

令和 3 年 4 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17510

研究課題名(和文) 4D Flow MRIを用いた大動脈弁置換術後合併症予測指標に関する研究

研究課題名(英文) Identifying risk factors for the post replacement-related complications following aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis with 4D-MRI blood flow dynamics imaging.

研究代表者

神谷 究 (Kamiya, Kiwamu)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：60797108

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像(4D flow MRI)を用いて大動脈狭窄症(AS)患者における経カテーテル的大動脈弁留置術(TAVI)前後の血流動態の変化およびその機能的意義を明らかにすることである。重症AS患者に対するTAVI施行後、上行大動脈(AAo)のらせん流、壁応力、収縮期エネルギー損失が有意に減少した。また、TAVI後のAAoにおける収縮期ELとEOAI間に有意な負の相関を認めた。重症AS患者において、4D flow MRIはTAVI前後における血流動態の可視化および客観的定量評価に有用であ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

経カテーテル的大動脈弁留置術(TAVI)は、重症大動脈弁狭窄(AS)患者に対する低侵襲治療として普及してきている。しかし、TAVI後も心不全の増悪を繰り返す症例が少なからず存在する。四次元(four-dimensional; 4D)血流MRI(4D flow MRI)は、心血管系血流動態の正確な可視化と定量化を可能にする新しい血流イメージング技術である。我々は4D flow MRIを用いてTAVIによる血行動態の変化を詳細に評価した。今回の研究成果により、TAVI治療の更なる成績向上につながる礎となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Periprocedural hemodynamic changes, which could adversely affect outcomes after transcatheter aortic valve replacement (TAVR), have not been well investigated.

Four-dimensional (4D) flow magnetic resonance imaging (MRI) enables accurate measurement of blood flow dynamics such as flow velocity, flow pattern, wall shear stress (WSS), and energy loss (EL). This study is an initial report evaluating periprocedural blood flow dynamics using 4D flow MRI before and after TAVR. Our analyses revealed that helical flow, WSS and EL in the ascending aorta were significantly decreased and EL was negatively correlated with effective orifice area index after TAVR. Our findings suggest that TAVR improves blood flow dynamics especially when a larger effective orifice area index is obtained.

研究分野：循環器

キーワード：大動脈弁狭窄症 大動脈弁置換術 心不全

## 1. 研究開始当初の背景

経カテーテル的大動脈弁留置術 (transcatheter aortic valve implantation; TAVI) は、外科的大動脈弁置換術 (surgical aortic valve replacement; SAVR) に不耐である重症大動脈弁狭窄症 (aortic stenosis; AS) 患者や手術リスクが高度から中等度の患者に対する低侵襲治療として普及してきており、若年で手術リスクの低い患者にもその適応が拡大されつつある。AS 患者では、慢性的な左室 (left ventricular; LV) 圧負荷が、心筋細胞の肥大と細胞間質のコラーゲン沈着を特徴とする LV リモデリングを進展させ、最終的に収縮および拡張不全を引き起こす。TAVI 後の AS 患者では LV リバースリモデリングが生じ、拡張障害が改善することが知られているが、一部の患者では十分な LV リバースリモデリングを生じず、LV 後負荷の増大から心不全増悪を繰り返す。上行大動脈 (ascending aorta; AAO) は、LV 駆出に対する直接的な緩衝作用を有し、LV 後負荷の重要な規定因子である。実際、AAO の硬度上昇による血流動態の異常は、LV 酸素需要と心仕事量を増加させ、心不全の増悪につながると思われる。したがって、AAO における血流動態の非侵襲的な評価は、TAVI の効果を評価するうえで有用である可能性がある。三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) は、四次元 (four-dimensional; 4D) 血流 MRI (4D flow MRI) として知られており、心血管系血流動態の正確な可視化と定量化を可能にする新しい血流イメージング技術である。先行研究では、健常者、AS 患者、SAVR 後および TAVI 後の AS 患者において様々な血流パターンが報告されている。4D flow MRI で得られる壁せん断応力 (wall shear stress; WSS) やエネルギー損失 (energy loss; EL) は、LV 後負荷の重要な指標であり、拡張障害や LV リモデリングの進行と関連している可能性がある。しかしながら、AS 患者における血流動態障害、そして TAVI 前後における血流動態障害の改善に関して、これまで詳細に検討された報告は極めて少ない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、4D flow MRI を用いて AS 患者における TAVI 前後の血流動態の変化およびその機能的意義を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

