

令和 3 年 5 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2020

課題番号：16K09452

研究課題名（和文）経皮的動脈弁植え込み術後に遷延する低心機能の機序の調査と動物モデルでの検討

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of long-term deterioration of cardiac function after transcatheter arterial valve implantation and its investigation in animal models

研究代表者

板橋 裕史（Itabashi, Yuji）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：00317108

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、経皮的動脈弁埋め込み術（TAVI）を実施した患者の中で十分な心機能の改善が得られない症例を調査し、その結果得られた知見から適正なTAVIの適応を検討することであった。TAVI施行後の患者の心機能の変化を調査した結果、右室収縮力が改善している症例においてはTAVI後心拍出量が増加する傾向があることが判明した。また三尖弁の輪収縮機能が低下した症例ではTAVIを実施しても三尖弁逆流が改善しにくい傾向があることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈狭窄症に対しては外科的弁置換術もしくはTAVIを実施する必要がある。大動脈弁狭窄症に伴って発症した三尖弁逆流はTAVIを行うだけで改善する症例があるものの、大動脈弁狭窄が解除された後も有意な三尖弁逆流が遷延する症例も稀ではない。高齢者などでは負担の少ないTAVIで大動脈弁狭窄症を治療するメリットは大きい。大動脈弁狭窄解除後も三尖弁逆流が遷延すると予測される患者においては手術リスクを容認した上で外科手術を実施しなければならない症例も存在する。従ってTAVI実施後も三尖弁逆流が残存してしまう症例を見つけることで、正しい治療法を選択する際に有用な情報を発信することができたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate patients who had undergone transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and whose cardiac function did not improve sufficiently, and to investigate the appropriate indications for TAVI based on the findings of the study. In patients with improved right ventricular contractility, cardiac output tended to increase after TAVI. It was also found that patients with reduced tricuspid valve annular contractility tended to have less improvement in tricuspid regurgitation after TAVI.

研究分野：三次元心臓超音波検査

キーワード：経カテーテル大動脈弁植え込み術 心拍出量 右心機能 三尖弁閉鎖不全症

1. 研究開始当初の背景

高齢化の進行に伴い本邦でも大動脈弁狭窄症の患者数は日々増加しているが、従来その根本治療は外科的大動脈弁置換術のみであった。従って高齢や腎機能低下、重篤な左心機能低下などにより開心術が困難と判断された症例においては薬物による対症療法が限界であり、その予後は極めて不良であったのみならず、末期心不全による著しい苦痛を患者に強い病態であった。しかし2002年にフランスで経カテーテル大動脈弁植え込み術(TAVI)の第一例目が実施されその手技が確立されると、開心術が困難なこれらの重症大動脈弁狭窄症の患者に対する標準治療として欧米で急速に広まった。現在は全世界でその実施者数は10万人以上にのぼるとされており、既に開心術の高リスク患者においては一般的な治療として認識されている。本邦でも2013年10月より保険診療での実施が可能となり、国際的にも極めて良好な短期成績を維持しながら症例数は年々増加している。こうして外科的大動脈弁置換術に比べ低侵襲なTAVIは、従来は手術困難とされていたような重篤な左心機能不全に陥った症例に対しても行われるようになった。TAVIの術後の左心機能への改善効果に関しては、術前の左心機能が低下した症例においてもTAVIにより術後の左心機能が改善することが多くの報告で示されていたことから(Circ Cardiovasc Interv. 2013;6:604-614, J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:568-75, Am J Cardiol 2014;113:1536-1542)、欧米先進国を中心に低心機能症例の大動脈弁狭窄症に対しても積極的にTAVIが実施されてきた。しかしどのような患者でTAVIによる左心機能改善効果が期待できるか、ということに関しては十分な検討が蓄積されていない。ある研究ではTAVI後の左室駆出率(LVEF)の改善に関連する因子としては術前のLVEFが低値である症例で術後のLVEF改善度合いが大きくなると報告されている一方で(Circ Cardiovasc Interv. 2013;6:604-614)、外科的大動脈弁置換術においては術前LVEF低値が術後の予後不良因子であることが示されている(Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6:35-41)。このように外科的大動脈弁置換術とTAVIでは術後の左心機能改善の様相が異なることが示唆されていた。この事はTAVI後の患者の左心機能改善効果を予測する際に、これまでの外科手術の結果から得られてきた経験が当てはまらないことを示唆している。開心術が困難なほど重篤な左心機能低下をきたした症例に対して根本治療である大動脈の狭窄解除を実施するということはTAVIの出現により初めて可能となった治療であり、術前の重篤な左心機能障害に対するTAVIの左心機能に対する効果がまだ未知の領域であることは当然であり、またこの効果が外科的開心術を実施した場合とは異なることも容易に想像できる。結果としてTAVIによる大動脈弁狭窄解除後にも左室拡大を伴う左室機能不全が遷延し治療に難渋するケースも認められるようになってきているが、このような、言わば大動脈狭窄解除後拡張型心筋症という概念はTAVIの普及により新規に出現した疾患群であり、これらの疾患群の臨床像を観察し、病理メカニズムを解明し、TAVI後の最適な治療法を探求してゆくことは極めて重要と考えられる。しかしTAVI実施後にも左心機能が改善せず、左室圧負荷により拡張型心筋症に陥った症例をTAVI後に追跡した調査報告はなく、より有効な薬物治療を検討した研究もない。また左室収縮障害のみならず、左室拡張障害や右心機能障害もTAVI後の心機能に影響をおよぼすものと予想される。従って心機能障害の出現した病期の患者にTAVIを実施した際の術後心機能の改善を予測するためには、大動脈重症度や左心機能、右心機能や僧帽弁、三尖弁などの機能を含めて総合的に心機能を評価し直す視点が必要と考える。

