



Diagnostic Accuracy of Pre-Transcatheter Aortic Valve Replacement Nitroglycerin-Free Fractional Flow Reserve-Computed Tomography-Based Physiological Assessment in Patients With...

佐々木, 諭

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8769号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489994>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Diagnostic Accuracy of Pre-Transcatheter Aortic Valve Replacement
Nitroglycerin-Free Fractional Flow Reserve-Computed Tomography-Based
Physiological Assessment in Patients With Severe Aortic Stenosis for
Predicting Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement Ischemia

経カテーテル大動脈弁置換術施行患者に対する
コンピュータ断層撮影冠動脈造影検査を用いた冠血流予備量比の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循 環 器 内 科 学
(指導教員：平田 健一 教授)

佐々木 諭

【背景】

経カテーテル大動脈弁置換術 (Transcatheter aortic valve replacement: TAVR) は外科的弁置換術の代替手段として低リスク例から手術不能例まで重症大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis: AS) 患者へ広く行われている。

重症 AS 患者に冠動脈疾患を合併する割合は高く、適切な治療方針決定のためにもその重症度を適切に評価する必要がある。冠動脈造影検査 (coronary angiogram: CAG) 中にプレッシャーワイヤーを冠動脈に挿入し、冠動脈最大血管拡張下で測定する Fractional Flow Reserve (FFR) は、冠動脈狭窄の生理学的重症度評価法のゴールドスタンダードである。また冠動脈最大血管拡張の不要な instantaneous wave free ratio (iFR) も重要な指標である。しかしながらこれらの指標は重度 AS 患者での冠動脈狭窄評価では確たるエビデンスがない。

HeartFlow 社が近年開発した FFR_{CT} は、冠動脈コンピュータ断層撮影 (coronary computed tomography angiography: cCTA) のデータから FFR を計算する非侵襲的な技術であるが、重症 AS 合併例には確たるエビデンスがない。さらに通常 cCTA の撮像時にはニトログリセリンの舌下投与が行われるが、重症 AS 例では血行動態の増悪や心拍数の上昇による画質不良も懸念される。そこで我々は、TAVR 前の冠動脈狭窄の評価のためニトログリセリン非投与下 cCTA から得られる FFR_{CT} の診断精度を調査することとした。

【目的】

TAVR 後 FFR を基準に、TAVR 術前 FFR_{CT} の診断精度を評価する。

【方法】

研究タイプ

本研究は単施設前向き研究である。

包含基準

TAVR 術前に cCTA および CAG で中等度以上の狭窄を認めた重症大動脈弁狭窄症の成人患者。

除外基準

血行動態が不安定な例、重大な周術期合併症例、2 か月以内に心筋梗塞を発症した例、周術期冠動脈血行再建例、主要冠動脈の慢性完全閉塞例、および FFR_{CT} の除外基準にあたる例 (冠動脈バイパス術後、左主幹部ステント留置例、左主幹部に 30% 以上の狭窄があり左冠動脈に 1 つ以上のステント留置歴がある例、2 枝以上の冠動脈にステント留置歴のある例)、アーチファクトのため cCTA が解析

不能と考えられる例、解剖学的に冠動脈内へのワイヤー操作が危険と判断される例、研究参加に不同意な例、を除外基準とした。

研究の流れ

TAVR 術前精査として、ニトログリセリン非投与下 CAG 及び cCTA を行う。TAVR 施行後、包含基準を満たし研究参加に同意された患者に対して、術後にニトログリセリン投与下 CAG・cCTA を実施する。術前・術後の cCTA 画像を用いて、FFR_{CT} を算出する。

主要評価項目・副次評価項目

TAVR 後 FFR 値を基準としたニトログリセリン非投与下 TAVR 前 FFR_{CT} の診断能を主要評価項目とした。

TAVR 前の定量的冠動脈造影で得られる狭窄率(%diameter stenosis: %DS)、iFR、TAVR 後の FFR_{CT}、iFR、CAG%DS の診断能を副次評価項目とした。

冠動脈コンピュータ断層撮影の画像取得手順と解析方法

全ての cCTA は第 3 世代のデュアルソース CT スキャナー (SOMATOM Force ; Siemens Healthcare 社、Forchheim、Germany) を使用した。ニトログリセリン舌下薬およびβ遮断薬は術前 cCTA では投与しなかったが、術後 cCTA では心拍数 60 拍/分以上の場合投与した。まず初回 120kV 非造影 CT スキャンの後、カルシウムスコアリングを行った。その後、標準心電図トリガーにて 12mL の造影剤を用いて撮影を行い、5 分後に遅延増強画像を取得した。得られた画像は匿名化され、HeartFlow 社によって盲検化された状態で FFR_{CT} が算出された。

