

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19419

研究課題名(和文)大動脈弁通過血流解析システムの開発および弁石灰化に与える影響の解明

研究課題名(英文)Development of blood flow analysis system in aortic valve and elucidation of effect on valve calcification

研究代表者

折居 誠(Makoto, Orii)

岩手医科大学・医学部・任期付助教

研究者番号：70508986

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈三尖弁(TAV)の大動脈弁狭窄症(AS)における4D flow MRIを用いた血流分布と、CTにおける石灰化分布との相関性について検討した。左室から大動脈への順行性血流との石灰化分布との相関性は得られなかったが、大動脈二尖弁(BAV)における弁の微小石灰化部位と大動脈から左室方向への逆行性血流方向が一致していた。

心電図同期CTによる大動脈の形状解析では、背景因子の調整後もBAV群はTAV群に比して有意な上行大動脈拡大、伸長(elongation)および歪曲(tortuosity)が認められた。BAVでは動脈硬化性ではなく偏向性大動脈血流が大動脈の変形と拡大に影響を与えることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BAVは全人口の約1%を占める先天性および遺伝性の結合織異常であり、大動脈弁膜症および大動脈疾患の原因となる。弁反応性石灰化がTAVに比較して生じやすいため、BAVにおけるASは早期に進行し、比較的若い年代で大動脈弁置換術が必要となる。

今回の研究結果より、BAVの反応性石灰化の原因が大動脈から左室方向への逆行性血流であることが示唆された。今後偏向性の逆行性大動脈血流に対する治療介入を行うことで、大動脈弁の石灰化進行を予防できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the correlation between the distribution of blood flow using 4D flow MRI for aortic tricuspid valve (TAV) and the distribution of calcification on CT. Although no correlation between the calcification distribution and the antegrade blood flow from the left ventricle to the aorta was obtained, the microcalcification site of the valve in the aortic bicuspid valve (BAV) coincided with the direction of retrograde blood flow from the aorta to the left ventricle.

In addition, aortic shape analysis by ECG-gated MDCT showed significant ascending aortic enlargement, elongation, and tortuosity in the BAV group compared to the TAV group, even after adjustment for background factors.

These results suggested that BAV, not atherosclerotic but deflective aortic blood flow, affected the deformation and enlargement of the ascending aorta.

研究分野：心臓MRI

キーワード：大動脈弁狭窄症 大動脈二尖弁 心臓MRI 4d flow MRI

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 大動脈弁狭窄症(aortic stenosis; AS)は無症候性に大動脈弁の開放制限が進行する原因不明の疾患である。一旦症状が出現してからの重度 AS の予後は不良であり、開胸による大動脈弁置換術、または経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) が治療法として選択される。

我が国における心臓弁膜症の患者数は 200-300 万人と推定されており、人口の高齢化に伴い 70 および 80 歳代の AS が増加している。AS の進行は特に 80 歳以上で加速することが報告されており、世界に冠たる高齢化社会を迎える我が国にとっては今後大きな問題となることが予想される。

(2) 現状で AS は有効な進行抑制の方法が存在しないため、重度 AS となるまで経過観察された後、弁置換という経過を辿る。医療経済の点からも、TAVI には患者 1 人当たり約 600 万円もの医療費が必要となり、病態の解明および進行予防のための治療法確立が急務である。

(3) AS 進行の機序は十分に解明されていないが、狭窄進行の鍵は大動脈弁の石灰化である。石灰化の程度は重症度と相関すると共に、進行の予測因子である。無症状の重度 AS を対象に、平均約 2 年間弁狭窄の進行に關与する要因を検討した研究では、大動脈弁の中等度以上の石灰化が唯一の予測因子であった (Rosenhek R. N Engl J Med 2000)。さらに石灰化分布の視覚的評価と CT で計測した石灰化スコアによる定量化が、AS の重症度に一致する指標と報告されている (Clavel MA. J Am Coll Cardiol 2014)。

(4) 大動脈弁石灰化の契機として、機械的応力 (mechanical stress) の増加、剪断応力 (shear stress) の低下による弁の内皮細胞障害が報告されている (Dweck MR. J Am Coll Cardiol 2012)。内皮障害による弁組織内の炎症や線維化、さらに間質細胞が骨芽細胞へ分化することで微小石灰化が形成される。しかし機械的応力や剪断応力を評価する画像診断法は確立されていない。

