

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

平成 29 年 1 月

日本大学大学院理工学研究科博士後期課程

医療・福祉工学専攻

渡邊 伸吾

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

目 次

I 章 序論	1
I.1. 研究の背景	1
I.1.1.日本における弁膜症手術件数の現状	1
I.1.2.大動脈弁狭窄症とその評価の重要性	2
I.1.3.大動脈弁狭窄評価の現状	3
I.1.4.大動脈弁狭窄における弁口面積に関する研究	5
I.1.5.大動脈弁狭窄における弁抵抗値に関する研究	6
I.2. 研究の目的	7
I.3 研究の概要と論文の構成	8
I 章の参考文献	11
II 章 超音波診断装置と心機能計測について	13
II.1. 超音波診断装置	14
II.1.1.超音波診断装置について	14
II.1.2.超音波診断装置で得られる画像	15
II.1.3.超音波診断装置と簡易ベルヌーイ式	20
II.1.4.連続の式による大動脈弁の機能的弁口面積と解剖学的弁口面積	22
II.1.5.左室駆出率の計測方法	26
II.2. 心臓超音波検査で使用される各種計測値の算出式	29
II.3. II 章の結論	31
II 章の参考文献	32

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	34
III.1. 緒言	34
III.2. 対象および方法	35
III.2.1. 対象	35
III.2.2. 方法	35
III.2.3. 統計学的解析および倫理	37
III.3. 結果	38
III.4. 考察	47
III.5. III 章の結論	49
III 章の参考文献	50
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	52
IV.1. 緒言	53
IV.2. 対象および方法	53
IV.2.1. 対象	53
IV.2.2. 方法	53
IV.2.3. 統計学的解析および倫理	57
IV.3. 結果	58
IV.4. 考察	62
IV.5. IV 章の結論	64
IV 章の参考文献	65

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—	66
V.1.緒言	66
V.2.対象および方法	68
V.2.1.対象	68
V.2.2.方法	68
V.2.3.統計学的解析および倫理	70
V.3.結果	71
V.4.考察	75
V.5. V 章の結論	77
V 章の参考文献	78
VI 章 結論	79
関連論文の印刷公表の方法および時期	83
謝辞	84

I章 序論

I.1. 研究の背景

I.1.1. 日本における弁膜症手術件数の現状

日本胸部外科学会が発表をした日本における 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 件と報告している¹⁾。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、大動脈弁、僧帽弁、三尖弁、肺動脈弁の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 件と記している。このような手術件数増加の背景には医療機関の充実、医療機器の技術発展、手術手技の進歩によって若年者から高齢者まで、誰でも安全に手術に臨むことができる環境に変化してきていることが要因にあげられる。本国には高齢化社会、心疾患死亡率²⁾の高さという問題も存在し、今後、医療機関への受診、ならびに治療の需要はますます増加すると考える。高齢化を背景とした弁の退行性変化を含む動脈硬化性変化、ならびに、弁膜症手術件数の漸増という現状の中で心臓弁膜症、中でも大動脈弁狭窄へ注目して検査、診断、治療することは重要であると考えられる。

I.1.2. 大動脈弁狭窄症とその評価の重要性

心臓弁膜症は、主として弁自体の器質的な変化により、血液の逆流あるいは弁狭窄が起こり、放置をしておくと心不全をきたす疾患である。心臓を構成する弁には僧帽弁、大動脈弁、三尖弁、肺動脈弁が存在するが中でも大動脈弁は、左室と連続的に位置しており、弁逆流、弁狭窄状態になると直接的にポンプ作用をもつ左室への負担要因となる可能性を持つ弁である。大動脈弁は左室の収縮、拡張の際に生じる血液の流れに合わせて受動的に解放と閉鎖を繰り返している弁であるため、血流がないと弁は開放しない。大動脈弁狭窄症とは、その名の通り、大動脈弁が狭窄した状態で、狭窄状態が進行すると心拍出量が低下、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、先天性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4.0cm²程度であり、これが1.0cm²以下では重度狭窄とされる。この狭窄状態が持続し続けると、経年的にさらなる狭窄の進行、ついには左室機能が低下し、心不全が重篤化、また突然死をする場合がある。このような臨床像が出現する前に重度大動脈弁狭窄の場合には人工弁に置換する外科的治療がある。手術を考慮すると大動脈弁を正確に評価することは重要であるといえる。

I.1.3. 大動脈弁狭窄評価の現状

弁機能評価に際しては弁を直接的に目視で確認をすることができないので医療機関では様々な方法で弁機能評価を行っている。中でも心臓超音波診断装置による弁膜症の評価は臨床診断の上でもっとも頻回に施行される検査手法であると言える。超音波診断装置を用いた心臓に対する検査手法は一般的に心エコー図検査や心臓超音波検査と呼ばれ、その原理により被爆の影響を受けないことやリアルタイム性、簡便性を持つ一方で、人の手を介して目的とする器官を観察するという検査の性質上、検査者の手技、熟練度により検査結果に違いが生じる問題点もある。この問題点の解決策は施設や個人の努力によって成されるしかない。

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（図1）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³⁾。重度になると手術を考慮する必要がある。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時、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。ガイドラインでは最も有用性の高い評価法として超音波診断装置による重症度評価を挙げ、第一の評価法に位置付けしている一方で、カテーテル検査の位置付けは臨床症状と超音波診断装置による重症度評価の結果が一致しない場合に限って、これによる大動脈弁圧較差の評価を行うこととしている。超音波診断装置による大動脈弁狭窄の評価項目の中で大動脈弁口面積による評価は大切であるが、その理由に先にあげたガイドラインでは「連続波ドプラ法による圧較差は血行動態の影響を受けるので圧較差による重症度評価に加えて、連続の式による弁口面積あるいは断層

像上での弁口面積の計測も行うべきである。特に大動脈弁逆流や左室機能低下などがある場合には、圧較差は狭窄症の重症度を過小評価するので弁口面積計測が必須である」とし、この結果、大動脈弁口面積の計測結果が最も重要であるかのような印象の元、計測値が独り歩きしている現状がある。

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。

	軽度	中等度	重度
大動脈弁口面積	$>1.5\text{cm}^2$	$1.5\sim1.0\text{cm}^2$	$\leq 1.0\text{cm}^2$
弁口面積係数	$>0.85\text{cm}^2/\text{m}^2$	$0.6\sim0.85\text{cm}^2/\text{m}^2$	$<0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$
大動脈弁通過速度	$<3.0\text{m/s}$	$3.0\sim4.0\text{m/s}$	$\geq 4.0\text{m/s}$
平均圧較差	$<25\text{mmHg}$	$25\sim40\text{mmHg}$	$\geq 40\text{mmHg}$

図 1 心臓超音波装置による大動脈弁狭窄の評価基準³⁾

I.1.4. 大動脈弁狭窄における弁口面積に関する研究

大動脈弁狭窄症において大動脈弁口面積による弁狭窄の評価は超音波診断装置が広く普及される前はカテーテル検査によって行われてきた⁴⁾。カテーテル検査による評価と超音波診断装置による評価の大動脈弁口面積の不一致という問題点も存在し、過去、研究がなされてきた^{5,6)}。両評価法による大動脈弁口面積の不一致はカテーテル検査によって評価している大動脈弁口面積と超音波診断装置によって評価している大動脈弁口面積の算出に用いる圧較差が異なっており、カテーテル検査においては peak to peak（左室内圧と大動脈内圧の差）による圧較差測定をおこなうこと、超音波診断装置においては瞬時圧較差計測することによって生じる違いが原因である。狭窄した大動脈弁に対する最も有効な治療は大動脈弁置換術になるが、この手術時期の決定に重症度評価は非常に大切であるので大動脈弁口面積の評価が積極的に行われてきた。超音波診断装置単独による評価は断層像から評価した大動脈弁口面積と連続の式によって評価した大動脈弁口面積に乖離が生じるという問題点があり、前者は解剖学的に観察がされる弁口面積であり、後者は狭窄弁を通過した高速な血流ジェットが縮流する部分での断面積で機能的弁口面積であると解明されている^{7,8)}。解剖的弁口面積は高度に石灰化した大動脈弁では弁口が認識できないため計測が不可能になる。一方、連続の式で算出される機能的弁口面積は算出方法である血流情報に左室後負荷成分も含んでおり、臨床上、頻繁に用いられ有用性が高いとされている⁸⁾。

I.1.5. 大動脈弁狭窄における弁抵抗値に関する研究

超音波診断装置を用いた大動脈弁狭窄の重症度評価は、大動脈弁通過血流の最大血流速度や平均圧較差、および連続の式による大動脈弁口面積を算出して総合的に判断している。しかし、それぞれの指標は心拍出量に依存し低心拍出状態になると最大血流速度や圧較差は低くなる。大動脈弁口面積についても弁の開放が不完全となるため小さくなることが知られている⁹⁾。

カテーテル検査による大動脈弁口面積は 1950 年代に Gorlin の式によって確立され、現代でも使用されている。弁抵抗値は、カテーテル検査による大動脈弁口面積での評価を補完するために、Cannon らによって 1990 年初頭に提唱された重症度指標である¹⁰⁾。弁抵抗値は、カテーテルによって得られた平均圧較差、駆出時間、心拍出量、脈拍数から算出される。この指標を用いると低心拍出状態、いわゆる低流量で低圧較差の大動脈弁狭窄の中から真の重症大動脈弁狭窄を識別できることが報告された。しかしながら、弁抵抗値は流量依存性が存在することが次第に明らかとなり、積極的に弁狭窄の評価に用いられることはなくなった。超音波診断装置を用いることによっても弁抵抗値の算出は可能である。2006 年に Blais らは、弁抵抗値が $150 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上であれば大動脈弁口面積よりも重症度を判別する能力が高いことをファントム実験にて示し論じた¹¹⁾。

I.2 研究の目的

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する。これによって、大動脈弁狭窄に関する臨床的評価がより良く成されることを目指す。

I.3 研究の概要と論文の構成

本論文は I 章から VI 章までで構成されている。以下に各章毎の概要について述べる。また、本論文の構成を図 2 に示す。

I 章 序論

本研究の背景となる大動脈弁狭窄の臨床像と超音波装置による大動脈弁狭窄の診断の現状について述べるとともに、大動脈弁口面積の流量依存性という問題点について考察した。さらに、本研究の目的を明示した。

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、超音波診断装置で観察できる心臓超音波断層像、アメリカ心エコー図学会に準拠した心機能計測について述べた。

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

弁抵抗値を参照して大動脈弁口面積による重症度評価に生じる診断一致率の差、心拍出量、ならびに左室駆出率の違いによる弁口面積の変化について検討した。

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

心拍数を上昇させ心拍出量を増加させることによって、大動脈弁狭窄の評価項目の変化を検討した。

V章 重度大動脈弁狭窄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—

大動脈弁狭窄の重症度が弁口面積によって重度であった例を対象に心拍出量係数、平均圧較差の違いによって生じる予後に対して、弁抵抗値を加味した場合の変化を検討した。

VI章 結論

各章での結論をまとめ、弁抵抗値による大動脈弁狭窄の評価の有用性と今後の期待を述べた。

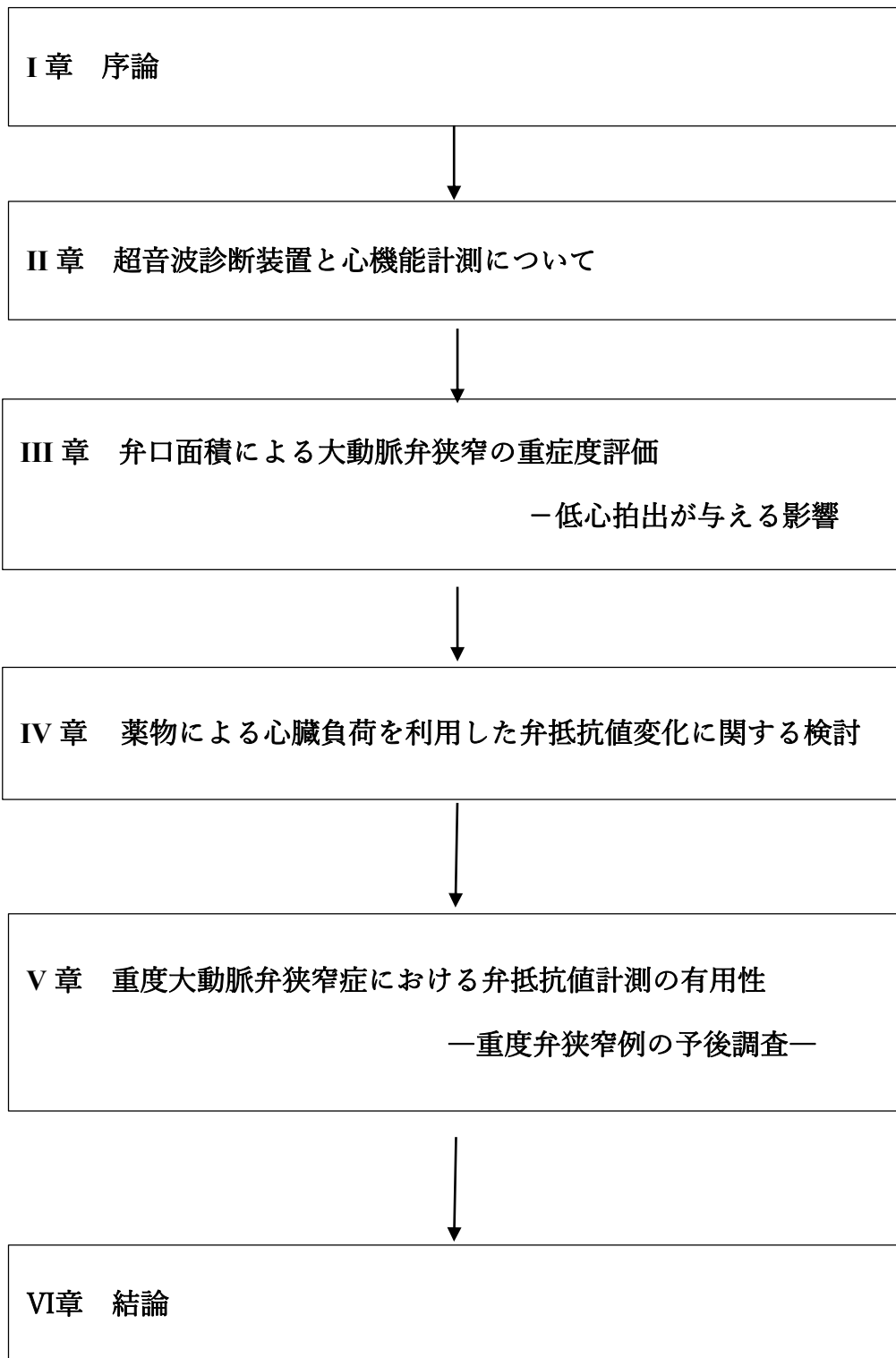


図2. 本論文の構成

I 章の参考文献

- 1-1) Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014
Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery.
Gen Thorac Cardiovasc Surg published online : 02 September 2016
- 1-2) 厚生労働省 平成 27 年 人口動態統計月報年計
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai15/index.html>
- 1-3) 大北裕, et al. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン
(2011 年度合同研究班報告).
弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012 年改訂版).
日本循環器学会. Accessed Sep, 2015, 21.
- 1-4) GORLIN, R.; GORLIN, S. G. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts.
American heart journal, 1951, 41.1: 1-29.
- 1-5) MINNERS, Jan, et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. European heart journal, 2008, 29.8: 1043-1048.
- 1-6) GRIFFITH, M. J., et al. Inaccuracies in using aortic valve gradients alone to grade severity of aortic stenosis. British heart journal, 1989, 62.5: 372-378.
- 1-7) GILON, Dan, et al. Effect of three-dimensional valve shape on the hemodynamics of aortic stenosis: three-dimensional echocardiographic stereolithography and patient studies. Journal of the American College of Cardiology, 2002, 40.8: 1479-1486.
- 1-8) SAIKRISHNAN, Neelakantan, et al. Accurate assessment of aortic stenosis a review of diagnostic modalities and hemodynamics. Circulation, 2014, 129.2: 244-253.

- 1-9) Burwash IG, et al. Dependence of Gorlin formula and continuity equation valve areas on transvalvular volume flow rate in valvular aortic stenosis. *Circulation*.1994; 89: 827-835.
- 1-10) Cannon JD, et al. Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1517–1523.
- 1-11) Blais C, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (truly or pseudo-severe aortic stenosis) study. *Circulation* 2006; 113: 711-721.

II章 超音波診断装置と心機能計測について

II.1 超音波診断装置

II.1.1. 超音波診断装置について

本国における超音波診断のはじまりは1942年頃からであり,その後の装置の発展に際しては本国の技術貢献も非常に大きいといえる¹⁾.

近年の超音波診断装置には使い手²⁾のことを考えた人間工学に則したボタンやパネル配置が考えられ,扱いやすいものへと進化し続けている.装置の原理は人の耳に聞こえない高い音を探触子から打ち出し,音の伝搬,反射,信号処理を介して,臓器の断層像,ドプラ法を用いて血流速度波形を取得し,体内の観察を行うことで疾患の検索や診断をする手法である.現代における代表的な装置,およびセクタ型超音波探触子を提示する(図1).

