

## 【39】

氏 名	伊 藤 敦 彦 <small>い とう のぶ ひこ</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第818号
学位授与の日付	令和4年2月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	<b>Evaluations of left anterior descendant coronary artery stenosis by transthoracic Doppler echocardiography as compared with physiological parameters measured by pressure wire</b> <b>（経胸壁ドプラ心エコーによる冠動脈左前下行枝狭窄度の評価と圧ガイドワイヤーで計測した生理学的指標との比較検討）</b>
論文審査委員	（主査）教授 豊 田 茂 （副査）教授 竹 川 英 宏 教授 神 作 憲 司

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

心エコー図検査では、機器の性能の進歩により、ドプラガイドワイヤーを用いたカテーテル検査に行われていた機能的な冠動脈血流評価を、非侵襲的に経胸壁ドプラ心エコーで行うことが可能となった。しかし、ほとんどが左冠動脈前下行枝（LAD）領域に限られる。LADの血流も遠位部では8割以上の症例で記録可能ともいわれ、遠位部血流記録で、SD比（収縮期と拡張期の最高血流の比）の評価は報告されているが、ルーチン化はしていない。冠拡張薬を投与して行う冠血流予備能の計測は、狭窄度の評価が可能であるが、負荷をかける負担のため、一般的には行われていないのが現状である。また、臨床上問題となる狭窄の多いLAD近位部の流速評価は、技術的に容易ではなく、同部位の狭窄病変における流速を経胸壁心エコーで評価した成績は少ない。

一方、冠動脈造影（CAG）による虚血の評価では、定量的冠動脈造影法（QCA）などの画像による狭窄度だけでなく、近年は、圧センサー付ガイドワイヤー（圧GW）を用い血管拡張を行って計測するFFR（fractional flow reserve）や安静時に計測するiFR（instantaneous wave-free ratio）に基づく生理学的な評価がgold standardとなっている。

#### 【目 的】

経胸壁ドプラ心エコーでLAD本幹の遠位から近位、全領域の冠動脈血流の指標を評価し、CAGで計測したFFR、iFRと比較することにより妥当性を検証した。

## 【対象と方法】

2015年4月～2020年6月にCAGを施行し、経胸壁ドプラ心エコーで左前下行枝の病変部、非病変部の血流評価が可能で、FFR、iFRによる機能的虚血評価を行った99例（年齢 $69 \pm 10$ 歳、男74例、女25例）を対象とした。左室心筋肥厚例、透析患者、前壁中隔陳旧性心筋梗塞例、LADのびまん性病変やタンデム病変の症例は除外した。

心エコーはGE横河製Vivid7、VividE9で広帯域低周波プローブを使用し、流速レンジ10-90cm/s、周波数1.8-2.8MHz、サンプルボリューム5-10mmとしてドプラ入射角度 $40^\circ$ 以内でLADの血流速度を測定した。狭窄部拡張期最高流速値（V<sub>stn</sub>）および狭窄部近傍の非狭窄部拡張期最高流速値（V<sub>ref</sub>）を計測し、両者の比（V<sub>stn</sub>/V<sub>ref</sub>）を計算した。

CAGでは、画像解析ソフトを用い二次元狭窄度（QCA-%DS）を算出した。また、圧GWを使用し、LADの狭窄病変遠位部でiFR、FFRを計測した。FFR時の冠拡張には、パパペリンを用いた。冠動脈血行再建の適応基準であるFFR $<0.80$ 、iFR $<0.89$ を虚血所見の閾値とした。本研究は関東中央病院倫理委員会にて承認されている（R3-12）。