2. 研究の目的

TAVI施行前から重症左心不全を呈している患者のTAVI後の転帰に関する情報は極めて限られている中、我々は米国Cedars-Sinai Medical Centerにおいて機能性僧帽弁閉鎖不全症(FMR)を有し、左室拡大と収縮力の低下をきたした症例に対してTAVIを実施した症例を解析した経験を有する。その結果、FMRを有さない症例ではTAVI後に左室収縮能が改善することで心拍出量が増加するのに対して、FMRを有する症例ではTAVI後に左室収縮能自体は改善しないがFMRが減少することで心拍出量が増加することを示した(Itabashi Y et al, Echocardiography 2015)。以上の研究結果より、TAVI後拡張型心筋症においては左室拡大を伴わない症例とは術後の左心機能に対する効果は異なっており、左室の障害機序とそれに対する最適な薬物治療を検討することは極めて重要な研究であると考えられる。従って本研究ではTAVI施行前から左室拡大と左室収縮力低下を認めかつTAVI実施直後(退院時)にも左室拡大と左室収縮力低下が認められる症例をTAVI後拡張型心筋症と定義し観察研究を行う。全TAVI実施症例におけるTAVI後拡張型心筋症の頻度を調べるとともに、TAVI実施後経過観察期間中の心エコー検査やBNPなどの血液検査の推移を検討することで左室の詳細な収縮能、拡張能、前負荷、後負荷など血行動態や心機能の改善の度合いを評価し、その臨床像を把握する。こうして得られた結果を従来の特発性拡張型心筋症と比較し、予後や投薬治療への反応性など、TAVI後拡張型心筋症特有の臨床像を明確にする。またラットの上行大動脈を結紮し左室圧負荷をかけることで拡張型心筋症を引き起こし、その後に結紮を解除することでTAVI後拡張型心筋症の動物モデルを作成する。このモデルを用いて左室圧負荷により左心機能が低下してゆく過程や、狭窄解除後に心機能が改善あるいは心機能障害が遷延してゆく過程を詳細に研究することで、左室圧負荷解除後に遷延する左心機能障害特有の心不全発生機序を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) TAVI 後拡張型心筋症の出現頻度と術後臨床像の調査