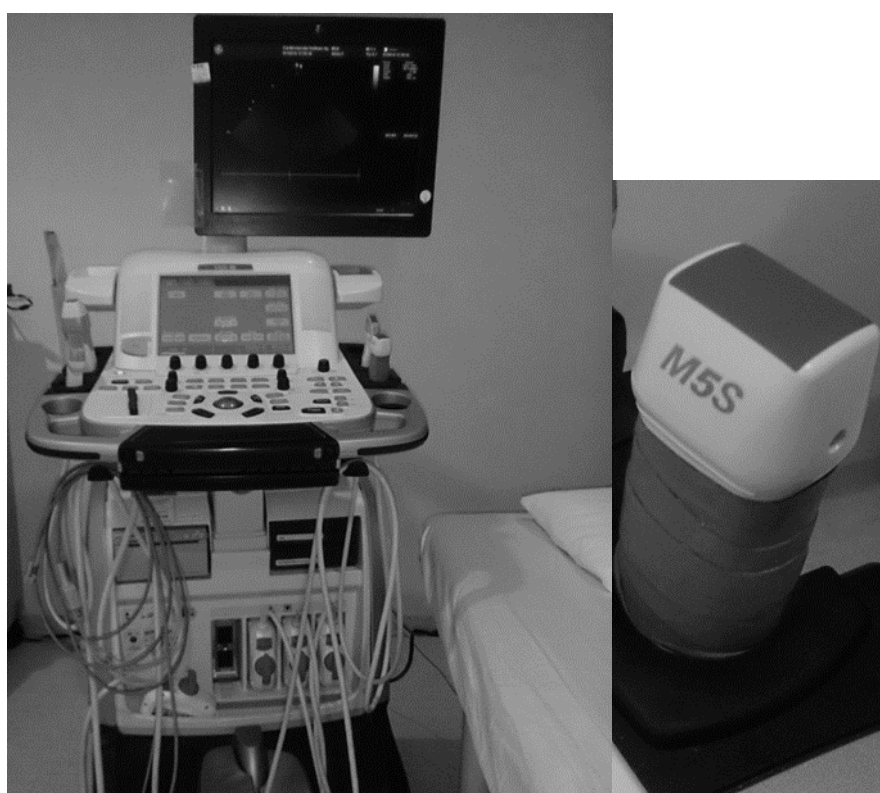


図 1 代表的な超音波診断装置とセクタ型探触子

Vivid E9 (GE Healthcare 社製)

II.1.2. 超音波診断装置で得られる画像

心臓超音波診断装置から得られる代表的な断面，解剖を示す．

超音波探触子を胸骨左縁第三肋間位（あるいは第四肋間）にあてると傍胸骨左室長軸断面の描出が可能となる(図 2)．

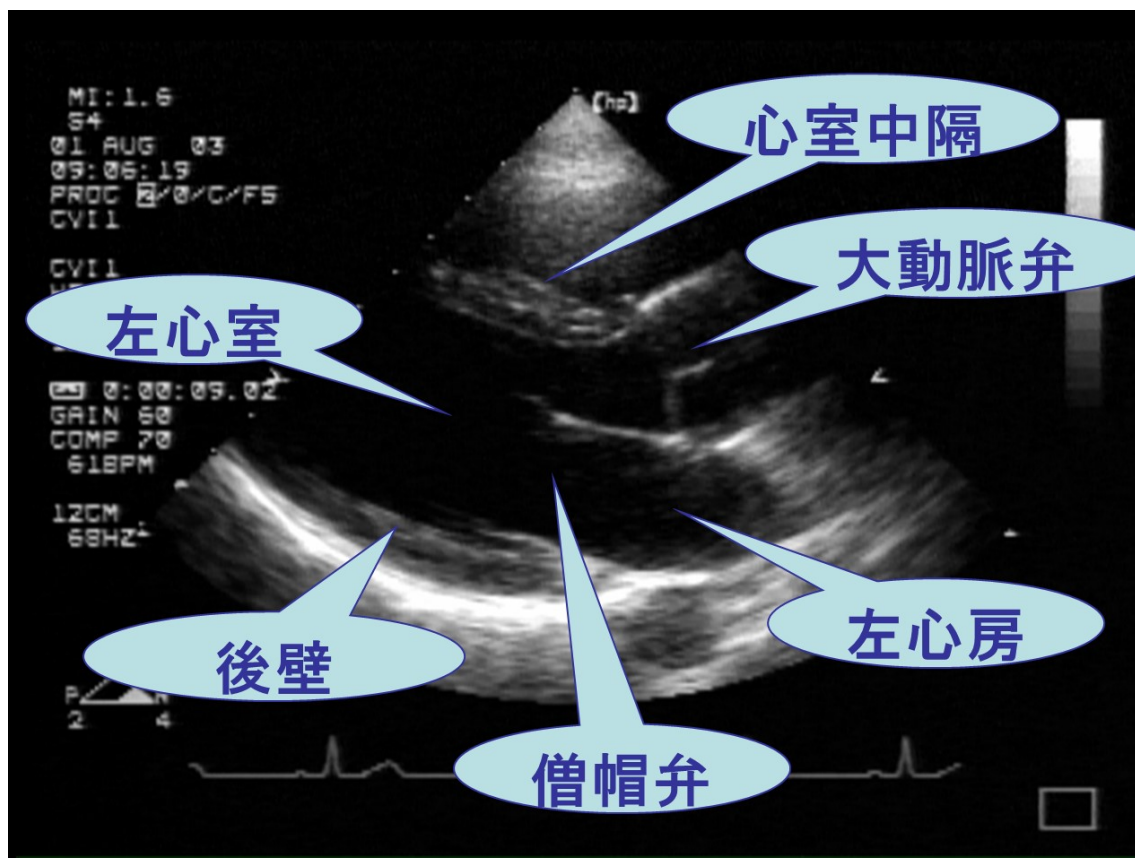


図 2 傍胸骨左室長軸断面

傍胸骨左室長軸断面からは図 2 に示したように心臓を縦に切断した画像が得られる．この画像からは主に左室，左房，心室中隔，左室後壁，大動脈弁，僧帽弁の観察が可能となる．心拍動と共に弁，心室，心房の動きが観察可能となる．

図2で得られた画像から探触子を約90度時計回転すると、心臓を縦に切断した画像から輪切りに切断した画像へと観察方向が変化する。人体を足元方向から覗いた格好の画像となる(図3)。

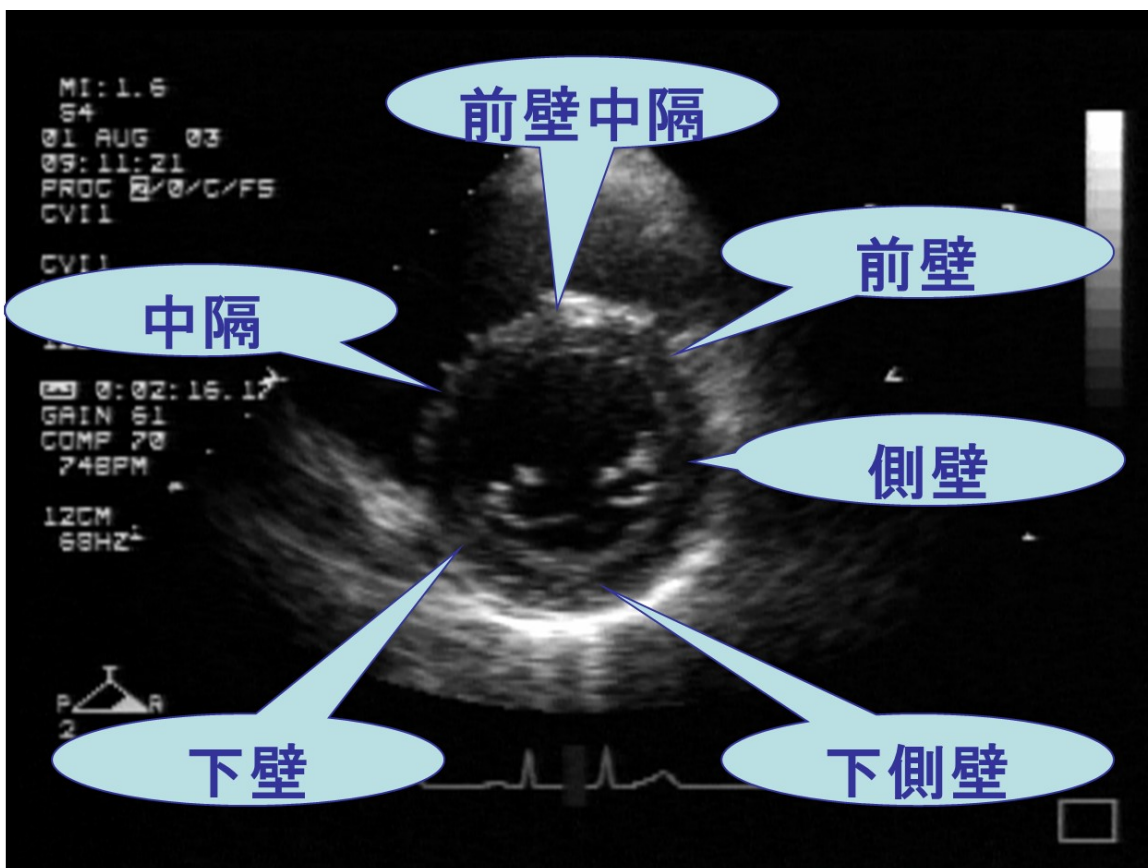


図3 傍胸骨左室短軸断面1

傍胸骨左室短軸断面からは図3に示したように心臓を輪切りにした画像が得られる。この画像からは主に左室壁運動の観察が可能となるが探触子からの超音波発信ビーム面を上方や下方に向けることで断面設定を容易に変更することが可能で左室心尖部方向では心尖部断面が、心基部方向では大動脈弁(図4)、僧帽弁の観察が可能となる。心拍動と共に弁、心室、心房の動きが観察できる。

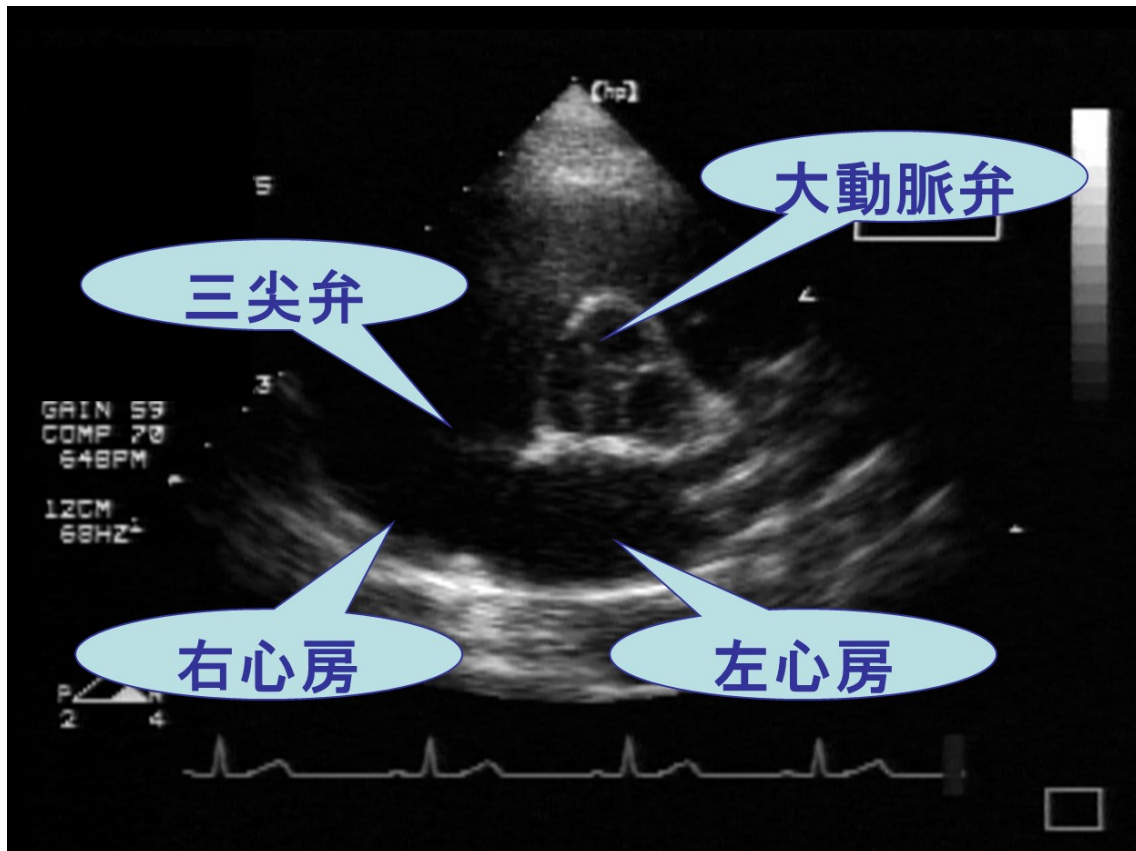


図 4 傍胸骨左室短軸断面 2

超音波探触子を身体の側面，心尖拍動下にあてることにより心尖部断面の描出が可能となる。主な心尖部断面には両心室，両心房の観察が可能となる心尖部四腔断面（図5），この断面から探触子を約90度時計回転させ右心系（右室，右房）断面像を消した断面である心尖部二腔断面（図6），心尖部二腔断面からさらに回転させることによって描出される心尖部長軸断面がある（図7）。これらの画像の描出により心拍動と共に弁，心室，心房の動きが観察できる。

