

# 論文の内容の要旨

氏名：渡 邊 伸 吾

博士の専攻分野の名称：博士（工学）

論文題名：超音波診断装置を用いた大動脈弁狭窄の評価に関する研究

## 【背景】

日本胸部外科学会が発表した日本における 1986 年から 2014 年までの心臓血管外科手術件数の推移では心臓弁膜症手術件数は増加し続けており、2014 年度の心臓血管手術総数 66,453 件に対して弁膜症手術総件数は 21,939 件と報告されている。この報告の中で弁膜症に関わる手術件数は 2004 年からの 10 年間で約 70% 増と他の心臓血管外科手術件数と比較して大きく増加をしており、中でも大動脈弁に対する手術件数が一番多く、他の弁と同時に手術を行わない大動脈弁単独での 2014 年度の手術件数は 10,219 件となっている。

大動脈弁狭窄症は大動脈弁が狭窄した状態で、進行すると心拍出量が低下し、めまいや失神発作を生じることがある疾患である。弁狭窄の原因には加齢による弁および弁輪部の石灰化、リウマチ熱による炎症性変化、あるいは、先天的に大動脈弁形態が通常とは異なり血液の通り道が狭くなっている状態があげられる。大動脈弁を血液が通過する際に弁が最大開放した開放口の面積を大動脈弁口面積と呼ぶが、正常な弁口面積は  $4.0\text{cm}^2$  程度であり、これが  $1.0\text{cm}^2$  以下では重度狭窄とされる。

心臓超音波検査による大動脈弁狭窄の評価は、日本循環器学会が提唱するガイドラインでの評価基準によると大動脈弁口面積、大動脈弁通過血流速度、大動脈弁圧較差で評価され、軽度、中等度、重度の三段階での評価となっている。大動脈弁口面積が小さくなり、狭い部分を血液が通過をしようとする、通常では血流速度は上昇する。しかしながら、大動脈弁口面積が小さくなることで血流速度、圧較差が必ず上昇するとは限らない。同じ重症度であっても評価をする項目によっては基準値に合致しない例が臨床現場では散見される。その理由として、左室から駆出される血液によって受動的に開放、閉鎖を繰り返す大動脈弁は血行動態の影響を受けるので大動脈弁狭窄の評価を難しくしていることがある。

## 【目的】

本研究の目的は大動脈弁狭窄の評価に用いられている超音波診断装置による計測項目の一つである大動脈弁口面積の血流量依存性という問題に対して弁抵抗値を参照することで、評価の精度を向上させることである。そのため、人を対象とした臨床現場において血流量の重症度への影響を明らかにし、弁口面積と弁抵抗値の関係を明確化するとともに、弁抵抗値の計測意義を予後評価の観点から検討した。

## 【論文の構成】

本論文は 6 章で構成される。以下にそれぞれの章の要旨を記す。

### I 章 序論

研究の背景として大動脈弁手術件数の現状、大動脈弁狭窄の評価の重要性について述べた。同時に超音波診断装置を用いた大動脈弁狭窄の評価法から生じる問題点、弁抵抗値が持つ血流量依存性について述べ本研究の目的を明らかにした。

### II 章 超音波診断装置と心機能計測について

代表的な超音波診断装置の外観、探触子を提示し、超音波診断装置で観察できる心臓超音波断層像の描出方法について述べた。描出された断層像、ドプラ波形を用いてアメリカ心エコー図学会準拠の心機能計測・算出が可能となる。心機能算出結果は超音波が持つ特性上の制約、仮定式の上に導き出されるものであり、装置を扱う検者、画像診断を行う医師の熟練度、また施設設備によって変化する可能性もある。超音波が持つ原理・原則に基づき、正しい断面、評価法で心機能評価すべきである。本論文における研究対象である大動脈弁口面積の算出における制約について述べた。