## 【結 果】

生理学的な虚血の指標であるFFRとの相関係数は、CAG画像から算出したQCA-%DS（ $r=-0.485$ 、 $p<0.001$ ）よりも経胸壁心エコーで計測したV<sub>stn</sub>（ $r=-0.561$ 、 $p<0.0001$ ）やV<sub>stn</sub>/V<sub>ref</sub>（ $r=-0.612$ 、 $p<0.001$ ）の方が高かった。ROC解析にて、FFR $<0.80$ を虚血陽性とする、V<sub>stn</sub>のarea under the curve（AUC）は0.768、Youden指数が最大（0.583）となるカットオフ値は0.56m/sで感度0.896、特異度0.688であった。同様にFFR $<0.80$ に対するV<sub>stn</sub>/V<sub>ref</sub>は、AUC 0.814、Youden指数が最大（0.538）となるカットオフ値は2.05で感度0.851、特異度0.688であった。また、V<sub>stn</sub> $>1$ m/sあるいはV<sub>stn</sub>/V<sub>ref</sub> $>3$ の症例は、ほぼ全例がFFR $<0.80$ であり、冠動脈血行再建が行われた。

## 【考 察】

冠動脈狭窄度の評価はQCAやドプラガイドワイヤーを用いた侵襲的な方法により行われており、経胸壁ドプラ心エコーで非侵襲的にLADの狭窄部位の血流を評価し、生理学的虚血の評価である圧GWを用いたFFR、iFRの計測値と比較検討した研究はこれまでに行われていない。本研究の結果、経胸壁心エコーで計測したV<sub>stn</sub>やV<sub>stn</sub>/V<sub>ref</sub>はCAGによるQCA-%DSよりもFFRと強い相関を示し、冠動脈血行再建の適応を判断する上で有用な指標になり得ると考えられた。経胸壁心エコーで評価できるのはLADに限られ、右冠動脈や左冠動脈回旋枝の病変には適応できない。また、本研究で除外した左室肥厚や透析の症例では血流速度が速く、また、長い病変、タンデムの病変やLAD領域の心筋梗塞の既往を有する症例では適切な計測を行うのが困難である。しかし、冠動脈の中でLADは灌流領域が広く、狭窄が存在する場合に臨床的意義が大きいため、非侵襲的な方法による評価の重要性は高いと考えられる。

一般的に冠動脈血行再建の適応の基準とされるFFR $<0.80$ を閾値とすると、V<sub>stn</sub>とV<sub>stn</sub>/V<sub>ref</sub>のカットオフ値はそれぞれ0.56m/s、2.05であったが、V<sub>stn</sub>が1m/s、V<sub>stn</sub>/V<sub>ref</sub>が3を超える症例は、CAGの結果、ほぼ全例が冠動脈血行再建の適応となった。虚血性心疾患に対しては救急医療が行われるこ

とが多く、予後向上のために適切な治療方針を迅速に決定することが重要である。従って、実地臨床において経胸壁心エコーにより迅速かつ非侵襲的に虚血を評価できることの意義は大きいと考えられる。

## 【結 論】

LADの比較的単純な狭窄病変に対し、負荷をかけない非侵襲的な経胸壁ドプラ心エコーによる血流の評価は、侵襲的に圧GWを用いて計測するFFRなどの機能的な指標による虚血の有無を予測するのに有用であると考えられた。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

心エコー図検査は、機器の性能の進歩により、経胸壁ドプラ心エコーで非侵襲的に左冠動脈前下行枝（LAD）領域の血流を描出することが可能となったが、技術的に容易とは言い難い。一方、冠動脈造影（CAG）による虚血の評価では、画像解析だけでなく、近年は、圧センサー付ガイドワイヤー（圧GW）を用い計測する、生理学的虚血評価がgold standardとなっている。しかし、これまでに経胸壁ドプラ心エコーで非侵襲的にLADの狭窄部位の血流を評価し、圧GWを用いたfractional flow reserve（FFR）、instantaneous wave-free ratio（iFR）の計測値と比較検討した研究は行われていない。

本研究では、経胸壁ドプラ心エコーで記録したLADの流速指標を、CAG時に圧GWで計測したFFRおよびiFRと比較検討している。

2015年4月～2020年6月にCAGを施行し、経胸壁ドプラ心エコーでLADの狭窄部、非狭窄部の血流評価が可能で、FFR、iFRによる機能的虚血評価を行った99例（年齢 $69 \pm 10$ 歳、男74例、女25例）を対象とした。左室心筋肥厚例、透析患者、前壁中隔陳旧性心筋梗塞例、びまん性病変やタンデム病変の症例は除外した。LADの流速指標は、狭窄部拡張期最高流速値（ $V_{stn}$ ）および狭窄部近傍の非狭窄部拡張期最高流速値（ $V_{ref}$ ）を計測し、両者の比（ $V_{stn}/V_{ref}$ ）を計算した。CAGでは、画像解析ソフトを用い二次元狭窄度（QCA-%DS）を算出し、圧GWはFFR、iFRを計測し、 $FFR < 0.80$ 、 $iFR < 0.89$ を虚血閾値とした。

