



## Prognostic Impact of Myocardial Extracellular Volume Fraction Assessment Using Dual-Energy Computed Tomography in Patients Treated With Aortic Valve Replacement for Severe Aortic...

鈴木，雅貴

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2022-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8203号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008203>

※ 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。



## 学位論文の内容要旨

### Prognostic Impact of Myocardial Extracellular Volume Fraction Assessment Using Dual-Energy Computed Tomography in Patients Treated With Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis

大動脈弁置換術を施行した重症大動脈弁狭窄症患者における

Dual-Energy CTから算出された心筋細胞外容積分画の予後への影響

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
内科学講座 循環器内科学分野  
指導教員：平田 健一 教授

鈴木 雅貴

#### 【背景】

大動脈弁狭窄症 (Aortic stenosis、AS) は、弁の狭窄による心拍出量の低下に伴い、狭心痛、失神などの症状を引き起こすだけではなく、左室への慢性的な圧負荷の結果、心臓の構造的リモデリング、心筋肥大、最終的には心筋線維化といった不可逆的な変化を惹起する。重症ASに対する治療法として外科的および経カテーテル的大動脈弁置換術ともに有効性は証明されている一方、心筋の線維化が進行した患者に大動脈弁置換術を行った場合、その予後は不良であると報告されている。そのため、心筋の線維化の正確な術前評価は、重症ASに対する適切な治療方針の決定や、予後を予測する上で非常に重要である。

心筋線維化の非侵襲的な評価方法として心臓MRIが広く使用されている。心筋性状の評価目的に頻用するガドリニウム造影剤を用いた心筋遅延造影は、局所的な線維化を視覚的に評価するためには有用であるが、軽度の線維化の検出には限界があり、びまん性の線維化は過小評価される。一方、T1 mapping法を用いた細胞外容積分画 (Extracellular volume fraction、ECV) は、びまん性の線維化も定量評価することが可能であり、ASにおける左室機能障害および線維化と良好な相関を示し、更には、重症ASに対する大動脈弁置換術後の独立した予後予測因子であることが報告されている。

近年、Dual-Energy CTなどの撮影機器の発達や撮像技術の進歩により、CTでもMRIと同様にECVを測定することが可能となった。特に経カテーテル的大動脈弁置換術を検討されている患者においては、術前にCTを用いて経カテーテル的大動脈弁置換術が解剖学的に施行可能かどうかを評価することが必須であるため、同時にECVを評価することは比較的容易である。しかしながら、CTを用いて測定したECVと重症AS患者の予後予測に関する研究はこれまでにない。本研究では、経カテーテル的大動脈弁置換術の術前評価目的にCTを施行した重症AS患者を対象に、CTから計測された

ECVと大動脈弁置換術後の予後との関連を評価することを目的とした。

#### 【方法】

本研究は単施設後ろ向きコホート研究である。神戸大学医学部附属病院において、2015年1月から2018年3月の間に、経カテーテル大動脈弁置換術の術前評価のためにCT検査を実行し、経カテーテル的あるいは外科的大動脈弁置換術を受けた患者を対象とした。アーチファクトによって画像が評価困難な症例、腎不全のために造影剤を減量した症例は本研究から除外した。

CT検査は2管球CT装置を用いて実施し、経カテーテル的大動脈弁置換術の術前評価用の一般的な撮影プロトコールに追加して、造影剤投与から5分後に遅延相の撮影を追加した。遅延相の撮影は以下の撮影条件の下、心電図同期下に施行した：心位相 25% 収縮期、コリメーション  $128 \times 0.6\text{mm}$ 、管電圧  $90/150\text{kV} + \text{Sn}$ 、電流  $250/192\text{mA}/\text{回転}$ 、ガントリー回転時間  $250\text{ms}$ 、ピッチファクター  $0.15$ 。画像データは、スライス厚  $1\text{mm}$ 、スライス間隔  $1\text{mm}$ 、視野  $240\text{mm}$  の条件下で再構成した。