全 TAVI 実施症例において、術前に左室拡大を伴う収縮力低下所見を示す症例の頻度、またその中で術後に左室機能が改善する症例の頻度、術後も拡張型心筋症が遷延する症例の頻度を把握するために詳細なデータを登録した TAVI 患者レジストリーを作成する。すでに我々は国内の主要な TAVI 実施施設とともに他施設共同レジストリーを作成し(OCEAN TAVI registry)、本邦特有の TAVI 臨床像に関する調査結果を 2015 年日本循環器学会学術集会(Safe Introduction of Transfemoral Aortic Valve Implantation in Japan: Insights from OCEAN-TAVI Multicenter Japanese Registry and Massy Cohort 他)、2015 年米国 TCT(TAVI in Japanese Patients with Very Small Body Size, Data from OCEAN TAVI Registry)、2015 年 Euro PCR(Initial result of the Japanese multicentre TAVI registry, OCEAN-TAVI)で発表し大きな反響を得ていた。これらのレジストリーに組み込まれている症例のうち当院で TAVI を実施した症例は 2015 年 7 月時点で 142 例にのぼっており、これらの症例に関して詳細な検査結果を収集することが可能である。これらを含めた当院で TAVI を実施した症例を今回の研究対象とするが、現状ではこのうち 10 例が拡張型心筋症の心エコー像を示しており TAVI 後拡張型心筋症に相当している。これら 10 例の臨床背景を詳細に検討し、引き続き経時的にデータを収集すべき検査項目を検討する。こうしてレジストリーを設計した後、現時点までのデータを用いて院で TAVI を実施した患者を調査してゆく。

(2) TAVI 後拡張型心筋症の発生機序と遷延する左心機能障害の原因解明と最適治療の検討(短期成績)

レジストリーから抽出した TAVI 後拡張型心筋症症例の臨床像、予後を調査するため以下に示すプロトコルに沿って経過を観察する。

術前心エコーで左室拡大および左室駆出率低下を示しかつ TAVI の成功した症例を TAVI 後拡張型心筋症とし、心機能の推移を中心に調査を行う。

上記で抽出した TAVI 後拡張型心筋症の臨床経過を追跡し、心不全入院、死亡を一時的評価項目に設定する。また脳卒中、心筋梗塞、血行再建術を要する狭心症、人工透析を必要とする腎不全、新規の心房細動の発生を二次的評価項目に設定し、その頻度を調査する。

退院時、TAVI 実施後 6 ヶ月、1 年時点で以下の検査を行う；a)採血：腎機能、BNP 値、b)経胸壁心エコー検査：左室拡張末期および収縮末期径、左室駆出率、心拍出量、拡張能の指標となる左房径、E/A および E/E'、僧帽弁逆流流量を計測。また、より鋭敏に左心機能の異常を検出する方法としてスペックルトラッキング法による左室長軸方向ストレインを評価する。

これらの経時的な検査所見と、上記で挙げた評価項目との相関を調査し、上記のイベントを起こす TAVI 後拡張型心筋症症例の臨床像を明らかにする。

特発性拡張型心筋症および陳旧性心筋梗塞を背景として年齢、性別の分布を一致させた拡張型心筋症の症例をコントロール群として抽出し、上記のの一次および二次評価項目のイベント発生率および各種の検査結果を同様に調査する。コントロール群においてイベントを起こした疾患群の各種検査項目を調査し、イベント群の特徴を明らかにする。

上記とでの検討結果を対比し、TAVI 後拡張型心筋症群と従来の拡張型心筋症群との検査所見、イベント発生率の相違を検討し、TAVI 後拡張型心筋症特有の臨床像を明らかにする。

