

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：大西 宏和

専攻分野：最新医学研究コース

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

Resting Echocardiographic Predictors for True-Severe Aortic Stenosis in Patients with Low-Gradient Severe Aortic Stenosis: A Dobutamine Stress Echocardiography Study (低圧較差高度大動脈弁狭窄症における真性高度の安静時予測因子：ドブタミン負荷心エコーによる検討)

共著者：

Masaki Izumo, Satoru Mitomo, Toru Naganuma, Haruka Nishikawa, Tomomi Suzuki, Yukio Sato, Mika Watanabe, Shingo Kuwata, Ryo Kamijima, Yoshihiro J. Akashi, Sunao Nakamura.

緒言

高齢化社会では大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis: 以下AS) は頻度の高い弁膜症の一つである。ASの診断や重症度評価において心エコーは欠かせない検査であるが、大動脈弁口面積と圧較差など各指標間で重症度に乖離を伴う症例も少なくない。特に大動脈弁口面積が小さいにも関わらず圧較差の低い低圧較差高度ASは重症度診断が困難であることが多い。この場合、日本及び欧米のガイドラインではドブタミン負荷心エコーにより真性高度ASを鑑別することが推奨される。しかしながらドブタミン負荷心エコーは、合併症への懸念、全身状態や設備などの問題のため十分に普及していない。安静時心エコーにより真性高度ASが予測できれば日常診療において有用であるため、本研究ではドブタミン負荷心エコーによる真性高度ASの安静時心エコー予測因子を検

討することを目的とした。

## 方法・対象

本研究は聖マリアンナ医科大学病院と新東京病院との二施設で行われ、2012年9月から2020年4月に低圧較差高度A Sに対してドブタミン負荷心エコーを実施した後ろ向き106例を対象とした。低圧較差高度A Sは、安静時大動脈弁口面積係数  $0.60\text{cm}^2/\text{m}^2$  未満、及び安静時平均大動脈弁圧較差  $40\text{mmHg}$  未満で定義した。ドブタミン負荷心エコーは  $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  から開始し、3~5分毎に  $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ずつ最大  $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  まで増量して行い、平均大動脈弁圧較差が最大の時点で投影大動脈弁口面積係数を算出した。真性高度A Sを投影大動脈弁口面積係数  $0.60\text{cm}^2/\text{m}^2$  未満で定義した。

統計学的解析について、真性高度A Sとの関連のある安静時心エコー指標を単変量と多変量多重ロジスティック回帰分析で評価した。さらに、Receiver-operating characteristic curve (ROC) 解析で予測因子の分別能 (C-statistic) を評価し、Youden index で至適カットオフ値を求めた。適合度は Hosmer-Lemeshow 検定で評価した。

本研究は聖マリアンナ医科大学病院生命倫理委員会 (倫理委員会承認番号: 4930、承認日 2020年8月6日)、及び新東京病院生命倫理委員会 (倫理委員会承認番号: 0231-1/0231-3、承認日 2020年5月23日) で承認を得た。

## 結果

患者背景について、平均年齢は  $79\pm 7$  歳、男性は45例 (42.5%) であった。投影大動脈弁口面積は  $0.58\pm 0.09\text{cm}^2/\text{m}^2$  で、真性高度A Sは65例 (61.3%) であった。

多変量解析によると安静時大動脈弁口面積係数 (オッズ比 0.833、95% 信頼区間 0.722-0.961、 $p=0.012$ ) と安静時左室流出路/大動脈弁通過血

流速度比(オッズ比 0.765、95%信頼区間 0.637-0.918、 $p=0.004$ )が有意に真性高度A Sと関連することが示された。ROC 解析では真性高度A S 予測における安静時大動脈弁口面積係数と安静時左室流出路/大動脈弁通過血流速度比の至適カットオフ値はそれぞれ  $0.52\text{cm}^2/\text{m}^2$  と 0.25 であった。

安静時大動脈弁口面積係数  $0.52\text{cm}^2/\text{m}^2$  未満、安静時左室流出路/大動脈弁通過血流速度比 0.25 未満の条件を満足した場合にそれぞれ1点として、0-2点で算出される真性高度A S 予測モデルを検討した。本モデルの予測能(オッズ比 10.452、95%信頼区間 4.779-22.861、 $p < 0.001$ )、適合度(Hosmer-Lemeshow 検定  $p=0.875$ )、分別能(C-statistic 0.892)は十分だった。さらに低圧較差高度A S 症例を本モデルの0-2点で分類された3群で、点数が増すにつれて真性高度A S の割合は有意に増加していくことが示された(Cochran-Armitage 傾向検定  $p < 0.001$ )。

## 考察

安静時大動脈弁口面積係数に関して、大動脈弁口面積は血流に比較的非依存的な指標であるが、低圧較差高度A S は一般的に大動脈弁通過血流の低下を伴うことを考慮すると、安静時大動脈弁口面積が投影大動脈弁口面積に直接関連することは理解しやすい。また現在のガイドラインでは大動脈弁口面積の高度の基準として  $1.0\text{cm}^2$  が用いられているが、従来は経験的に  $0.75\text{cm}^2$  が用いられており、本研究で得られた大動脈弁口面積係数  $0.52\text{cm}^2/\text{m}^2$  は対象患者の体表面積から大動脈弁口面積  $0.76\text{cm}^2$  に換算され、従来の経験則から得られた値と合致することは興味深い。

左室流出路/大動脈弁通過血流速度比はA S 重症度評価に必要に応じて補足的に使用することがガイドラインで推奨されている。その理由としてドプラ法で求める大動脈弁口面積や平均圧較差は様々な仮定によって計算されていること、測定誤差が起きうること、血行動態の

影響を受けることなどへの懸念がある。一方、左室流出路/大動脈弁通過血流速度比は様々な仮定を考慮することなく、また血行動態や体格への依存度が低く、また再現性のある指標として知られている。左室流出路/大動脈弁通過血流速度比はその計算式から左室から狭窄のある大動脈弁にかけてどの程度血流が加速しているかを示すものと解釈でき、同じ大動脈弁通過血流速度であっても左室流出路血流速度はより低い場合には左室流出路/大動脈弁通過血流速度比はより小さくなり、そのような大動脈弁狭窄症は潜在的により重症度が高いことが想定される。

## 結論

低圧較差高度A Sにおいて安静時大動脈弁口面積及び安静時左室流出路/大動脈弁通過血流速度比が真性高度A Sの予測因子として有用で、またこれら2つの指標から構成される予測モデルは真性高度A Sを高率に予測できるモデルである可能性が示唆された。