その結果、生理学的虚血の指標であるFFRとの相関係数は、CAG画像から算出したQCA-%DS（ $r = -0.485$ 、 $p < 0.001$ ）よりも経胸壁心エコーで計測した $V_{stn}$ （ $r = -0.561$ 、 $p < 0.0001$ ）や $V_{stn}/V_{ref}$ （ $r = -0.612$ 、 $p < 0.001$ ）の方が高かった。 $FFR < 0.80$ を虚血陽性とする $V_{stn}$ のarea under the curve（AUC）は0.768、Youden指数が最大（0.583）となるカットオフ値は0.56m/sで感度0.896、特異度0.688であった。 $V_{stn}/V_{ref}$ は、AUC 0.814、Youden指数が最大（0.538）となるカットオフ値は2.05で感度0.851、特異度0.688であった。また、 $V_{stn} > 1\text{m/s}$ あるいは $V_{stn}/V_{ref} > 3$ の症例は、ほぼ全例が $FFR < 0.80$ であり、冠動脈血行再建が行われた。

結論として、負荷をかけない非侵襲的な経胸壁ドプラ心エコーによる血流の評価は、侵襲的に圧GWを用いて計測するFFRなどの機能的な指標による虚血の有無を予測するのに有用であるとしている。

### 【研究方法の妥当性】

本研究は関東中央病院倫理委員会の承認を得て、心エコーや心臓カテーテル検査につき患者の同意を得て行われた。ドプラ心エコーによる冠動脈血流の評価は、高性能の装置を用い、適切な条件を設定して施行され、CAGでは、標準的な画像解析ソフトにより二次元狭窄度（QCA-%DS）を算出、圧GWによるFFR、iFRの計測には臨床、研究において確立されたデバイスと手法が用いられている。データの統計解析も客観的かつ適切な検定が行われており本研究の方法は妥当なものである。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

経胸壁ドプラ心エコーによる冠動脈血流の計測は手技的に習練を要するため、多数例を評価、検討した成績は少ない。また、現在、圧GWを用いたFFRやiFRの測定が心筋虚血の評価として確立されている。本研究はこれらの指標の関係を解析し学術的に明らかにしていることが独創的であり新奇性が認められる。

### 【結論の妥当性】

本研究で示された冠動脈血流速度の指標と冠動脈狭窄度および心筋虚血所見との関係は生理学的に想定される流速と血流量の関係に合致する。また、循環器病の臨床において適用されている心筋虚血所見と冠動脈血行再建の適応基準から考えても矛盾がなく、妥当な結論が示されている。

### 【当該分野における位置付け】

実地臨床において、経胸壁心エコーにより迅速かつ非侵襲的にLAD領域の虚血を評価し血行再建術の適応を示すことができることの意義は大きく、学術的にも虚血性心疾患の病態の解明や予後向上など臨床循環器病学の進歩に貢献する情報を提供するものである。

### 【申請者の研究能力】

申請者は、超音波診断学や虚血性心疾患など循環器病学に関し幅広い学識を修得しており、過去の報告を踏まえ、冠動脈疾患患者における心筋虚血所見の評価という実地臨床に即した研究に着手している。生理学的、画像診断学的なデータの収集方法やその統計学的解析・評価も適切であり、そこから得られる情報に関し適切な考察を行い意義のある結論を導き出している。よって、申請者の研究能力は高いと評価できる。

### 【学位授与の可否】

本論文は、冠動脈疾患患者における心筋虚血および血行再建の適応に関し実地臨床と密接に関連する新しい知見を示したという点で独創的かつ優れた研究内容であり、今後の虚血性心疾患診療に有用かつ当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判断した。

### （主論文公表誌）

Dokkyo Medical Journal

(1 (1) : 22-29, 2022)