

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08106

研究課題名(和文)3D画像/バイオマーカーを用いたMitraClipによる左室逆リモデリングの検討

研究課題名(英文)Evaluation of left ventricular reverse remodeling by MitraClip using 3D images / biomarkers

研究代表者

溝手 勇 (Mizote, Isamu)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：10584609

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：MitraClipによる逆流量の減少は、左室逆リモデリングに寄与するが、その程度は残存逆流量に依存する。4D flow MRIを応用することで、残存逆流を定量することが可能となるが、MitraClipはナイチノール合金で形成されているため、留置部周辺のflow signalに影響を与える。本研究では、樹脂製心臓モデルを作成し、MitraClipを留置。4D flow MRIを撮影し、その影響範囲を検討した。その結果、MitraClipが留置される弁尖から離れた僧帽弁輪面部はMRI flow signalに影響しないことが明らかとなり、同部位で残存逆流量を定量化できることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

機能性僧帽弁逆流症に対するMitraClipは心不全再入院を回避し、生命予後を改善させることが報告されているが、すべての機能性僧帽弁逆流症を有する症例がいわゆるレスポonderでないことも明らかにされている。MitraClip後の残存逆流量は左室逆リモデリングに影響すると考えられるが、MitraClip後の逆流量を定量化する方法はこれまでになかった。本研究により、逆流量を経時的に評価することにより左室逆リモデリングへの影響を知ることができるようになる。治療の最適化につながるるとともに、本治療の恩恵をうける症例の同定にもつながることになる。

研究成果の概要(英文)：The reduction of the regurgitant volume (RVol) by MitraClip can unload the left ventricular volume overload resulting left ventricular reverse remodeling (LVRR). However, the extent of LVRR depends on the remaining RVol after MitraClip. 4D flow MRI is a new technique to quantify the RVol, however, the implanted metal such as MitraClip affect the surrounding MRI flow signals. In this study, we created a cardiac chamber/valve model by resin and implanted MitraClip on this model and evaluated the range of metal artifact affected by the implanted MitraClip. As was previously reported, the flow signal on the annular plane, that was generally 10-20mm far from the tip of mitral valve leaflet in patients with functional mitral regurgitation, was not affected by the implanted MitraClip itself. Therefore, in patients with functional mitral regurgitation, we can quantify the remaining RVol after implantation of MitraClip by applying 4D flow MRI to the mitral valve annular level.

