

大動脈弁逆流の重症度と治療時期に対する
拡張中期左室 strain rate の重要性

学位申請者

山口大学大学院医学系研究科保健学専攻
生体情報検査学領域
中元麻友

目次

I. 要旨	2
II. 研究の背景	3
III. 目的	3
IV. 方法	4
IV-1. 研究デザインと対象集団	4
IV-2. 心エコー図検査	5
IV-3. 2D スペックルトラッキングのオフライン解析	6
IV-4. SRmin 測定データの再現性	7
IV-5. 重度 AR 患者における手術回避率の評価	7
IV-6. 統計解析	7
IV-7. 倫理的配慮	8
V. 結果	8
V-1. 患者背景因子	8
V-2. SRmin の特性	10
V-3. SRmin データの再現性	12
V-4. 手術群と非手術群における患者背景および心エコー図指標の比較	14
VI. 考察	17
VI-1. AR 重症度評価の現状と新規指標の可能性	17
VI-2. 新規 AR 重症度評価指標としての SRmin の有用性と実現可能性	17
VI-3. SRmin が左室に及ぼす血行動態学的影響と手術時期	18
VI-4. 臨床的意義	20
VI-5. 本研究の限界	20
VII. 結語	21
VIII. 謝辞	21
IX. 参考文献	22

I. 要旨

【背景】進行した慢性大動脈弁逆流（AR）については手術適応をはじめ、その重症度評価やARに伴う左室容量/圧負荷で生じる左室機能障害の評価法を含めていまだに議論が多い。一方、進行したARでは拡張期の左室流入血流量の増加により、心エコー図上で左室が拡張期を通じて徐々に、かつ連続的に拡大することがしばしば観察される。

【目的】ARの重症度と左室負荷を示す簡便な心エコー図指標として、拡張期に左室が拡張し続ける動きを拡張中期の左室 strain rate の最下点（SRmin）の値で評価し、従来のAR指標との関係と外科的介入への影響を明らかにする。

【方法】2018年3月～2023年10月に山口大学医学部附属病院のAplio i900(Canon社)で検査した左室駆出率(LVEF)50%以上の慢性AR患者を対象とした。急性AR、高度の頻脈を含む不整脈、弁膜症術後、虚血性心疾患・先天性心疾患や心筋症の既往、左室流入血流速波形が融合した症例は除外した。中等度以上のAR患者で心エコー図検査から手術までの期間を調査した。2Dスペックルトラッキング法での左室 global longitudinal strain の微分値をSRとした。

【結果】248例(平均年齢73歳、女性44%、左室拡張末期径/体表面積: $3.1\text{mm}/\text{m}^2$ [2.8–3.4]、LVEF: 65% [59–70])のうち41例が中等度AR、22例が重度ARだった。SRminはAR重症度の増加により有意に増加し($p<0.001$)、従来の重症度評価項目である vena contracta width (VCW: $r=0.399$, $p<0.001$) と逆流量 ($r=0.59$, $p<0.001$) で相関がみられた。多重ロジスティック解析で重度ARの規定因子はSRmin、VCW、LVEF、拡張期血圧だった。SRminカットオフ値を0.085 (1/s)とした際の重度ARの感度・特異度はともに87%で(曲線下面積: 0.943)、検者内・検者間の再現性を示す級内相関係数は0.97だった。さらに、中等度以上のAR患者63例で、SRmin ≥ 0.085 群($n=32$: 335.5日 [47.0–1234.0])では、手術までの期間がSRmin < 0.085 群($n=31$: 602.0日 [82.3–1038.5])と比べて有意に短期間だった($p=0.034$)。

【結論】SRminは、LVEF50%以上の患者におけるARの重症度と、ARで生じる左室負荷に対する治療介入の時期を判別するための簡便かつ精度の高い新規指標の一つとなりうる可能性が示唆された。

II. 研究の背景

大動脈弁逆流 (aortic regurgitation: AR) では、大動脈圧が左室 (left ventricle: LV) 圧より高いため、収縮期直後の拡張期に大動脈から左室へ血液が逆流する。この際、等容弛緩期および等容収縮期は存在しない。拡張末期には、僧帽弁 (Mitral valve: MV) 閉鎖後であっても大動脈圧が左室圧を上回り、大動脈から左室への血流が持続する。左室は低い左室拡張末期圧のまま増加した容量を受け入れるために拡張し、コンプライアンスを増大させるが、その結果として左室壁応力は増加する¹⁾。これらの血行動態変化により、慢性 AR では左室の容量・圧負荷を伴う遠心性肥大が生じる²⁾。

米国心エコー図学会 (American Society of Echocardiography: ASE) およびヨーロッパ心血管画像学会 (European Association of Cardiovascular Imaging: EACVI) のガイドラインによると^{3), 4)}、心エコー図検査は AR の診断および重症度評価に不可欠であり、主にドプラを用いて評価するほか、左室の構造的および機能的変化の評価にも用いられる。AR の重症度評価には、カラードプラによる縮流部 (vena contracta: VC)、連続波ドプラによる圧半減時間、パルスドプラによる腹部大動脈の拡張期逆流、近位部等流速表面法 (proximal isovelocity surface area: PISA) による有効逆流弁口面積 (effective regurgitation orifice area: EROA)、逆流量 (regurgitant volume: RVol) や逆流率などの定量的手法がある。しかし、特に中等度および重度 AR の評価は依然として困難である。さらに、左室拡張末期径 (LV end-diastolic diameter: LVDd) および収縮末期径 (LV end-systolic diameter: LVDs)、それらの体表面積補正值、左室駆出率 (LV ejection fraction: LVEF) は、治療介入の判断において重要な因子であり、従来よりも小さな左室径での早期介入は術後成績を改善し⁵⁾、心機能低下を予防する⁶⁾。最近では、LV global longitudinal strain (GLS) のような新しい心機能指標も、最適な手術時期を決定するために研究されている^{7), 8)}。

心エコーでは、進行した AR 症例で左室が拡張期を通じて拡張し続けることがしばしば認められる。報告によれば、進行した AR では両心室の充満が不均等であることによる左室容量負荷の結果として、心室中隔運動が増強する。結果として生じる異常な中隔運動は M モード画像で最も明瞭に観察され、正常な拡張早期にみられる中隔の dip が強調され、左室後壁と比較して中隔運動の全体的な振幅が増大することが多い⁹⁾。我々は、拡張期における左室長軸方向の strain rate (SR)、すなわち単位時間あたりの局所変形速度が、進行した AR 症例で観察される左室の動きを評価できると仮定した。

III. 目的

本研究の目的は、左室の拡張期 strain および SR を容量・圧負荷の指標として検討し、AR が左室に与える影響を評価するとともに、従来の AR 重症度評価指標との関係や治療介入時期への影響を明らかにすることである。

IV. 方法

IV-1. 研究デザインと対象集団

本研究は単施設で実施された後ろ向き研究であり、2018年3月1日から2023年10月31日までに山口大学病院医学部附属病院で軽度・中等度・重度のARと診断された連続1,299例の患者を対象とした。除外基準は以下のとおりである：

- (i) LVEF<50%
- (ii) 新規発症の急性AR（感染性心内膜炎または大動脈解離が臨床的に疑われる症例）
- (iii) 心室性または上室性不整脈、徐脈（心拍数（Heart rate: HR）<50 bpm）、または頻脈（HR>100 bpm）
- (iv) 軽度以上の大動脈弁または僧帽弁狭窄（aortic stenosis: AS, mitral stenosis: MS）、ならびに中等度以上の僧帽弁逆流（mitral regurgitation: MR）
- (v) 大動脈弁あるいは僧帽弁の手術の既往
- (vi) 冠動脈疾患（coronary artery disease: CAD）の既往（心筋梗塞の既往、冠動脈バイパス術歴または経皮的冠動脈インターベンション歴を含む）、および冠動脈造影で有意狭窄（>50%）を認める場合、または心エコーでの壁運動異常を認める場合
- (vii) 心筋症の既往
- (viii) 先天性心疾患の合併
- (ix) 年齢18歳以下
- (x) 画像不良

