしながら、TAVR術後1ヶ月後のBNP値は、ATI高値群は低値群と比較して有意に高い結果となった[ATI高値群: 162(80, 239) pg/mL vs. ATI低値群: 105(74, 118) pg/mL; p = 0.04, 図5]

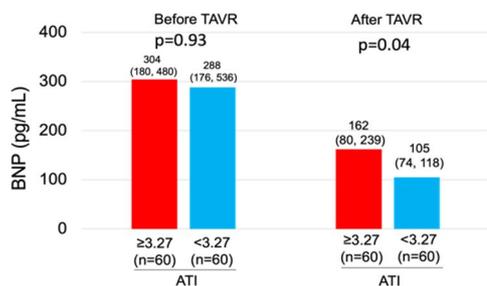
(図3) 大動脈蛇行と臨床背景の比較

	ATI ≥3.27 (n = 60)	ATI <3.27 (n = 60)	P-value
Age, years	86.3 ± 5.3	85.7 ± 4.6	0.08
Female sex, n (%)	45 (75.0)	34 (56.7)	0.03
Height, cm	145.3 ± 7.6	152.8 ± 9.2	<0.01
Body weight, kg	44.9 ± 8.8	50.7 ± 10.6	<0.01
BSA, kg/m ²	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.2	<0.01
STS PROM, %	5.6 ± 2.4	5.1 ± 2.8	0.30
Hypertension, n (%)	43 (71.7)	50 (83.3)	0.13
Diabetes mellitus, n (%)	13 (21.7)	20 (33.3)	0.15
Dyslipidemia, n(%)	24 (40.0)	35 (58.3)	<0.05
Peripheral artery disease, n (%)	6 (10.0)	9 (15.0)	0.41
Compression fractures, n (%)	40 (66.7)	14 (23.3)	<0.01
Scoliosis, n (%)	27 (45.0)	12 (20.0)	<0.01
Balloon expandable valve, n (%)	49 (81.7)	42 (70.0)	0.2
CT based measurements			
STJ-aorta stretched length, mm	504.3 ± 33.9	469.4 ± 29.5	<0.01
ATI	3.44 (3.4, 3.5)	3.06 (3.0, 3.2)	<0.01
Aortic angle, degree	53.1 ± 8.2	46.5 ± 9.3	<0.01

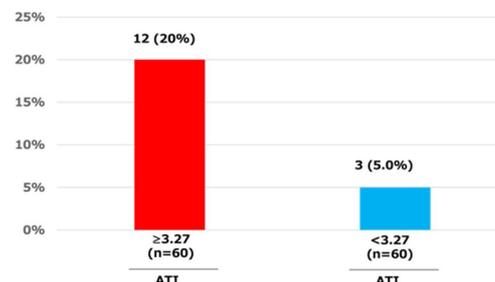
(図4) 大動脈蛇行と臨床因子の関連

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Age	1.1	1.02-1.18	0.01			Not selected
Femal sex	1.6	0.82-3.20	0.17			Not selected
BSA	0.02	0.01-0.20	<0.01	0.06	0.0-0.6	0.02
HT	0.67	0.32-1.43	0.31			Not selected
DM	1.2	0.58-2.50	0.62			Not selected
DLP	1.1	0.58-2.10	0.77			Not selected
Peripheral artery disease	2.4	0.85-7.00	0.10			Not selected
Compression fractures	3.7	1.78-7.57	<0.01	2.9	1.29-6.52	<0.01
Scoliosis	3.5	1.69-7.37	<0.01	2.5	1.05-5.88	0.04
STS PROM	1.02	0.89-1.16	0.46			Not selected
Aortic angle	1.1	1.04-1.13	<0.01	1.1	1.03-1.14	<0.01

(図5) TAVR前後でのBNP値の比較



(図6) ペースメーカー留置の頻度の比較



TAVR 術後1ヶ月以内での伝導障害によるペースメーカー留置術の頻度の比較においては、ATI 高値群で有意に高い頻度を認めた[ATI 高値群: 12 (20%) vs. ATI 低値群: 3 (5.0%) ; p = 0.01, 図 6]

