



# Association of acute improvement in left ventricular longitudinal function after transcatheter aortic valve implantation with outcomes for severe aortic stenosis and...

竹内, 仁一

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8886号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490111>

※ 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

**Association of acute improvement in left ventricular longitudinal function after transcatheter aortic valve implantation with outcomes for severe aortic stenosis and preserved ejection fraction**

左室収縮能の保たれた大動脈弁狭窄症に対する経皮的動脈弁置換術後の左室長軸方向ストレインの早期改善と予後の関連について

神戸大学大学院医学研究科医科学先攻

循環器内科学

(指導教員: 平田 健一 教授)

竹内 仁一

## 【背景】

大動脈弁狭窄症(AS)の主因は加齢変性であるため AS の頻度は加齢とともに増加する。従って心不全(HF)の原因としての AS も高齢者では増加する。内科的治療のみでは AS の予後を改善することはできないため伝統的に外科的大動脈弁置換術(SAVR)が施行されてきたが、SAVR に耐えられない高齢 AS 患者では経カテーテル的大動脈弁留置術(TAVI)が重要な治療選択肢となってきた。

ASでは不可逆的に心筋の機能が変化し収縮力が低下する可能性があるにも関わらず左室駆出率(EF)が 50%未満となるような左室収縮能低下をきたすのは後期になってからである。左室収縮能の低下は前負荷の増加によって引き起こされる心筋繊維症によって生じ、拡張能障害や左室肥大を生じる。AS 患者における左室機能異常の検出はスペックルトラッキング心エコー指標が有用であることがわかっており、特に 2 次元スペックルトラッキング心エコー(STE)における global longitudinal strain (GLS)は重症 AS で EF が保たれている無症候性患者の予後予測に有用であり、従来の心エコー指標よりも優れている事がわかっている。

これまでの研究では重症 AS で EF が保たれている無症候性患者の GLS と予後の関連に注目が集まっていた。重症 AS で EF が保たれている患者については TAVI 3 か月後に GLS が改善することが報告されているが、TAVI 後急性期の GLS 改善と予後との関連は不明である。

## 【目的】

TAVI 後急性期の GLS 改善と長期予後との関連を検討する。

## 【方法】

2015 年 10 月から 2020 年 9 月までに神戸大学医学部附属病院において TAVI を受けた症候性重症 AS 患者 217 人を対象とした。重症 AS は経胸壁心エコー図検査(TTE)により測定した大動脈弁孔面積(AVA)が  $1.0 \text{ cm}^2$  あるいは体表面積で補正した大動脈弁孔面積(AVAi)が  $0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  以下とした。EF が 50%以上に保たれている患者 61 人と解析不適であった患者 5 人を除外した 151 人を最終的な対象患者とした。

すべての患者は TAVI 前後に一般的な超音波診断装置により TTE を受けた。TAVI から TAVI 後の TTE までの日数の中央値は 7 日(四分位 7-9 日)であった。STE 解析に必要な画像(心尖部四腔像、心尖部二腔像、心尖部三腔像)を取得し、TOMTEC 社の AutoSTARIN により半自動的に GLS の測定を行った。AVA は左室流出路を流れる血流量と大動脈弁を通過する血流量が同じであることを利用して連続の式により算出した。これらの記録と測定は最新の米国心エコー図

学会/欧州心エコー図学会の推奨する方法に則って行った。

患者は TAVI 後に GLS が増加すれば改善群、そうでなければ非改善群に層別化した。またそれぞれの群をベースライン GLS が保たれている (GLS 16%以上) 群とそうでない群にさらに層別化し、ベースライン GLS を考慮しない 2 群間とベースライン GLS を考慮した 4 群間で Kaplan-Meier 曲線による解析を行った。一次エンドポイントは TAVI 後の心血管死または心不全の増悪による再入院の複合とした。追跡期間の中央値は 27.7 ヶ月 (四分位 11.9-51.4 ヶ月) であった。最後に単変量及び多変量 Cox 比例ハザード解析を行い一次エンドポイントに独立して関連する因子を探索した。

### 【結果】

患者全体の平均年齢は  $85.3 \pm 4.1$  歳で、43 例 (28.5%) が男性であった。AVA と AVAi の中央値はそれぞれ  $0.640$  (四分位  $0.530-0.770$ )  $\text{cm}^2$ 、 $0.440$  (四分位  $0.370-0.520$ )  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  であった。TAVI 2 年後までに 11 例 (7.3%) が一次エンドポイントに到達し、うち 7 例が心血管死、残り 4 例が心不全の増悪による入院であった。TAVI 前後の心拍数、EF、GLS の変化は小さかった。

改善群は 91 例、非改善群は 60 例であった。両群の臨床指標および心エコー図指標のベースライン特性は改善群で GLS が低く ( $12.1 \pm 3.3\%$  vs.  $13.8 \pm 3.3\%$ ,  $p = 0.002$ ) 冠動脈疾患の有病率が高かった ( $29.7\%$  vs.  $15.3\%$ ,  $p = 0.039$ ) ことを除けば類似していた。Kaplan-Meier 曲線では改善群は非改善群よりも一次エンドポイントの発生が少なかった ( $\log\text{-rank } p = 0.02$ )。