ASEガイドラインによれば、僧帽弁拡張早期波（E波）と心房収縮期波（A波）の融合（A波の開始速度が>20 cm/s）の症例では、ARの重症度にかかわらず拡張中期における左室SRの最小値（SR minimum: SRmin）が高くなるため、該当症例は除外した。最終的に、LVEF ≥ 50%の慢性AR患者248例が解析対象となった（図1）。

臨床データには、年齢、性別、身長、体重、体表面積（body surface area: BSA）、体格指数（body mass index: BMI）、HR、および検査時の収縮期血圧（systolic blood pressure: sBP）、拡張期血圧（diastolic blood pressure: dBP）が含まれた。血圧測定は、5分間の安静後に行った。また、ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association: NYHA）機能分類に加え、高血圧（降圧薬の内服、または既知の未治療高血圧で血圧≥140/90 mmHg）、糖尿病（経口血糖降下薬またはインスリン治療中、または空腹時血糖≥126 mg/dLかつHbA1c≥6.5%）、脂質異常症（LDLコレステロール≥140 mg/100 mL、トリグリセリド≥150 mg/100 mL、HDLコレステロール≤40 mg/100 mL、または脂質低下薬の使用）、喫煙、慢性腎臓病（推算糸球体濾過量<60 mL/min/1.73 m²）を診療録から確認した。さらに、心不全に対する薬物治療として、β遮断薬、Ca拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬（angiotensin receptor blocker: ARB）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬

(angiotensin-converting enzyme inhibitor: ACEi)、アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor: ARNI)、SGLT2 (sodium-glucose transport protein 2) 阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (mineralocorticoid receptor antagonist: MRA)、ループ利尿薬の処方情報を診療録から収集した。

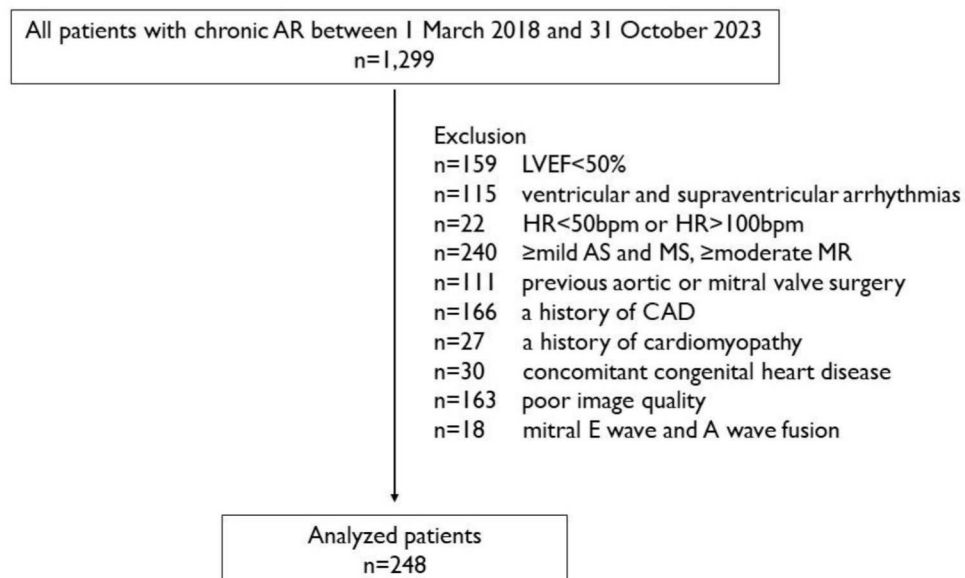


図 1. 患者登録プロセスを示したフローチャート

IV-2. 心エコー図検査

すべての検査は、Aplio i900（キヤノンメディカルシステムズ、栃木県、日本）を用いて標準的手法で実施した。二次元（2 dimensional: 2D）心エコー、パルスおよび連続波スペクトルドプラ、カラードプラは、標準的な胸骨左縁および心尖部断面から取得され、各測定は ASE/EACVI ガイドライン^{10), 11)}に従って行った。可能な場合、LVEF は Modified Simpson 法または三次元（3 dimensional: 3D）容積法により算出した。僧帽弁 E 波および A 波の最大速度は、僧帽弁先端レベルでパルストプラを用いて測定した。LVDd、拡張末期の心室中隔壁厚および後壁厚、LVDs は、胸骨左縁長軸像で測定した。すべての測定は、ASE ガイドラインに従い、2D B モードまたは M モードで行った。

左室心筋重量 (left ventricular mass: LVM) は以下の式で算出した：

$$LVM (g) = 0.8 \times 1.04 \times ([LVDd + \text{心室中隔壁厚} + \text{後壁厚}]^3 - [LVDd]^3) + 0.6$$
¹¹⁾
 左室心筋重量係数 (left ventricular mass index: LVMI) は、左室心筋重量を BSA で除

して算出した。

左房 (left atrial: LA) 最大容積は、心尖二腔像および四腔像を用い、Modified Simpson 法に基づき拡張末期に測定した。左心耳および肺静脈合流部は除外した。LA 容積 (LA volume: LAV) は BSA で補正した。AR の重症度は、ASE/EACVI ガイドラインで推奨される統合的アプローチにより判定した^{3),4)}。AR の逆流ジェット VC 幅 (vena contracta width: VCW) は、ズームした胸骨左縁長軸像で測定した。PISA 法および Volumetric 法により、AR RVol を算出した。

(A) PISA 法: AR RVol は、次の式で算出した:

$$\text{瞬時逆流量} = 2\pi \times r^2 \times V_a$$

ここで、 r は PISA 半径、 V_a は対応するエイリアシング速度を表す。EROA は、瞬時逆流量を連続波ドプラで記録した AR ジェットの最大速度で除して算出した。最終的に、AR RVol は、EROA に AR ジェットの時間速度積分値 (Velocity Time Integral: VTI) を乗じて求めた。

(B) Volumetric 法: 2D 心エコーでは、AR RVol は左室駆出血流量 (LV stroke volume: LV SV) と僧帽弁を通過して左室に流入する流入量 (Mitral valve SV: MV SV) の差として算出した。左室流出路 (LV outflow tract: LVOT) 径は胸骨左縁長軸像の収縮中期に測定した。LVOT の VTI は、心尖部長軸像でパルスドプラを用いて大動脈弁下で取得した。LV SV は次式で算出した:

$$\text{LV SV} = 0.785 \times (\text{LVOT 径})^2 \times \text{LVOT VTI}$$

MV SV は、僧帽弁輪径と僧帽弁を通過する血流の VTI (MV VTI) を用いて算出した。僧帽弁輪径は非円形の可能性を考慮し、複数の軸で測定した。MV SV は次式で求めた:

$$\text{MV SV} = 0.785 \times \text{交連部像僧帽弁輪径} \times \text{長軸像僧帽弁輪径} \times \text{MV VTI}$$

SRmin が従来の指標で評価した AR 重症度と関連するかを確認するため、AR RVol、VCW と SRmin の相関を評価した。さらに、中等度または重度 AR の患者について、NYHA 分類、心不全による入院歴などの患者背景や心エコー図指標を、手術群と非手術群で比較した。