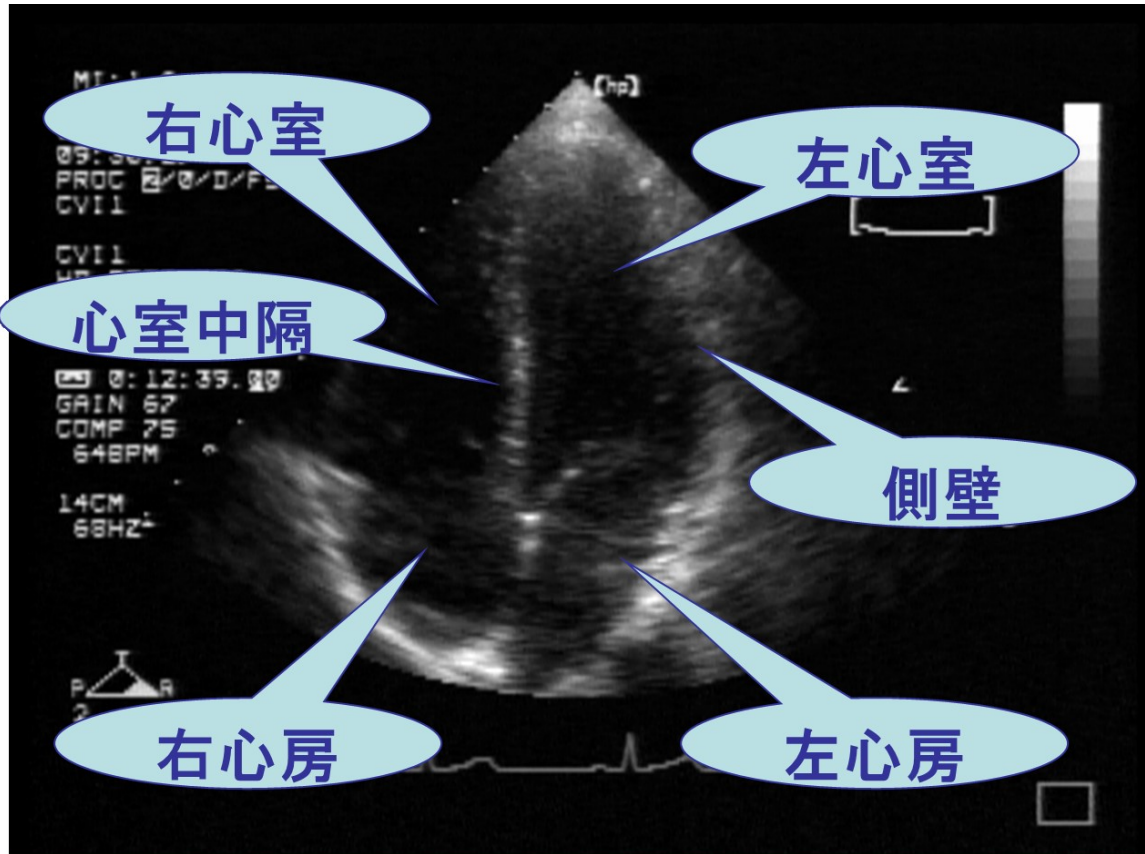


图 5 心尖部四腔断面

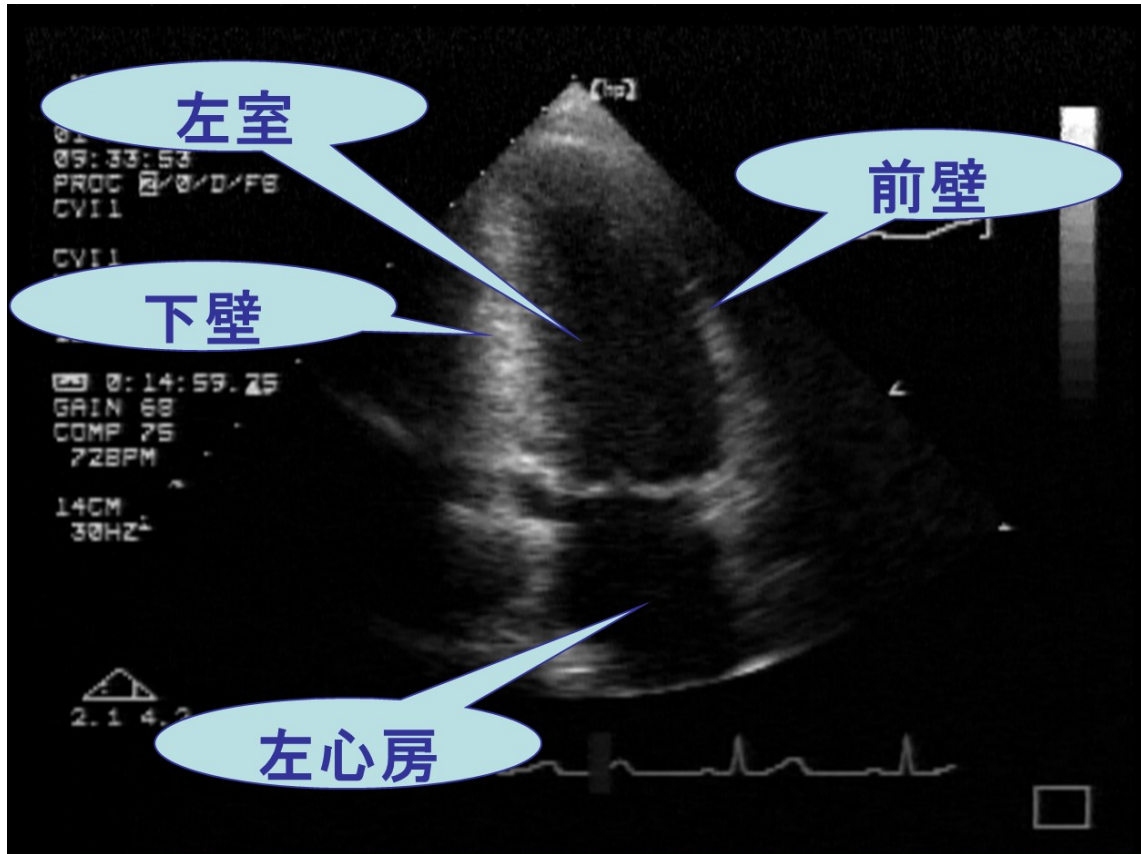


图 6 心尖部二腔断面

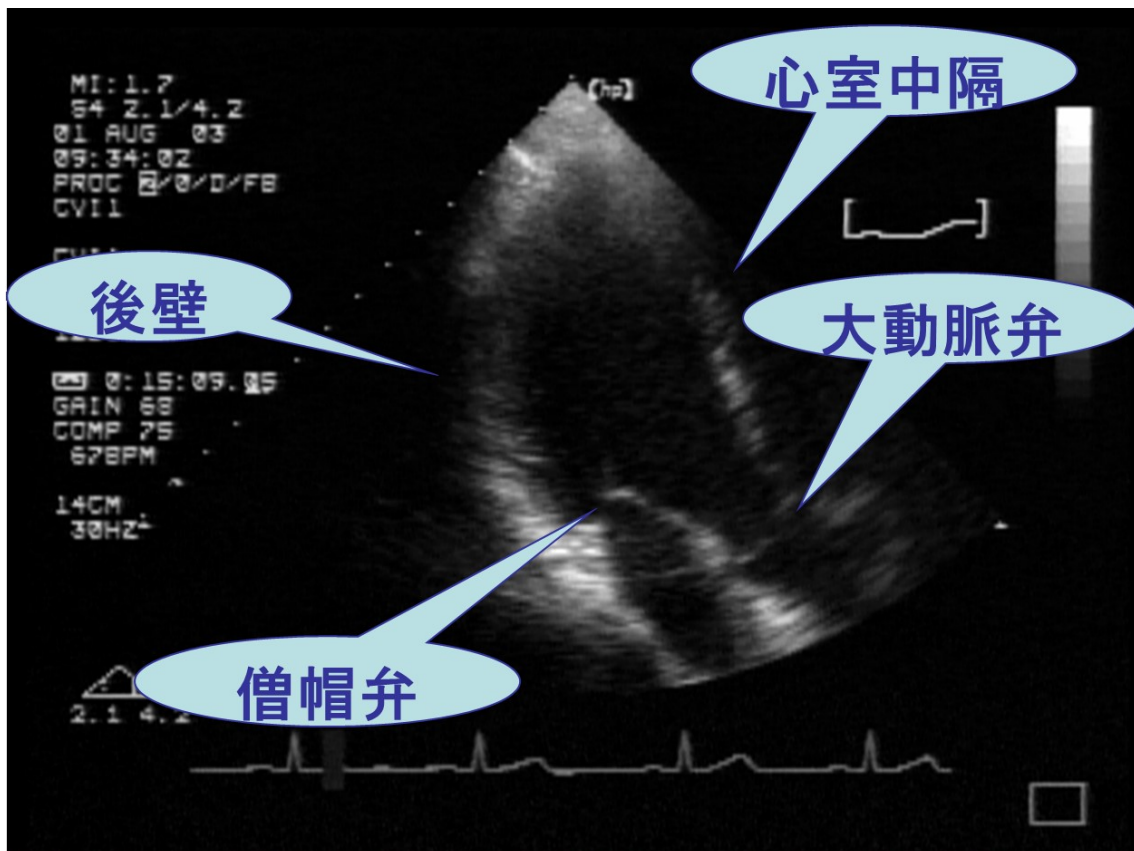


図 7 心尖部長軸断面

描出された断層像からは任意の距離計測が可能となる。心腔内での距離計測ができれば、心機能を推定するための様々な指標が計算可能となる。

また、断面内に観察される血流の速度が計測可能となる。

II.1.3. 超音波診断装置と簡易ベルヌーイ式

簡易ベルヌーイ式³⁾とは、狭窄部を通過する血流速度から圧較差を求める方法で、狭窄後に非常に高速なジェット血流が生じ、狭窄前の血流速度を無視できる場合に適応できる。超音波診断装置で血流速度を求めるためにドプラ法を利用している。ドプラ法には任意の位置での血流速度が求められるパルスドプラ法と位置情報は無いが高速な血流速度が求められる連続波ドプラ法がある。実際の血流速度の計測では血流と超音波ビーム入射角度の間には角度依存性が存在するので探触子の操作を適切に行い、超音波ビーム入射角度が60度を超えないようにして誤差が少なくなるようにする。

$$fd = \frac{2 \times V \cos \theta}{C} f_0$$

fd：ドプラ変異周波数， C：音速， V：血流速度，

θ：血流に対する超音波ビーム入射角度， f₀：参照周波数

大動脈弁狭窄のように、流れに対する狭窄した弁という障害物の存在によって、大動脈弁を通過する血流速度は非常に上昇をする。狭窄前（上流側：左室流出路側）の血流速度は狭窄後（下流側：大動脈弁通過後）の血流速度に対して無視できるほどに遅い速度であるので、狭窄部前後の圧較差は狭窄部の前の血流速度を V_1 、後の血流速度を V_2 とすると $\Delta P = 4(V_2^2 - V_1^2) = 4V^2$ となり、血流速度がわかれば圧較差の算出ができる（図8）。

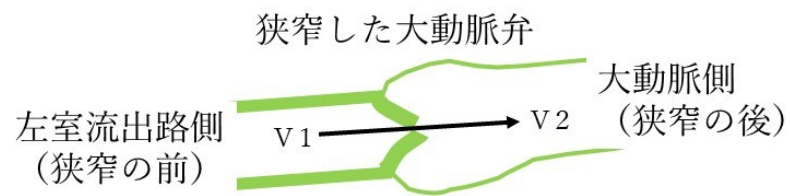
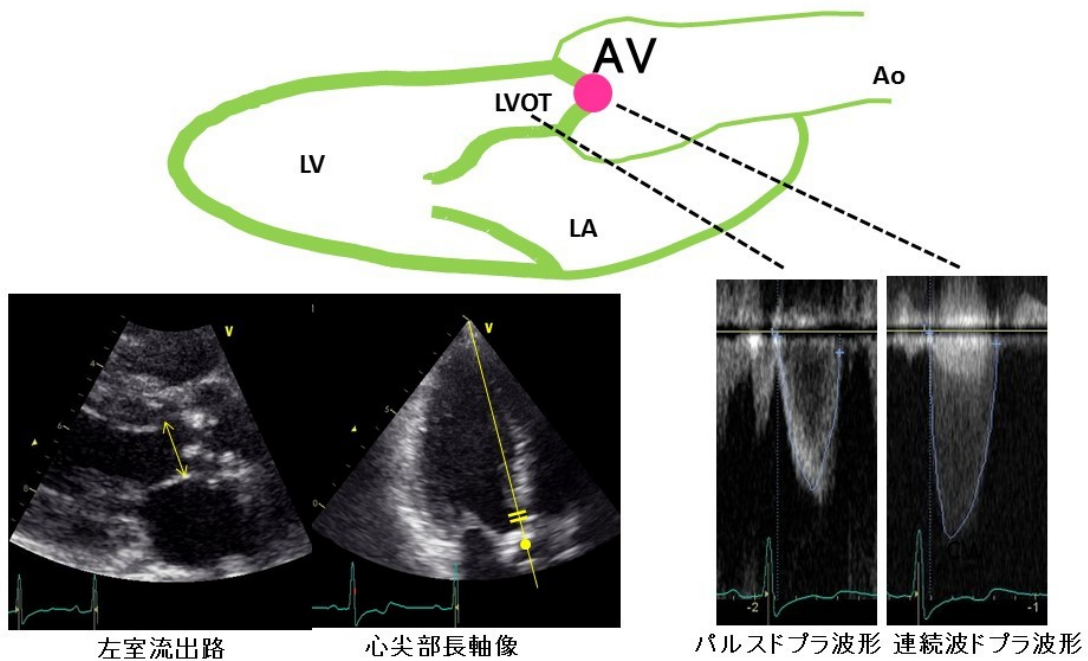


図 8 簡易ベルヌーイ式について

II.1.4. 連続の式による大動脈弁の機能的弁口面積と解剖学的弁口面積

連続の式は連続した管腔では異なる断面のいずれの部分でもその流量は一定であるという質量保存式が基となっている。超音波診断装置による心臓超音波検査では左室流出路通過血流量は大動脈弁通過血流量に等しいという関係から連続の式と呼ばれている。左室流出路を円近似した断面積とパルスドプラ法を用いた左室流出路血流時間速度積分値との積が一回拍出量として算出され、これを連続波ドプラ法によって計測した大動脈弁通過血流時間速度積分値で除したものが大動脈弁口面積として算出される(図9)。これは機能的弁口面積である。



- : 任意の点での血流速度が計測できるパルスドプラ法を使用する
- : 高速血流を計測できる連続波ドプラ法を使用する

$$AVA(cm^2) = \frac{S_{LVOT} \times TVI_{LVOT}}{TVI_{AV}}$$

図 9 連続の式による大動脈弁口面積の算出方法

LV : left ventricular : 左室, LA : left atrium : 左房, Ao : aorta : 大動脈

LVOT : left ventricular outflow tract : 左室流出路, AV : aortic valve : 大動脈弁

AVA : aortic valve area : 大動脈弁口面積

S_{LVOT} : square LVOT : 左室流出路面積

TVI_{LVOT} : time velocity integral LVOT : 左室流出路時間速度積分値

TVI_{AV} : time velocity integral AV : 大動脈弁時間速度積分値

TVI : time velocity integral : 時間速度積分値

ET : ejection time : 駆出時間

連続の式による大動脈弁口面積の算出は肥大型心筋症やS字状中隔に代表される左室流出路狭窄例では左室流出路における血流プロファイル評価が過大となり、結果的に大動脈弁口面積の正確性がなくなることに注意する。このような場合は連続の式による大動脈弁口面積の算出はできなくなる（図10, 図11）。

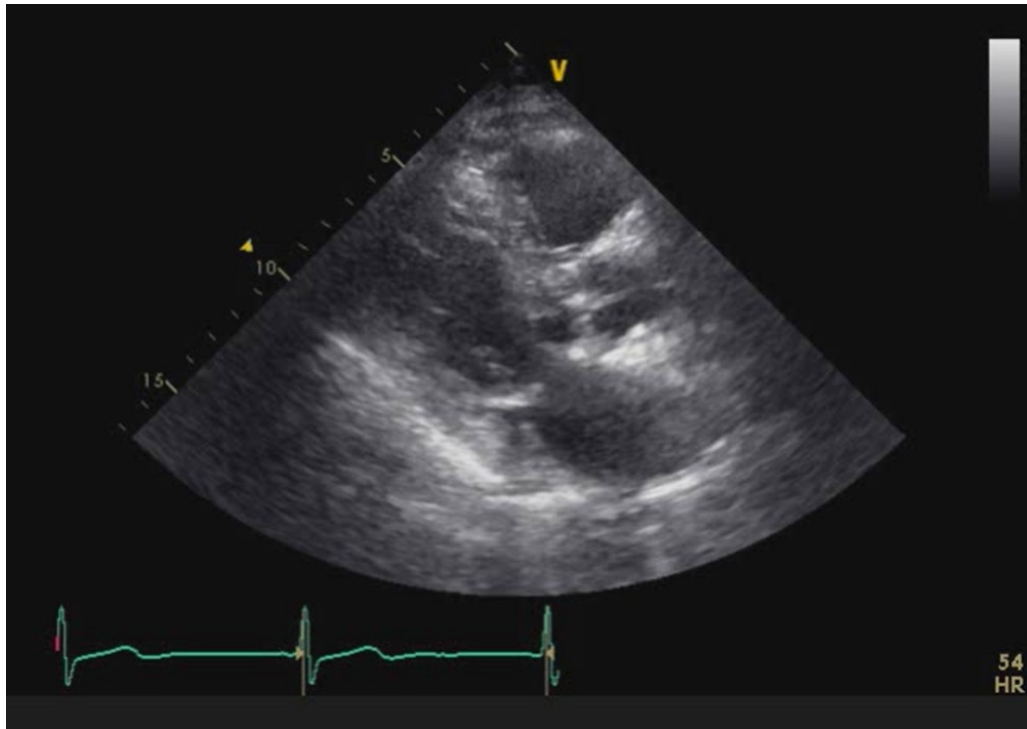


図 1 0 大動脈弁狭窄症の左室流出路狭窄合併例

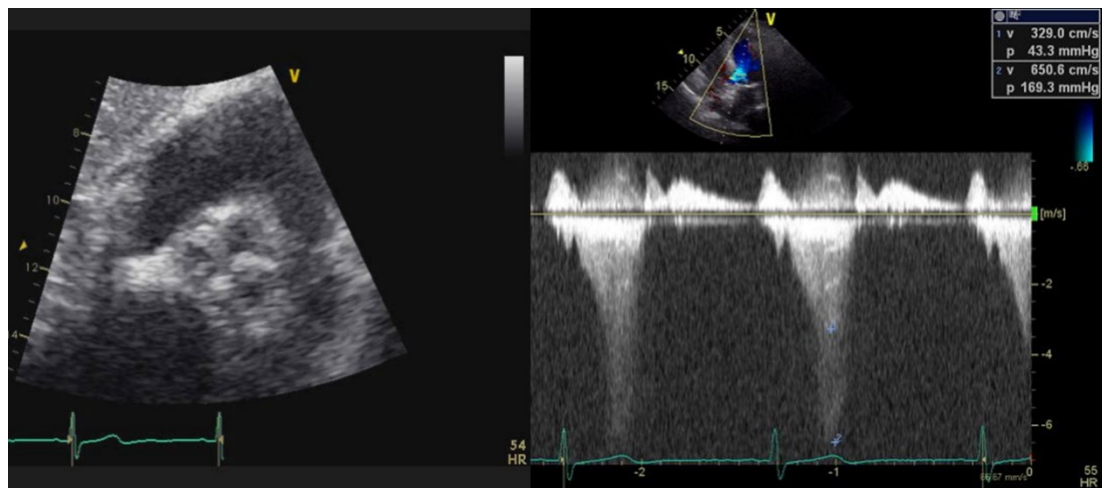


図 1 1 大動脈弁と血流プロファイル

左室流出路血流速度波形と大動脈弁通過血流速度波形はいずれも高速である。連続の式による大動脈弁口面積の算出はできない。

一方で、超音波診断装置では大動脈弁を断層像によって観察ができるが、このとき観察できる大動脈弁口の面積は先に述べた連続の式で算出する弁口面積と異なる。連続の式で算出する弁口面積は血流速度が最も高速となった部位、縮流部での血流情報を用いて算出をしているからである。血流速度が最も高速となるのは解剖学的弁口とは異なり、血流が狭窄部分を通過して集束する部分であり、連続波ドプラ法で計測される血流はこの部分となるからである（図12）。

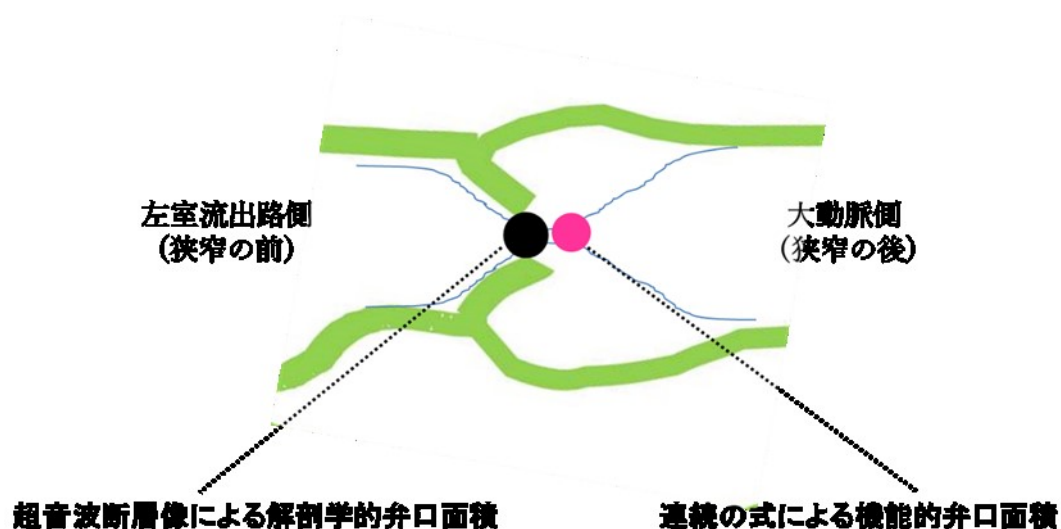


図 12 解剖学的弁口面積と機能的弁口面積

II.1.5. 左室駆出率の計測方法

超音波診断装置による左室駆出率の計測方法は主として二種類の方法があり、左室長軸断面（図 1 3）から算出する方法（Teichholz 法）と心尖部四腔断面と心尖部二腔断面の二断面を利用して算出する方法（Biplane disk summation 法）がある（図 1 4，図 1 5）。