冠動脈造影検査とプレッシャーワイヤーを用いた生理学的指標の測定

QAngio XA ソフトウェア (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) にて定量的冠動脈造影を行い、%DS を測定した。FFR や iFR などの生理学的指標は、冠動脈圧ガイドワイヤー (Philips Volcano ; San Diego, California, USA) を用いて得た。術前後の iFR はニトログリセリンを投与せずに測定した。基準となる TAVR 術後 FFR は、冠動脈にニトログリセリンを注入し末梢静脈からアデノシンを投与し最大冠血管拡張をえた状態で計測した。術前 iFR は、中等度以上 (30~90%) の狭窄病変に対して測定した。全症例において、血管固有の FFR 値および iFR 値はプレッシャーワイヤーで計測しえた最遠位点で得られた値であり、FFR_{CT} 値も同じ解剖学的位置で測定した値を採用した。FFR_{CT} の測定可能領域が、FFR 測定部より近位に局限している場合に限り、引き抜き曲線に基づいて FFR 値を決定した。患者毎の虚血の有無は血管固有の FFR 値に基づい

て判定した。

統計解析

すべての統計解析は R ソフトウェア (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) で行った。連続変数は、平均値±標準偏差または中央値 (四分位範囲) で示し、カテゴリー変数は%で表した。連続変数間の差は Student の t 検定を用いて比較し、カテゴリー変数間の差は Fisher の正確検定を用いた。術後 $\text{FFR} \leq 0.80$ を予測する各パラメータの最適カットオフ値の評価には、ROC (Receiver Operating Curve) 解析を用いた。最適なカットオフ値は Youden index に従って算出し両側 p 値 < 0.05 を統計的に有意と定義した。

【結果】

2018 年 8 月～2022 年 9 月まで包含基準を満たす患者 66 例のうち、冠動脈バイパス術の既往 ($n=7$)、主要な周術期合併症 ($n=2$) など計 41 例が除外された。残り 25 例を登録したが、そのうち 4 例がモーションアーチファクト等にて FFR_{CT} の解析ができず、21 例 (34 病変枝) が解析対象となった (図 1)。

患者背景・病変背景

平均年齢は 86 ± 4 歳で、8 人が男性であった。術前の経胸壁心エコー検査では、大動脈弁の平均最大流速は 4.8 ± 0.5 m/sec、平均圧較差は 65 ± 12 mmHg、推定大動脈弁弁口面積は 0.65 ± 0.19 cm^2 であった。使用された人工弁はバルーン拡張型人工弁：SAPIEN 3 (90.5%) と自己拡張型人工弁：CoreValve Evolut PRO/ Evolut R (9.5%) であった。冠動脈狭窄は左冠動脈前下行枝 20 例 (59%)、左回旋枝 9 例 (26%)、右冠動脈 5 例 (15%) であった。術前の定量的冠動脈造影では、平均%DS は $37 \pm 14\%$ であった。術前の cCTA から TAVR、TAVR から術後の CAG までの時間間隔の中央値はそれぞれ 24 日と 11 日であった。

主要評価項目

血管ベースの解析では、術後 $\text{FFR} \leq 0.80$ を予測するための術前 $\text{FFR}_{\text{CT}} \leq 0.80$ の診断精度、感度、特異度は、82%、83%、82%であり、患者ベースでは 91%、91%、90%であった。術前 FFR_{CT} と術後 FFR 間のピアソン相関係数は 0.45 (95% 信頼区間：0.13, 0.68; $p < 0.01$) と有意に正の相関がみられた。Bland-Altman 分析では、両者の平均差値は 0.02 (limits of agreement の 95% 信頼区間：-0.14, 0.19) であった。ROC の解析では、術後 $\text{FFR} \leq 0.80$ を予測する術前 FFR_{CT} の最良カットオフ値は 0.78 であり、曲線下面積 (area under the curve: AUC) は 0.84 (95% 信頼区間：0.68, 0.99) と良好であった。

副次評価項目

血管ベースでの術前 iFR の ROC 解析では、最適カットオフ値は 0.89、AUC は 0.86 (95%信頼区間:0.71, 1.0) であった。ROC 曲線の比較では、術前 FFR_{CT} と術前 iFR の診断能は同等であり、術前 CAG %DS や術前 cCTA より有意に優れていた。

術後 FFR $\leq$ 0.80 を予測する術後 FFR_{CT} $\leq$ 0.80 の診断精度、感度、特異度は血管ベースでそれぞれ 91%、100%、85% であった。術後 iFR $\leq$ 0.89 では 79%、82%、77% であった。ROC 曲線の比較では、術後 FFR_{CT} と術後 iFR の診断能は同等で、CAG%DS や cCTA%DS より優れていた。