IV-3. 2D スペックルトラッキングのオフライン解析

ストレインおよび SR 解析は、EACVI のコンセンサス文書¹²⁾に基づいて実施した。通常の臨床で取得した 2D 画像は、心内膜の明瞭度を高めるためにゲイン設定を調整した。デジタルデータはオフライン解析のため、専用ソフトウェア (キヤノンメディカルシステムズ社、栃木、日本) に転送した。心内膜境界は、収縮末期および拡張末期に手でトレースした。フューチャートラッキングは目視で確認し、必要に応じて境界トレースを手動で修正した。左室長軸方向ストレイン解析は心尖部四腔像で行った。SR は後中隔および側壁の

平均として測定した。すべての画像のフレームレート (Frame rate: FR) は 50Hz 以上であった。重度 AR が存在する場合、左室は拡張期全体を通して拡張し続ける。AR がない、または軽度の場合と重度の場合の左室運動の違いは、ストレイン曲線に反映される。AR がない、または軽度である場合、左室は急速流入期と心房収縮期に拡張し、拡張中期には拡張速度が低下するため、拡張中期のストレイン曲線はほぼ平坦になる (図 2A, a)。一方、重度の AR が存在する場合では、拡張中期にも左室内へ持続的に逆流が流入し続けるため、左室は拡張し続け、ストレイン曲線は平坦化せず高いまま推移する (図 2A, b)。

本研究では、この拡張中期のストレイン曲線の傾き、すなわち拡張速度を表す SR に着目した。AR がない、または軽度の場合、拡張中期のストレイン曲線はほぼ平坦なためその速度の SR は、ほぼ 0 (1/s) となる (図 2A, c)。一方、重度 AR では逆流により拡張中期も左室が拡張し続けるため、拡張中期の SR が 0 (1/s) に到達することなく上昇し続け、SR は正の値を保持している (図 2A, d)。

そのため本研究では、重度 AR によって生じる左室の動きの視覚的变化を定量化するため、拡張中期における左室 SR の最下点 (SR minimum: SRmin) を測定した。

IV-4. SRmin 測定のデータ再現性

検者内および検者間の変動を定量化するため、30 例の同一画像を、臨床情報およびもう一方の検者による測定値を盲検化された 2 名の独立した検者が評価した。検者内再現性の評価には、同一検者が前回の測定結果を知らない状態で、異なる時点 (少なくとも 2 週間以上の間隔を空けて) に解析を行った。検者内および検者間変動は、級内相関係数

(Intraclass Correlation Coefficient: ICC) および Bland-Altman プロットを用いて評価した。

IV-5. 重度 AR 患者における手術回避率の評価

中等度または重度の AR 患者を対象に、心エコー図検査で AR と診断された日から大動脈弁手術までの日数を医療記録から調査し、手術回避率を算出した。AR に対する外科的介入の基準は、米国心臓病学会 (American College of Cardiology: ACC) /米国心臓協会

(American Heart Association: AHA) および欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology: ESC) /欧州心臓胸部外科学会 (European Association for Cardio-Thoracic Surgery: EACTS) のガイドライン¹³⁾¹⁴⁾に基づいた。

IV-6. 統計解析

統計解析は StatFlex (version 7) (株式会社アーテック [大阪, 日本]) を用いて実施した。定量データは中央値 [四分位範囲 (interquartile range: IQR)] として示した。3 群間の比較には Dunn の多重比較検定を用いた。カテゴリーデータは割合 (%) で表し、 χ^2 検定を用いて比較した。重度 AR を同定するための最適な SRmin のカットオフ値を求め

るため、受信者動作特性 (Receiver Operating Characteristic: ROC) 曲線を作成した。このカットオフ値は、感度と特異度のバランスが最も良好となる点として決定した。重度 AR に関連する因子を検討するため、多変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析で $P < 0.001$ であったすべてのパラメータ、AR 重症度に関するパラメータ、および SRmin を多変量モデルに投入した。二尖大動脈弁の症例は少数であること、また RVol は欠損値が多かったため、これらは解析の因子から除外した。SRmin のカットオフ値を用いて患者を 2 群に分類し、Kaplan-Meier 解析を行い、手術までの日数を両側 log-rank 検定により比較した。SRmin の検者内および検者間再現性は、ICC と Bland-Altman 法を用いて評価した。 $P < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

IV-7. 倫理的配慮

本研究では、病院のウェブサイトに掲載したオプトアウト方式により、インフォームド・コンセントを取得した。本研究は山口大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を受けて実施された (承認番号: 2023-164、<http://ccr.hosp.yamaguchi-u.ac.jp/information/>)。また、本研究はヘルシンキ宣言の指針に準拠して行われた。

V. 結果

V-1. 患者背景因子

表 1 に研究対象患者のベースライン特性を示す (平均年齢 73 歳、IQR: 65-79 歳、女性 44%)。全患者で洞調律が確認された。中等度および重度 AR 群は、軽度 AR 群と比較して、拡張期血圧が低く、左室径が大きく、心筋重量が多く、LVEF が低かった。一方で、BSA、BMI、また臨床的併存疾患には群間で有意差を認めなかった。本研究には、16 例 (6.5%) に二尖大動脈弁患者が含まれていた。

表 1. 対象患者における臨床背景および心エコー図所見のベースライン特性

	軽度AR n=185 (75%)	中等度AR n=41 (17%)	重度AR n=22 (9%)
女性 (%)	45	46	23
年齢 (歳)	74 (68 - 79)	73 (63-81)	60 (53 - 71) **†
BSA (m ²)	1.58 (1.44 - 1.71)	1.57 (1.44 - 1.67)	1.66 (1.55 - 1.77)
BMI (kg/m ²)	21.9 (20.0 - 24.4)	21.5 (19.1 - 23.9)	22.8 (21.0 - 24.0)
高血圧症 (%)	55	63	59
糖尿病 (%)	15	7	5
高脂血症 (%)	27	32	14
喫煙 (%)	47	32	36
腎不全 (%)	36	29	32
心拍数 (bpm)	65 (58 - 70)	60 (55 - 68)	61 (58 - 70)
sBP (mmHg)	138 (124 - 150)	140 (128 - 153)	129 (118- 143)
dBP (mmHg)	74 (66 - 80)	65 (61 - 72) **	52 (48 - 69) **
β遮断薬 (%)	25	22	18
Ca拮抗薬 (%)	43	49	27
ARB, ACEi, ARNI (%)	36	71	82**
SGLT2阻害薬 (%)	4	2	9
MRA (%)	5	5	27 **††
ループ利尿薬 (%)	7	7	36 **††
二尖大動脈弁 (%)	2.2	12.2 *	31.8 **
僧帽弁逆流	なし: n=134 軽度: n=51	なし: n=29 軽度: n=12	なし: n=13 軽度: n=9
LVDd/BSA (mm/m ²)	3.01 (2.76 - 3.20)	3.40 (3.16 - 3.61) **	3.90 (3.64 - 4.26) **
LVDs/BSA (mm/m ²)	1.91 (1.75 - 2.06)	2.24 (2.05 - 2.43) **	2.67 (2.47 - 2.90) **†
LVEF (%)	66 (60 - 70)	60 (58 - 65) **	57 (53 - 59) **
LVMI (g/m ²)	87 (73 - 97)	103 (93 - 115) **	144 (117 - 167) **
LAVI (mL/m ²)	35 (28 - 44)	37 (31 - 47)	45 (35 - 57) *
E波 (cm/s)	62 (51 - 72)	50 (41 - 72) *	59 (46 - 79)
E/A比	0.81 (0.69 - 1.01)	0.72 (0.51 - 0.97)	0.88 (0.61 - 1.60)
E波減衰時間 (ms)	223 (192 - 250)	242 (203 - 292)	226 (186 - 247)
e' (cm/s)	6.5 (5.5 - 8.0)	6.5 (5.0 - 8.5)	8.0 (6.0 - 9.0) *
E/e' 比	9.3 (7.6 - 11.3)	8.5 (6.4 - 10.3)	7.9 (6.1 - 11.1)
収縮期肺動脈圧 (mmHg)	27 (24 - 29)	26 (23 - 30)	26 (23 - 32)
GLS (%)	19.7 (17.8 - 21.5)	19.0 (17.7 - 20.4)	18.7 (17.0 - 20.5)
VCW (mm)	2.4 (1.8 - 3.1)	4.1 (3.5 - 5.3) **	5.7 (4.1 - 6.7) **
SRmin (1/s)	0.000 (0.000 - 0.040)	0.070 (0.030 - 0.093) **	0.140 (0.110 - 0.190) **††