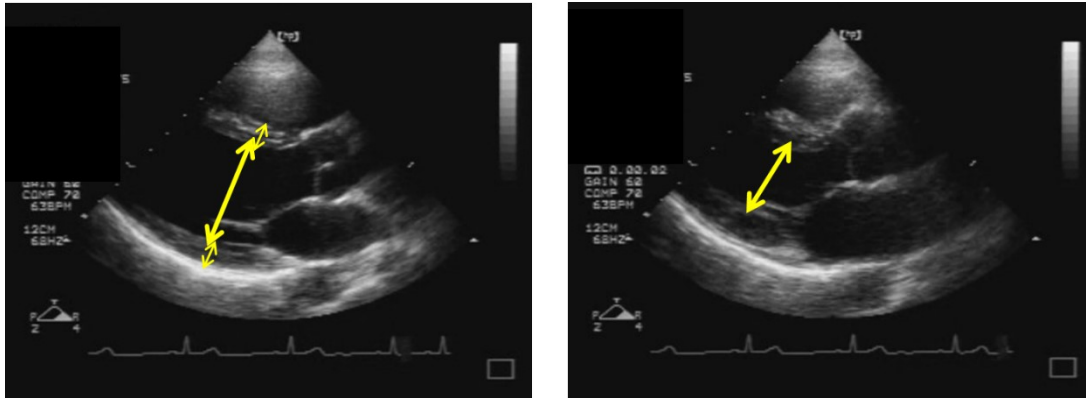


図 1 3 傍胸骨左室長軸断面

左室内径から算出される左室駆出率は、左室拡張末期容積から左室収縮末期容積を減じ、左室拡張末期容積で除し百分率をしたものである。

算出式を列記する。

$$\text{容積(mL)} = 7.0 \times \text{左室内径}^3 / 2.4 + \text{左室内径} \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \text{Teichholz 法}$$

$$\text{一回拍出量 (mL)} = \text{拡張末期容積} - \text{収縮末期容積}$$

$$\text{左室駆出率 (\%)} = \text{一回拍出量} / \text{拡張末期容積} \times 100$$

左室長軸断面を用いて算出する Teichholz 法は左室を回転楕円体であると仮定し、左室内径の計測から左室駆出率の算出が可能となるが、二次元の平面的な情報であるのでモニター画面の中に映っていない部分に左室心筋運動低下（局所壁運動異常）が存在する場合は、回転楕円体の仮定が崩れる。したがって、このような場合は別の方法で左室駆出率を算出する。それが biplane method of disks summation (modified Simpson's rule) である。

biplane method of disks summation (modified Simpson's rule) とは直行断面関係にある心尖部四腔断面と心尖部二腔断面の二断面から左室長軸に対して直角な20ディスクの総和を左室容積とみなして算出する方法である。近年の超音波診断装置には算出式が組み込まれており、左室心内膜面を機械的にトレースすることで計算される³⁾。

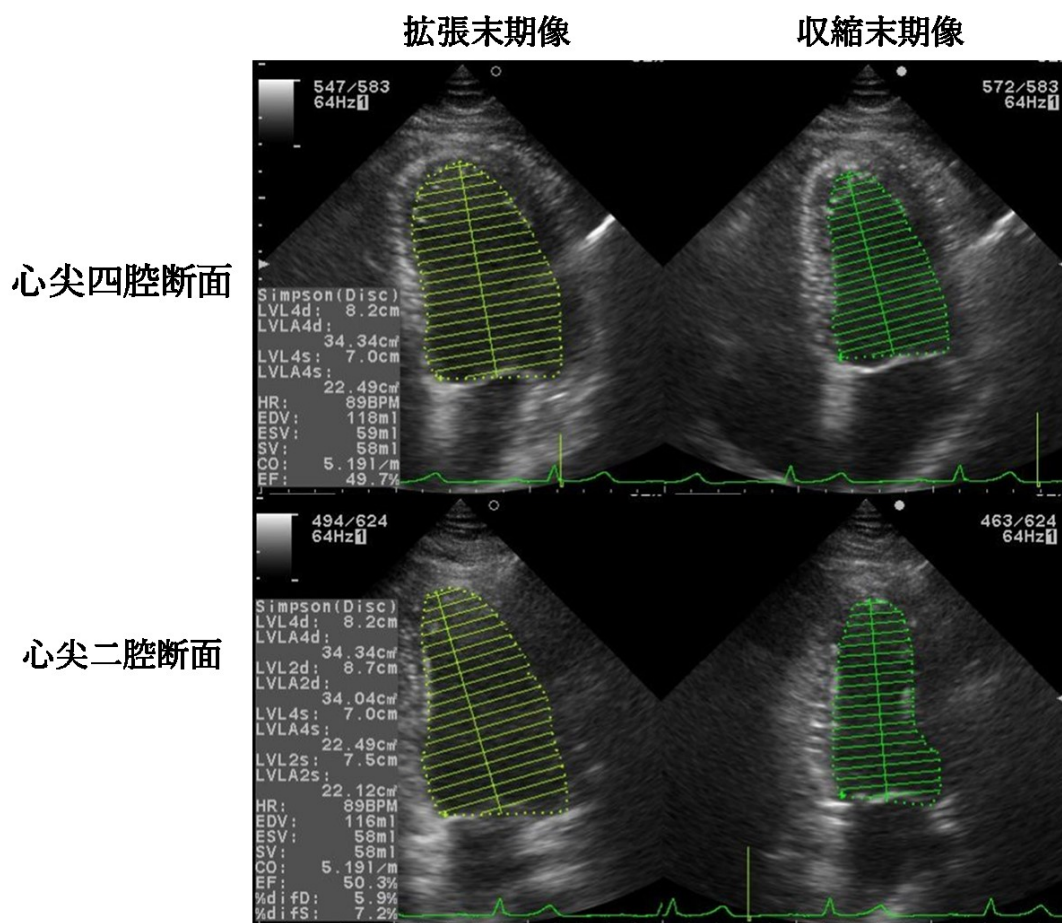


図 14 Biplane disk summation 法

左室拡張、局所壁運動異常がある場合では二次元の平面的な断面で左室容積、左室駆出率の計測を行う Teichholz 法よりも biplane method of disks summation (modified Simpson's rule) を用いる方がより正確な値が算出されるといわれている³⁾。

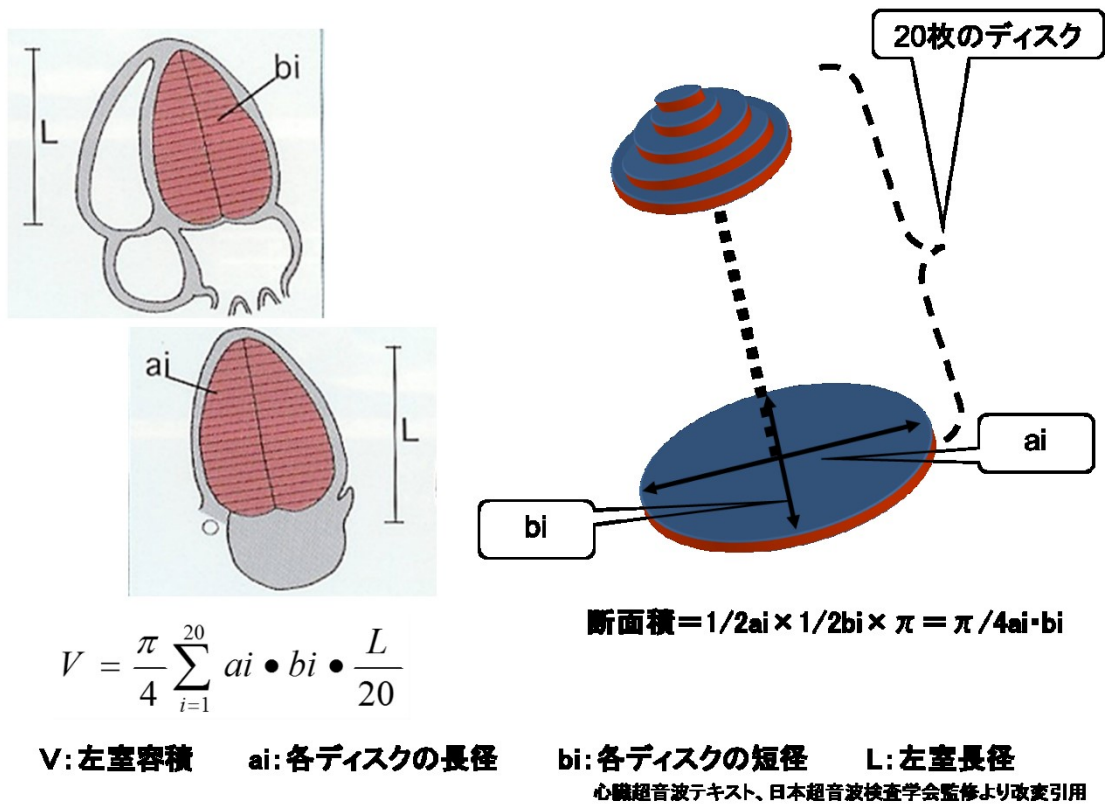


図 1 5 biplane method of disks summation (modified Simpson's rule)

II.2 心臓超音波検査で使用される各種計測値の算出式

超音波診断装置によって得られる種々の断層像から心機能の評価ができる。本論文で使用したアメリカ心エコー図学会準拠心機能評価^{4,5,6)}のための各種算出法，ならびに略語を以下に記す。

$$V \text{ (ml)} = 7.0D^3 / 2.4 + D \text{ (Teichholz 法)}$$

$$SV \text{ (ml)} = EDV - ESV$$

$$EF \text{ (\%)} = SV / EDV \times 100$$

$$LV \text{ mass (g)} = 0.8 \times [1.04(\text{IVST} + \text{LVDd} + \text{PWT})^3 - (\text{LVDd})^3] + 0.6 \text{ (Devereux ら法)}$$

$$LVMi \text{ (g/m}^2\text{)} = LV \text{ mass} / \text{BSA}$$

$$RWT = 2 \times \text{PWT} / \text{LVDd}$$

$$\text{AVA (cm}^2\text{)} = S_{\text{LVOT}} \times \text{TVI}_{\text{LVOT}} / \text{TVI}_{\text{AV}}$$

略語一覧

V : volume : 容積

D : diameter : 径

SV : stroke volume : 一回心拍出量

CO : cardiac output : 心拍出量

EF : ejection fraction : 左室駆出率

EDV : end-diastolic volume : 左室拡張末期容積

ESV : end-systolic volume : 左室収縮末期容積

IVST : interventricular septum thickness : 拡張末期心室中隔厚

LVDd : left ventricular end-diastolic diameter : 左室拡張末期径

LVDs : left ventricular end-systolic diameter : 左室収縮末期径

PWT : posterior wall thickness : 左室後壁厚

LVmass : left ventricular mass : 左室心筋重量

LVMi : left ventricular mass index : 左室心筋重量係數

RWT : relative wall thickness : 相對的左室壁厚

PPG : peak pressure gradient : 最大壓較差

mPG : mean pressure gradient : 平均壓較差

RES : aortic valve resistance : 大動脈弁抵抗

SVi : stroke volume index : 一回拍出量係數

ET : ejection time : 驅出時間

S_{LVOT} : square LVOT : 左室流出路面積

LVOT : left ventricular outflow tract : 左室流出路

AVA : aortic valve area : 大動脈弁口面積

TVI_{LVOT} : time velocity integral LVOT : 左室流出路時間速度積分值

TVI_{AV} : time velocity integral AV : 大動脈弁時間速度積分值

TVI : time velocity integral : 時間速度積分值

II.3. II章の結論

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。

心臓超音波診断装置で描出された断層像，ドプラ波形を用いてアメリカ心エコー学会に準拠した心機能計測が可能となる。算出結果は様々な仮定によって導き出されるものであり，検者の熟練度や施設設備，診断する医師の裁量によって変化する可能性もあるが超音波が持つ原理・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。

II 章の参考文献

- 2-1) 日本超音波医学会 50 周年記念誌 基礎分野 装置の年表, 日本超音波医学会, pp.11,
- 2-2) 厚生労働省 平成 28 年 1 月末概数 医療施設動態調査
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/m16/is1601.html>
- 2-3) 日本超音波検査学会: 心臓超音波テキスト. 超音波検査技術 26: 38-65, 2001
- 2-4) LANG, Roberto M., et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. Journal of the American Society of Echocardiography, 2005, 18.12: 1440-1463.
- 2-5) RUDSKI, Lawrence G., et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography, 2010, 23.7: 685-713.

2-6)BAUMGARTNER, Helmut, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr, 2009, 22.1: 1-23.

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

III.1. 緒言

大動脈弁狭窄症 (AS) の重症度を評価することは未だに難しい。一般的には、大動脈弁通過血流の最大速度や平均圧較差、および弁口面積 (AVA) を算出して総合的に判断している。しかし、それぞれの指標は心拍出量に依存している。低心拍出状態になると最大血流速度や圧較差は低くなり、大動脈弁口面積においても弁の開放が不完全となるため小さくなることが知られている¹⁾。

弁抵抗値 (RES) は、Gorlin の式によって算出される大動脈弁口面積を補完するために、Cannon らによって提唱された重症度指標である²⁾。弁抵抗値はカテーテルによって得られた平均圧較差、駆出時間、心拍出量、脈拍数から算出され、この指標を用いると低流量で低圧較差の大動脈弁狭窄症の中から真の重症大動脈弁狭窄症を識別できることが報告された²⁾。この指標は心臓超音波診断装置での検査を用いても算出することが可能で、Blais らは、弁抵抗値は大動脈弁口面積よりも重症度を判別する能力が高いことをファントム実験にて示した (弁抵抗値の正診率は 85%、大動脈弁口面積の正診率は 70%)³⁾。

そこで我々は、Blais らが示した弁抵抗値の有用性を利用して、心臓超音波診断装置での検査によって求められた大動脈弁口面積と弁抵抗値の関係、心拍出量、左室駆出率 (EF) によって生じる差、重症度の一致率について検討した。

III.2. 対象および方法

III.2.1. 対象

2000年2月から2012年6月に心臓超音波診断装置での検査で大動脈弁口面積 1.5 cm^2 以下の連続990例（男性426例，年齢 75 ± 10 歳）を対象とした。

なお，計測上のばらつきや血行動態を考慮して心房細動例，ペースング例，Ⅱ度以上の房室ブロック例，左室流出路狭窄を生じる例(S字状中隔例，閉塞性肥大型心筋症合併例)，開心術後例，中等度以上の大動脈弁閉鎖不全合併例，描出不良例を除外した。

III.2.2. 方法

上記の症例に，心臓超音波診断装置を用いて左室機能評価と大動脈弁狭窄の重症度評価を行った。左室機能評価に関しては，傍胸骨左室長軸像より心室中隔壁厚，左室後壁厚，左室拡張末期径，左室収縮末期径，左室流出路徑を計測し，左室駆出率は Teichholz 法で算出した。心尖部からの描出が良好な例では biplane method of disks summation (modified Simpson's rule) で左室駆出率を算出し，統計処理ではこちらの値を優先的に用いた⁴⁾。相対的壁厚はアメリカ心エコー図学会ガイドラインで推奨されている式で，心筋重量はリニア法を用いて算出した。また，心筋重量を体表面積で除して心筋重量係数を得た⁴⁾。

大動脈弁狭窄の重症度評価に関しては，心尖部長軸像より連続波ドプラ法で大動脈弁通過血流速度波形を記録し，簡易ベルヌーイ式により大動脈弁最大圧較差，平均圧較差を求めた。大動脈弁口面積は連続の式により算出した。併せて弁抵抗値を以下の式を用いて算出した⁵⁾。

$$RES = \frac{1.33 \times \text{meanPG} \times ET}{SV}$$

RES (dyn·sec·cm⁻⁵): 弁抵抗, MeanPG: 平均圧較差,
SV: 一回拍出量, ET: 駆出時間.

なお, 連続波ドプラ法による大動脈弁通過血流速度波形が心尖部長軸像で記録ができなかった場合や狭窄した弁と見た目が合わない様な高速血流波形が得られなかった場合は心尖部五腔像や胸骨右縁からの描出を試みて採用をした.

ACC/AHA ガイドラインを基に大動脈弁口面積による重症度のカットオフ値を 1.0 cm²とした⁶⁾. また, Blais らは, 弁抵抗値は大動脈弁口面積よりも重症大動脈弁狭窄を判別する能力が高いと報告しており, そこで用いられている重症度の基準値 150 dyn·s·cm⁻⁵以上を弁抵抗値による基準とした³⁾.

心拍出状態を評価するため, 左室流出路の断面積と血流速度波形の時間速度積分値から一回拍出量 (SV) を求め, それを体表面積で除して一回拍出量係数 (SVi) を算出した. 対象を SVi の違いにより, SVi > 35 ml/m² の Normal Flow (NF) 群, SVi ≤ 35 ml/m² の Low Flow (LF) 群の 2 群に分けた. また, EF 別にも検討を加えた. EF ≥ 50% の Normal EF (NEF) 群, EF < 50% の Low EF (LEF) 群に分類した.

本研究に使用した超音波診断装置は SONOS5500 (Agilent Technologies 社製), System V (Ving Med 社製), SSD5500 (アロカ社製), SSD6500 (アロカ社製), SSDα10 (アロカ社製), Vivid E9 (GE Healthcare 社製), iE33 (Phillips 社製), Artida (東芝メディカルシステムズ社製) である. 探触子はセクタ型探触子を用い, 中心周波数は 2.5 MHz, および 3.0 MHz である.

