

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01327

研究課題名(和文) 代償性僧帽弁伸展の破綻：3次元心エコーによる新たな虚血性僧帽弁逆流発症機序の解明

研究課題名(英文) Failure of compensatory elongation of mitral valve: A novel approach for ischemic mitral regurgitation using 3D echocardiography

研究代表者

大門 雅夫 (Daimon, Masao)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80343094

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：3次元心エコー法を用いて虚血性僧帽弁逆流(MR)と僧帽弁面積の関連を検討した。正常左室を有する175例の検討では、僧帽弁面積は弁接合部面積と有意な相関があり、僧帽弁面積は虚血性MRの予防に重要なことが示された。また、弁葉面積は左室サイズや年齢よりも、体表面積と強い相関を示した($r=0.907$, $p<0.001$)。Cardio-ankle vascular index (CAVI)を用いて動脈硬化を評価した68例においては、CAVIの値は、僧帽弁接合部面積/体表面積の独立した規定因子であった。すなわち、動脈硬化により僧帽弁接合面積が減少し、虚血性MRの発症リスクになることが示された。

研究成果の概要(英文)：Reduced coaptation of mitral valve (MV) is a risk for developing functional mitral regurgitation (MR). We determined if MV leaflet area is associated with MV coaptation zone-area, and to identify the clinical factors associated with mitral leaflet size and coaptation-zone area in patients with the normal left ventricle (LV) systolic function and size, by real-time 3D echocardiography. In 175 patients with normal LV size and ejection fraction, there was a significant relationship between MV leaflet and coaptation-zone areas. MV leaflet area was strongly associated with body surface area (BSA) ($r=0.907$, $p<0.001$) rather than LV size and age. In 68 patients, we also found that MV coaptation-zone area/BSA was independently associated with the severity of atherosclerosis assessed by cardio-ankle vascular index (CAVI) ($r=-0.964$, $p<0.001$), suggesting atherosclerotic change might reduce MA area resulting in generation of functional MR.

研究分野：画像診断

キーワード：Echocardiography Imaging Valvular heart disease

1. 研究開始当初の背景

(1) 虚血性僧帽弁逆流 (MR: mitral regurgitation) は、心筋梗塞患者の約 30% に合併する予後不良な病態であり、虚血性 MR をどのように制御するかは心筋梗塞患者の予後を改善する上で重要な課題である。僧帽弁の機能は弁自体だけでなく弁輪や腱索、乳頭筋および左室を含めた僧帽弁複合体によって保たれており、虚血性 MR は、おもに左室リモデリングによる僧帽弁複合体のジオメトリー変化が引き起こす tethering により生じると考えられてきた。そのため、虚血性 MR に対しては、弁輪形成術に加えて乳頭筋接合術などの弁下組織への外科的介入が行われるようになったが、未だに術後逆流の再発率が高く、外科的介入の明確な予後改善効果が示されていない。このため、虚血性 MR を制御するためには、新たな視点が必要と考えられた。

(2) 3次元心エコーは、複雑な僧帽弁複合体の病態解明に有用である。我々はこれまで3次元心エコー図を用いて虚血性 MR の発症メカニズムに関する様々な研究を行ってきた。動物実験では、カテーテルを用いた冠静脈洞からの圧迫で虚血性 MR 制御が可能であることを示した。臨床例では収縮早期の僧帽弁輪の前後径が虚血性 MR の発症に重要であり、同方向の僧帽弁輪径を外科的リングで短縮することで有効な逆流現象が得られることを示した。また、虚血性 MR 発症には、僧帽弁複合体の捻れ運動異常が関係しているとの報告も行った。

2. 研究の目的

今回我々は、虚血性 MR の発生機序として、左室拡大に伴う代償機構としての僧帽弁葉面積の拡大とその破綻について着目した。本研究の目的は、3次元心エコー解析装置を用いて僧帽弁葉面積の伸展性の低下と虚血性 MR 発症の関係について明らかにし、僧帽弁葉面積の評価が虚血性僧帽弁の治療方針の決定や新たな治療法開発に有用か検討することである。