*: p<0.05 vs. 軽度 AR

** : p<0.001 vs. 軽度 AR

†: p<0.05 vs. 中等度 AR

††: p<0.001 vs. 中等度 AR

V-2. SRmin の特性

本研究において、FR は 67Hz (IQR: 61-71) で維持された。図 2B に、軽度・中等度・重度 AR における SRmin の分布を示す。SRmin の値は、重度 AR 群 [0.140 (1/s) (IQR: 0.110-0.190)] で、中等度 AR 群 [0.070 (1/s) (IQR: 0.030-0.093)、 $P<0.001$] および軽度 AR 群 [0.000 (1/s) (IQR: 0.000-0.040)、 $P<0.001$] と比較して有意に高かった。図 2C に、重度 AR 判別において感度と特異度のバランスが最も良好となる SRmin の最適カットオフ値を示す。ROC 解析では、SRmin のカットオフとして 0.085 (1/s) が示され、感度 87%、特異度 87%、AUC は 0.943 であった。また、SRmin と AR の重症度指標である RVol および VCW の関係を検討した。RVol 測定が可能であった 45 例 (軽度 13 例、中等度 17 例、重度 15 例) では、SRmin と RVol の間に良好な相関 ($r=0.59$, $P<0.001$) を認めた (図 2D, 左)。さらに、VCW を評価できた 232 例 (軽度 170 例、中等度 41 例、重度 21 例) においても、SRmin と VCW の間に相関を認めた ($r=0.40$, $P<0.001$) (図 2D, 右)。

表 2 に示す多変量ロジスティック回帰分析では、 $SRmin>0.085$ が重度 AR と有意に関連しており、VCW、LVEF、dBP も同様に重度 AR の独立した関連因子であった。

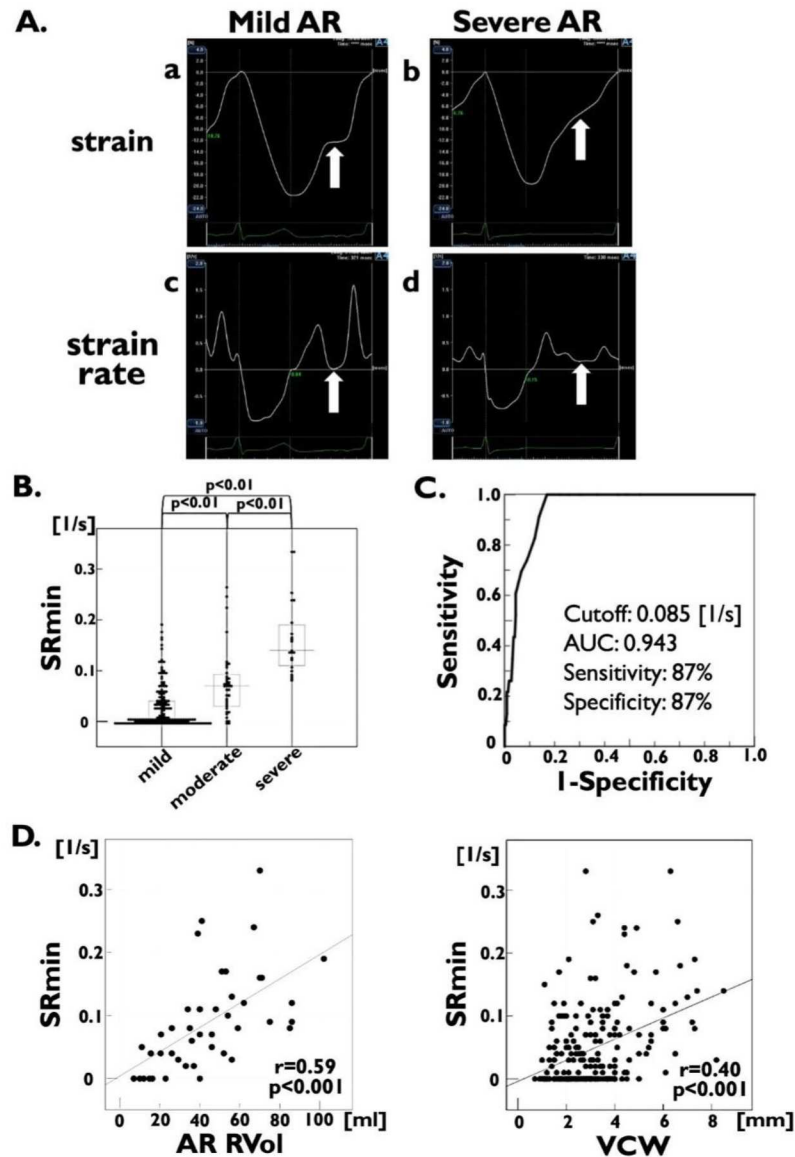


図 2. 慢性 AR 患者における従来の重症度指標と SR との関係

(A) AR 患者におけるストレインおよび SR の代表的波形。白矢印は拡張中期を示す。a: 軽度 AR のストレイン、b: 重度 AR のストレイン、c: 軽度 AR の SR、d: 重度 AR の SR。

(B) 軽度 (n=185)、中等度 (n=41)、重度 (n=22) の各 AR 群における SRmin の分布。

(C) SRmin の ROC 解析。

(D) SRmin と AR RVol および VCW との関係。

表 2. 重度 AR に関与する因子を同定するための多変量ロジスティック回帰分析

	Z value	オッズ比	95%信頼区間	P値
SRmin (>0.085)	2.656	291.204	4.421 - 19182.879	0.008
VCW	2.014	3.761	1.036 - 13.652	0.044
LVEF	-2.495	0.616	0.422 - 0.901	0.013
dBp	-2.461	0.751	0.598 - 0.943	0.014
年齢	-1.661	0.885	0.766 - 1.022	0.097
LVDd/BSA	1.416	22.415	0.302 - 1661.507	0.157
LVMI	1.62	1.057	0.988 - 1.130	0.105

V-3. SRmin データの再現性

30 例の AR 患者における SRmin の測定について、同一画像を用いた検者内および検者間の再現性解析は、いずれも良好であった。検者内および検者間の ICC はそれぞれ 0.97、0.97 であった。Bland-Altman 解析では、平均値（標準偏差）のバイアスはそれぞれ 0.004（0.027）（1/s）および 0.002（0.026）（1/s）であった（図 3）。

さらに、検者間での再現性を評価するため追加の検討を行った。2 名の独立した検査者がそれぞれ画像を取得し、それらを以下の 2 つの方法で解析した：

(A) 2 名の独立した検者による解析

(B) 1 名の検者による解析。

その結果、ICC は方法 A、B でそれぞれ 0.88、0.89 であった。Bland-Altman 解析で得られた平均値（標準偏差）のバイアスは、方法 A で -0.002（0.029）（1/s）、方法 B で 0.004（0.028）（1/s）であった（図 4）。