III.2.3. 統計学的解析および倫理

対象の群別比較には、カテゴリー変数であれば χ^2 検定、連続変数であれば t 検定、Mann–Whitney U 検定を用いた。大動脈弁口面積と弁抵抗値の関係式を求めるために回帰分析を行った。その関係に対する流量の影響を調べるために説明変数に更に SVi を加えて重回帰分析を行った。危険率 5%未満を統計学的に有意とした。本検討の倫理的妥当性に関しては、所属機関の倫理委員会での承認が得られている。また、著者には申告すべき利益相反はない。

III.3. 結果

対象の背景（表 1, 表 2, 表 3）を示す. NF 群 751 例, LF 群 239 例, NEF 群 890 例, LEF 群 100 例であった. 全症例を対象とした弁抵抗値と大動脈弁口面積の関係は反比例の関係であり, 対数モデルを用いた回帰分析で得られた回帰式からは有意な負の相関関係にあった ($Y = -0.334 \times \ln(X) + 2.511$, $r = -0.93$, $p < 0.0001$) (図 1). 弁抵抗値 $150 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ に相当する大動脈弁口面積は, 回帰曲線から 0.84 cm^2 であった. NF, LF 群別での弁抵抗値と大動脈弁口面積の関係では LF 群の回帰曲線は, NF 群の回帰曲線より有意 ($p < 0.0001$) に下方に位置しており, 同じ弁抵抗値であったとしても, LF 群の大動脈弁口面積は NF 群の大動脈弁口面積に比べて小さかった (図 2). RES $150 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ に相当する大動脈弁口面積は, NF 群では 0.86 cm^2 であったが, LF 群では 0.76 cm^2 と小さかった. 説明変数に更に SV_i を加えた重回帰分析では $AVA = -0.337 \times \log(\text{RES}) + 0.007 \times SV_i + 2.224$ となり, どの係数項も統計学的に有意 ($p < 0.0001$) であった. また, NEF, LEF 群別での弁抵抗値と大動脈弁口面積の関係では, 両者の回帰曲線は統計学的には有意差 ($p = 0.1142$) はなかった (図 3). なお, 壁運動異常の有無にかかわらず, biplane method of disks summation (modified Simpson's rule) により左室駆出率の算出ができ, Teichholz 法と値が一致しなかった例は 57 例 (5%) であった. 全症例の中で RES $150 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上の重症例は 326 例 (33%) いた. 大動脈弁口面積が 1.0 cm^2 未満の症例は 478 例で, その中で RES が $150 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 未満の症例, つまり大動脈弁口面積で重症度を過大評価された例は 155 例 (16%) 存在した. (図 4) 弁抵抗値による重症度評価と大動脈弁口面積による評価の一致率は 84% であった (図 5). LF 群のみに限定して見てみると, 大動脈弁口面積の評価により重症度を過大評価した例は 22% に上り (図 4), 二つの評価の一致率も 78% と低下した (図 5). 左室駆出率別の一致率は同じであった (図 5).

表 1 全症例における対象の背景

	全例 (n=990)
性別 (男性) (件 (%))	426(43)
年齢 (歳)	75±10
HR (bpm)	65±12
体表面積 (m ²)	1.53±0.181
高血圧 (件 (%))	415 (42)
糖尿病 (件 (%))	149 (15)
高脂血症 (件 (%))	162 (16)
大動脈弁	
リウマチ性変化 (件 (%))	25 (3)
先天性二尖弁 (件 (%))	124 (12)
加齢・動脈硬化性変化 (件 (%))	841 (85)
心エコー指標	
IVST (mm)	10.8±2.2
PWT (mm)	9.5±1.6
RWT	0.42±0.09
LVDd (mm)	46±6.1
LVDs (mm)	29±7.5
LVmass (g)	190±67
LVMi (g/m ²)	124±40
SV (ml)	63±16.3
SVi (ml/m ²)	41±9.2
LVEF (%)	66±12.7
Peak PG (mmHg)	42±31.9
Mean PG (mmHg)	25±21.3
AVA (cm ²)	0.99±0.34
AVAi (cm ² /m ²)	0.65±0.23
RES (dyn·sec·cm ⁻⁵)	84(8~1041)*

mean±SD
*median (min~max)

IVST：拡張末期心室中隔厚，PWT：左室後壁厚，RWT：相対的壁厚，LVDd：左室拡張末期径，LVDs：左室収縮末期径，LV mass：左室心筋重量，LVMi：左室心筋重量係数，SV：一回拍出量，SVi：一回拍出量係数，LVEF：左室駆出率，PeakPG：大動脈弁通過血流最大圧較差，MeanPG：大動脈弁通過血流平均圧較差，AVA：大動脈弁口面積，AVAi：大動脈弁口面積係数，RES：大動脈弁抵抗

表 2 NF 群と LF 群に分けた対象の背景

	NF (n=751)	LF (n=239)	p値
性別 (男性) (件 (%))	325 (43)	101 (42)	n. s
年齢 (歳)	75±10	77±10	0.002
HR (bpm)	63±10	72±13	<0.001
体表面積 (m ²)	1.53±0.183	1.52±0.174	n. s
高血圧 (件 (%))	307 (41)	108 (45)	n. s
糖尿病 (件 (%))	104 (14)	45 (19)	n. s
高脂血症 (件 (%))	112 (15)	50 (21)	0.029
大動脈弁			
リウマチ性変化 (件 (%))	22 (3)	3 (1)	
先天性二尖弁 (件 (%))	103 (14)	21 (9)	0.080
加齢・動脈硬化性変化 (件 (%))	626 (83)	215 (90)	
心エコー指標			
IVST (mm)	10.7±2.2	10.9±2.3	n. s
PWT (mm)	9.5±1.6	9.4±1.7	n. s
RWT	0.42±0.08	0.42±0.10	n. s
LVDd (mm)	46±5.7	46±7.3	n. s
LVDs (mm)	28±6.6	31±9.6	<0.001
LVmass (g)	190±68	190±65	n. s
LVMi (g/m ²)	124±39	125±43	n. s
SV (ml)	68±14.2	46±8.8	<0.001
SVi (ml/m ²)	45±7.4	30±4.3	<0.001
LVEF (%)	68±10.5	61±16.5	<0.001
Peak PG (mmHg)	45±33.5	35±34.4	<0.001
Mean PG (mmHg)	26±21.1	21±21.8	0.001
AVA (cm ²)	1.00±0.33	0.91±0.35	<0.001
AVAi (cm ² /m ²)	0.66±0.23	0.60±0.23	<0.001
RES (dyn·sec·cm ⁻⁵)	90 (8~924)	68 (8~1041)	n. s*

mean±SD

*median (min~max)

IVST：拡張末期心室中隔厚，PWT：左室後壁厚，RWT：相対的壁厚，LVDd：左室拡張末期径，LVDs：左室収縮末期径，LV mass：左室心筋重量，LVMi：左室心筋重量係数，SV：一回拍出量，SVi：一回拍出量係数，LVEF：左室駆出率，PeakPG：大動脈弁通過血流最大圧較差，MeanPG：大動脈弁通過血流平均圧較差，AVA：大動脈弁口面積，AVAi：大動脈弁口面積係数，RES：大動脈弁抵抗

表 3 NEF 群と LEF 群に分けた対象の背景

	NEF (n=890)	LEF (n=100)	p値
性別 (男性) (件 (%))	364 (41)	62 (62)	0.001
年齢 (歳)	76±10	77±10	n. s
HR (bpm)	65±11	72±16	<0.001
体表面積 (m ²)	1.53±0.179	1.52±0.198	n. s
高血圧 (件 (%))	369 (41)	46 (46)	n. s
糖尿病 (件 (%))	127 (14)	22 (22)	0.040
高脂血症 (件 (%))	147 (16)	15 (15)	n. s
大動脈弁			
リウマチ性変化 (件 (%))	22 (2)	3 (3)	
先天性二尖弁 (件 (%))	115 (13)	9 (9)	n. s
加齢・動脈硬化性変化 (件 (%))	753 (85)	88 (88)	
心エコー指標			
IVST (mm)	10.8±2.2	10.3±2.0	0.022
PWT (mm)	9.5±1.6	9.0±1.8	0.011
RWT	0.43±0.08	0.33±0.08	<0.001
LVDd (mm)	45±5.0	56±6.2	<0.001
LVDs (mm)	27±4.8	45±7.4	<0.001
LVmass (g)	184±64	249±65	<0.001
LVMi (g/m ²)	119±37	164±39	<0.001
SV (ml)	64±15.8	54±18.2	<0.001
SVi (ml/m ²)	42±8.8	35±10.3	<0.001
LVEF (%)	70±7.6	37±9.1	<0.001
Peak PG (mmHg)	43.1±34.3	35.7±30.3	0.039
Mean PG (mmHg)	25.3±21.6	21.1±18.4	n. s
AVA (cm ²)	0.98±0.33	0.95±0.36	n. s
AVAi (cm ² /m ²)	0.65±0.23	0.63±0.24	n. s
RES (dyn·sec·cm ⁻⁵)	86 (8~1041)	79 (27~956)	n. s*

mean±SD

*median (min~max)

IVST：拡張末期心室中隔厚，PWT：左室後壁厚，RWT：相対的壁厚，LVDd：左室拡張末期径，LVDs：左室収縮末期径，LV mass：左室心筋重量，LVMi：左室心筋重量係数，SV：一回拍出量，SVi：一回拍出量係数，LVEF：左室駆出率，PeakPG：大動脈弁通過血流最大圧較差，MeanPG：大動脈弁通過血流平均圧較差，AVA：大動脈弁口面積，AVAi：大動脈弁口面積係数，RES：大動脈弁抵抗

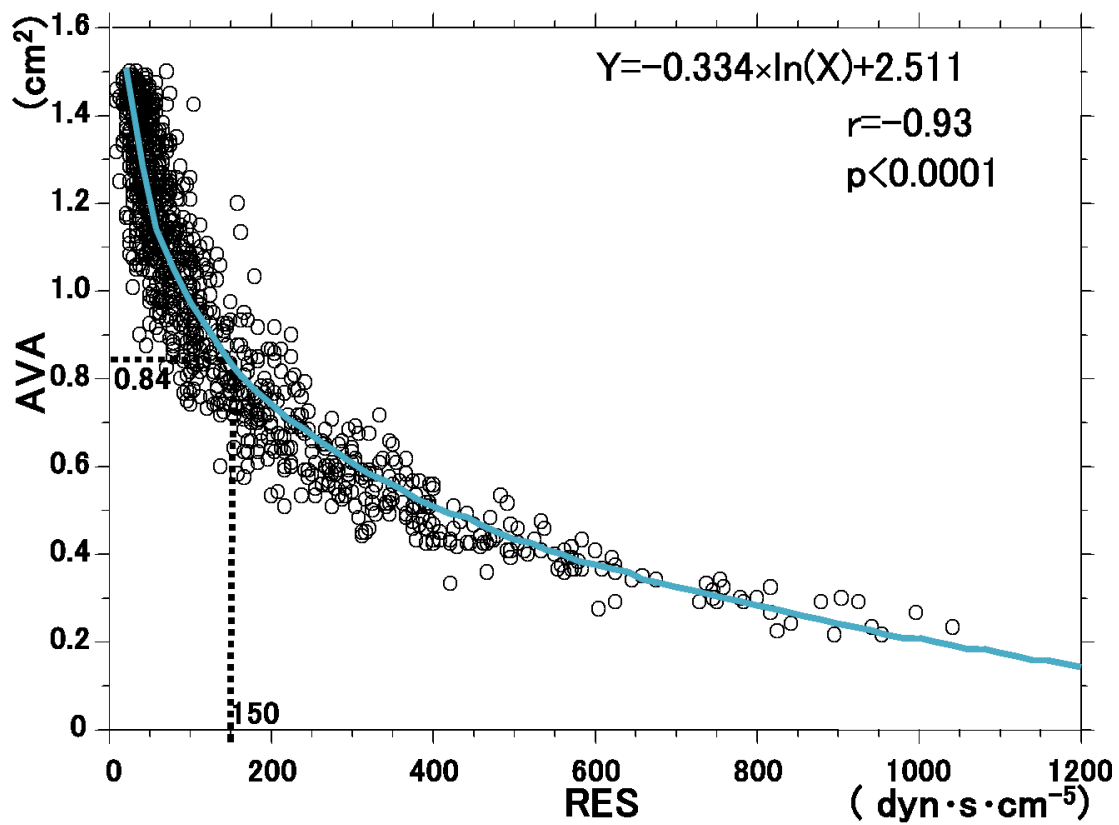


図 2 全症例における RES と AVA の関係

弁抵抗値と大動脈弁口面積は反比例関係にあった。回帰分析の結果、弁抵抗値 $150 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ に相当する大動脈弁口面積は 0.84 cm^2 であった。

AVA：大動脈弁口面積， RES：大動脈弁抵抗

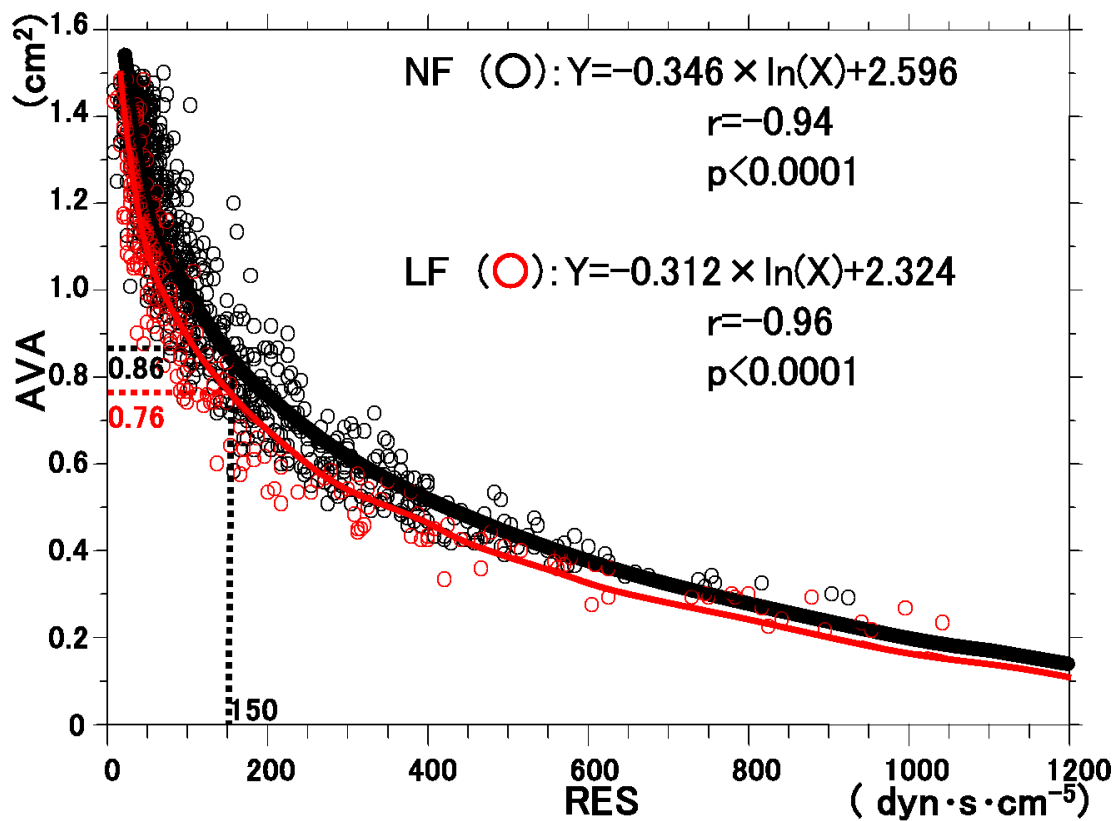


図 3 NF 群と LF 群における RES と AVA の関係

LF 群における回帰曲線は、NF 群と比較して有意に下方に偏位していた ($p < 0.0001$)。NF 群において弁抵抗値 $150 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ に相当する大動脈弁口面積は 0.86 cm^2 であったのに対し、LF 群では 0.76 cm^2 と小さかった。

AVA：大動脈弁口面積， RES：大動脈弁抵抗

NF：Normal Flow (NF) 群， LF：Low Flow (LF) 群

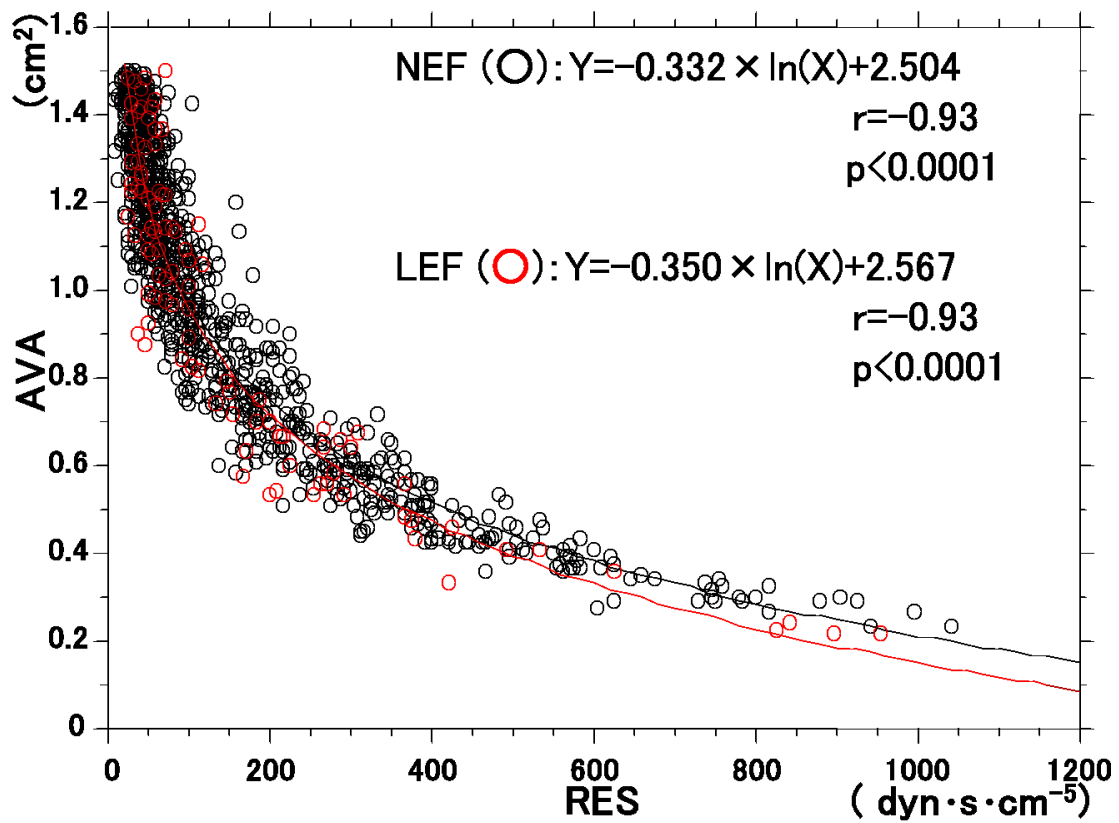


図 4 NEF 群と LEF 群における RES と AVA の関係

両群の回帰曲線は、統計学的に有意差はなかった ($p = 0.1142$).