研究分野：構造心疾患

キーワード：MitraClip 4D flow MRI 機能性僧帽弁逆流症

1. 研究開始当初の背景

機能性僧帽弁逆流症(Functional Mitral Regurgitation,以下 FMR)は左室リモデリングによる僧帽弁を中心とした僧帽弁複合体の牽引(以下、tethering)とともに出現し、心筋症における心不全の悪循環を形成する。FMR は心筋症患者における予後規定因子であることが報告されており、これまでに外科治療による介入がされてきたがいまだに予後改善効果は認められていない。FMR に対するカテーテル治療(経皮的僧帽弁接合不全修復システム、以下 MitraClip)は低侵襲治療であり注目されているが、外科治療同様に心筋症そのものに対する治療ではないためその治療効果は限定的と考えられてきた。これまで FMR を対象とした同治療に対する大規模臨床研究では、至適薬物療法(Guideline directed medical therapy=GDMT)と比較して MitraClip+GDMT が心不全再入院抑制および生命予後改善するという結果が 2018 年に報告された。一方で同様の RCT では MitraClip による FMR への介入を行っても心不全再入院抑制や生命予後改善効果がないという結果がでており、どのような FMR 症例が本治療の恩恵を受けるのかが明らかにされていない。これらの二つの RCT の相違点についてこれまでに様々に検討がされてきたが、その中でも治療前の逆流量および左室容量(左室拡張末期容量=LVEDV)が本治療に対する反応に影響すると考えられるようになってきている。すなわち少ない逆流量、大きな左室であれば、治療介入をしても改善が得られにくいという結果である。逆流量による重症度分類はこれまで心臓超音波検査による 2 つの定量方法(PISA 法、Volumetric 法)にて行われてきたが、特に FMR においては、過小過大評価が起りやすく信頼性が低い方法と考えられている。本治療においては重症度の指標として ERO(有効逆流面積)(PISA 法)が一般的に用いられているが、本指標は過小評価される傾向があることから最近では、3D ERO の採用をガイドライン等では推奨しているが、3D-echo の技術が追いついておらず、簡便な評価方法としては定着していない。また左室容量は心臓超音波検査にて測定することが可能であるが、Simpson 法は左室が楕円形であるという仮定に基づいて算出されるものであり、正確ではない。左室容量については心臓 CT 検査がより正確にその容量を測定することができるが、造影剤が必要であるという問題点があり、繰り返し簡便に行えるものではない。心臓 MRI は近年心電図同期などの技術が進歩することによりより簡便に様々な指標を評価することが可能である。MRI は CT と異なり、造影剤を必要とせず、かつ局所の flow 情報を入手することができる。これらの指標は比較的簡便に繰り返し行えることもメリットである。これまでに MRI を用いた、心臓超音波検査と同様の逆流量の定量化方法(volumetric 法)が報告されてきたが、新しく出た 4D flow MRI の技術を左心房に応用することでより直接的に、かつ正確に逆流量を測定できる可能性があることに着目した。治療後の残存逆流量は心臓超音波検査では定量評価不可能であるが、4D flow MRI 技術を左心房に応用することで、治療後の残存逆流量も定量評価しうる可能性がある。これらの評価方法は再現性が高いため、治療前後のどの指標が本治療の効果を規定する主因子となりうるかを明らかにすることで、FMR に対する治療介入のレスポンスメカニズムを解明する一助になると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、機能性僧帽弁逆流症において、4D flow MRI の技術を僧帽弁および左房に応用し、その逆流量の定量化方法を確立することである。治療前の逆流量、左室容量に加えて、治療後の逆流量、左室容量を定量化し、FMR に対する MitraClip の治療効果である左室逆リモデリングに関係する因子を同定することである。

3. 研究の方法

4D flow MRI 技術を僧帽弁弁輪部もしくは左心房内に応用することで、逆流量を直接的に定量化することが可能である。一方で、僧帽弁に MitraClip が留置された状態においては、MitraClip 自体がナイチノール合金からなるため、金属アーチファクトが MitraClip 周辺に生じる。既報では、MitraClip 自体は、僧房弁尖に留置されるため、左室内にとどまる限り、僧帽弁輪および左房内における flow signal に影響しないといわれているが、実際にどの範囲が影響を受けるかを評価する必要がある。ブタ心臓僧帽弁に MitraClip を留置することで、心拍動下における金属アーチファクトの影響を評価しうるため、同実験を施行することとした。

4. 研究成果

ブタ心臓は、人に比して右心房、左心房および心房中隔が小さく、現在の人に用いるカテーテルでは僧帽弁に MitraClip を安定的に留置できないことがわかった。代替法として、比較的アプローチが容易と考えられるブタ三尖弁に対して、MitraClip を留置し、MRI を撮影する方法が考えられたが、まずは、人心臓モデルを作成し、同モデルに MitraClip を留置し、MRI を撮影することとした。同実験においては、人の FMR の心臓 CT 画像から 3D プリンターを用い、人心臓モデルを作成。僧帽弁位に直視下に MitraClip を留置し MRI を撮影した。同モデルは拍動モデルではないため、僧帽弁自体は動かないが、弁尖に留置した MitraClip から 10-20mm の範囲でアーチファクトが生じることが明らかとなった。この範囲は、心拍動下では拡大すると考えられるが心電図同期をすることで最小限に抑えることは可能であると考えられた。人 FMR は一般的に僧帽弁は左室側に牽引される。その度合いは tethering height として計算されるが一般的には 10-20mm 程度である。以上のことから症例の tethering 度には依存するが、僧帽弁輪もしくは僧帽弁輪より 10mm 程度左房側に ROI を設定することで、正確な flow 情報が得られると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	井手 盛子 (Ide Seiko) (90624247)	大阪大学大学院医学系研究科 (14401)	

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