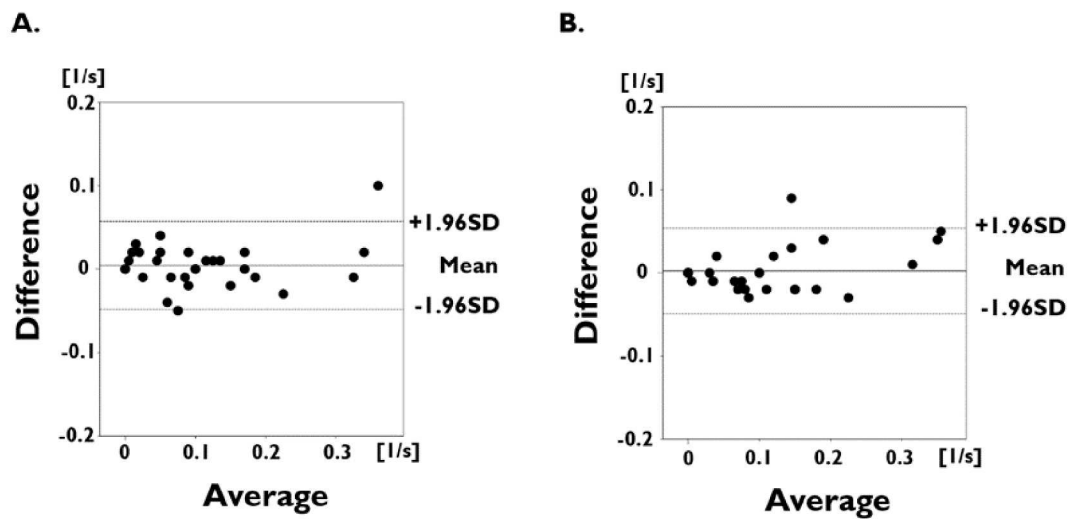


図 3. SRmin の検者内 (A) および検者間 (B) 変動性

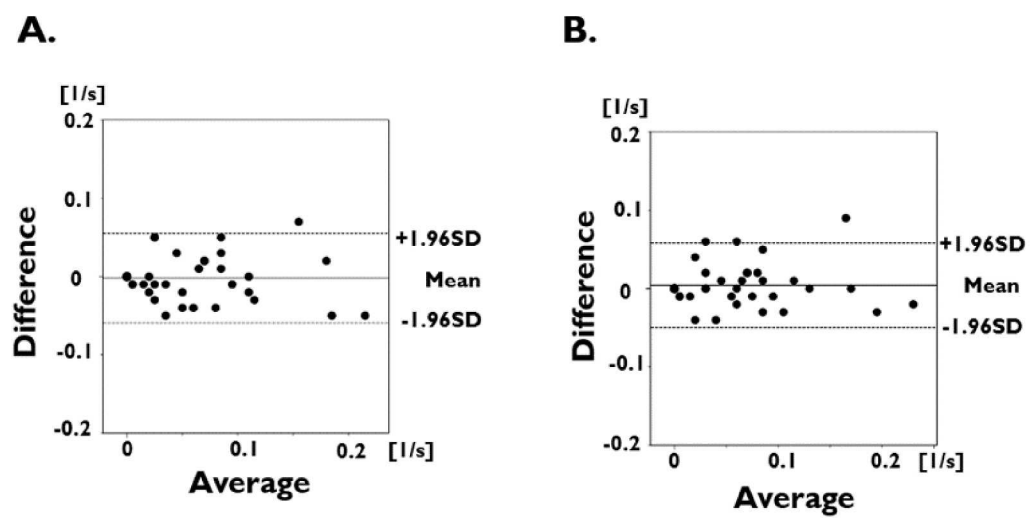


図 4. SRmin の検者間変動性

(A) 2 名の独立した検者による評価、(B) 単一の検者による評価

V-4. 手術群と非手術群における患者背景および心エコー図指標の比較

表 3 に、248 例のうち中等度および重度 AR の 63 例を対象として、手術群と非手術群における患者背景および心エコー図指標の比較を示す。手術群では、心不全による入院歴の頻度が高く、これに伴い NYHA 分類が高く、拡張期血圧が低値であった。心エコー図指標に関しては、手術群において腹部大動脈の汎拡張性逆流の頻度が高く、LVDs/BSA が大きく、LVEF が低値であり、LVMI が高値であった。また、SRmin は手術群で有意に高値であった。一方で、RVol、VCW、および GLS には両群間で有意差を認めなかった。

SRmin のカットオフ値を 0.085 (1/s) として手術回避率を検討したところ、SRmin $\geq$ 0.085 群では SRmin $<$ 0.085 群と比較して、手術までの期間が有意に短かった [335.5 日 (IQR: 47.0-1234.0) vs. 602.0 日 (IQR: 82.3-1038.5)、 $P=0.034$; 図 5]。さらに、SRmin $\geq$ 0.085 群では、ガイドラインにおいて手術適応の決定因子とされている LVDs/BSA および LVDd/BSA が、SRmin $<$ 0.085 群と比較して有意に増大していた。一方、LVEF については両群間で有意差を認めなかった (図 6)。

表 3. 中等度以上の AR を有する患者における手術群および非手術群のベースラインならびに心エコー図指標

	非手術群 (n=44)	手術群 (n=19)	P値
女性 (%)	45	21	0.067
年齢 (y)	72 (60 - 80)	64 (53 - 72)	0.185
BSA (m ²)	1.57 (1.44 - 1.67)	1.69 (1.57 - 1.81)	0.019
BMI (kg/m ²)	21.6 (19.0 - 24.0)	22.9 (21.1 - 24.7)	0.142
高血圧症 (%)	59	68	0.484
糖尿病 (%)	9	0	0.174
高脂血症 (%)	30	16	0.25
喫煙 (%)	27	47	0.12
腎不全 (%)	25	42	0.175
心不全再入院 (%)	0	26	<0.001
	I : n=37	I : n=6	
NYHA機能分類	II : n=7	II : n=10	<0.001
	III : n=0	III : n=3	
心拍数 (bpm)	60 (55 - 68)	61 (59 - 69)	0.538
sBP (mmHg)	137 (128 - 152)	132 (114 - 143)	0.134
dBp (mmHg)	65 (59 - 74)	59 (49 - 68)	0.034
僧帽弁逆流	なし : n=33	なし : n=9	0.033
	軽度 : n=11	軽度 : n=10	
大動脈弁逆流	中等度 : n=37	中等度 : n=4	<0.001
	重度 : n=7	重度 : n=15	
LVDd/BSA (mm/m ²)	3.46 (3.21 - 3.73)	3.82 (3.32 - 4.13)	0.057
LVDs/BSA (mm/m ²)	2.29 (2.07 - 2.52)	2.56 (2.45 - 2.87)	0.001
LVEF (%)	60 (58 - 65)	56 (53 - 60)	0.007
LVMI (g/m ²)	103 (93 - 116)	140 (117 - 163)	<0.001
LAVI (mL/m ²)	37 (31 - 47)	44 (34 - 56)	0.274
E波 (cm/s)	50 (42 - 69)	69 (44 - 99)	0.394
E/A比	0.75 (0.53 - 1.06)	0.78 (0.56 - 1.68)	0.567
E波減速時間 (ms)	223 (194 - 290)	243 (220 - 266)	0.763
e' (cm/s)	6.5 (5.1 - 8.5)	7.5 (5.5 - 8.5)	0.763
E/e' 比	7.9 (6.2 - 10.2)	8.9 (7.6 - 11.8)	0.361
収縮期肺動脈圧 (mmHg)	24 (23 - 28)	24 (29 - 32)	0.077
VCW (mm)	4.3 (3.3 - 5.5)	5.0 (3.8 - 6.5)	0.142
RVol (mL)	49 (36 - 59)	54 (41 - 70)	0.313
腹部大動脈逆行性血流, 汎拡張性 (%)	32	74	<0.001
GLS (%)	19.0 (17.4 - 20.4)	18.8 (17.6 - 20.45)	0.809
SRmin (1/s)	0.080 (0.040 - 0.115)	0.120 (0.033 - 0.168)	0.026