AVA : 大動脈弁口面積, RES : 大動脈弁抵抗

NEF : Normal ejection fraction (NEF) 群, LEF : Low ejection fraction (LEF) 群

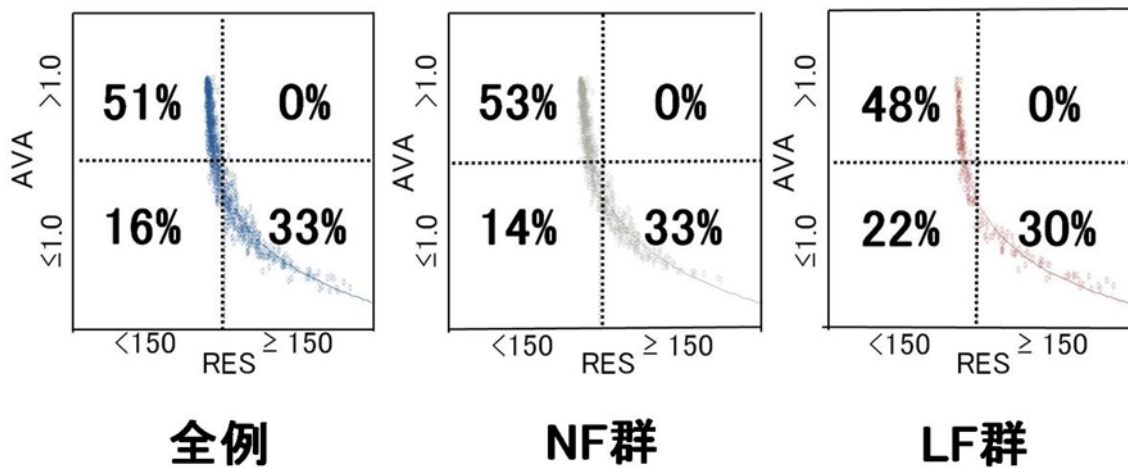


図 5 流量，EF 別の重症度の一致率

大動脈弁口面積により重度と判断された症例の中で，弁抵抗値により中等度以下と判断された症例は 16%存在した．LF 群のみに限定して見てみると，その比率は 22%に上った．

AVA：大動脈弁口面積，RES：大動脈弁抵抗

NF：Normal Flow（NF）群，LF：Low Flow（LF）群

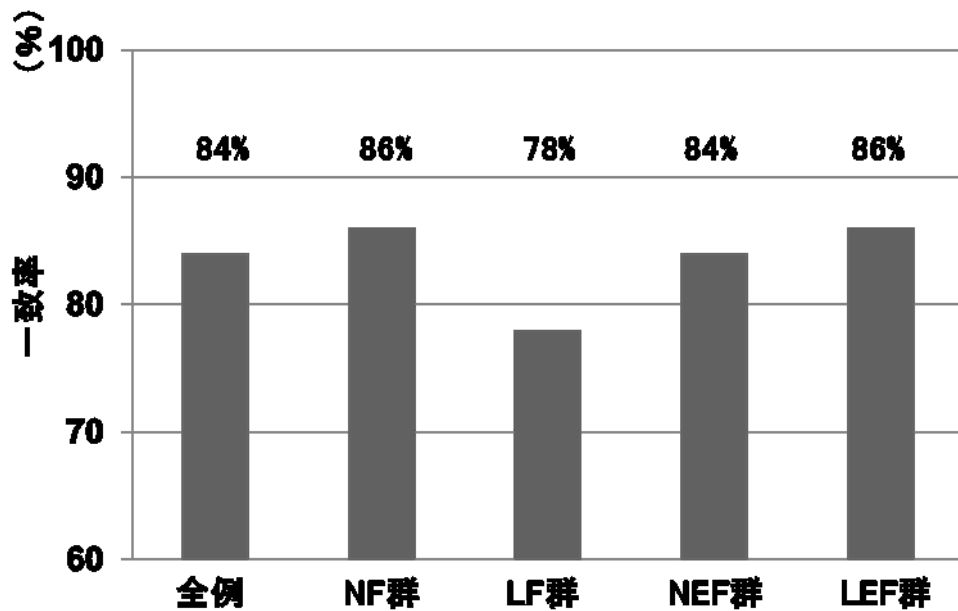


図 6 流量，EF 別の重症度の一致率

全体での一致率は 84%であったが、LF 群に限ると 78%まで低下した．EF 別で

は変化なかった。

NF : Normal Flow (NF) 群, LF : Low Flow (LF) 群

NEF : Normal ejection fraction (NEF) 群, LEF : Low ejection fraction (LEF) 群

III.4. 考察

本研究では、大動脈弁口面積と弁抵抗値の関係と、大動脈弁口面積の流量依存性を、既存の研究の中で最大規模の大動脈弁狭窄症例で確認した。大動脈弁口面積と弁抵抗値の関係は、以前から理論的ないし実験的検討から反比例になると予想されており、実際の症例を用いた小規模な検討でも反比例関係は証明されている⁷⁾。今回は、より多くの症例を用いてその関係を検証した。その結果、反比例関係であることが確認できた。統計解析上、その関係を対数関数で回帰させたとしても良好な回帰式が得られたので、利便性からその後の解析は対数回帰を用いて検討した。

低流量になると大動脈弁口面積と弁抵抗値の回帰曲線が下方に変位することから、大動脈弁口面積の明らかな流量依存性が確認できた。本研究の重回帰分析の結果から SVi が 10 ml/m² 増えると大動脈弁口面積は 0.07 cm² 増えることが予測された。この値は、実臨床において低流量大動脈弁狭窄症例の大動脈弁口面積がどれくらい過小評価されているのかの目安になると考える。一般的に左室駆出率の低下により SV も低下すると思われがちであるが、左室駆出率が低下をしていても左室が大きい、すなわち、左室拡張末期容積が大きいほど収縮機能が低下をしていても少しの収縮性により SV は保持されている、あるいは逆に左室が小さい、すなわち、左室拡張末期容積が小さいほど収縮機能が良くても SV は低下する。また、中等度～高度の僧帽弁逆流が存在するときは左室駆出率が正常であっても SV が低下する。これらの現象から想像できるように左室駆出率が低下をしていたとしても SV は低下するとは限らない場面に遭遇する。大動脈弁狭窄症例に関しても左室駆出率が低下をしていれば必ず SV は低下するわけではない⁸⁾。本検討に用いた左室駆出率は壁運動異常の有無に関わらず、主に Teichholz 法で算出しており、心尖部からの描出が良好な例では biplane method of disks summation (modified Simpson's rule) を用いて左室駆出率

を算出している。算出方法の違いにより左室駆出率の値が一致しなかった例は NF 群で 29 例(3.8%)，LF 群で 28 例(11.7%)，NEF 群で 15 例(1.7%)，LEF 群で 42 例(42%)であった。算出方法の違いという問題点もあるが，本研究では左室駆出率別の大動脈弁口面積と弁抵抗値の関係式に差がなかったことから，低流量を予測する際に左室駆出率は参考にならないことが明らかとなり，SV 自体を計測する必要性が確認できた。

心臓超音波診断装置を用いた検査において大動脈弁口面積による評価では重症度を過大評価されることが問題となっている⁹⁾。今回の検討でも弁抵抗値を基準としたとき大動脈弁口面積により重症度を過大評価された症例が 16%含まれていたが，LF の症例に限るとその比率は 22%に上った。その結果，弁抵抗値と大動脈弁口面積による重症度評価の一致率は，LF 群で明らかに低下していた。大動脈弁狭窄の重症度評価における低流量の影響は予想以上に高く，過大評価の大きな要因になっていることが明らかになった。大動脈弁狭窄を評価する際には，SV を加味することの重要性が増した。

今回の研究の限界は 2 つある。1 つ目は，本研究では弁抵抗値を流量依存性の少ない重症度評価のゴールド・スタンダードとして取り扱っていることである。弁抵抗値にも流量依存性があることが過去の検討で明らかになっているが¹⁰⁾，重症を識別する能力は大動脈弁口面積よりも高いことは過去の検討結果により明らかであり，本研究での結果に対する影響は少ないと考える。2 つ目は流量依存性を同一症例で流量を変化させて評価している訳ではなく，多数の症例で求められる関係性で評価していることである。本来であれば負荷エコーを用いて流量を変化させる検討が望ましい。今後の検討課題である。

III.5. III 章の結論

大動脈弁口面積による大動脈弁狭窄の重症度評価は、予想する以上に流量依存性がある。低流量は重症度を過大評価する大きな要因であり、心臓超音波診断装置を用いた検査による重症度評価に大きな影響を及ぼしていることを認識すべきである。大動脈弁狭窄の重症度評価には単に大動脈弁口面積の計測のみならず SV の計測結果を加味することが重症度評価にとって重要であると考えらる。

III 章の参考文献

- 3-1)Burwash IG, et al. Dependence of Gorlin formula and continuity equation valve areas on transvalvular volume flow rate in valvular aortic stenosis. *Circulation*.1994; 89: 827-835.
- 3-2)Cannon JD, et al. Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1517–1523.
- 3-3)Blais C, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (truly or pseudo-severe aortic stenosis) study. *Circulation* 2006; 113: 711-721.
- 3-4)Lang RM, et al, Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28: 1-39.
- 3-5)Baumgartner H, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1-23.
- 3-6)Nishimura RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: e57-185.

3-7) Ford, LE, et al. Hemodynamic resistance as a measure of functional impairment in aortic valvular stenosis. *Circulation Research* 1990; 66: 1-7.

3-8) Hachicha Z, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007; 115: 2856-2864.

3-9) Jander N, et al. Indexing aortic valve area by body surface area increases the prevalence of severe aortic stenosis. *Heart* 2014; 100: 28–33.

3-10) Mascherbauer J, et al. Value and limitations of aortic valve resistance with particular consideration of low flow – low gradient aortic stenosis: an in vitro study. *European Heart Journal* 2004; 25: 787–793

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

IV.1. 緒言

一般的に、超音波診断装置を用いた大動脈弁狭窄症(aortic valve stenosis : AS)の重症度評価には大動脈弁通過血流速度，大動脈弁圧較差，大動脈弁口面積(aortic valve area : AVA)によって行われているが，低心拍出状態になると大動脈弁は開ききれず，弁口面積が小さくなることが知られている．つまり，大動脈弁口面積は血流量に依存するので，重症度評価に問題が生じてくる．ファントム実験モデルを用いた過去の報告では弁抵抗値(aortic valve resistance : RES)が重症度評価に有用であるとされた¹⁾．この報告において，弁抵抗値には流量依存性が存在するとしている．本章では，人体を対象とした実臨床において心拍出量を増加させる負荷をかけた場合に，負荷前後で大動脈弁圧較差，大動脈弁口面積，弁抵抗値がどのような変化をするかを検討することを目的とした．

IV.2. 対象および方法

IV.2.1. 対象

2013年4月から2015年10月に都内循環器専門病院を受診し超音波診断装置を用いた連続の式による大動脈弁口面積が 1.5cm^2 以下であった大動脈弁狭窄症14例を対象とした(男性8例, 女性6例, 年齢 74 ± 11 歳).

大動脈弁口面積が 1.0cm^2 以下11例, 左室駆出率が50%以下4例, 大動脈弁狭窄症の成因は動脈硬化12例, 先天性(大動脈二尖弁)2例を含んでいた.

IV.2.2. 方法

心臓負荷の方法はドブタミン負荷心エコー図法とした. ドブタミン負荷心エコー図法は5%ブドウ糖溶液注射液200mLにドブタミン注射液100mg(100mg/5mL)を混合し調整後, 点滴静脈注射により $5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ (γ)から投与を開始し3分ごとに10, 20, 30, 40γ と点滴量を変化させる事により行った(図1). mL/hにおける点滴量は体重に応じて換算, 算出した(表1). 40γ に到達する以前に年齢に応じて算出した目標心拍数(表2)に達した場合は終了とし, 胸痛や血圧低下の出現は中止基準とした.

対象を負荷前の一回拍出量から換算した単位時間血流量(flow rate: FR)の中央値で, 低FR群と高FR群の二群に分けた. 負荷前後の心拍数, FR, 一回拍出量, 一回拍出量係数, 大動脈弁最大圧較差, 大動脈弁平均圧較差, 大動脈弁口面積, 弁抵抗値を比較検討した.

検討に関わる各項目は超音波診断装置より得られる計測値を以下の式により算出した. 各種計測値の算出法はII章, III章を参照.

$$\text{単位時間血流量: FR (mL/sec)} = \text{一回拍出量} / \text{駆出時間}$$

$$\text{目標心拍数} = (220 - \text{年齢}) \times 0.85$$

$$RES = \frac{1.33 \times \text{mean}PG \times ET}{SV}$$

RES (dyn·sec·cm⁻⁵): 弁抵抗値, MeanPG: 平均圧較差,
SV: 一回拍出量, ET: 駆出時間.

なお, 駆出時間は一回拍出量算出に用いるパルスドプラ波形が一心拍間に持続する時間で左室から血流を駆出している時間である. パルスドプラ波形から時間軸に沿って持続時間を計測した.

表 1 ドブタミン負荷薬剤調整表

BW	5γ	10γ	20γ	30γ	40γ
30kg	18	36	72	108	144
35kg	21	42	84	126	168
40kg	24	48	96	144	192
45kg	27	54	108	162	216
50kg	30	60	120	180	240
55kg	33	66	132	198	264
60kg	36	72	144	216	288
65kg	39	78	156	234	312
70kg	42	84	168	252	336
75kg	45	90	180	270	360
80kg	48	96	192	288	384
85kg	51	102	204	306	408
90kg	54	108	216	324	432
95kg	57	114	228	342	456
100kg	60	120	240	360	480

BW : body wait : 体重 , 5%ブドウ糖溶液注射液 200mL にドブタミン注射液 100 mg/1 管(100mg/5mL)を混合時 mL/h で換算



図 1 使用ポンプ TERUMO 社製 テルフュージョン 輸液ポンプ TE-161S

表 2 ドブタミン負荷心エコー図法 目標心拍数換算表

age	HR	age	HR	age	HR	age	HR	age	HR
10	179	30	162	50	145	70	128	90	111
11	178	31	161	51	144	71	127	91	110
12	177	32	160	52	143	72	126	92	109
13	176	33	159	53	142	73	125	93	108
14	175	34	158	54	141	74	124	94	107
15	174	35	157	55	140	75	123	95	106
16	173	36	156	56	139	76	122	96	105
17	173	37	156	57	139	77	122	97	105
18	172	38	155	58	138	78	121	98	104
19	171	39	154	59	137	79	120	99	103
20	170	40	153	60	136	80	119	100	102
21	169	41	152	61	135	81	118		
22	168	42	151	62	134	82	117		
23	167	43	150	63	133	83	116		
24	167	44	150	64	133	84	116		
25	166	45	149	65	132	85	115		
26	165	46	148	66	131	86	114		
27	164	47	147	67	130	87	113		
28	163	48	146	68	129	88	112		
29	162	49	145	69	128	89	111		

Age : 年齢, HR : Heart Rate : 心拍数

IV.2.3. 統計学的解析および倫理

統計学的検討は連続変数であれば t 検定を用いて行い、危険率 5%未満を統計学的に有意とした。

本検討の倫理的妥当性に関しては、検討対象とした集団を収集した機関における倫理委員会での承認が得られている。また、著者には申告すべき利益相反はない。

IV.3. 結果

負荷前後における全対象群，およびFR群別の変化を表3，4に示す．FRの中央値は197ml / secであった．FR群別において両群とも負荷後に心拍数，心拍出量は有意に増大した．負荷による心拍出量の増大によって大動脈弁圧較差，大動脈弁口面積は有意に上昇，増加した（表3，4，図1，図3）．これらの関係はいずれのFR群にかかわらず，両群とも同様であった．しかしながら，負荷後に有意な心拍出量の増加を認めたにも関わらず，弁抵抗値に関しては両群ともに有意な上昇を示さなかった（図2，図4）．

表 3 全対象群における負荷前後の計測値の変化

	負荷前	負荷後
HR (bpm)	64±15	103±18*
FR (ml/s)	209±55	346±109*
SV (ml)	65±18	81±23*
SVi (ml/m ²)	42±11	53±16*
Peak PG (mmHg)	38±15	70±21*
Mean PG (mmHg)	23±9	40±12*

mean±SD * P<0.05

HR：心拍数，SV：一回拍出量，SVi：一回拍出量係数，FR：単位時間血流量，PeakPG：大動脈弁通過血流最大圧較差，MeanPG：大動脈弁通過血流平均圧較差，