ECVはヨードマップ法を用いて測定した。まず  $150\text{kV} + \text{Sn}$  および  $90\text{kV}$  の画像から、ソフトウェアを用いてヨードマップ画像を得た後、体軸断面から左室短軸断面に再構成した。心筋のヨード濃度を測定するために、アメリカ心臓協会の左室16セグメントモデルに従って、心筋に閑心領域（ROI）を手動で描いた。左室腔内に円形のROIを置き、血液プール中のヨード濃度を測定し、以下の式を用いて ECVを算出した： $\text{ECV} (\%) = (1 - \text{ヘマトクリット}) \times (\text{心筋のヨード濃度}) / (\text{血液プールのヨード濃度}) \times 100$ 。

本研究の主要評価項目は大動脈弁置換術後の全死亡と心不全入院の複合アウトカムとした。副次評価項目は全死亡、心臓死、心不全入院とした。心臓死は心筋虚血・梗塞、心不全、不整脈または原因不明の心停止に起因する死亡と定義した。臨床イベントは電子カルテのレビュー、患者本人および家族からの報告および電話連絡によって評価した。

#### 【結果】

研究期間中、147人の重症AS患者が経カテーテルの大動脈弁置換術の術前評価目的にCT検査を受けた。大動脈弁置換術を受けなかった33人を除外した後、アーチファクトによって画質不良の症例（10人）、腎不全のために造影剤を減量した症例（7人）、画像の取得が不可能であった症例（2人）の合計19人を除外した。最終的に95人の患者（平均年齢  $84.0 \pm 5.0$  歳、女性 75%）が研究対象となった。

ECVの平均値は  $28.1 \pm 3.8\%$  であり、値は正規分布し、平均値は中央値（27.8%）とほぼ同じであった。ECVの中央値をもとに、患者を低ECV群と高ECV群の2群に分けて解析したところ、年齢と性別は両群に有意差は認めなかつた。高ECV群では body mass index とヘマトクリット値は有意に低く、New York Heart Association (NYHA) 分類はより重度であり、BNPは高値であった。心エコー図検査の指標では、高ECV群は左室駆出率が低値であり、拡張機能の評価指標である  $E/e'$  が高値であった。ECVと他の検査値との相関分析では、ECVはBNP ( $r = 0.395$ ,  $p < 0.001$ ) および、 $E/e'$  ( $r = 0.223$ ,  $p = 0.038$ ) と有意な正の相関があり、左室駆出率 ( $r = -0.251$ ,  $p = 0.014$ ) とは有意な負の相関を認めた。

大動脈弁置換術後の追跡期間中（中央値2.6年）、複合アウトカムは22件発生し、全死亡は15件、心臓死は6件、心不全入院は11件であった。Kaplan-Meier解析では、高ECV群は低ECV群に比べて、全死亡と心不全入院の複合アウトカムの発生率が有意に高かった ( $p = 0.012$ )。全死亡率は高ECV群が低ECV群よりも有意に高かった ( $p = 0.009$ )。心臓死と心不全入院は高ECV群でより多く発生したが、これは統計的に有意ではなかつた。Cox比例ハザードモデルを用いた単変量解析では、NYHA分類IIIまたはIV、心房細動、およびECVが複合アウトカムと有意に関連し、多変量解析では、ECVのみが複合アウトカムと独立して関連していた（ハザード比 1.25、95%信頼区間

1.10-1.41、 $p < 0.001$ ）。

#### 【論考】

本研究では、大動脈弁置換術を受けた重症AS患者に対して、Dual-Energy CTのヨードマップ法を用いて測定したECVと臨床転帰との関連を評価した。ECVと心不全に関する検査所見との間に有意な相関関係があり、ECVは全死亡および心不全入院の唯一の独立した予測因子であった。Dual-Energy CTのヨードマップ法を用いて測定したECVと、AS患者の臨床転帰との関連を評価した研究はこれまでになく、本研究が初めてである。