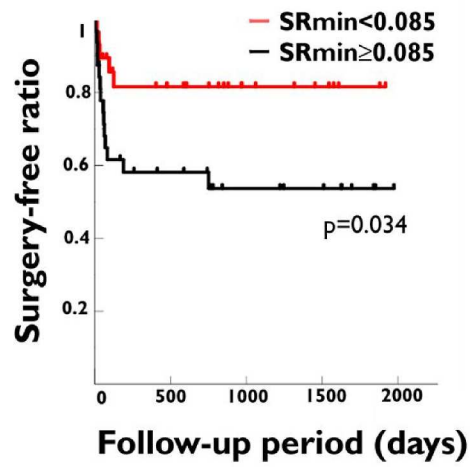


図 5. SRmin のカットオフ値を 0.085 とした場合の手術回避率のグラフ。中等度以上の AR 患者における手術までの期間を評価した Kaplan-Meier 解析。

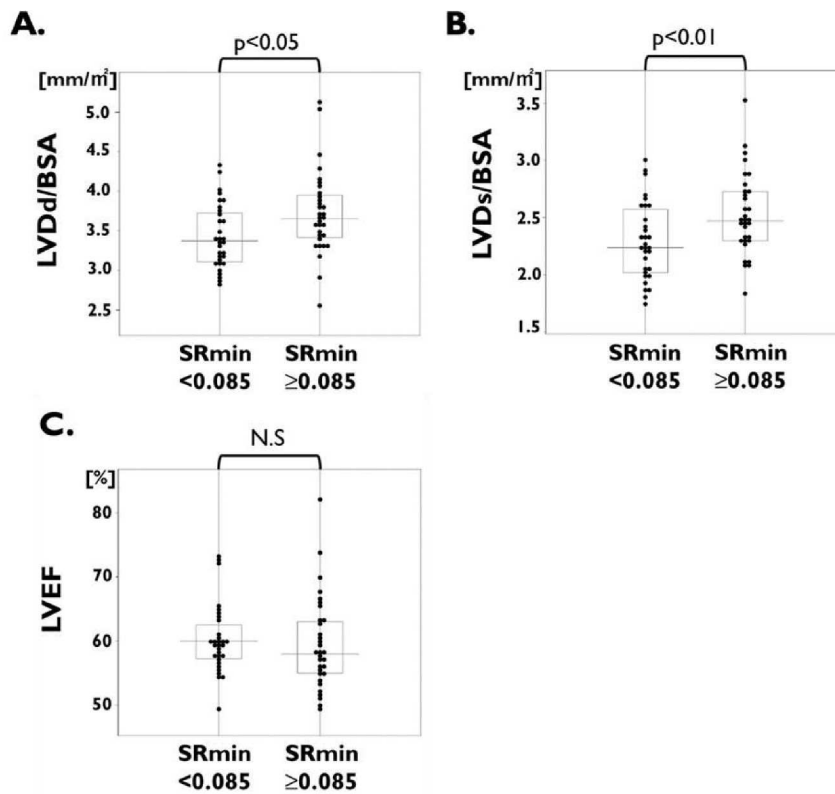


図 6. SRmin を 0.085 で二群に分けた時の (A) LVDD/BSA, (B) LVDS/BSA, (C) LVEF の分布

VI. 考察

本研究の主な知見は以下のとおりである。第一に、LVEF が 50%以上の慢性 AR 症例において、SRmin は従来の心エコー図指標により評価された AR 重症度と良好な相関を示した。第二に、SRmin ≥ 0.085 を示す AR 患者は、SRmin < 0.085 の患者と比較して、心臓手術までの期間が有意に短かった。本研究は、特に拡張期における SR の有用性に着目し、慢性 AR の重症度評価における SR の有用性を検討した初めての報告である。これらの知見は、LVEF が保持された進行性の慢性 AR 患者における早期の左室機能変化を評価するうえで有用な指標となり得る。

VI-1. AR 重症度評価の現状と新規指標の可能性

慢性 AR の重症度評価は、当初は侵襲的な大動脈造影により行われていたが¹⁵⁾、その後、非侵襲的なドプラ心エコー図法へと移行した。ASE/EACVI ガイドライン^{3),4)}では、AR の評価として、解剖学的所見、形態、重症度、および血行動態への影響を含む心エコー図による包括的評価が推奨されている。しかし、これらの評価法にはいくつかの限界が存在する。カラードプラ法による AR 重症度評価の精度は、病因、逆流ジェット特性、弁口形状、ならびに画像の質の影響を受ける。重症度評価指標の一つである VC は、複数の逆流ジェットや不整形な弁口を有する症例では、一方向の径測定のみでは重症度を正確に反映しないという制限がある。また、PISA 法は、弁口が非円形の場合¹⁶⁾や偏心性 AR ジェットを伴う症例^{17),18)}において、重症度を有意に過小評価する可能性がある。定量的評価法は手技が複雑で、熟練を要し、誤差が累積しやすく¹⁹⁾、さらに測定に時間を要する²⁰⁾という問題がある。加えて、腹部大動脈における拡張期逆流波形を用いた重症度評価は、ドプラ入射角が大きい場合に評価が困難となる²¹⁾。左室径や LVEF といった心エコー図指標は、AR による血行動態的影響を反映し、手術時期の決定において重要である。しかし、手術適応における AR 重症度の臨床的評価は、大動脈弁狭窄症と比較して厳密性に欠けることが多く、従来の重症度評価と実際の手術時期との間に乖離が生じる場合がある²²⁾。実臨床における手術決定は、労作時呼吸困難などの自覚症状や心肺運動負荷試験の結果に基づいて行われることが多い。近年の研究では、予後改善および心機能温存を目的とした早期外科的介入の有用性が示唆されている²³⁾。そのため、AR の重症度をより正確かつ簡便に評価し、適切な手術時期を判断するための新たな指標の確立が求められている。

VI-2. AR 重症度評価の新規指標としての SRmin の有用性と実現可能性

本研究では、SRmin が AR の重症度と良好に相関し、0.085 以上のカットオフ値が重度 AR の診断において高い診断能を有することを示した。組織ドプラ法で測定される心筋速度とは異なり、スペクトルトラッキング解析による左室ストレインは角度依存性がない²⁴⁾。そのため、SRmin を用いた重症度評価は、AR の病因、ジェット方向、逆流弁口形態といった解剖学的要因に制約されない点で有利である。さらに、SRmin は心尖部四腔像などの基本

的な断面から評価可能であり、追加の画像取得を必要としない。近年の自動ストレイン解析の進歩により、左室心内膜境界の自動トレースが可能となり、必要に応じた手動補正と短時間での SRmin 測定が可能となっている。拡張中期における SRmin の評価は、拡張早期や心房収縮期と比べて、FR の維持も良好であり、ノイズの影響を受けにくいため SRmin の評価は容易であった。これらの点から、適切な画像条件下では SRmin はより再現性高く取得できることが示唆された。本研究では検者内および検者間誤差はいずれも小さく、SRmin が AR 重症度評価における簡便かつ有用な指標であることが示された。SRmin は、特に高い FR が維持されている条件下において、従来法を補完、あるいは代替しうる可能性がある。