(5) 大動脈周囲の血流評価においては、生体内における血管の経時的な血流情報が解析方法として用いられる。この four-dimensional (4D) flow MRI で得られた情報で三次元血管形状モデリングを行うことにより、血管内の流速ベクトル分布や流れ場の表示、さらに血管壁に生じる剪断応力やその評価指標を定量化・可視化することが可能となった。大動脈弁の機械的応力、剪断応力を可視化、定量化するシステムを構築することに成功すれば、大動脈弁に対する機械的、剪断応力が、弁の石灰化形成に重要な役割を果たしていることが証明される。さらに応力に対する治療介入を行うことで、進行を予防できる可能性を有している。

### 2. 研究の目的

AS 患者を対象に、大動脈弁通過血流解析システムを臨床応用するため、以下の (1) - (3) を検討する。

(1) 4D flow MRI を用いた大動脈弁に対する機械的応力と剪断応力解析法の確立

(2) CT で大動脈弁石灰化の分布を定量化し、A) との相関性を検討

(3) AS 重症度の経時変化と A) および B) との相関性を検討

### 3. 研究の方法

(1) 4D flow MRI

・心臓 MRI, 2D cine MRI から大動脈弁短軸像から大動脈弁の形状および弁尖数を確定。

・2D phase contrast 法を用いて、大動脈弁の通過血流速度を取得。

・2D phase contrast 法から得られた大動脈弁の通過血流速度を入力して、Magnitude 画像、三方向 (左右, 前後, 上下) の位相画像を取得。

・4D flow 解析ソフトウェア (Flova, R' Tech 社製) を用いて解析。

関心領域は、左室流出路から上行大動脈までとし、解析位相は収縮期とした。

大動脈形状を描出し、大動脈弁通過血流は 2D cine MRI を参照して同定した。

図 1 に大動脈弁通過血流解析の概略を示す。

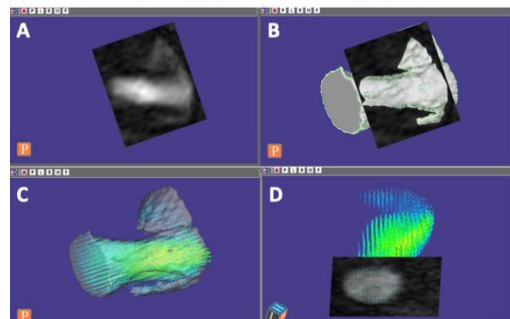
A: 三方向からの元画像を表示し関心領域を設定。

B: 血管形状をマニュアル操作で生成。

C: 生成した血管内全体の血流を表示。

D: 断面毎の血流表示を表示。

図1: 大動脈弁通過血流解析



(2) MDCT (multi-detector row CT)

・非造影、心電図同期で CT 画像を取得。

・大動脈弁石灰化スコア算出のために 3mm スライス、大動脈弁評価目的に 0.5mm スライスを撮像。

(3) 心臓超音波検査で AS 重症度の経時変化と

(1) および (2) との相関性を検討

### 4. 研究成果

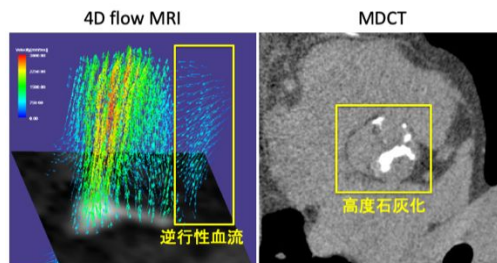
高度 AS 患者 20 症例 (男性 12 例, 平均年齢: 75 歳 ± 7 歳) に対して、4D flow MRI による大動脈弁通過血流解析と MDCT での大動脈弁石灰化分布解析を行った。

個々の AS 症例における大動脈弁通過血流速度を入力することで、大動脈三尖弁 (TAV) の高度 AS

における大動脈弁通過血流の可視化に成功した(図2)。しかし、高度 AS 症例では大動脈弁が高度石灰化することにより、三尖それぞれの石灰化分布解析は困難であった。また、左室から大動脈への順行性血流との石灰化分布との相関性は得られなかった。

一方 4D flow MRI から得られた血流解析では、20 症例中 18 例で収縮期に大動脈から左室方向への逆行性血流が認められた(図2)。大動脈弁の石灰化には、大動脈から左室方向への逆行性血流(reverse flow)による剪断応力が大きく関与すると報告されている(Rajamannan, et al. Circulation 2011)。前述のように大動脈弁の高度石灰化例ではその分布解析は困難であったが、三尖の中でもより高度に石灰化が認められる部位と、逆行性血流の向かう方向が一致する症例が多いことが明らかになった。しかし、TAV における高度 AS の大動脈弁通過血流解析では、大動脈弁石灰化沈着の過程を明らかにすることは困難と判断した。

