

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08870

研究課題名（和文）TAVI施行後の人工弁血栓症発症予測のためのValsalva洞内血流解析

研究課題名（英文）Analysis of blood flow in the sinus of Valsalva for predicting the development of prosthetic valve thrombosis after TAVI

研究代表者

園田 拓道（Sonoda, Hiromichi）

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：50596830

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：3DCTではリアルタイムの血流評価ができないため、4D flow MRIでNeo-sinusの血流解析を行い、HALT群と非HALT群の違いを評価する。1.5TのMRIに4D Flow MRIのシークエンスを導入し、neo-sinusの解析を試みたが、人工弁のアーチファクトによる信号低下を認めたため、正確な血流解析は困難であった。STJ・上行大動脈レベルの血流解析に切り替え、HALT症例と非HALT症例で血流解析の比較検討を行ったが、wall shear stress, energy lossを始めとした血流解析結果に有意な違いを見出すには至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TAVI術後の人工弁血栓症のハイリスク症例を抽出して術後抗凝固療法の効果を再検証することにより抗凝固療法の有益性を見直す点が、これまでの研究とは異なる新しい研究である。本研究の結果は、血流うっ滞を少なくするための手術手技開発やデバイスの改良につながると考えている。

研究成果の概要（英文）：Since 3DCT cannot evaluate blood flow in real time, we attempted to evaluate the difference between HALT and non-HALT groups by performing neo-sinus blood flow analysis with 4D flow MRI. We introduced a 4D flow MRI sequence to our 1.5T MRI and attempted to analyze neo-sinus, but it was difficult to perform accurate blood flow analysis because of signal reduction due to artificial valve artifacts. We then switched to blood flow analysis at the STJ and ascending aorta levels, and compared blood flow analysis between HALT and non-HALT cases. However, we could not find any significant differences in the results of blood flow analysis, including wall shear stress and energy loss.

研究分野：TAVI

キーワード：TAVI

1. 研究開始当初の背景

本研究の学術的背景、研究課題の核心をなす学術的問い重症大動脈弁狭窄症に対する外科治療は、開胸・心停止下に行う大動脈弁置換術 (SAVR: Surgical Aortic Valve Replacement) が一般的であった。近年になり、より低侵襲な治療として経カテーテル大動脈弁置換術 (TAVI: Transcatheter Aortic-Valve Implantation) が普及し、欧米を中心に手術件数が劇的に増加している。

TAVI に使用される人工弁は、ウシ心嚢膜やブタ心膜に金属フレームを組み合わせた生体弁である。SAVR で生体弁を使用した場合は術後 3~6 ヶ月間のワーファリンによる抗凝固療法が推奨されており、TAVI 術後は 6 ヶ月間の抗血小板薬 2 剤投与、その後一生の抗血小板剤単剤投与が推奨されている。この違いは、TAVI の適応となる患者は基本的に合併疾患を抱えた高齢者であることが多く、抗凝固療法の併用が出血性合併症のリスクとなることによる。しかし近年、TAVI 術後の抗血小板療法にも関わらず、7~40%に人工弁血栓症を合併することが報告されており、これは SAVR 術後よりも頻度が高い。早期診断には造影 CT が有用であり、HALT (Hypoattenuating leaflet thickening) と呼ばれる TAVI 弁周囲の低吸収領域が観察される。初期の弁血栓症は無症候性であるが、拡大すると 18%で顕在化した弁開放制限を来すほか、血栓の遊離による脳血管イベントとの関連を指摘した報告もある。