VI-3. SRmin が左室に及ぼす血行動態学的影響と手術時期

多くの研究が報告されているにもかかわらず⁵⁾⁻⁸⁾、AR に対する手術時期はいまだ議論が続いている。不可逆的な心筋変化が生じる正確な時点を見極めることは極めて重要であるが、左室リモデリングの進行過程では無症候期間が長く、最適な外科的介入時期の判断を困難にしている。左室径との関連に着目すると、本研究では SRmin が AR による左室拡大と関連していることが示された (図 6)。一方、VCW は AR 重症度を評価する従来指標の一つであるが、本研究で設定した VCW のカットオフ値による群分けでは、手術時期に有意差は認められなかった (図 7)。本研究における SRmin は、AR によって左室に加わる負荷を直接反映する点で特に有用であると考えられる。ただし、本研究は症例数が限られており、また手術適応は左室径を含む既存のガイドラインに基づいて決定されているため、SRmin が LVDs/BSA よりも有用であるかどうかについて結論を導くことはできない。今後、症例数を蓄積することで、この点が明らかになることが期待される。

AR における潜在的な心筋障害は、心エコーによる GLS 評価、心臓 MRI による線維化の検出、運動負荷心エコーによる収縮予備能評価などによって同定されており⁴⁾、それぞれに利点と限界がある。GLS は左室心筋障害を示す指標として広く用いられている^{4), 25)}。AR では容量負荷により初期に GLS が高値を示すが、心筋障害の進行に伴い低下することが報告されている²⁶⁾。無症候性重度 AR 患者における GLS 低値は、将来的な大動脈弁置換術の必要性を予測し^{6)-8), 27), 28)}、術後も GLS 低値が持続する場合には、高い死亡率や心筋線維化と関連する可能性が示唆されている²⁹⁾。本研究は後ろ向き研究であり、追跡症例数が限られていたため、GLS と SRmin、心筋障害および予後との関連を検討することはできなかった。中等度および重度 AR 患者では SRmin と GLS の相関が認められた (図 8) が、SRmin が AR 重症度や予後と関連するかを明らかにするには、今後の前向き研究が必要である。

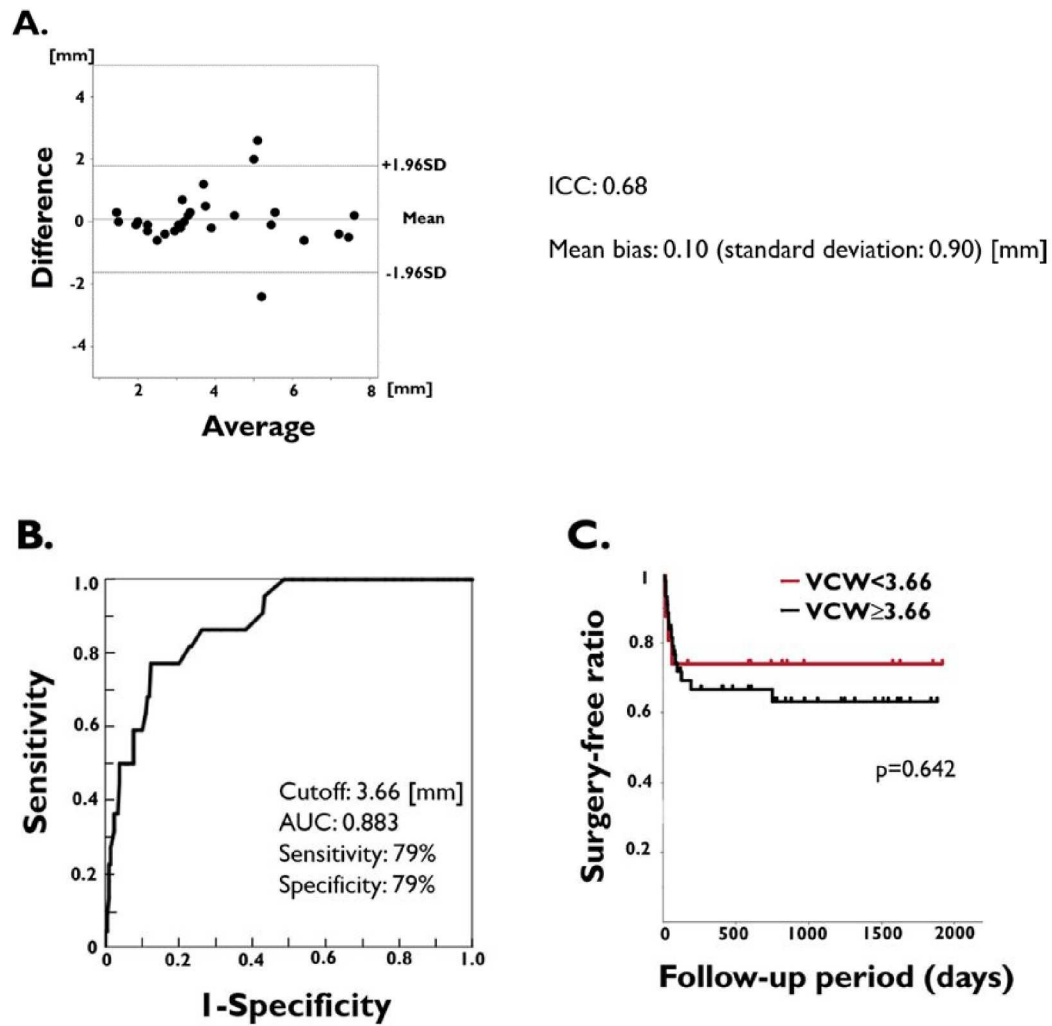


図 7. 本研究における慢性 AR 患者の VCW の特性。

A : VCW 測定における 2 名の検者間の変動性。

B : 重度 AR を判別するための VCW カットオフ値に関する ROC 解析。

C : VCW のカットオフ値を 3.66 とした場合の手術回避率のグラフ。

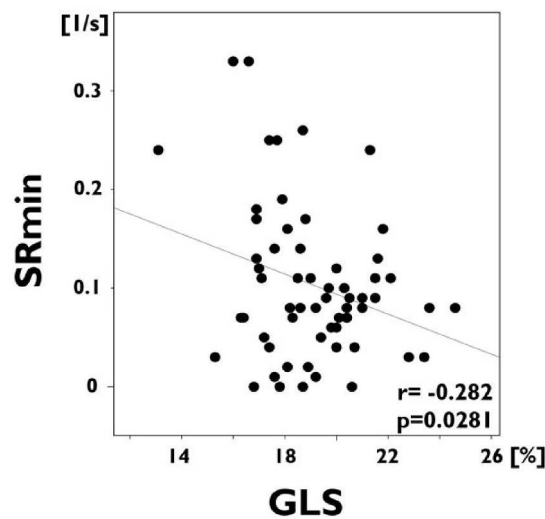


図 8. SRmin と GLS との相関

VI-4. 臨床的意義

AR 患者における重症度の判定は、しばしば困難である。現在の AR に対する治療介入のガイドラインは、症状、左室径、および LVEF に基づいており、これらが手術時期の判断に用いられている。しかし、左室機能障害が存在していても無症候のまま経過する患者も多く、新たな検出手法が求められている。SRmin は比較的簡便に評価可能な指標であり、AR 重症度の評価に有用であると考えられる。また、本研究では SRmin の上昇を契機として、より早期に外科的介入が行われていた。