表 4 FR 群別における負荷前後の計測値の変化

	低FR群 (n=7)		高FR群 (n=7)	
	負荷前	負荷後	負荷前	負荷後
HR (bpm)	66±15	103±14 *	63±15	102±22 *
FR (ml/s)	170±30	247±46 *	288±77	404±110 *
SV (ml)	54±11	67±16 *	76±16	97±20 *
SVi (ml/m ²)	36±10	45±12 *	48±10	61±16 *
Peak PG (mmHg)	33±10	63±16 *	43±17	78±23 *
Mean PG (mmHg)	20±7	35±9 *	26±10	46±12 *

mean±SD * P<0.05

HR：心拍数，SV：一回拍出量，SVi：一回拍出量係数，FR：単位時間血流量，
PeakPG：大動脈弁通過血流最大圧較差，MeanPG：大動脈弁通過血流平均圧較
差，

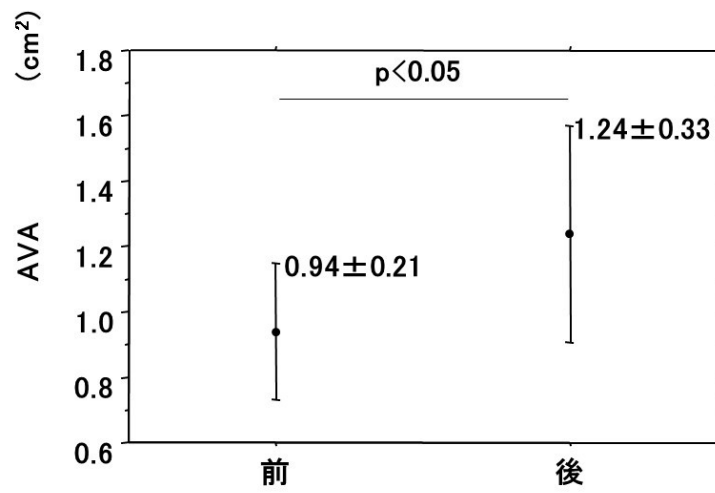


図 1 全対象群における負荷前後の大動脈弁口面積の関係

AVA：大動脈弁口面積

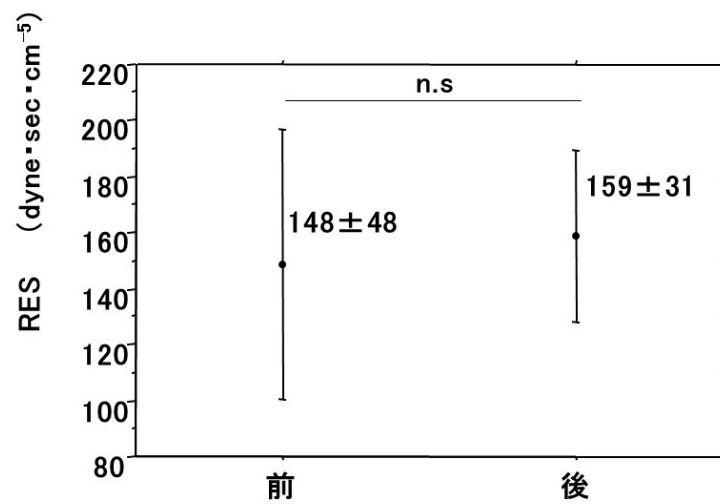


図 2 全対象群における負荷前後の弁抵抗値の関係

RES：弁抵抗値

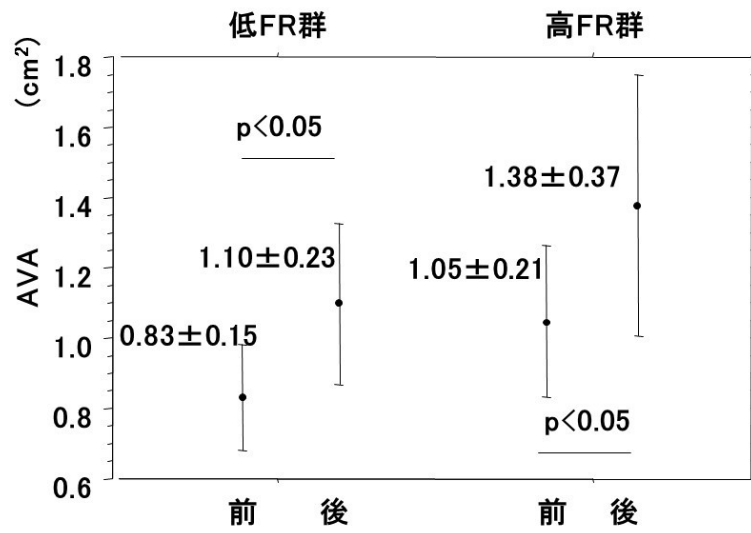


図 3 FR 群別の負荷前後における大動脈弁口面積の関係
AVA：大動脈弁口面積

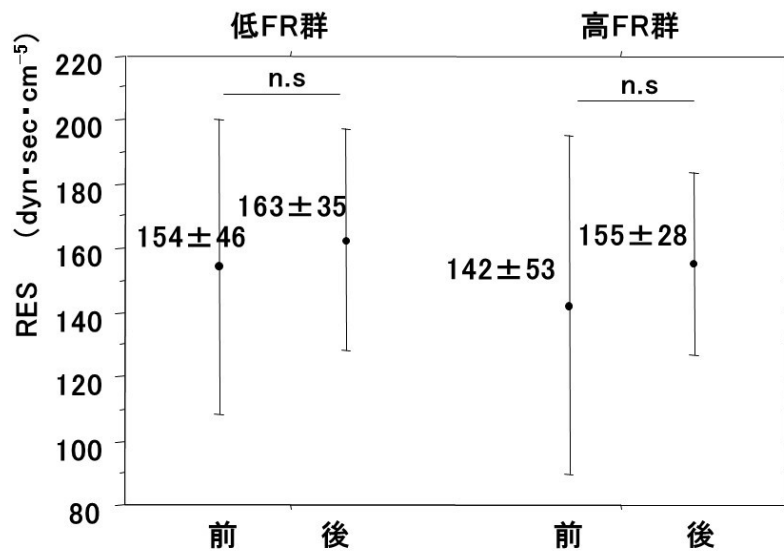


図 4 FR 群別の負荷前後における弁抵抗値の関係
RES：弁抵抗値

IV.4. 考察

今回用いた大動脈弁口面積の算出方法は、大動脈弁狭窄症の重症度の判断に日常的に用いられている方法である。また、大動脈弁口面積は左心機能などによる血行動態の変化、つまり、流量による依存性があることも知られている¹⁾。大動脈弁狭窄症における重症度評価は安静時の血行動態から判断されることが通常であり、この時、一回拍出量が低値である場合では大動脈弁口面積を過小評価することになる。このような背景のために低流量が原因で真の重症大動脈弁狭窄症か否か判断がつかない場合は解決策としてドブタミンを用いた負荷による診断が有用であるとされている^{2,3)}。今回の検討で用いた弁抵抗値は血流量依存性の問題も含んでいるが本検討において心拍出量の増加によって大動脈弁圧較差、大動脈弁口面積は有意な上昇、増加を示したが、弁抵抗値は負荷の前後で有意な変化を示さなかったことから、圧較差や大動脈弁口面積と比較して流量依存性が少ないと考えられた。比較した計測項目は心拍出量の増加に対する変化を検討したものである。低流量であることが原因で起こる大動脈弁口面積の過小評価は心拍出量の増加によって弁の開放という反応が期待できる。一方で、低流量であることが原因で弁が開放しきれないという結論は本検討からは導き出せない。人体において、心拍出量の増加を薬物により調整することは本検討手法の様に可能であるが、心拍出量の減少状態を調整することは倫理上観点からもほぼ不可能であるといえる。したがって、人体とは別の実験系を利用して同様の検討を行うことも必要であると考えられる。また、対象群の弁硬化、狭窄の程度、進行、罹患機関は一様、一定ではなく、生体組織変化が同様である保証は本検討からは不明である。したがって本検討結果が示した集団での変化と個別での変化が異なる可能性もある。このように検討対象にもよるが、大動脈弁口面積を過小評価している原因が心拍出量の低下であれば、この確認は一回拍出量によって検討し、この時、弁抵抗値が上昇していれば重症度判定に

利用できる可能性が高い。このことは III 章で検討した内容と関連があり，大動脈弁狭窄の評価には大動脈弁圧較差，血流速度，大動脈弁口面積に加えて心拍出量，弁抵抗値の参照が有用となると考えられた。

IV.5. IV 章の結論

心拍出量の増加により大動脈弁圧較差，大動脈弁口面積は上昇，増加をする
が，弁抵抗値には有意な変化を認めなか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，心拍出量が低値な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。

IV 章の参考文献

- 4-1)Blais C, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (truly or pseudo-severe aortic stenosis) study. *Circulation* 2006; 113: 711-721.
- 4-2)Clavel et al. Validation of Conventional and Simplified Methods to Calculate Projected Valve Area at Normal Flow Rate in Patients With Low Flow, Low Gradient Aortic Stenosis: The Multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) Study. *Journal of the American Society of Echocardiography* Volume 23 Number 4
- 4-3)大倉 宏之 et al. 圧較差の小さい大動脈弁狭窄症の重症度評価における aortic valve resistance の有用性と問題点について：ドブタミン負荷心エコー法による検討. *超音波医学* 23(4), 287-290, 1996-04-15

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—

V.1. 緒言

大動脈弁狭窄症 (aortic valve stenosis : AS) の原因は加齢, 動脈硬化によって生じた弁の器質的変化, リウマチ熱の罹患, 先天的弁形態異常である。重度な弁狭窄であるほど, 左室-大動脈間に大きな圧較差が生じ, 左室に対しては圧負荷がかかる。この結果, 左心機能低下, 心不全の重篤化, 心拍出量低下, 時に狭小弁の開放不良による突然死を引き起こす場合がある。したがって, 重度大動脈弁狭窄症の場合には人工弁置換等の外科的治療が行われる。このような背景がある中で, 大動脈弁狭窄症の重症度評価をすることの意義は高い。超音波診断装置を用いた大動脈弁狭窄症の重症度評価法がある。これは大動脈弁通過血流速度, 大動脈弁圧較差, 大動脈弁口面積 (aortic valve area : AVA) によって行われている。一般的に, 大動脈弁口面積が小さく, 低心拍出状態で大動脈弁圧較差が大きい場合は心不全や突然死を引き起こすリスクが高い。大動脈弁狭窄症の臨床像は疾病の診断をされたとしても長期間にわたり無症状の状態が続くが, 自覚症状を認めるようになると予後が急激に悪くなることが知られている疾患である¹⁾。自覚症状として胸痛を認めると予後は5年, 失神があれば予後は3年, 心不全症状があれば予後は2年と考えられている^{1,2)}。過去の大動脈弁狭窄症における予後評価では左心機能の評価指標である左室長軸方向ストレイン(Global Longitudinal Strain : GLS)を用いることはリスク層別化に有用であると報告された^{3,4)}。先行研究で示された左心機能を考慮したGLSを用いる予後評価の問題点は, GLSの計測に心筋運動を追従するための高機能な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という点, 左心機能低下がリスク層別化に影響を与えている可能性にある。そこで, 多くの医療機関で使用されているハイエンドではない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を行うこと，ならびに，弁機能を表す指標を使用することで予後評価が可能であれば有益であると考えた．本検討は先行研究で示された GLS の有用性を弁抵抗値に変えて予後評価を行ったものである．

V.2. 対象および方法

V.2.1. 対象

2004年4月から2014年3月に都内循環器専門病院に初診で来院し、超音波診断装置を用いた大動脈弁狭窄の評価で連続の式による大動脈弁口面積が 1.0cm^2 以下の重度大動脈弁狭窄症298例を対象とした(男性98例, 女性200例, 年齢 73 ± 10 歳).

V.2.2. 方法

検討対象を大動脈弁平均圧較差(MeanPG)と一回拍出係数(SVi)の関係から, Low flow-High gradient(低流量-高圧較差: LF-HG), Normal flow-High gradient(通常流量-高圧較差: NF-HG), Low flow-Low gradient(低流量-低圧較差: LF-LG), Normal flow-Low gradient(通常流量-低圧較差: NF-LG)の4群に分けた(図1). また, 弁抵抗値のカットオフ値は $150\text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ とした. 各種計測値の算出法はII章, III章, IV章を参照.

予後調査をするにあたり対象背景データに都内循環器専門病院である心臓血管研究所の保有する心研データベースを参照した.

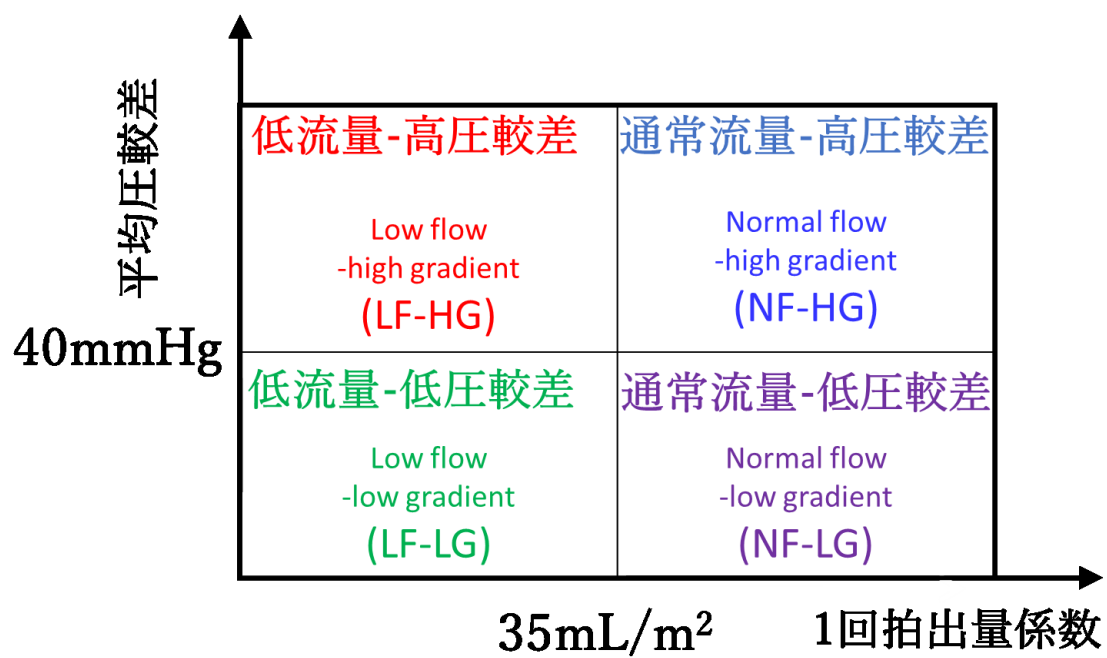


図 1 対象を 4 群に分類

V.2.3. 統計学的解析および倫理

統計学的検討につき、予後の評価項目は心不全死と心不全増悪入院と大動脈弁置換術の複合イベントとした。群別のリスク層別化評価方法は Kaplan-Meier 法を用いて解析し、危険率 5%未満を統計学的に有意とした。

本検討の倫理的妥当性に関しては、検討対象となった集団を収集した機関における倫理委員会で承認が得られている。また、著者には申告すべき利益相反はない。

V.3. 結果

対象の背景（表1）， Kaplan-Meier 曲線での解析結果を示す(図2)． 平均追跡期間 1026 日， 181 例で複合イベントを生じた． 低流量－高圧較差群， 通常流量－高圧較差群， 低流量－低圧較差群， 通常流量－低圧較差群の順に予後が悪かった． 低流量－高圧較差群， 通常流量－高圧較差群は全症例で弁抵抗値が $150 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上であった． 低流量－低圧較差群， 通常流量－低圧較差群では， 26 例(45%)， 57 例(63%)で弁抵抗値が $150 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上であり， これらの群では弁抵抗値が高い例は低い例に比べて予後が悪く(図3， 4)， 低流量－低圧較差群中で弁抵抗値の高い例の予後は通常流量－高圧較差群と統計学的に同等であった．

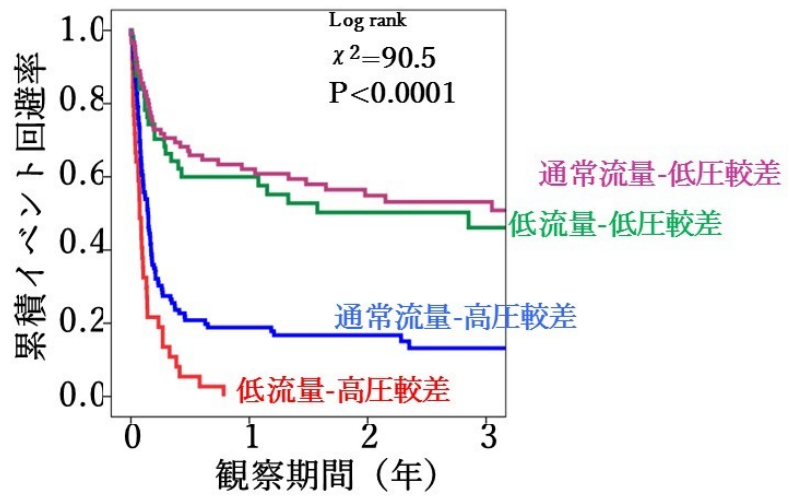
表 1 対象の背景

	LF-HG (n=39)	NF-HG (n=110)	LF-LG (n=58)	NF-LG (n=91)	p
性別 (男性)(%)	13(33)	37(34)	20(34)	28(31)	n.s
年齢(歳)	74±10	72±11	76±8	73±10	0.0744
HR (bpm)	77±16	67±16	75±16	64±13	<0.0001
心房細動 (件)(%)	7(18)	11(10)	24(41)	19(21)	<0.01
高血圧 (件)(%)	26(67)	75(68)	34(59)	54(59)	n.s
糖尿病 (件)(%)	12(31)	29(26)	20(35)	19(21)	n.s
高脂血症 (件)(%)	13(33)	45(41)	24(41)	40(44)	n.s
CKD (件)(%)	17(44)	63(57)	38(66)	45(49)	n.s
LVDd (mm)	45±6.5	46±5.8	47±9.7	45±6.0	<0.0001
LVDs (mm)	31±8.9	29±6.6	32±11.9	28±6.4	n.s
LVmass (g)	249±95	204±74	168±76	158±53	0.0180
LVmass index (g/m ²)	172±70	136±50	111±44	106±32	<0.0001
RWT	0.53±0.12	0.51±0.11	0.45±0.12	0.44±0.09	<0.0001
SV (ml)	43±9.3	70±15.4	43±8.9	65±10.5	<0.0001
SVi (ml/m ²)	29±4.9	46±9.2	29±5.0	44±5.4	<0.0001
LVEF (%)	60±16.3	66±10.5	60±17.6	69±8.8	<0.0001
Peak PG (mmHg)	91±18.0	99±22.7	36±16.4	49±12.7	<0.0001
Mean PG (mmHg)	56±11.6	61±14.0	21±9.9	28±7.9	<0.0001
AVA (cm ²)	0.41±0.11	0.60±0.16	0.72±0.15	0.83±0.12	<0.0001
AVAi (cm ² /m ²)	0.28±0.06	0.40±0.09	0.49±0.12	0.56±0.09	<0.0001
RES (dyn·sec·cm ⁻⁵)	534±173	380±139	174±89	169±52	<0.0001

mean±SD

Low flow-High gradient(低流量-高圧較差：LF-HG), Normal flow-High gradient(通常流量-高圧較差：NF-HG), Low flow-Low gradient(低流量-低圧較差：LF-LG), Normal flow-Low gradient(通常流量-低圧較差：NF-LG)