ベースライン GLS を考慮した 4 群間の検討では、ベースライン GLS 16%以上かつ改善群では一次エンドポイントは一切発生しなかった一方で、ベースライン GLS が 16%未満かつ非改善群は一次エンドポイント回避率が 84.4%と好ましくない転帰と関連していた。

多変量 Cox 比例ハザード解析では平均大動脈圧較差と TAVI 後急性期の GLS 非改善が一次エンドポイントと独立して関連することが示された。

### 【考察】

本研究では TAVI 後急性期の GLS 改善は EF が保たれた症候性重症 AS 患者において良好な転帰と関連する可能性がある事が示された。

心エコー図検査は心不全患者において左室機能や形態の定量化と早期発見に有用であるが、EF をはじめとする従来の指標は微妙な左室心筋機能の変化を検出するには限界がある。GLS は左室長軸方向に走行する心筋繊維の機能を反映し、従来指標よりも左室心筋機能の変化をより感度よく検出できる事が報告されている。様々な心疾患の予後予測にも有用であることがわかってきている。

他の心疾患と同様に AS においても GLS は早期の微小機能異常の検出能が優れており、特に重症 AS 患者で EF が保たれている無症候性患者では従来指標よりも優れていると報告されている。左室縦方向の心筋機能障害は AS 重症度、左室形態、左室心筋損傷、心筋線維化と関連する。このうち心筋線維化は予後マーカーとなりうることが報告されており、大動脈弁置換術後に左室機能が回復せず良好な転帰が得られない事の予測因子である可能性が指摘されている。従って、左室線維化は AS 患者において GLS 低下に関与する主要なメカニズムである。

ベースライン GLS は今回の研究では単独で長期的な予後を予測する因子たり得なかった。しかしベースライン GLS が低下し TAVI 後に GLS が改善しなかった群は好ましくない予後と関連しており、ベースライン GLS も予後に関連する可能性がある。これまでのベースライン GLS に関する報告では無症候性患者に焦点が当てられていたが、本研究は症候性患者が対象であった。症候性 AS 患者の GLS は無症候性患者より有意に低いとする報告もあり、従って症候性患者におけるベースライン GLS は潜在性左室機能障害あるいは予後予測因子として GLS 改善の有無よりも有用性が低い可能性がある。

#### 【結論】

TAVI 後 1 週間での GLS 改善は重症 AS で EF が保たれている症候性患者の良好な長期的な転帰と関連し、この集団をより良く管理するための追加パラメータとなる。

#### 略語

AS; aortic stenosis

HF; heart failure

SAVR; surgical aortic valve replacement

TAVI; transcatheter aortic valve implantation

STE; speckle tracking echocardiography

AVA; aortic valve area

AVAi; aortic valve area index

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3381 号	氏 名	竹内 仁一
論文題目 Title of Dissertation	<p>Association of acute improvement in left ventricular longitudinal function after transcatheter aortic valve implantation with outcomes for severe aortic stenosis and preserved ejection fraction</p> <p>左室収縮能の保たれた大動脈弁狭窄症に対する経皮的動脈弁置換術後の左室長軸方向ストレインの早期改善と予後の関連について</p>		
審 査 委 員 Examiner	<p>主 査 河野 誠司 Chief Examiner</p> <p>副 査 岡田 健次 Vice-examiner</p> <p>副 査 坂口 一彦 Vice-examiner</p>		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)



## 【背景】

大動脈弁狭窄症(AS)は、内科的治療のみでは AS の予後を改善する事はできないため伝統的に外科的大動脈 弁置換術(SAVR)が施行されてきたが、SAVR に耐えられない高齢 AS 患者で経カテーテル的大動脈弁留置術(TAVI)が重要な治療選択肢となってきた。AS 患者における左室機能異常の検出はスペックルトラッキング心エコー指標が有用であることがわかっており、特に 2 次元スペックルトラッキング心エコー(STE)における global longitudinal strain (GLS)は重症 AS で EF が保たれている無症候性患者の予後予測に有用であり、従来の心エコー指標よりも優れている事がわかっている。従来の研究では重症 AS で EF が保たれている無症候性患者の GLS と予後の関連に注目が集まっていた。重症 AS で EF が保たれている患者については TAVI の 3 か月後に GLS が改善することが報告されているが、TAVI 後急性期の GLS 改善と予後との関連は不明である。本研究は TAVI 後急性期の GLS 改善と長期予後との関連を検討する。