2018 年 5 月から 2019 年 6 月の間、北海道大学病院において重症 AS に対して TAVI が施行された連続 48 症例のうち、植込み型ペースメーカー等、体内金属の存在により MRI 撮像が禁忌であった 9 例、取得した MRI 画像が解析不能であった 5 例、研究参加の同意を得られなかった 2 例を除外し、最終的に 32 例を解析対象とした。また、有意な AS や大動脈弁閉鎖不全症のない対照群 12 例を設定のうえ、AS 群と対照群で 4D flow MRI で得られた血流動態パラメータを比較検討した。MRI 画像の解析にはソフトウェア iTFlow® (Cardio Flow Design, Tokyo, Japan) を使用した。AAO における血流パターンに関しては、うず流、らせん流、偏心性を 3 段階で半定量的に評価した。また AAO 全体および局所の WSS と、AAO 内および LV 内の EL を算出した。

## 4. 研究成果

AS 群の患者背景に関しては、平均年齢  $82 \pm 5$  歳、男性 17 例 (53%) であった。LV 駆出率は中央値 61 (IQR 54 - 70) % であり、大動脈弁口面積指数は  $0.45 \pm 0.11 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  であった。AS 群と対照群との間に年齢、性別および LV 駆出率に有意差を認めなかった。

血流の偏心性は、対照群と比較して AS 群の TAVI 前後で有意に大きかった。らせん流の程度は、対照群と比較して TAVI 前は有意に大きかったが、TAVI 後では有意差が消失した。うず流の程度は、TAVI 前後とも対照群との間に有意差を認めなかった。TAVI 前と比較し、TAVI 後はらせん流が有意に減少した一方、うず流と偏心性は TAVI 前後で有意な変化を認めなかった (表 1)。AAO 全体の平均 WSS (WSS average) およびピーク WSS (WSS peak) は、対照群と比較して TAVI 前後で有意に高かったが、TAVI 後は WSS average および WSS peak はいずれも有意に低下した。AAO 局所の WSS は AAO 近位部では左・左前壁、AAO 中間部では右後・左壁、AAO 遠位部では右・左後・左前壁で有意に低下した。

AAO における収縮期 EL は、TAVI 前では対照群と比較して有意に高かったが、TAVI 後では対照群との間に有意な差を認めなかった。TAVI 後、AAO における収縮期 EL は有意に低下したが、LV における EL は有意な変化を示さなかった。さらに、TAVI 後では、AAO における収縮期 EL と有効弁口面積指数 (effective orifice area index; EOAI) との間に有意な負の相関が認められた ( $r = -0.38$ ,  $P = 0.034$ ) (図 1)。

今回我々は、TAVI 前の AS 患者では対照群と比較して AAO におけるらせん流の程度、WSS および収縮期 EL が有意に大きいこと、TAVI 後にはこれらが有意に減少することを明らかにした。さらに、TAVI 後の AAO における EL は EOAI と有意な負の相関を示すことから、TAVI 後により大きな EOAI を得ることが、有利な血流動態環境の構築につながる可能性を示した。

これまでの報告から、大動脈におけるうず流、らせん流は血流の効率的な運搬のために重要な生理的役割を果たしていること、動脈硬化や AS の進行に伴う大動脈や大動脈弁の形態的变化が

生ずるとこれら血流パターンが障害されることが知られている。本研究では、AS 群は対照群と比較して、うず流の程度に差を認めなかったが、らせん流の程度は有意に増大していた。TAVI 前と比較して TAVI 後のらせん流は有意に減少したが、うず流は有意な変化を示さなかった。TAVI 前に観察された偏心性は TAVI 後も同程度に残存していた。過去の報告でも、4D flow MRI における血流の偏心性はステント付き外科生体弁移植後も強く残存すること、TAVI を受けた患者は健常例と比較して著しい偏心性を示すことが明らかにされている。機序として、大動脈弁輪面に対する角度等移植された弁の特性が TAVI 後の偏心性に関連している可能性が示唆されている。

