

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19665

研究課題名(和文) 流体力学を用いた成人先天性心疾患術後血行動態の解明:心臓MRIと分子生物学的検証

研究課題名(英文) New insights about adult congenital heart diseases using cardiac magnetic resonance: flow dynamics and molecular biology

研究代表者

北川 篤史(Atsushi, Kitagawa)

北里大学・医学部・助教

研究者番号：60648757

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文):本研究は、先天性心疾患術後遠隔期における血行動態を、心臓MRIを用いて流体力学の観点から解析することを目的とした。心臓MRI画像から速度情報を抽出し、エネルギー損失(Flow Energy Loss: FEL)を算出した。ファロー四徴症などの術後遠隔期の肺動脈弁閉鎖不全症では、逆流の程度が重度である方がFELは大きく、肺動脈弁置換術後にFELの減少を認めた。また、単心室循環症例におけるフォンタン経路でのFELは術式によって様々であり、内科的治療介入の指標となることを証明した。このように、FELは先天性心疾患術後遠隔期の血行動態を評価するうえで、重要な指標のひとつとなりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文): We have significant improvement of survive in surgical and interventional development at field of congenital heart diseases. However, increasing number of patients were suffering from several complications long-term after procedure. The purpose of this study was to establish the meaning of flow energy loss (FEL) measured by using software that can visualize blood flow and calculate that from cardiac magnetic resonance (CMR). We selected patients with complex congenital heart disease. We showed repaired Tetralogy of Fallot patients with severe pulmonary valve regurgitation have much more higher FEL, and it decreased after pulmonary valve replacement. We also showed FEL at Fontan pathway was higher in atrio-pulmonary connection Fontan patient than that of extracardiac Fontan patient. Thus, FEL may become a new measurement to evaluate patient's circulation status, and provide us much information about what should we need for patients long-term after repair of congenital heart diseases.

研究分野：小児循環器科学

キーワード：先天性心疾患 心臓MRI

### 1. 研究開始当初の背景

近年、心臓血管外科治療やカテーテル治療、薬物治療などの進歩により、先天性心疾患症例の生命予後は飛躍的に改善した。これにより、幼少期に心臓手術を行った症例の多くが成人期を迎えるようになった。一方で成人期に達した先天性心疾患症例は、術後遠隔期に起こる様々な遺残症（原疾患の残存病変）や続発症（新たに発生する別の機能的障害）が報告され、運動耐容能の低下や長期生命予後との関連性が指摘されている。これらの症例では、再度外科的介入もしくはカテーテル治療、内科的薬物治療の介入を要するものも少なくない。

しかし、複雑型先天性心疾患術後症例では、各々の血行動態も複雑であり病態の適切な評価方法に関してはいまだに議論がある。すなわち、従来から用いられている心エコー検査、CT 検査、心臓カテーテル検査、血液検査などはそれぞれが長所と短所を持ち、様々な検査方法を用いた総合的な判断が求められていた。従って、種々の治療法の介入にも多くの適応と時期が提唱されているが、一定した見解がないのが現状である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、先天性心疾患術後遠隔期の血行動態を、心臓 MRI 画像から得られる情報をもとに、流体力学におけるエネルギー損失 (Flow Energy Loss: FEL) という概念を用いて解析し、病態の解明と適切な介入時期、治療適応に関して検討を行った。

### 3. 研究の方法

(1)対象は北里大学病院に通院中の、成人複雑型先天性心疾患術後症例とした。複雑型先天性心疾患とは、ファロー四徴症、両大血管右室起始症、完全大血管転位症、三尖弁閉鎖症、肺動脈閉鎖症、左心低形成症候群などである。臨床応用と研究対象とした心臓 MRI 撮影に関しては、北里大学倫理委員会で承認を得ている「心臓 MRI 検査による複雑型心奇形術後遠隔期の心機能の解明」という研究計画の同意のもとに施行された。

(2)心臓 MRI の撮影は北里大学放射線画像診断科によって行われた。心臓 MRI 撮影法における Phase contrast 法は血流の速度と方向を測定することができる方法であり、本研究ではこれを解剖学的に三次元 (x, y, z) 方向で撮影した。

(3)得られた Phase contrast 画像から速度情報を抽出し、可視化するために MRI 血流解析ソフトウェア (iTFlow, Cardio Flow Design) を用いた。また同ソフトウェアは流体力学に基づき、速度ベクトルのばらつきから FEL を計算することが可能である。ここで、流体力学における FEL とは、血液の粘性と速度ベクトルから、以下の式で算出される。すなわ