TAVR 前後で FFR_{CT} (0.79 ± 0.12 から 0.76 ± 0.15 , $p=0.09$) 及び iFR に有意な変化はなかった (0.87 ± 0.10 から 0.89 ± 0.11 , $p=0.08$)。

【論考】

本研究は、TAVR を受ける重症 AS 患者を対象としたニトログリセリン非投与下 FFR_{CT} の診断精度について報告した数少ない研究の 1 つである。本研究で得られた知見は以下の通りである。1) TAVR が予定される重症 AS 患者の冠動脈狭窄評価では、ニトログリセリン非投与下 TAVR 術前 FFR_{CT} の診断能は、術前 iFR の診断能に匹敵し、術前 CAG %DS や cCTA %DS の診断能よりも優れていた。2) ニトログリセリン投与下 TAVR 術後 FFR_{CT} の診断能は術後 iFR の診断能と同等で、術後 CAG %DS や cCTA %DS の診断能よりも優れていた。3) ニトログリセリン非投与下術前 FFR_{CT} の診断能はニトログリセリン投与下術後 FFR_{CT} と同等であった。

術前 FFR_{CT} の利点は、造影 CT による解剖学的評価に冠動脈狭窄に関する機能的評価を得られることで、不必要な CAG を回避できることである。これは腎機能低下症例で特に有益といえる。

本研究の特長として、1) TAVR 前後の FFR_{CT} や iFR の推移や診断能の評価ができていること 2) 術前 FFR_{CT} 撮影時にニトログリセリンを投与していないこと 3) 虚血評価の基準として TAVR 後の FFR を採用したこと、が挙げられる。

TAVR 術前 FFR_{CT} の診断能を術前 iFR や術前 FFR とで検証した先行研究は少数存在するが、FFR_{CT} の診断能が iFR に等しく、既存の CAG や cCTA より有用であった点は本研究の結果に合致する。とりわけ本研究では同一症例における FFR_{CT} や iFR の変化を確認できたことは特長の一つといえる。

また本研究では術前 cCTA でニトログリセリンを使用しておらず、ニトログリセリンの使用が躊躇われるような重症 AS 患者でも FFR_{CT} が実践的な診断手段であることが示された。非 AS 患者を対象とした先行研究では、ニトログリセリ

ンの舌下投与が FFR_{CT} の診断精度に有意な影響を及ぼさなかったと報告されている。これはニトログリセリン非投与下術前 FFR_{CT} とニトログリセリン投与下術後 FFR_{CT} との間で、診断能に統計的な有意差を認めなかった本研究結果を支持する結果といえる。

更に本研究で特筆すべきは、虚血評価の基準に術後 FFR を採用したことである。重症 AS 患者の冠動脈狭窄を評価した過去の研究では、AS 未加療下で測定された FFR が基準とされていた。しかし重症 AS を TAVR で治療した場合、その前後で FFR が低下すると報告されていることから、術前 FFR では虚血を過小評価する可能性が懸念される。故に我々は重症 AS と冠動脈疾患の併存例では、TAVR 後 FFR を基準とすることが重要と考え本研究を行った。

限界点

サンプル数が少ない単一施設での臨床試験であるため、母集団に選択バイアスが存在する可能性がある。また本研究では左主幹部病変を有する患者は含まれておらず、この患者集団での検証は不十分と考えられる。

【結論】

TAVR 術前の重症 AS 患者における冠動脈疾患の評価に、ニトログリセリン非投与下 FFR_{CT} が有用である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3340 号	氏 名	佐々木 諭
論文題目 Title of Dissertation	Diagnostic Accuracy of Pre-Transcatheter Aortic Valve Replacement Nitroglycerin-Free Fractional Flow Reserve-Computed Tomography-Based Physiological Assessment in Patients With Severe Aortic Stenosis for Predicting Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement Ischemia 経カテーテル的大動脈弁置換術施行患者に対する コンピュータ断層撮影冠動脈造影検査を用いた冠血流予備量比の検討		
審査委員 Examiner	主 査 河野 誠司 Chief Examiner 副 査 村上 卓道 Vice-examiner 副 査 岡田 健次 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景】

経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) は外科的弁置換術の代替手段として低リスク例から手術不能例まで重症大動脈弁狭窄症 (AS) 患者へ広く行われている。重症 AS 患者に冠動脈疾患を合併する割合は高く、適切な治療方針決定のためにもその重症度を適切に評価する必要がある。冠動脈造影検査 (CAG) 中にプレッシャーワイヤーを冠動脈に挿入し、冠動脈最大血管拡張下で測定する Fractional Flow Reserve (FFR) は、冠動脈狭窄の生理学的重症度評価法のゴールドスタンダードである。また冠動脈最大血管拡張を必要としない instantaneous wave free ratio (iFR) も重要な指標である。しかし、これらの指標は重症 AS 患者での冠動脈狭窄評価では確たるエビデンスがない。