本研究では、TAVI 前後で WSS の全体的かつ局所的な低下が認められたが、対照群における水準までの低下は得られなかった。TAVI 後も WSS が高値であった機序として、経カテーテル人工弁の EOAI が健常例と比較して小さいこと、そして TAVI により LV - 大動脈間圧較差が低下した結果として一回拍出量が増加したこと等が推察される。TAVI 後の AAO における WSS の高値持続は、将来的な上行大動脈の変性、LV 後負荷の増大につながる可能性が示唆される。

本研究では、AS 群は対照群と比較して AAO における収縮期 EL が有意に高いこと、そして TAVI 後に収縮期 EL が有意に低下したことを示した。AAO における異常血流は、大動脈壁との摩擦損失によってエネルギーが散逸し、LV 後負荷を増大させることが報告されている。したがって、TAVI は AS 患者の AAO における血流動態の改善をもたらし、LV 後負荷の軽減に寄与していることを示している。さらに、TAVI 後の AAO における収縮期 EL と EOAI との間に有意な負の相関が認められたことから、より大きな EOAI を得ることは、AAO における EL の増大を回避することで LV 後負荷の軽減から予後改善につながる可能性を示唆している。

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究における 4D flow MRI の空間・時間分解能は先行研究と比較して相対的に低かったことが挙げられる。これは、WSS の精度を重視し、最適化されたより小さな面内分解能を採用したため、時間分解能を下げざるを得なかったことに起因している。第二に、本研究における血流パターンの評価には再現性があるものの、広く標準化されたものではなく、評価者間バイアスの影響を完全には排除できない。第三に、留置した人工弁の違い(バルーン拡張型人工弁あるいは自己拡張型人工弁)による血流動態への影響を検討するための十分な症例数を得ることができなかった。最後に、TAVI 後の有害事象が少なかったため、血流動態の異常と臨床転帰(死亡あるいは心不全増悪等)との関連を検討することができなかった。今後は TAVI 前後の血流動態変化と臨床転帰の関連性を評価するために、多数例での検討が必要であると考えられる。

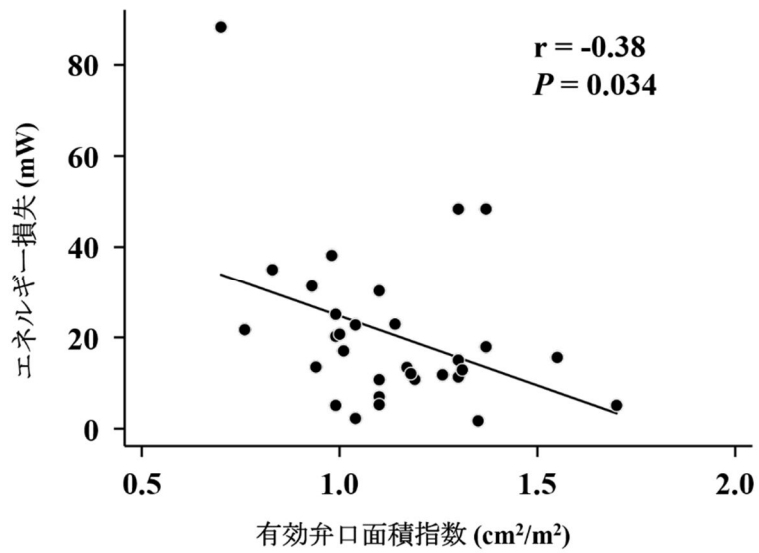
表 1. 対照群と TAVI 前後における AS 群との 4D flow MRI 所見の比較