ち FEL が大きいほど、心負荷の増大および循環効率の低下を表しているといえる。

< エネルギー損失計算式 >

$$FEL = \iint \sum_{i,j} \frac{1}{2} \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)^2 dv$$

FEL: flow energy loss

$\mu$ : blood viscosity

i, j: coordinate directions

dv: surface or volume increment

(4)また、対象症例は心臓 MRI 撮影と同時期に血液検査も施行している。血液検査においては、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) を測定し、FEL との相関関係について評価を行った。

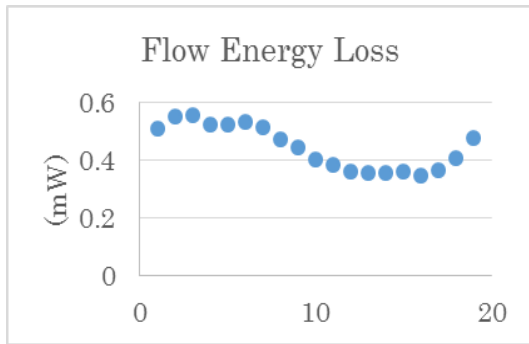
### 4. 研究成果

(1)ファロー四徴症術後および両大血管右室起始症術後遠隔期の 10 症例を対象とした研究では、右室と右室流出路における FEL を算出した。その結果、1 心拍の総 FEL のうち拡張期に生じる FEL の割合は、右室の拡張末期容積 ( $r = 0.669$ ,  $p = 0.017$ )、肺動脈弁逆流率 ( $r = 0.790$ ,  $p = 0.003$ ) と正の相関関係を示すことが分かった。すなわち拡張期に FEL が大きい症例は、肺動脈弁逆流が多く、右室も拡張傾向にあるため肺動脈弁置換術を積極的に検討するべきである可能性が示唆される。

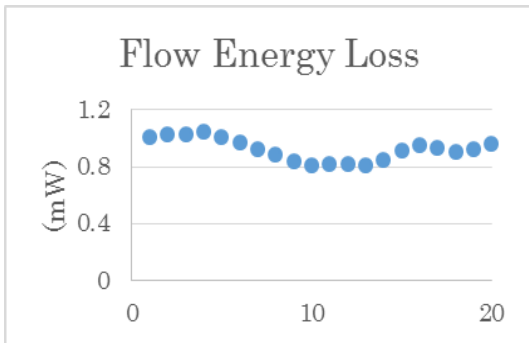
また、これらの症例のうち後に肺動脈弁置換術を施行した症例では、拡張期 FEL 比率の著明な減少 ( $36 \pm 3$  vs.  $4 \pm 1\%$ ,  $p = 0.004$ ) と血漿 BNP 値の著明な低下 ( $30.3 \pm 4.9$  vs.  $15.2 \pm 2.5$  pg/mL,  $p = 0.005$ ) を認めた。これらによって、FEL はファロー四徴症術後遠隔期の続発症である肺動脈弁閉鎖不全症の、右室に及ぼす負の影響を評価することができ、肺動脈弁置換術の適応と時期を決定する因子のひとつとなり得る可能性が示唆された。

(2)次に、フォンタン型手術を終えた単心室循環症例に対して、心臓 MRI を用いた解析を行った。血行動態を解析する領域は、フォンタン経路 (右心バイパス経路) とした。すなわち、APC フォンタン、Lateral tunnel フォンタン症例では上大静脈、心房経路、下大静脈と左右の肺動脈、Extracardiac フォンタン症例では、上大静脈、心外導管、下大静脈と左右の肺動脈へ向かう経路の血流解析を行った。

まず、左室型単心室症で APC フォンタン術後の症例におけるフォンタン経路での 1 心拍における FEL を以下に示す。

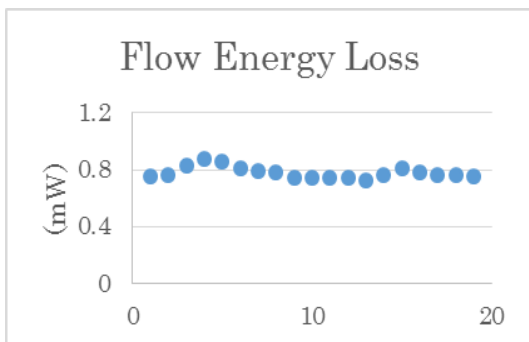


平均 FEL は、0.44mW であった。本症例は日常生活は無理なく過ごせるが、過度な運動が不可能であったため、肺血流量増加目的に肺血管拡張剤を開始した。投与開始後 8 ヶ月が経過したところ、同部位の FEL は以下のように変化した。