図2:大動脈弁狭窄症(三尖弁)

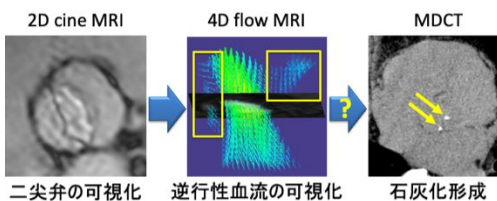


先天性大動脈二尖弁(Bicuspid aortic valve: BAV)は全人口の約1%を占める先天性および遺伝性の結合織異常であり、大動脈弁膜症および大動脈疾患の原因となる。駆出血流と弁尖の間の摩擦により生じる機械的刺激が正常のTAVより大きく、反応性線維性変化や石灰化がTAVと比較して生じやすい(Fedak, et al. Circulation 2002)。そのためBAVにおけるASは早期に進行し、比較的若い年代で大動脈弁置換術(AVR)が必要となる。

そこで我々は、BAVにおける大動脈弁の石灰化沈着は、偏向性の逆行性大動脈血流が原因という仮説のもと、大動脈弁通過血流と大動脈弁の石灰化分布解析を行った。併せて、偏向性大動脈血流が上行大動脈の形態および性状に与える影響を明らかにするため、心電図同期MDCTによる大動脈の形状解析を、BAVとTAVとの間で行った。

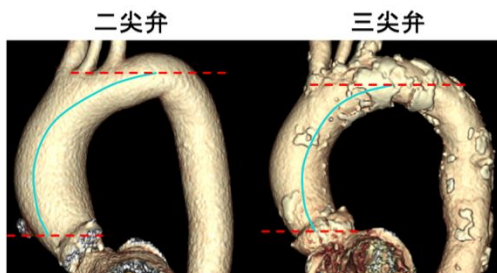
図3:大動脈二尖弁における石灰化沈着の機序

有意な大動脈弁膜症を認めないBAV10症例(男性4例,平均年齢:32歳±8歳)中,全例で偏向性の収縮期順行性血流,10例中9例に大動脈から左室方向への逆行性血流が認められた(図3)。さらにこれらの症例ではMDCTで確認された大動脈弁の微小石灰化部位と逆行性血流の向かう方向が一致していた(図3)。



心電図同期MDCTによる大動脈の形状解析では、背景因子の調整後もBAV群はTAV群に比して有意な上行大動脈拡大、伸長(elongation)および歪曲(tortuosity)が認められた(図4)。BAVではTAVに比して、有意に大動脈弁の石灰化量が高値であった。一方、上行大動脈の動脈硬化性変化を表すプラーク量は、TAVで有意に高値であった。BAVを基準とした重回帰分析での標準化偏回帰係数(β)は、上行大動脈径(0.50)とelongation(0.35)が、tortuosityを含む他の因子を上回った。70歳以上のBAV群では、70歳未満と比して上行大動脈径、そのelongationが有意に増大していた(p<0.05)。本結果から、BAVでは動脈硬化性ではなく偏向性大動脈血流が上行大動脈の変形と拡大に影響を与えており、上行大動脈のelongationは、BAVにおける大動脈拡大の規定因子となる可能性が示唆された。

図4:心電図同期CTを用いた大動脈二尖弁と三尖弁の大動脈形態評価



今後はより低年齢、小児期でのBAVに対する大動脈弁通過血流評価および長期間の前向きコホート研究が必要と考えられる。そこで我々は現在、岩手医科大学小児科学講座と共同研究を立案中である。小児期におけるBAV大動脈弁に対する機械的応力、剪断応力分布が成人期における臨床像に与える影響について明らかにする予定である。

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 Orii Makoto, Tanimoto Takashi, Ota Shingo, Takagi Hidenobu, Tanaka Ryoichi, Fujiwara Jumpei, Akasaka Takashi, Yoshioka Kunihiro	4. 巻 March 14
2. 論文標題 Diagnostic accuracy of cardiac magnetic resonance imaging for cardiac sarcoidosis in complete heart block patients implanted with magnetic resonance-conditional pacemaker	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2020.02.014	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 折居 誠、藤原 純平、高木 英誠、金 一、森野 禎浩、吉岡 邦浩
2. 発表標題 高度大動脈弁狭窄症における大動脈形態および性状の検討
3. 学会等名 第30回日本心血管画像動態学会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----