	対照群 n = 12	TAVI 前 n = 32	P 値 vs. 対照 群	TAVI 後 n = 32	P 値 vs. 対照 群
うず流	1.7 ± 0.7	1.7 ± 0.8	0.89	1.9 ± 0.8	0.42
らせん流	1.1 ± 0.3	1.9 ± 0.8	0.002	1.4 ± 0.6	0.061
偏心性	2.0 ± 1.0	2.6 ± 0.5	0.050	2.7 ± 0.5	0.017
WSS average	4.2 (3.2 - 5.3)	6.7 (6.1 - 8.4)	< 0.001	6.0 (5.4 - 7.0)	0.002
WSS peak	35.9 (27.8 - 42.9)	52.0 (45.6 - 62.2)	< 0.001	47.5 (38.4 - 53.1)	0.003
拡張期 LV EL	4.0 (2.1 - 11.6)	5.4 (3.2 - 10.5)	0.34	6.7 (3.7 - 14.9)	0.21
収縮期 LV EL	3.6 (2.3 - 7.9)	4.4 (2.6 - 7.9)	0.72	5.2 (2.6 - 9.6)	0.48
拡張期 AAO EL	4.1 (2.2 - 8.3)	7.4 (5.1 - 10.5)	0.078	8.0 (4.9 - 14.8)	0.062
収縮期 AAO EL	6.4 (5.5 - 18.8)	25.8 (18.6 - 36.2)	< 0.001	15.6 (10.8 - 25.1)	0.066

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。

4D = four-dimensional, AAO = ascending aorta, EL = energy loss, LV = left ventricle, MRI = magnetic resonance imaging, TAVI = transcatheter aortic valve implantation, WSS = wall shear stress

図1 TAVI 後の上行大動脈における収縮期エネルギー損失と有効弁口面積指数との関係



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Komoriyama Hirokazu, Tsuneta Satonori, Oyama-Manabe Noriko, Kamiya Kiwamu, Nagai Toshiyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Four-dimensional flow magnetic resonance imaging visualizes significant changes in flow pattern and wall shear stress in the ascending aorta after transcatheter aortic valve implantation in a patient with severe aortic stenosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jez192	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 -

1. 著者名 Komoriyama Hirokazu, Kamiya Kiwamu, Nagai Toshiyuki, Oyama-Manabe Noriko, Tsuneta Satonori, Kobayashi Yuta, Kato Yoshiya, Omote Kazunori, Konishi Takao, Sato Takuma, Tsujinaga Shingo, Iwano Hiroyuki, Shingu Yasushige, Wakasa Satoru, Anzai Toshihisa	4. 巻 75
2. 論文標題 VISUALIZATION OF PERIPROCEDURAL BLOOD FLOW DYNAMICS WITH FOUR-DIMENSIONAL FLOW MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH SEVERE AORTIC STENOSIS UNDERGOING TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0735-1097(20)32266-X	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 -

1. 著者名 Komoriyama Hirokazu, Kamiya Kiwamu, Kobayashi Yuta, Tsuneta Satonori, Konishi Takao, Sato Takuma, Iwano Hiroyuki, Nagai Toshiyuki, Wakasa Satoru, Kudo Kohsuke, Anzai Toshihisa	4. 巻 -
2. 論文標題 4-Dimensional Flow Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging of Changes in Blood Flow Dynamics After Surgery for Discrete Subaortic Stenosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-1248	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hirokazu Komoriyama, Kiwamu Kamiya
2. 発表標題 VISUALIZATION OF PERIPROCEDURAL BLOOD FLOW DYNAMICS WITH FOUR-DIMENSIONAL FLOW MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH SEVERE AORTIC STENOSIS UNDERGOING TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT
3. 学会等名 American College of Cardiology (ACC) 2020 : 69th Annual Scientific Session & Expo (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小森山 弘和, 神谷 究, 永井 利幸, 常田 慧徳, 佐藤 友哉, 竹中 秀, 水口 賢史, 多田 篤司, 小林 雄太, 佐藤 琢真, 小西 崇夫, 岩野 弘幸, 新宮 康栄, 若狭 哲, 安斉 俊久
2. 発表標題 三次元シネ位相コントラスト磁気共鳴画像による経カテーテル的大動脈弁置換術前後における血流動態の検討
3. 学会等名 第51回 日本心血管インターベンション治療学会 北海道地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小森山 弘和, 神谷 究, 永井 利幸, 常田 慧徳, 佐藤 友哉, 竹中 秀, 水口 賢史, 多田 篤司, 小林 雄太, 佐藤 琢真, 小西 崇夫, 岩野 弘幸, 新宮 康栄, 若狭 哲, 安斉 俊久
2. 発表標題 三次元シネ位相コントラスト磁気共鳴画像による経カテーテル的大動脈弁置換術前後における血流動態の検討
3. 学会等名 第29回日本心血管インターベンション治療学会; CVIT 2020 学術集会
4. 発表年 2021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
---------	---------