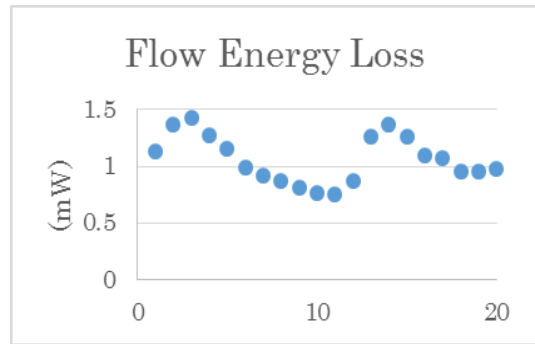


平均 FEL は、0.92mW に上昇し、BNP 値は 61.9pg/mL であったものが 72.7pg/mL に上昇した。本症例では、内科的治療介入前後に心臓 MRI で計測した 1 心拍の総肺血流量は、介入前には 34.96mL であったものが介入後には 70.43mL と著明に増加していた。一方で、心拍出量は 6.1L/min から 5.9L/min と変化を認めず、前負荷の増大により房室弁逆流が増加し、心室の容量負荷のため BNP 値の上昇を認めた可能性が考えられる。すなわち本症例では、肺血管拡張剤は前負荷を上昇させフォンタン経路での FEL の上昇および BNP 値の上昇に關与する負の影響を及ぼす可能性が示唆された。

次に、三尖弁閉鎖症に対して Lateral tunnel フォンタン術後症例のフォンタン経路における 1 心拍の FEL を以下に示す。

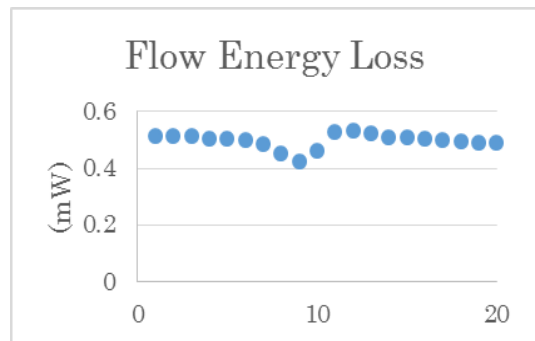


平均 FEL は 0.77mW であった。本症例でも運動耐容能の低下が認められたため、肺血流量増加目的に肺血管拡張剤を開始した。投与開始後 6 ヶ月で 1 心拍における FEL は以下のように変化した。

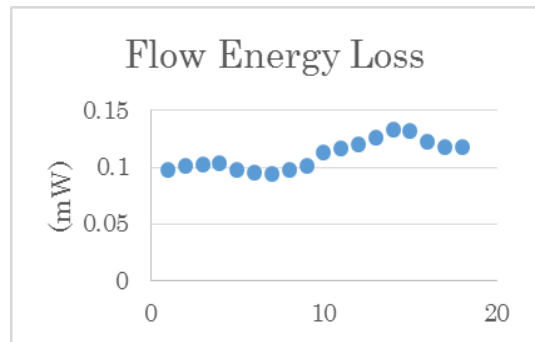


平均 FEL は、1.04mW に上昇し、BNP 値は 52.0pg/mL であったものが 58.3pg/mL に上昇した。本症例の、内科的治療介入前後に心臓 MRI で計測した 1 心拍あたりの総肺血流量は、介入前には 47.40mL であったものが介入後には 64.28mL と著明に増加していた。一方で、心拍出量は 5.4L/min から 5.7L/min に微増しているが、大動脈弁逆流が 12.1% から 20.5% へ増加していた。前負荷の増大と後負荷の均衡が崩れたため、BNP 値の上昇を認めた可能性が考えられる。本症例においても、肺血管拡張剤は単心室循環に負の影響を及ぼす可能性が示唆された。

最後に純型肺動脈閉鎖症に対して、心外導管を用いた Extracardiac フォンタン術後の症例におけるフォンタン経路での 1 心拍の FEL を以下に示す。



平均 FEL は 0.50mW であった。本症例では、安静時の心拍数が 80/分と単心室循環に対しては頻脈傾向であったため、心筋保護目的に遮断薬を導入した。遮断薬導入後 7 ヶ月が経過した後の同部位における FEL を以下に示す。



平均 FEL は、0.11mW に減少し、BNP 値は 82.2pg/mL であったものが 60.0pg/mL に低下、心拍数は 72/分となった。心臓 MRI の計測では、心拍出量は 3.2L/min から 5.0L/min へと増加し、遮断薬がより効率的な循環の確立