MRIは、放射線被曝なしに軟部組織の明瞭なコントラストがついた画像を得ることができ、ECV測定のゴールドスタンダードとなっている。一方、撮影時間や息止め時間が長いこと、閉所恐怖症やペースメーカーを埋め込んでいる患者には禁忌であることなどの制限がある。Dual-Energy CT等の撮影機器の発達や撮像技術の進歩によりCTの組織分解能が向上したことで、近年、CTでもMRIと同様にECVが評価可能となった。

Dual-Energy CT から測定されたECVとMRIから測定されたECVを比較した試験において、各々のECVの測定値には良好な相関関係を認め、ECV測定においてCTがMRIの代用となる可能性が示唆されている。今回研究対象とした重症ASの高齢患者は、長い撮影時間と息止めのためにMRIが検査困難な場合が多い。また、経カテーテル的大動脈弁置換術の候補者では術前にCTによる解剖学的評価が必須となっているため、通常のCT撮影に加えて遅延相の撮影を追加するだけでECVを評価することが可能であり、MRIよりCTが有用であると考える。

今回の研究ではCTで測定したECVはNYHA分類の重症度、BNP値、および心エコー図で計測されたE/e' と有意に正の相関を、左室駆出率と負の相関を認めた。これらの結果は、MRIでECVを評価した過去の研究結果と一致しており、ECVはAS患者の心不全

症状および血行動態の異常を示す複合的なマーカーとなり得ることが示唆された。また、CTで測定したECVが全死亡と心不全入院の複合アウトカムの唯一の独立した予測因子であった。外科的大動脈弁置換術時の心筋標本を評価した研究では、手術時の心筋線維化の程度が、術後の左室機能改善の程度や、死亡率や心不全症状などの臨床転帰と有意に関連していると報告されている。また、重症AS患者のECVをMRIで評価した多施設研究においても、年齢、性別、左室駆出率などの様々な予測因子を調整した後、ECVが大動脈弁置換術後の全死亡と独立して関連していることが明らかになっている。これらは我々の研究結果と一致しており、心筋線維化のマーカーであるECVは、重症AS患者における大動脈弁置換術後の予後規定因子となりうることが示された。

#### 【結論】

大動脈弁置換術を施行した重症AS患者において、Dual-Energy CTを用いて測定したECVは、全死亡と心不全入院の複合アウトカムと有意に関連していた。大動脈弁置換術の術前にCTでECVを測定することは、患者の予後予測を行う上で有用であると考えられる。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3135 号	氏名	鈴木 雅貴
論文題目 Title of Dissertation	Prognostic Impact of Myocardial Extracellular Volume Fraction Assessment Using Dual-Energy Computed Tomography in Patients Treated With Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis		
大動脈弁置換術を施行した重症大動脈弁狭窄症患者における Dual-Energy CT から算出された心筋細胞外容積分画の予後への影響			
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner	村上 卓道	
	副査 Vice-examiner	西慎一	
	副査 Vice-examiner	見玉 彰二	

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景】

心筋の線維化の正確な術前評価は、重症大動脈弁狭窄症 (Aortic stenosis, AS) AS に対する適切な治療方針の決定や、予後を予測する上で非常に重要である。

心筋線維化の非侵襲的な評価方法として心臓 MRI が広く使用されている。T1 mapping 法を用いた細胞外容積分画 (Extracellular volume fraction, ECV) は、びまん性の線維化も定量評価することが可能であり、AS における左室機能障害および線維化と良好な相関を示し、更には、重症 AS に対する大動脈弁置換術後の独立した予後予測因子であることが報告されている。

近年、Dual-Energy CT などの撮影機器の発達や撮像技術の進歩により、CT でも MRI と同様に ECV を測定することが可能となった。しかしながら、CT を用いて測定した ECV と重症 AS 患者の予後予測に関する研究はこれまでにない。本研究では、経カテーテル的大動脈弁置換術の術前評価目的に CT を施行した重症 AS 患者を対象に、CT から計測された ECV と大動脈弁置換術後の予後との関連を評価することを目的とした。