(3) 大動脈弁狭窄解除後拡張型心筋症の動物モデルを用いた、心筋線維化および心筋肥大が左心機能障害へ及ぼす影響の解析

ラットの上行大動脈を結紮し左室圧負荷をかけることで著明な肥大心を引き起こし、さらに飼育を継続することで拡張型心筋症ラットを作成する手法を確立する。

左室圧負荷による拡張型心筋症ラットが作成される過程において、線維化マーカーと心エコー計測値を比較することで、同モデルにおける心筋線維化や心筋肥大が左室機能に及ぼす影響を評価する。またレトロスペクティブにこれらのデータを解析し、結紮解除後にも左心機能障害が遷延し、障害が不可逆となる Phase を見極める。

左室圧負荷により拡張型心筋症が作成された後に結紮を解除し、左室径や左室収縮力が改善するか否かを観察する。結紮解除後にも線維化マーカー、心エコー所見の推移を観察し心機能の改善の有無と相関する液性因子および心エコーの検査結果を見つけて出す。

最終的に取り出した心臓の組織を調べ、それぞれの個体で心肥大と心筋線維化の程度を評価する。また心筋組織において TGF- β 、Wnt シグナル、DKK1 などの心筋線維化に関連するとされる因子の発現を調査し、遺伝子レベルでの線維化マーカーの発現程度を検討する。狭窄解除直後から剖検時までの線維化マーカーや左心機能に関する心エコー計測値の推移と、病理所見における左室心筋の肥大や線維化の程度との相関を検討し、TAVI 後拡張型心筋症の動物モデルにおいて不可逆な左心機能障害が出現するメカニズムを明らかにする。

(4) TAVI 後拡張型心筋症の発生機序と遷延する左心機能障害の原因解明と最適治療の検討(中長期成績)

上述の経時的検査を術後 4 年時点まで継続し、TAVI 後拡張型心筋症の中長期における治療効果

と予後を調査する。

II. 研究計画を遂行するための研究体制について

研究のすべての実験において、代表者が中心的役割を果たすのはもちろんであるが、動物モデルの作成、検討に関しては手技に精通している研究協力者や実験助手の協力のもと行われる。実験は主に慶應義塾大学循環器内科 福田恵一教授の研究室で行われ、遺伝子工学、分子生物学の領域はもちろん幅広い分野に精通し実績のある研究者の支援が期待できるため、実験手技の問題で実験が滞る可能性は低い。なお、実験動物の作製や飼育は実験動物センターの協力と動物飼育専属の助手により行われるため、代表者は実験に専念することが可能である。

4. 研究成果

研究申請時には日本心臓財団拡張型心筋症治療開発研究助成の研究費を獲得し前述の動物実験を実行する費用に充当する予定であったが、同研究費を獲得することができなかったため動物実験の優先度を下げ、診療記録から得られたデータを解析することで TAVI が患者の心機能を改善させるメカニズムを解明することに注力した。すなわち TAVI を実施した患者の中で十分な心機能の改善が得られない症例を調査し、その結果得られた知見から適正な TAVI の適応を検討することを本研究の目的とした。TAVI 施行後の患者の心機能の変化を調査した結果、各種の心機能に関する指標のうち、左室一回拍出量が増加した症例では TAVI 後の予後が良好であることを明らかにした。またさらに術前に存在した大動脈弁逆流が減少した症例と、右室収縮力が改善した症例においては TAVI 後心拍出量が増加する傾向があることが判明した。TAVI が左心機能を改善させる効果を評価する指標としては左室肥大の程度や左室容積、左室駆出率などが従来から注目されていたが、これらの左室の形態ではなく血流に関する指標に注目した研究は研究開始同時は斬新であり、以上の研究成果を 2017 年日本心エコー学会で報告し YIA 優秀賞を受賞した。また同研究結果は翌年の韓国心エコー学会でも招聘講演として発表された。現状国内では右心機能に直接介入する治療選択肢は存在しないが、これらの研究結果から TAVI 前症例で右心機能を評価し TAVI の治療効果を予測することは重要と考えられたため、2018 年に AsiaIntervention 誌に論文を投稿し受理された(Shirakawa K et al, Impact of preprocedural echocardiographic parameters on increased stroke volume after transcatheter aortic valve replacement. AsiaIntervention 2019)。