に寄与した可能性が示唆された。

このように、フォンタン術後遠隔期の症例では血行病態も複雑であり、各々の病態によって投与する薬物に関しても十分な評価が必要であることが分かる。その中で、心臓 MRI を用いて算出できるエネルギー損失という新たな指標は、血行動態評価の一助となり得る可能性が示唆された。

<引用文献>

Itatani et al. Jpn J Appl Phys 2013;52:07HF16

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計13件)

Kitagawa A, Saiki H, Kuwata S, Takanashi M, Miyaji K, Ishii M: Impact of right ventricular outflow tract obstruction before and after pulmonary valve replacement. 第82回日本循環器学会学術集会, 2018. 3, 大阪.

北川篤史, 齋木宏文, 栗田聖子, 高梨学, 宮地鑑, 石井正浩: 肺動脈弁閉鎖不全症に合併する右室流出路狭窄の心機能に与える影響. 第20回日本成人先天性心疾患学会学術集会, 2018. 1, 東京.

北川篤史, 木村純人, 安藤寿, 杉本晃一, 宮地鑑, 石井正浩: 無症状の先天性心疾患術後肺動脈弁閉鎖不全症に対する治療戦略: 肺動脈弁置換術に関する検討. 第65回日本心臓病学会学術集会, 2017. 9, 大阪.

北川篤史, 木村純人, 安藤寿, 杉本晃一, 宮地鑑, 石井正浩: ファロー四徴症術後遠隔期における心筋バイアビリティと局所ストレインに関する検討. 第53回日本小児循環器学会学術集会, 2017. 7, 静岡.

北川篤史, 木村純人, 安藤寿, 杉本晃一, 宮地鑑, 石井正浩: 肺動脈弁置換術後の心機能評価パラメータの変化. 第120回日本小児科学会学術集会, 2017. 4, 東京.

Kitagawa A., Kimura S., Ando H., Sugimoto K., Miyaji K., Ishii M.: Clinical

Evaluation of Regional Myocardial Viability and Segmental Strain in Adults with Repaired Tetralogy of Fallot. The 51st Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, 2017.3, Lyon.

北川篤史, 木村純人, 安藤寿, 杉本晃一, 宮地鑑, 石井正浩: 肺動脈弁閉鎖不全症に対する肺動脈弁置換術の心機能に与える影響. 第19回日本成人先天性心疾患学会学術集会, 2017. 1, 三重.

北川篤史, 峰尾恵梨, 高梨学, 安藤寿, 木村純人, 宮地鑑, 石井正浩: フォンタン術後遠隔期における心臓 MRI を用いた心筋ストレイン解析: 心筋の viability と線維化に関する検討. 第64回日本心臓病学会学術集会, 2016.9, 東京.

北川篤史, 板谷慶一, 峰尾恵梨, 高梨学, 本田崇, 安藤寿, 木村純人, 宮地鑑, 石井正浩: 4D-MRI を用いて解明するフォンタン循環の新たな知見. 第52回日本小児循環器学会学術集会, 2016.7, 東京.

北川篤史, 安藤寿, 杉本晃一, 木村純人, 宮地鑑, 石井正浩: フォンタン術後遠隔期症例に対するボセンタンの治療効果: 心臓 MRI を用いた検討. 第2回神奈川成人先天性心臓病研究会, 2016.6, 神奈川.

北川篤史, 峰尾恵梨, 高梨学, 安藤寿, 木村純人, 宮地鑑, 石井正浩: ファロー四徴症術後の完全右脚ブロックが術後遠隔期に及ぼす影響: 心臓 MRI による検討. 第119回日本小児科学会学術集会, 2016.5, 北海道.

Kitagawa A., Mineo E., Takanashi M., Honda T., Ando H., Kimura S., Miyaji K., Ishii M.: Relationship between myocardial strain measured by tagged magnetic resonance imaging, myocardial viability, and serum biomarkers of fibrosis in single ventricular morphology long-term after

Fontan operation. The 65<sup>th</sup> The American College of Cardiology 65th Annual Scientific Session, 2016.4, Chicago.

Kitagawa A., Itatani K., Mineo E., Takanashi M., Honda T., Ando H., Kimura S., Miyaji K., Ishii M.: Four-dimensional magnetic resonance imaging (4D-MRI) flow energy loss: new insight into Fontan circulation in adult patients. The 65<sup>th</sup> The American College of Cardiology 65th Annual Scientific Session, 2016.4, Chicago.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕(計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北川 篤史 (KITAGAWA Atsushi)

北里大学・医学部・助教

研究者番号：60648757