本研究では、TAVR を行う大動脈弁狭窄症患者を新規の大動脈蛇行指標である ATI で評価を行うと、ATI 高値群では TAVR 術後の BNP 低下はやや鈍化し、ペースメーカー留置術の頻度が高い結果であった。これらの結果からは、大動脈弁狭窄症患者における ATI 測定は、TAVR 周術期の合併症予測因子として有用である可能性が示唆された。本研究は、大動脈蛇行が TAVR 後の臨床指標の悪化に繋がることを示した最初の研究である。最近の研究では、大動脈硬化と左室拡張不全との関連が示されており、本研究における ATI 高値群で TAVR 後の BNP 低下が鈍化した原因の一つと考えられた。また、近年の研究においては低骨密度と心血管病の関連が示唆されているが、今回の結果からも骨粗鬆症による圧迫骨折に伴う大動脈壁の変性から蛇行が進行する可能性も考えられる。また、ATI 高値群における高頻度のペースメーカー留置は、水平型の大動脈に繋がる大動脈基部角度の増大が直接の原因となっている可能性が考えられた。このように ATI 測定は、大動脈弁患者の術後リスク評価に有用である可能性はあるが、本研究は単施設での検討であり長期予後との関連の検討も含めた他施設での検討が必要である。

高齢者における骨粗鬆症や圧迫骨折を基盤とした脊椎変形は、大動脈蛇行につながり大動脈弁狭窄症の術後リスクを高めた可能性が考えられた。我々の開発した ATI 測定は、TAVR 後の臨床転機の予測因子として有用な指標となる可能性が高い。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakamura Takamitsu, Horikoshi Takeo, Kobayahi Tsuyoshi, Yoshizaki Toru, Uematsu Manabu, Watanabe Yosuke, Nakamura Jun, Makino Aritaka, Saito Yukio, Obata Jun-ei, Sawanobori Takao, Takano Hajime, Umetani Ken, Watanabe Akinori, Asakawa Tetsuya, Sato Akira	4. 巻 16
2. 論文標題 Optimal medical therapy after percutaneous coronary intervention in very elderly patients with coronary artery disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention	6. 最初と最後の頁 200162 ~ 200162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcrp.2022.200162	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 Horikoshi Takeo, Nakamura Takamitsu, Yamaguchi Kazuyuki, Yoshizaki Toru, Watanabe Yosuke, Kuroki Kenji, Uematsu Manabu, Nakamura Kazuto, Kobayashi Tsuyoshi, Sato Akira	4. 巻 87
2. 論文標題 Prognostic Value of Novel Natriuretic Peptide Index After Percutaneous Coronary Intervention	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 296 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0531	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 Horikoshi Takeo, Nakamura Takamitsu, Yoshizaki Toru, Nakamura Jun, Watanabe Yosuke, Uematsu Manabu, Makino Aritaka, Saito Yukio, Obata Jun-ei, Sawanobori Takao, Takano Hajime, Umetani Ken, Watanabe Akinori, Asakawa Tetsuya, Sato Akira, Kugiyama Kiyotaka	4. 巻 61
2. 論文標題 A Propensity Score Matched Analysis of Statin Effects on Major Adverse Cardiac Events after Percutaneous Coronary Intervention in Patients Over 75 Years Old	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2711 ~ 2719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8932-21	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 Fujioka Daisuke, Watanabe Yosuke, Nakamura Takamitsu, Yokoyama Takashi, Miyazawa Keiji, Murakami Makoto, Kugiyama Kiyotaka	4. 巻 29
2. 論文標題 Group V Secretory Phospholipase A2 Regulates Endocytosis of Acetylated LDL by Transcriptional Activation of PGK1 in RAW264.7 Macrophage Cell Line	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 692 ~ 718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.62216	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------