## 【方法】

2015 年 10月から 2020 年 9月までに神戸大学医学部附属病院において TAVI を受けた症候性重症 AS 患者 217人を対象とした。重症 AS は経胸壁心エコー図検査(TTE)により測定した大動脈弁孔面積(AVA)が 1.0 cm<sup>2</sup>あるいは体表面積で補正した大動脈弁孔面積(AVAi)が 0.6cm<sup>2</sup> /m<sup>2</sup> 以下とした。EF が 50%以上に保たれている患者 61人と解析不適であった患者 5人を除外した 151人を最終的な対象患者とした。すべての患者は TAVI 前後に一般的な超音波診断装置により TTE を受けた。TAVI から TAVI 後の TTE までの日数の中央値は 7 日(四分位 7-9 日)であった。STE 解析に必要な画像(心尖部四腔像、心尖部二腔像、心尖部三腔像)を取得し、TOMTEC 社の AutoSTARIN により半自動的に GLS の測定を行った。AVA は左室流出路を流れる血流量と大動脈弁を通過する血流量が同じであることを利用して連続の式により算出した。これらの記録と測定は最新の米国心エコー図学会/欧州心エコー図学会の推奨する方法に則って行った。患者は TAVI 後に GLS が増加すれば改善群、そうでなければ非改善群に層別化した。またそれぞれの群をベースライン GLS が保たれている(GLS 16%以上) 群とそうでない群にさらに層別化し、ベースライン GLS を考慮しない 2 群間と ベースライン GLS を考慮した 4 群間で Kaplan-Meier 曲線による解析を行った。一次エンドポイントは TAVI 後の心血管死または心不全の増悪による再入院の複合とした。追跡期間の中央値は 27.7 ヶ月(四分位 11.9-51.4 ヶ月)であった。最後に単変量及び多変量 Cox 比例ハザード解析を行い一次エンドポイントに独立して関連する因子を探索した。

## 【結果】

患者全体の平均年齢は 85.3±4.1 歳で、43 例(28.5%)が男性であった。AVA と AVAi の中央値はそれぞれ 0.640 (四分位 0.530-0.770)cm<sup>2</sup>、0.440 (四分位 0.370-0.520) cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>であった。TAVI 2 年後までに 11 例(7.3%)が一次エンドポイント に到達し、うち 7 例が心血管死、残り 4 例が心不全の増悪による入院であった。TAVI 前後の心拍数、EF、GLS の変化は小さかった。改善群は91 例、非改善群は60 例であった。両群の臨床指標および心エコー 図指標のベースライン特性は改善群で GLS が低く(12.1± 3.3% vs. 13.8 ± 3.3%、p = 0.002) 冠動脈疾患の有病率が高かった (29.7% vs. 15.3%、p = 0.039)ことを除けば類似していた。Kaplan-Meier 曲線では改善群は非改善群よりも一次エンドポイントの発生が少なかった(log-rank p = 0.02)。ベースライン GLS を考慮した 4 群間の検討では、ベースライン GLS 16%以上かつ改善群では一次エンドポイントは一切発生しなかった一方で、ベースライン GLS が 16%未満かつ非改善群は一次エンドポイント回避率が 84.4%と好ましくない転帰と関連していた。多変量 Cox 比例ハザード解析では平均大動脈圧較差と TAVI 後急性期の GLS 非改善が一次エンドポイントと独立して関連することが示された。

**【考察】**本研究では TAVI 後急性期の GLS 改善は EF が保たれた症候性重症 AS 患者において良好な転帰と関連する可能性がある事が示された。心エコー図検査は心不全患者において左室機能や形態の定量化と早期発見に有用であるが、EFをはじめとする従来の指標は微妙な左室心筋機能の変化を検出するには限界がある。GLS は左室長軸方向に走行する心筋繊維の機能を反映し、従来指標よりも左室心筋機能の変化をより感度よく検出できる事が報告されている。様々な心疾患の予後予測にも有用であることがわかってきている。4 / 4 他の心疾患と同様に AS においても GLS は早期の微小機能異常の検出能が優れており、特に重症 AS 患者で EF が保たれている無症候性患者では従来指標よりも優れていると報告されている。左室縦方向の心筋機能障害は AS 重症度、左室形態、左室心筋損傷、心筋線維化と関連する。このうち心筋線維化は予後マーカーとなりうる事が報告されており、大動脈弁置換術後に左室機能が回復せず良好な転帰が得られない事の予測因子である可能性が指摘されている。従って、左室線維化は AS 患者において GLS 低下に関連する主要なメカニズムである。ベースライン GLS は今回の研究では単独で長期的な予後を予測する因子たり得なかった。しかしベースライン GLS が低下し TAVI 後に GLS が改善しなかった群は好ましくない予後と関連しており、ベースライン GLS も予後に関連する可能性がある。これまでのベースライン GLS に関する報告では無症候性患者に焦点が当てられていたが、本研究は症候性患者が対象であった。症候性 AS 患者の GLS は無症候性患者より有意に低いとする報告もあり、従って症候性患者におけるベースライン GLS は潜在性左室機能障害あるいは予後予測因子として GLS 改善の有無よりも有用性が低い可能性がある。

**【結語】**TAVI 後 1 週間での GLS 改善は重症 AS で EF が保たれている症候性患者の良好な長期的な転帰と関連し、この集団をより良く管理するための追加パラメータとなる。本研究は重症 AS の TAVI 術後の予後予測に重要な知見を与えた。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める。