### III 章 弁口面積による大動脈弁狭窄の重症度評価—低心拍出が与える影響

II 章で述べた超音波診断装置を用いた心機能計測法によって、弁抵抗値と連続の式で算出した大動脈弁口面積の関係性について検討した。対象は大動脈弁口面積が  $1.5\text{ cm}^2$  以下の 990 例である。大動脈弁口面積の血流量依存性を確認するために一回拍出量係数 (SVi) により通常流量群 (SVi >  $35\text{ ml/m}^2$ )、低流量群 (SVi ≤  $35\text{ ml/m}^2$ ) の二群に分け、群間で比較を行った。また、弁口面積に対する心機能の影響を確認するために左室駆出率 (EF) により正常心機能群 (EF ≥ 50 %)、低心機能群 (EF < 50 %) の二群に分け、群間で比較を行った。大動脈弁口面積と弁抵抗値間には有意な負の相関関係が認められた ( $r = -0.93$ ,  $p < 0.0001$ )。心拍出量差による検討では、大動脈弁口面積は同じ弁抵抗値 ( $150\text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) にもかかわらず、通常流量群の  $0.86\text{ cm}^2$  に対して、低流量群では  $0.76\text{ cm}^2$  であり、通常流量群よりも有意に小さかった ( $p < 0.0001$ )。弁口面積が  $1.0\text{ cm}^2$  以下、かつ弁抵抗値が  $150\text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$  以上であることを重度と規定したとき、重症度の一致率は通常流量群では 86% に対して低流量群では 76% であり、低流量である事は重症度を過大評価する要因となる。左室駆出率差による検討では、弁口面積は同じ弁抵抗値 ( $150\text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) のとき、通常心機能群では  $0.84\text{ cm}^2$ 、低心機能群では  $0.81\text{ cm}^2$  で両者間に有意差はなかった ( $p = 0.1142$ )。心拍出量の低下が起こっていないければ、左室駆出率の低下のみの変化では大動脈弁口面積による評価結果に影響は少ないと考えられた。このことから、大動脈弁口面積による重症度評価に血流量は影響を及ぼしていることが明らかとなり、大動脈弁狭窄の重症度評価には大動脈弁口面積の計測のみならず心拍出量と弁抵抗値を参照することが重要であると考えられた。

### IV 章 薬物による心臓負荷を利用した弁抵抗値変化に関する検討

III 章で大動脈弁口面積は血流量に依存することが明らかとなった本章では薬物によって心拍出量を増加させた時、大動脈弁口面積が変化するかどうかを実験的に検討した。対象は大動脈弁口面積が  $1.5\text{ cm}^2$  以下の 14 例で、ドブタミン投与によって心拍数を上昇させて心拍出量を増加させ、心拍数上昇前後での大動脈弁圧較差、大動脈弁口面積、弁抵抗値の変化を検討した。また、対象を単位時間血流量の中央値で二群に分け、流量による上記指標の違いについても検討した。心拍出量増加により大動脈弁圧較差、大動脈弁口面積は有意に上昇、増加をするが (いずれも  $p < 0.05$ )、弁抵抗値には有意な変化を認めなかった。この関係は単位時間血流量が異なったとしても同様であったことから弁抵抗値は大動脈弁口面積に比べて流量依存性が低く、心拍出量が低い場合であっても大動脈弁狭窄の重症度評価に利用できる可能性が示唆された。

### V 章 重度大動脈弁狭窄症における弁抵抗値計測の有用性—重度弁狭窄例の予後調査—

本章では弁抵抗値が大動脈弁狭窄症の重症度の評価のみならず、患者の予後の評価にも有用であるかどうかを検討した。対象は大動脈弁口面積が  $1.0\text{ cm}^2$  以下の重度大動脈弁狭窄 298 例である。大動脈弁狭窄症の臨床像は長期間にわたり無症状の状態が続くが、自覚症状の出現と同時に予後が急激に悪くなる疾患である。欧米では低流量 - 低圧較差である大動脈弁狭窄の予後は悪いと報告されてきたが、我国においては左心機能評価指標である左室長軸方向ストレイン (Global Longitudinal Strain : GLS) を用いた大動脈弁狭窄の予後評価で、低流量 - 低圧較差である大動脈弁狭窄の予後は比較的良いと報告されている。しかし GLS 計測には高機能計測アルゴリズムを搭載したハイエンド超音波診断装置が必要であるため、普及型超音波診断装置でも計測が可能な指標を用いて予後評価が可能であれば有益であると考えた。予後は心不全死、あるいは心不全増悪入院、あるいは大動脈弁置換術の複合イベントとし、カプラン・マイヤー法による累積イベント回避率の比較を行った。その結果、低流量 - 低圧較差群の中でも弁抵抗値が  $150\text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$  以上に上昇をしている場合は予後不良であることがわかった。このことから、低流量 - 低圧較差群では弁抵抗値を参照することによってリスクをさらに層別化することができた。

### VI 章 結論

本研究を統括しまとめた。超音波診断装置を用いて大動脈弁狭窄を評価する場合に、大動脈弁口面積の血流量依存性の問題が明らかとなり、弁抵抗値を用いて評価する必要があることを明らかにした。また、心拍出量、弁抵抗値の計測により、大動脈弁狭窄の重症度評価のみならず予後評価にも応用が可能となることを示すことができた。

本研究の成果により大動脈弁狭窄罹患者の重症度や予後を正確に評価し、有効な治療方針を選択することによって、質の良い医療を提供できるようになることが期待される。