3. 研究の方法

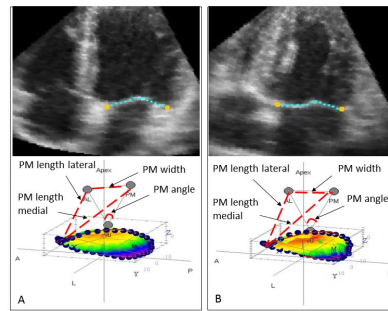
(1) 3次元心エコー解析

本研究ではこれまで当院で使用してきた3次元心エコー解析ソフト Qlab に加えて、これまで多くの研究に使用実績のある YD 社製 REAL VIEW を新規購入し、解析を行う。REAL VIEW では、数段面で僧帽弁輪と乳頭筋を同定して弁葉に沿ってトレースを行うことで、自動的に僧帽弁全体を自動トレースして弁葉表面積や弁輪径、弁輪周囲長、tethering 長などを計算することが可能である

(2) 僧帽弁葉面積および接合部面積を規定する臨床因子に関する検討

僧帽弁接合部面積の減少は、虚血性 MR の発症機序として重要であることが示されている。左室拡大を伴わない例における僧帽弁葉面積および接合部面積の規定因子は明らかでない。そのため、最初の検討として、左室収縮能が正常

Figure 1



で左室拡大を伴わない 175 例 (平均年齢 67 ± 15 歳) の僧帽弁構造を、3次元心エコー解析ソフトウェアを用いて解析した。そして、僧帽弁葉面積および接合部面積の関係ならびに臨床的な規定因子について検討した。

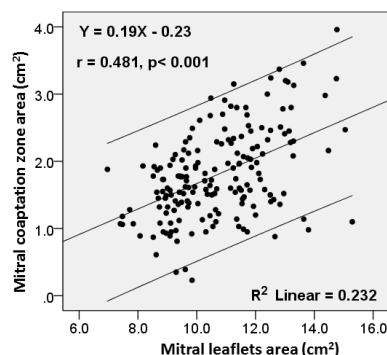
(3) 動脈硬化と僧帽弁葉面積および接合部面積の関係

冠動脈疾患を引き起こす動脈硬化は、同様の機序で僧帽弁葉面積に影響して接合部面積を減少し、虚血性 MR の発症機序の一つとなると仮説を立てた。この仮説を証明するために、動脈硬化評価を目的として CAVI 検査を行った 68 例を対象に、3D エコーによる僧帽弁葉面積および接合部面積の計測を行った。そしてこれらと動脈効果の関連について検討した。

4. 研究成果

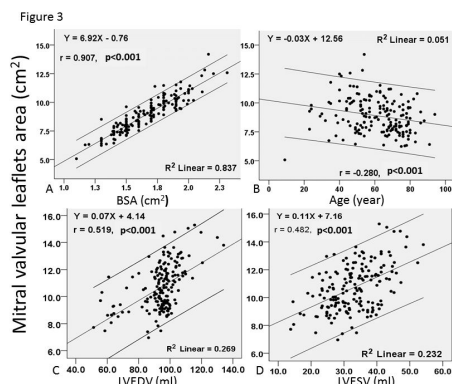
(1) 左室拡大を伴わない例における僧帽弁葉面積および接合部面積を規定する臨床因子について

3次元的な広がり考慮した僧帽弁葉面積は平均で $10.7 \pm 1.7 \text{ cm}^2$ 、前尖と後尖の接合部分面積は $1.8 \pm 0.7 \text{ cm}^2$ であった。この僧帽弁葉面積は、逆流を防ぐための僧帽弁閉鎖機能として重要な接合部面積と有意な相関があり ($r=0.48$, $p<0.001$)、左室拡大を認めない例においても僧帽弁葉面積は僧帽弁閉鎖機能に重要であることが示された。僧帽弁葉面積は体表面積と密接な関連があり ($r=0.907$, $p<0.001$)、僧帽弁葉面積は、先天的に体の大きさによって規定されており、比較的保持されているものと考えられた。この結果により、僧帽弁葉面積を体表面積で補正して検討することは妥当と考えられた。僧帽弁葉面積は左室容積係数や左室拡張期圧、透析