VI-5. 本研究の限界

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究は単施設による後ろ向き研究であり、今後は大規模な前向き臨床試験による検証が必要である。第二に、本研究では 2D スペックルトラッキング法を用い、心尖部四腔像の 1 断面のみを解析した。我々は心尖部四腔像、二腔像、三腔像をいずれも取得したが、心尖部四腔像が安定しており、画質が良好でトレース性にも優れていたため、本研究では心尖部四腔像のみを解析対象とした。1 断面での解析が 3 断面解析と同等であるかについては、今後の検証が必要である。さらに、三次元スペックルトラッキング法の使用が望ましいものの、重度 AR では左室拡大のため視野内に拡大した左室を収めての画像取得が困難であり、さらに三次元法では 2D の FR と比較してボリュームレートが低いため、真の Peak 値を正確に捉えられない可能性がある³⁰⁾。第三に、評価において左室のスティフネス（硬さ）を考慮する必要がある。AR が重症であっ

ても、左室が硬い場合には拡張が速やかに生じず、その結果が SR に反映されない可能性がある。左室スティフネスを正確に反映する心エコー図指標は存在せず、補正が困難である。第四に、SRmin は HR の影響を受ける。本研究では徐脈(HR<50bpm) および頻脈

(HR>100 bpm) を除外したが、徐脈例では SRmin が過小評価される可能性がある。一方、頻脈例では、左室流入血流速波形の融合、すなわち僧帽弁 E 波と A 波の融合 (A 波開始速度>20 cm/s) により、SRmin が過大評価される可能性がある。さらに、左室流入波形の融合は HR のみならず、等容弛緩時間の延長や I 度房室ブロックによっても生じ得るため、これらの患者では HR が正常範囲内であっても偽高値を示す可能性がある。第五に、中等度または重度 AR の症例数が少なかった点が挙げられる。第六に、大動脈造影や MRI など他のモダリティで評価された AR 重症度との相関は検討していない³¹⁾。今後、これらとの比較研究を行うことで、AR 評価における SRmin の臨床応用がさらに広がると考えられる。

VII. 結語

本研究の結果から、拡張中期における SRmin は、LVEF が保たれた進行性 AR 患者において、AR の重症度と強く関連する、簡便かつ測定誤差の少ない新規指標であり、AR に対する外科的治療介入時期の判断に寄与する可能性が示唆された。

VIII. 謝辞

本研究の遂行にあたり、山口大学医学部附属病院心臓血管エコー検査室のスタッフの皆様にご多大なるご支援を賜りましたことに、深く感謝申し上げます。

IX. 参考文献

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomselli GF. Braunwald Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. Malawi: Elsevier; 2019. p1402. Section VIII.
2. Lang RM, Goldstein SA, Kronzon I, Khandheria BK, Mor-Avi V. ASE' s Comprehensive Echocardiography. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 442-6. Section XVI.
3. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr 2017;30:303-71.
4. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, LA Canna G, Pepi M, Dulgheru R et al. Scientific document committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2022; 23:e171-232.
5. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, Enriquez-Sarano M, Pislaru SV, Schaff HV et al. Outcomes in chronic hemodynamically significant aortic regurgitation and limitations of current guidelines. J Am Coll Cardiol 2019;73:1741-52.
6. Kusunose K, Agarwal S, Marwick TH, Griffin BP, Popović ZB. Decision making in asymptomatic aortic regurgitation in the era of guidelines: incremental values of resting and exercise cardiac dysfunction. Circ Cardiovasc Imaging 2014;7:352-62.
7. Ewe SH, Haack ML, Ng AC, Witkowski TG, Auger D, Leong DP et al. Detection of subtle left ventricular systolic dysfunction in patients with significant aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction: speckle tracking echocardiographic analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:992-9.
8. Alashi A, Mentias A, Abdallah A, Feng K, Gillinov AM, Rodriguez LL et al. Incremental prognostic utility of left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic patients with significant chronic aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11:673-82.
9. Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum' s Echocardiography. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 280-3. Chapter 11.
10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T et

- al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L 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.e14.
12. Vogit JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/industry task force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:183-93.
13. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;162:e183-353.
14. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al. 2021 ESC/ EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43: 561-632.
15. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW. Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: technic, indications and interpretations in 700 cases. *Am J Cardiol* 1964;14:437-47.
16. Pirat B, Little SH, Igo SR, McCulloch M, Nosé Y, Hartley CJ et al. Direct measurement of proximal isovelocity surface area by real-time three-dimensional color Doppler for quantitation of aortic regurgitant volume: an in vitro validation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:306-13.
17. Pouleur AC, de Waroux JBP, Goffinet C, Vancraeynest D, Pasquet A, Gerber BL et al. Accuracy of the flow convergence method for quantification of aortic regurgitation in patients with central versus eccentric jets. *Am J Cardiol* 2008;102:475-80.
18. Ewe SH, Delgado V, van der Geest R, Westenberg JJ, Haeck ML, Witkowski TG et al. Accuracy of three-dimensional versus two-dimensional echocardiography for quantification of aortic regurgitation and validation by three-dimensional three-directional velocity-encoded magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2013;112:560-6.

19. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E et al. European association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223-44.
20. Ekery DL, Davidoff R. Aortic regurgitation: quantitative methods by echocardiography. *Echocardiography* 2000;17:293-302.
21. Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russell D, Clark S, Allfie A et al. A simple Doppler echocardiographic method for estimating severity of aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1986;57:1340-3.
22. Lee JKT, Franzone A, Lanz J, Siontis GCM, Stortecky S, Gräni C et al. Early detection of subclinical myocardial damage in chronic aortic regurgitation and strategies for timely treatment of asymptomatic patients. *Circulation* 2018;137:184-96.
23. Wang Y, Jiang W, Liu J, Li G, Liu Y, Hu X et al. Early surgery versus conventional treatment for asymptomatic severe aortic regurgitation with normal ejection fraction and left ventricular dilatation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:118-24.
24. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24: 277-313.
25. Potter E, Marwick TH. Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:260-74.
26. Verseckaitė R, Mizariene V, Montvilaite A, Auguste I, Bieseveciene M, Laukaitiene J et al. The predictive value of left ventricular myocardium mechanics evaluation in asymptomatic patients with aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. A long-term speckle-tracking echocardiographic study. *Echocardiography* 2018;35: 1277-88.
27. Olsen NT, Sogaard P, Larsson HB, Goetze JP, Jons C, Mogelvang R et al. Speckle-tracking echocardiography for predicting outcome in chronic aortic regurgitation during conservative management and after surgery. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:223-30.
28. Kaneko A, Tanaka H, Onishi T, Ryo K, Matsumoto K, Okita Y et al. Subendocardial dysfunction in patients with chronic severe aortic regurgitation

and preserved ejection fraction detected with speckle-tracking strain imaging and transmural myocardial strain profile. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:339-46.

29. Alashi A, Khullar T, Mentias A, Gillinov AM, Roselli EE, Svensson LG et al. Long-term outcomes after aortic valve surgery in patients with asymptomatic chronic aortic regurgitation and preserved LVEF: impact of baseline and follow-up global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:12-21.

30. Seo Y, Ishizu T, Atsumi A, Kawamura R, Aonuma K. Three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Circ J* 2014;78:1290-301.

31. Attar R, Malahfji M, Angulo C, Nguyen DT, Graviss EA, Shah DJ et al. Echocardiographic evaluation of chronic aortic regurgitation: comparison with cardiac magnetic resonance and implications for guideline recommendations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2025;18: 403-17