FFR_{CT} は、冠動脈コンピュータ断層撮影 (cCTA) のデータから FFR を計算する非侵襲的な技術であるが、重症 AS 合併例には確たるエビデンスがない。さらに通常 cCTA の撮像時にはニトログリセリンの舌下投与が行われるが、重症 AS 例では血行動態の増悪や心拍数の上昇による画質不良も懸念される。そこで申請者らは、TAVR 後 FFR を基準に、TAVR 術前 FFR_{CT} の診断精度を評価することを目的として、ニトログリセリン非投与下 cCTA から得られる FFR_{CT} の診断精度を調査した。

【方法と結果】

本研究は単施設前向き研究である。対象は、TAVR 術前に cCTA および CAG で中等度以上の狭窄を認めた重症大動脈弁狭窄症の成人患者で基準を満たす患者 21 例 (34 病変枝) が解析対象となった。平均年齢は 86 ± 4 歳で、8 人が男性であった。冠動脈狭窄は左冠動脈前下行枝 20 例 (59%)、左回旋枝 9 例 (26%)、右冠動脈 5 例 (15%) であった。術前の定量的冠動脈造影では、平均 %DS は $37 \pm 14\%$ であった。術前の cCTA から TAVR、TAVR から術後の CAG までの時間間隔の中央値はそれぞれ 24 日と 11 日であった。

＜主要評価項目の結果＞ 血管ベースの解析では、術後 $\text{FFR} \leq 0.80$ を予測するための術前 $\text{FFR}_{\text{CT}} \leq 0.80$ の診断精度、感度・特異度は、82%、83%、82%であり、患者ベースでは 91%、91%、90%であった。術前 FFR_{CT} と術後 FFR 間のピアソン相関係数は 0.45 と有意に正の相関がみられた。

Bland-Altman 分析では、両者の平均差値は 0.02 であった。ROC の解析では、術後 $\text{FFR} \leq 0.80$ を予測する術前 FFR_{CT} の最良カットオフ値は 0.78 であり、AUC は 0.84 と良好であった。

＜副次評価項目の結果＞ 血管ベースでの術前 iFR の ROC 解析では、最適カットオフ値は 0.89、AUC は 0.86 であった。ROC 曲線の比較では、術前 FFR_{CT} と術前 iFR の診断能は同等であり、術前 CAG %DS や術前 cCTA より有意に優れていた。術後 $\text{FFR} \leq 0.80$ を予測する術後 $\text{FFR}_{\text{CT}} \leq 0.80$ の診断精度、感度、特異度は血管ベースでそれぞれ 91%、100%、85%であった。術後 $\text{iFR} \leq 0.89$ では 79%、82%、77%であった。ROC 曲線の比較では、術後 FFR_{CT} と術後 iFR の診断能は同等で、CAG %DS や cCTA %DS より優れていた。TAVR 前後で FFR_{CT} 及び iFR に有意な変化は無かった。

【考察】本研究の特長として、1) TAVR 前後の FFR_{CT} や iFR の推移や診断能の評価ができていないこと、2) 術前 FFR_{CT} 撮影時にニトログリセリンを投与していないこと、3) 虚血評価の基準として TAVR 後の FFR を採用したこと、が挙げられる。

TAVR 術前 FFR_{CT} の診断能を術前 iFR や術前 FFR とで検証した先行研究は少数存在するが、FFR_{CT} の診断能が iFR に等しく、既存の CAG や cCTA より有用であった点は本研究の結果に合致する。とりわけ本研究では同一症例における FFR_{CT} や iFR の変化を確認できたことは特長の一つといえる。また本研究では術前 cCTA でニトログリセリンを使用しておらず、重症 AS 患者でも FFR_{CT} が実践的な診断手段であることが示された。非 AS 患者を対象とした先行研究では、ニトログリセリンの舌下投与が FFR_{CT} の診断精度に有意な影響を及ぼさなかったと報告されている。これはニトログリセリン非投与下術前 FFR_{CT} とニトログリセリン投与下術後 FFR_{CT} との間に、診断能に統計的な有意差を認めなかった本研究結果を支持する結果といえる。

更に本研究で特筆すべきは、虚血評価の基準に術後 FFR を採用したことである。重症 AS を TAVR で治療した場合、その前後で FFR が低下すると報告されていることから、術前 FFR では虚血を過小評価する可能性が懸念される。故に我々は重症 AS と冠動脈疾患の併存例では、TAVR 後 FFR を基準とすることが重要と考える。

【結語】本研究は、TAVR 術前の重症 AS 患者における冠動脈疾患の評価に、虚血評価の基準に術後 FFR を据えた解析方法で術前 FFR_{CT} が有用であることを明らかにした重要な研究である。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。