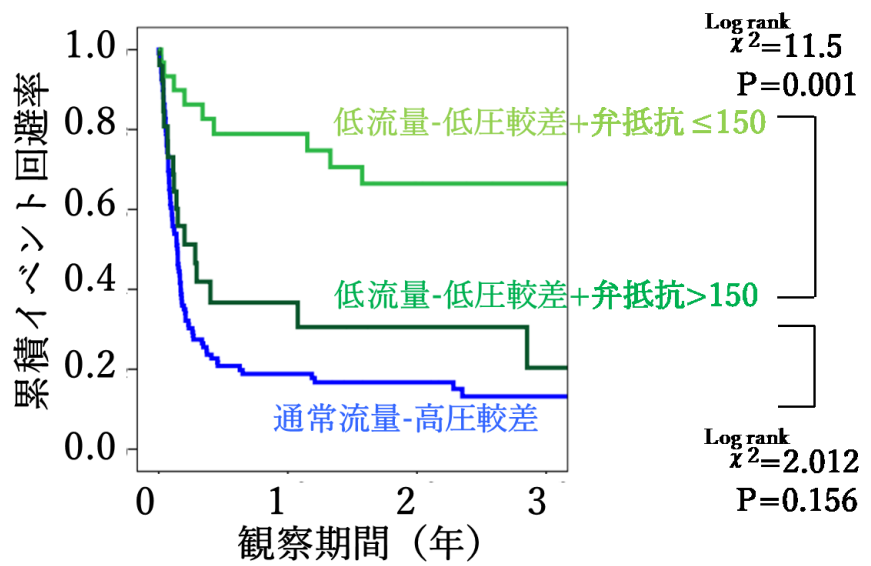
LVDd: 左室拡張末期径, LVDs: 左室収縮末期径, LV mass: 左室心筋重量, LVMi: 左室心筋重量係数, RWT: 相対の壁厚, SV: 一回拍出量, SVi: 一回拍出量係数, LVEF: 左室駆出率, PeakPG: 大動脈弁通過血流最大圧較差, MeanPG: 大動脈弁通過血流平均圧較差, AVA: 大動脈弁口面積, AVAi: 大動脈弁口面積係数, RES: 大動脈弁抵抗



Number at risk

低流量-高圧較差	39	0		
通常流量-高圧較差	110	17	11	4
低流量-低圧較差	58	24	14	9
通常流量-低圧較差	91	47	33	22

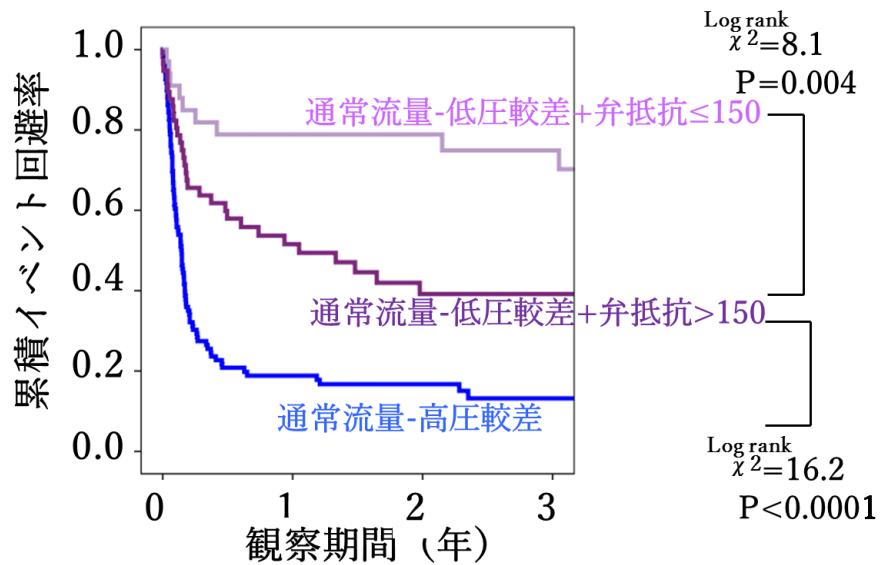
図 2 4 群別の予後曲線



Number at risk

低流量-低圧較差+弁抵抗 ≤ 150	32	18	11	8
低流量-低圧較差+弁抵抗 > 150	26	5	2	0

図 3 弁抵抗値による違い 低流量-低圧較差群



Number at risk

通常流量-低圧較差+弁抵抗 ≤ 150	34	23	19	15
通常流量-低圧較差+弁抵抗 > 150	57	23	13	6

図 4 弁抵抗値による違い 通常流量-低圧較差群

V.4. 考察

超音波診断装置を用いた連続の式による大動脈弁口面積によって大動脈弁狭窄の重症度評価をすることは臨床現場で行われていることであり、患者の治療選択の判断材料となる。その一方で大動脈弁口面積は左心機能を主とする血行動態の影響を受けることが知られており、低心拍出量であると大動脈弁口面積も過小評価される。本検討においても大動脈弁口面積が 1.0 cm^2 以下の集団で心拍出量による群分けが可能であった。また、大動脈弁圧較差が高い高圧較差群では予後不良であった。中でも低流量—高圧較差群では狭窄した弁口を通過する血流量が少ないにも関わらず、高圧較差を有していることは何らかのイベントが発生すると想像することは容易であろう。低心拍出状態となる理由は心機能や体格差の影響もある。低圧較差群の予後は一見して良好だが弁抵抗値を評価項目に加えることで予後評価に生じる差を検出することが可能であった。大動脈弁狭窄のリスク層別化において、欧米では低流量—低圧較差群の予後は悪いと示され、本国からは低流量—低圧較差群において左室駆出率が保たれている例に限ると大動脈弁狭窄の予後は比較的良いと報告された^{3, 4)}。この先行研究では予後評価に GLS を用いている。GLS は超音波を利用して左室心筋運動を高機能な計算アルゴリズムを用いて左心機能を評価する指標である。したがって、大動脈弁狭窄の経年的進行、ならびに左室心筋の疲弊化によって左心機能が低下してくれば GLS も低下してくるため、予後評価には極めて有用であるが GLS 計測にはハイエンド超音波診断装置が必要であり、多くの医療機関で容易に導入できる機器ではない。そのため、GLS を用いた予後評価は循環器専門病院等の医療水準の高い施設に限定的になってしまう恐れがある。このことは同じ疾患であっても受診施設によって治療方針の差を生み出す原因にもなりうる。左心機能を示す GLS と弁抵抗値は観察する対象が異なる指標であるが、本検討でも先行研究と同様に低流量—低圧較差群の予後は比較的良かったが、

この群に弁抵抗値を加えて再評価を行うと予後に変化が生じた。大動脈弁狭窄により生じる左室後負荷増大による左心機能低下を GLS により観察することと、弁抵抗値が示す左室後負荷との間には関連があることが示唆された。大動脈弁狭窄に弁抵抗値を用いて予後評価を行うことは超音波診断装置の機種に関わらず、通常搭載されている機能で可能であり、患者には有益な情報を与えるものと考えられた。しかし、本研究には限界も存在する。予後を規定する因子の中に大動脈弁置換術を含んでいることである。大動脈弁置換術は弁狭窄が重度であること、かつ、胸痛、めまい、息切れといった臨床症状が出現していれば採択される外科的手術である。したがって、大動脈弁狭窄が重度であっても低圧較差であり、弁抵抗値によって高リスク群に層別化された群の中には大動脈弁置換術の施行というイベントをもった例が少なくない。これによって、心不全、心臓死といったリスクを抱えた層がマスキングされている恐れがある。これらの背景には大動脈弁口面積が 1.0 cm^2 以下の例であっても大動脈弁圧較差低い群では臨床的に積極的な治療がされておらず、緻密な経過観察がされていない例が存在する可能性がある。よって、大動脈弁口面積による重度大動脈弁狭窄では仮に圧較差が低値であったとしても、弁抵抗値が $150 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ 以上であれば、大動脈弁置換術を考慮した積極的な治療、ならびに緻密な経過観察が必要であると考えられた。

V.5. 第V章の結論

超音波診断装置を用いた連続の式で算出した大動脈弁口面積による重症度が重度と評価される例の中には高圧較差群，低圧較差群が混在している．圧較差の高低に影響を及ぼす要因に一回拍出量が通常流量か低流量であるかがあげられるが，高圧較差群では心拍出量に関わらず全例で弁抵抗値が $150 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上に上昇をしていた．一方，通常流量，および低流量に関わらず，低圧較差群の中には弁抵抗値が上昇している例が含まれており，低圧較差群において弁抵抗値を参照することでリスク層別化に有用であった．

V章の参考文献

- 5-1) Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38 (Suppl V):61-67.
- 5-2) 大北裕, et al. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011 年度合同
研究班報告). 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012 年改訂
版). 日本循環器学会. Accessed Sep, 2015, 21.
- 5-3) SATO, Kimi, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in paradoxical
low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction.
Circulation Journal, 2014, 78.11: 2750-2759.
- 5-4) LANCELLOTTI, Patrizio, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to
severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular
interplay. *Heart*, 2010, 96.17: 1364-1371.

VI章 結論

本研究は、超音波診断装置を用いた大動脈弁狭窄の評価において、大動脈弁口面積と弁抵抗値の関係、および大動脈弁口面積の流量依存性を既存の研究の中で最大規模の大動脈弁狭窄症例で確認した。大動脈弁口面積による弁狭窄評価に弁抵抗値を参照することで大動脈弁狭窄の重症度、予後評価の一助となることを期待し、検討を試みたものである。

I章では、心臓弁膜症に対する手術件数、大動脈弁狭窄症評価の重要性、問題点があることを述べた。特に大動脈弁狭窄の重症度評価において、超音波診断装置を用いた連続の式により算出される大動脈弁口面積の血流量依存性という問題点を提示した。これを克服するために弁抵抗値の計測があるが、これにも血流量依存性があり、根本的な解決方法にはなっていない。よって、大動脈弁口面積と弁抵抗値の関係を大規模な臨床像から明らかにすること、また、弁抵抗値の計測意義を明らかにするという目的を設定した。

II章は、I章で述べた定量的評価を実現するために、医療機関である臨床の現場で行われている超音波診断装置を用いた心臓断層像の基本的な描出方法、大動脈弁狭窄における弁口面積、弁抵抗値の算出方法や心機能評価法について述べた。超音波を用いた心機能、弁機能評価に伴う様々な算出式に含む仮定を正しく理解すると同時に、より正確な評価結果が得られるように検者、医師の熟練度、専門性について再認識した。人体の臓器の中で唯一、拍動性という動きのある臓器に対し、リアルタイム性のある超音波診断装置による心機能、弁機能評価は現代医療の中で極めて有用であり、他に変えられない評価法であると考えられた。

III章では、I章で設定した目的達成のために、第II章で提示した超音波診断装置の機能、評価法を用いて、大動脈弁口面積と弁抵抗値の関係、血流量が大動脈弁口面積に与える影響、左室駆出率が大動脈弁口面積に与える影響、弁抵抗値と大動脈弁口面積による大動脈弁狭窄の重症度評価の一致率の検討を試みることで、主に以下のような結論を得た。

- (1) 大動脈弁口面積と弁抵抗値の間には有意な反比例の関係にあった。したがって大動脈弁口面積が低値であれば弁抵抗値は上昇するという関係性が常に存在するものと考えられた。しかし、生命が維持できていれば生体内の心臓弁という性質上、弁口面積がゼロを示すことはないといえる。
- (2) 左室駆出率の低下は大動脈弁口面積に直接的な影響を与えているのではない。心拍出量が低値であるという事実が大動脈弁狭窄の重症度を過大評価する非常に大きな要因である。心臓超音波診断装置を用いた連続の式による大動脈弁口面積は低心拍出状態の場合では重症度評価に大きな影響を及ぼし、誤診を招く可能性があることを認識すべきであると考えられた。
- (3) 大動脈弁狭窄の重症度評価には弁抵抗値を参照することで大動脈弁口面積のもつ流量依存性を補完でき、この時、併せて心拍出量を同時に参照すべきであると考えられた。

これらの結論から大動脈弁狭窄の重症度評価には単に大動脈弁口面積の算出のみならず心拍出量の計測結果を加味すること、また、弁抵抗値がもつ流量依存性の課題があるものの、これを参照することが重症度評価にとって有用であることが示唆された。

IV 章では、III 章で明らかとなった連続の式によって算出した大動脈弁口面積の大きな血流量依存性を、人体において心拍出量を増加させることを試み、確認をすること。ならびに、弁抵抗値の心拍出量増加に対する影響も同様にし、検討を行うことで弁抵抗値の血流量依存性は大動脈弁口面積が持つ血流量依存性と比較して少ないという結論を得た。

この結論から、弁抵抗値は心拍出量が低値な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指標である可能性が示唆された。

V 章では、II 章、III 章で用いてきた弁抵抗値の計測意義を明らかにするために大動脈弁狭窄の重症度評価に利用するのではなく、予後評価に応用することを試みたものである。本章では超音波診断装置を用いた連続の式で算出した大動脈弁口面積が 1.0 cm^2 以下となり重症度評価では重度とされる例の中には平均圧較差によって 40mmHg 以上の高圧較差群、 40mmHg 未満の低圧較差群が混在し、高圧較差群では心拍出量に関わらず低圧較差群に比べて予後が悪かった。一方、通常流量、および低流量に関わらず、低圧較差群の中には弁抵抗値が上昇している例が多数含まれており、低圧較差群において弁抵抗値を参照することでリスク層別化に有用であるという結論を得た。

この結果から弁抵抗値の積極的な計測は圧較差の上昇を認めない重度大動脈弁狭窄例においてリスク層別化に有用であることが示唆された。

以上のことから、本研究において、大規模な集団を対象とすることによって既存の大動脈弁狭窄評価に用いている連続の式による大動脈弁口面積の血流量依存性の問題点、大動脈弁口面積と弁抵抗値との関係について確認することができた。また、心拍出量、弁抵抗値の積極的な計測により、大動脈弁狭窄の重症度評価、予後評価に際して応用が可能となり、今後、超音波診断装置を用い

て大動脈弁狭窄の評価を行う際の有益な情報の取得が可能であることを示すことができた。本研究は超音波診断装置によって計測される弁抵抗値がもつ計測意義に着目し、大規模な大動脈弁狭窄症患者に対して適用をしたものである。

本研究の成果により、大動脈弁狭窄症患者においては有意義な治療方針選択や長期経過観察、また、質の良い医療が提供できる現場がますます発展していくことが期待される。

関連論文の印刷公表の方法および時期

※全文掲載

- (1) 全著者名 渡邊伸吾，種村正，冨田沙希，堤由美子，片岡容子，由井恵美，
佐々木伸子，青木和夫
論文題目「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」
平成 29 年 2 月 超音波検査技術， vol.42, No.1, pp46-53.
(第 III 章の内容に関連)

謝辞

本研究にあたり、懇切丁寧なご指導ご鞭撻をいただきました日本大学大学院理工学研究科 教授 青木和夫先生に厚く御礼申し上げるとともに深く感謝の意を表します。

また、快く副査をお引き受け下さいました日本大学大学院理工学研究科 教授 城内博先生、日本大学大学院理工学研究科 教授 青木義男先生に厚く御礼申し上げます。

本研究にあたり、多くのご助言、ご指導を賜りました工学院大学グローバルエンジニアリング学部 准教授 堀内邦雄先生に心より御礼申し上げ、深く感謝の意を表します。

本研究のデータ取得にご協力いただきました、公益財団法人心臓血管研究所 附属病院 臨床検査室技師各位に深謝申し上げます。

博士後期課程進学にご理解をいただき、研究活動に対してご配慮をいただきました、公益財団法人心臓血管研究所附属病院職員各位に深謝申し上げます。

臨床研究、並びに患者背景調査にあたり、心研データベースを参照させていただいた、公益財団法人心臓血管研究所附属病院勤務 上嶋徳久医師、鈴木信也医師、山下武所長に心より感謝申し上げます。

日頃より活発な議論、有益な示唆をいただきました、日本大学大学院理工学研究科医療・福祉工学専攻青木和夫研究室各位に厚く御礼申し上げます。

最後に、心の支えとなり、応援し続けてくれた渡邊美登子氏、ならびに友人に感謝いたします。