また症候性重度大動脈狭窄症に対しての薬物治療の効果は限定的であり外科的弁置換術もしくは TAVI の実施が必要となる。上述の研究結果から TAVI 実施後の経過を予測する上では三尖弁逆流の重症度も重要であることが示唆され、三尖弁逆流に関しては弁輪縫縮や弁下部修復術を併施した三尖弁形成術で修復することが可能となりつつある。本研究の対象である大動脈弁狭窄症では左室機能障害が進行すると二次性に三尖弁閉鎖不全症が出現する。こうして発症した三尖弁逆流は TAVI を行うだけで改善する症例がいるものの、大動脈弁狭窄が解除された後も有意な三尖弁逆流が遷延する症例も稀ではない。また本研究の対象患者は開心術のリスクが高い症例が多いため、可能であれば外科手術よりも TAVI を選択すべき症例が多い。しかし前述のように大動脈弁狭窄解除後も三尖弁逆流が遷延すると予測される患者においては手術リスクを容認した上で外科手術により大動脈弁狭窄と三尖弁逆流に対する手術を実施しなければならない症例も存在すると考える。従って TAVI 実施後も有意な三尖弁逆流が遷延することが予測可能となることは適切な患者選択につながる重要な情報となると考え最終年度においては圧負荷や容量負荷などによって生じる三尖弁逆流の様々な発症機序を解明することに注力した。その結果、当施設で既に三尖弁の詳細な記録が蓄積されている心房中隔欠損症を容量負荷による三尖弁逆流のモデルと設定し、三尖弁逆流が改善するメカニズムを解析した。その結果術前に三尖弁輪収縮機能が低下している症例では三尖弁逆流が遷延しやすいことが明らかとなった。TAVI の対象となる心機能が著しく障害された大動脈弁狭窄症患者においても、有意な三尖弁閉鎖不全症を合併している症例は多く、三尖弁輪収縮機能を評価することは本研究対象患者においても極めて有用な知見となる。本研究成果は 2021 年日本心エコー学会学術集会で報告され YIA 優秀賞を受賞し、2022 年度の国際学会で招聘講演を行う予定である。

以上のように予定していた研究資金が確保できなかったため動物実験は断念せざるを得なかったが、5 年間の研究により心機能障害を有する大動脈弁狭窄症患者に TAVI の効果を期待するためには、術前の右心機能が維持されていることと、三尖弁輪収縮機能が維持されていることが重要であることが判明し、今後の診療に有用な情報を発信することができたと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kohsuke Shirakawa	4. 巻 5
2. 論文標題 Impact of preprocedural echocardiographic parameters on increased stroke volume after transcatheter aortic valve replacement	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AsiaIntervention	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4244/AIJ-D-18-00021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Keitaro Shinada, Yuji Itabashi, Hideaki Kanazawa, Kotaro Miura, Mai Kimura, Jin Endo, Hikaru Tsuruta, Mitsushige Murata, Keiichi Fukuda
2. 発表標題 Morphological Analysis of Functional Tricuspid Regurgitation in Patients with Secundum Atrial Septal Defect Using Three-Dimensional Transthoracic Echocardiography
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuji Itabashi
2. 発表標題 Reduced Aortic Regurgitation and Improved Right Ventricular Contraction Lead to Increased Stroke Volume after Transcatheter Aortic Valve Implantation
3. 学会等名 日本循環器学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白川公亮
2. 発表標題 TAVI 後心拍出量増加の意義と術前予測因子の検討
3. 学会等名 日本心エコ - 図学会第28回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 品田慶太郎
2. 発表標題 心房中隔欠損症に伴う三尖弁逆流の機序および残存リスクの検討：三次元経食道心エコーを用いた形態解析
3. 学会等名 日本心エコー学会第32回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohsuke Shirakawa
2. 発表標題 Impact of Preprocedural Echocardiographic Parameters on Increasing Stroke Volume after Transcatheter Aortic Valve Implantation
3. 学会等名 The 43th Annual Scientific Meeting of the Korean Society of Echocardiography (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------