【方法】

本研究は単施設後ろ向きコホート研究である。神戸大学医学部附属病院において、2015 年 1 月から 2018 年 3 月の間に、経カテーテル大動脈弁置換術の術前評価のために CT 検査を施行し、経カテーテル的あるいは外科的大動脈弁置換術を受けた患者を対象とした。

ECV はヨードマップ法を用いて測定した。まず 150kV + Sn および 90kV の画像から、ソフトウェアを用いてヨードマップ画像を得た後、体軸断面から左室短軸断面に再構成した。心筋のヨード濃度を測定するために、アメリカ心臓協会の左室 16 セグメントモデルに従つて、心筋に関心領域 (ROI) を手動で描いた。左室腔内に円形の ROI を置き、血液プール中のヨード濃度を測定し、以下の式を用いて ECV を算出した：ECV (%) = (1 - ヘマトクリット) × (心筋のヨード濃度) / (血液プールのヨード濃度) × 100。

【結果】

最終的に 95 人の患者 (平均年齢 84.0 ± 5.0 歳、女性 75%) が研究対象となった。ECV の平均値は 28.1 ± 3.8% であり、ECV の中央値をもとに、患者を低 ECV 群と高 ECV 群の 2 群に分けて解析したところ、年齢と性別は両群に有意差は認めなかった。CV と他の検査値との相関分析では、ECV は BNP ( $r = 0.395$ ,  $p < 0.001$ ) および、拡張機能の評価指標である E/e' ( $r = 0.223$ ,  $p = 0.038$ ) と有意な正の相関があり、左室駆出率 ( $r = -0.251$ ,  $p = 0.014$ ) とは有意な負の相関を認めた。

大動脈弁置換術後の追跡期間中 (中央値 2.6 年)、複合アウトカムは 22 件発生し、全死亡は 15 件、心臓死は 6 件、心不全入院は 11 件であった。Kaplan-Meier 解析では、高 ECV 群は低 ECV 群に比べて、全死亡と心不全入院の複合アウトカムの発生率が有意に高かった ( $p = 0.012$ )。全死亡率は高 ECV 群が低 ECV 群よりも有意に高かった ( $p = 0.009$ )。Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析では、NYHA 分類 III または IV、心房細動、および ECV が複合アウトカムと有意に関連し、多変量解析では、ECV のみが複合アウトカムと独立して関連していた (ハザード比 1.25, 95% 信頼区間 1.10–1.41,  $p < 0.001$ )。

### 【論考】

本研究では、大動脈弁置換術を受けた重症 AS 患者に対して、Dual-Energy CT のヨードマップ法を用いて測定した ECV と心不全に関する検査所見との間に有意な相関関係があり、ECV は全死亡および心不全入院の唯一の独立した予測因子であった。Dual-Energy CT のヨードマップ法を用いて測定した ECV と、AS 患者の臨床転帰との関連を評価した研究はこれまでになく、本研究が初めてである。

MRI は、放射線被曝なしに軟部組織の明瞭なコントラストがついた画像を得ることができ、ECV 測定のゴールドスタンダードとなっている。一方、撮影時間や息止め時間が長いこと、閉所恐怖症やペースメーカーを埋め込んでいる患者には禁忌であることなどの制限がある。今回研究対象とした重症 AS の高齢患者は、長い撮影時間と息止めのために MRI が検査困難な場合が多い。また、経カテーテル的大動脈弁置換術の候補者では術前に CT による解剖学的評価が必須となっているため、通常の CT撮影に加えて遅延相の撮影を追加するだけで ECV を評価することが可能であり、MRI より CT が有用であると考える。

### 【結論】

大動脈弁置換術を施行した重症 AS 患者において、Dual-Energy CT を用いて測定した ECV は、全死亡と心不全入院の複合アウトカムと有意に関連していた。大動脈弁置換術の術前に CT で ECV を測定することは、患者の予後予測を行う上で有用であると考えられる。

本研究は、経カテーテル的大動脈弁置換術の術前評価目的に CT を施行した重症 AS 患者を対象に、CT から計測された ECV と大動脈弁置換術後の予後との関連を初めて明らかにした価値ある集積であることを認める。よって、本研究は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。