人工弁血栓症により弁尖の可動性が低下し、圧較差が上昇した人工弁機能不全に対する治療としては、抗凝固療法が有効である⁶。これは人工弁血栓症の予防としても有効であり、TAVI 術後 3 ヶ月間に抗血小板療法に併用して抗凝固療法を行った群では、人工弁血栓症や HALT の頻度が少なかったと報告されている⁷。しかし、抗凝固療法を併用することによる臨床結果の改善はみられず、むしろ死亡や出血イベントのリスクを増加させる。したがって、人工弁血栓症の予防および治療に抗凝固療法を導入するのは患者選択が重要である。血栓症の発生機序としては、Virchow の 3 徴 (血管壁の状態、血液の状態、血流の状態) が知られている。TAVI 術後の因子としては、人工弁表面の損傷、炎症による過凝固、Valsalva 洞内での血流うっ滞が考えられ、これらが複合的に関与することで人工弁血栓症が引き起こされる。人工弁表面の損傷は、人工弁を体内に挿入するために折りたたむクリンプの際や、バルーンで拡張して大動脈弁輪に圧着する際に起こり、デバイスの改良が期待される。炎症による過凝固は手術侵襲により惹起され、高齢、癌、腎不全、糖尿病などにより過凝固の状態が助長される。また、自己弁の石灰化が凝固能を亢進させることが分かっており、SAVR では石灰化した自己弁を切除するのに対し、TAVI では圧着・破砕された石灰化自己弁が人工弁周囲に残存するため、人工弁血栓症の頻度が高くなっていると考えられる。本研究では

Valsalva 洞内での血流うっ滞に着目した。心拍出量が低いと弁血栓症が生じやすくなることが報告されており^{10,11}、TAVI 術後の人工弁周囲の血流うっ滞が弁血栓症の一因となっていることが推測される。TAVI 術後には、Neo-sinus や Neo-valsalva と呼ばれる TAVI 特有の構造が形成され、袋小路となった部分で血流がうっ滞することで弁血栓症を生じやすくなる。また、TAVI に使用される生体弁をデバイス別に評価した報告では、バルーン拡張型デバイスである SAPIEN 3®では valve の拡張が大きい場合に弁血栓症が多く、自己拡張型デバイスである CoreValve®/EvoluteR®では valve を留置した位置が左室側であるほど弁血栓症が多いことが分かった。Valsalva 洞内で血流うっ滞を起こしている部位を定量的に評価することで、人工弁血栓症のリスクを評価できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

TAVI 術後には、neo-sinusa と呼ばれる TAVI 後特有の構造が形成され、袋小路となった部分で血流がうっ滞することで HALT を生じやすくなる。Valsalva 洞内で血流うっ滞を起こしている部位を定量的に評価することで、HALT のリスクを評価できるのではないかと考えた。本研究の目的は、TAVI 後の 4D Flow MRI を用いて Valsalva 洞内で血流うっ滞を起こしている部位を定量的に評価し、HALT 発症との関連を評価することである。また、血流うっ滞の強い症例においてのみ術後の抗凝固療法を導入し、TAVI 術後の HALT に対する予防的抗凝固療法の有益性について検証する。

3. 研究の方法

当院で行う TAVI 術後全症例を対象とし、4D Flow MRI による血流解析を行い、HALT 群と非 HALT 群で Valsalva 洞内の血流うっ滞を定量的に比較評価し、血流うっ滞と HALT 発生の関係を検証する。MRI による結果から TAVI 術後患者から HALT のハイリスク患者を抽出し、現行の抗血小板薬 (アスピリン+クロピドグレル) 投与群と、抗血小板薬+抗凝固薬 (アスピリン+エドキサパン) 併用群に分け、HALT・脳梗塞・心筋梗塞・出血イベント・死亡をエンドポイントとして前向き試験を行う。

4 . 研究成果

当院における TAVI 症例について診療録を後ろ向きに検討したところ、大動脈基部特に neo-sinus 部分の血流鬱滞と HALT 発症の関連を示唆する造影 CT 検査結果が認められた。しかし、3DCT ではリアルタイムの血流評価ができないため、この知見を基に 4D flow MRI で Neo-sinus の血流解析を行い、HALT 群と非 HALT 群の違いを評価することを試みた。当院 1.5T の MRI に 4D Flow MRI のシークエンスを導入し、neo-sinus の解析を試みたが、大動脈基部領域にあたる同部位は、人工弁のアーチファクトによる信号低下を認めたため、正確な血流解析は困難であった。その後、STJ・上行大動脈レベルの血流解析に切り替え、HALT 症例と非 HALT 症例で血流解析の比較検討を行ったが、wall shear stress, energy loss を始めとした血流解析結果に有意な違いを見出すには至らなかった。

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
研究分担者	米倉 隆介 (Yonekura Ryosuke) (20725725)	九州大学・大学病院・医員 (17102)	
研究分担者	松田 健作 (Matsuda Kensaku) (40792924)	九州大学・大学病院・医員 (17102)	

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