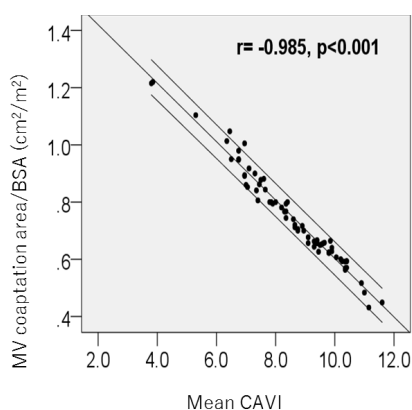
の既往と有意な関連を示した。また僧帽弁接合部面積/体表面積は左室容積係数の他、冠動脈

の既往と関連した。



(2) 動脈硬化と僧帽弁葉面積および接合部面積の関係について

3 次元的に求めた僧帽弁葉面積および接合部面積はそれぞれ $10.6 \pm 1.5 \text{ cm}^2$ および $1.3 \pm 0.4 \text{ cm}^2$ であった。さらに、MR 発生の重要な機序である僧帽弁接合部面積の減少は、左 CAVI 計測値、右 CAVI 計測値、E/A、E 波減衰時間、糖尿病の既往と関連していた (それぞれ standardized coefficients; -0.561 ($p < 0.001$), -0.403 ($p = 0.001$), 0.121 ($p = 0.016$), 0.059 ($p = 0.026$) and 0.023 ($p = 0.032$)). 中でも、CAVI 計測値は最も重要な僧帽弁接合部面積の規定因子であった。CAVI で評価される動脈硬化と類似のメカニズムで僧帽弁面積は減少し、虚血性僧帽弁発症に起用する可能性があることが示された。



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 9 件)

Xu B, Daimon M. Cardiac aging phenomenon and its clinical features by echocardiography. J Echocardiogr 2016; 14(4):139-145、査読有 doi:10.1007/s12574-016-0292-6
Hirose K, Daimon M, et al. Estrogen variation during the menstrual cycle does not influence left ventricular diastolic

function and untwisting rate in premenopausal women. J Cardiol. 2017; 69(1):389-393. 査読有 doi: 10.1016/j.jjcc.2016.09.008.

Lee SL, Daimon M, Di Tullio MR, Homma S, Nakao T, Kawata T, et al. Relation of Left Ventricular Diastolic Function to Obesity and Overweight in a Japanese Population with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Circ J. 2016 ;80(9):1951-6. 査読有 doi: 10.1253/circj.CJ-16-0381.

Kawata T, Daimon M, Nakao T, et al. Reconsideration of Inferior Vena Cava Parameters for Estimating Right Atrial Pressure in an East Asian Population: A Comparative Simultaneous Ultrasound-Catheterization Study. Circ J 2017; 81: 346–352 査読有 doi: 10.1253/circj.CJ-16-0916.

Numata N, Makinae H, Yoshida W, Daimon M, Murakami H. Disaster Victim Identification using Orthopedic Implants in the 2011 East-Japan Earthquake and Tsunami. Tohoku J Exp Med 2017 Mar; 241: 219-223. 査読有

Kawata T, Daimon M, Kimura K, Nakao T, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular function in routine practice: Which parameters are useful to predict one-year outcome in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy? J Cardiol 2017; 70(4): 316-322. 査読有 doi: 10.1016/j.jjcc.2017.02.007.

Momomura S, Saito Y, Yasumura Y, Yamamoto K, Sakata Y, Daimon M, et al. Efficacy and safety of switching from oral bisoprolol to transdermal patch in Japanese patients with chronic heart failure. Circ J 2017;82(1):141-147. 査読有 doi: 10.1253/circj.CJ-17-0532.

Lee SL, Daimon M, Di Tullio MR, Homma S, Hasegawa T, Chiou SH, Nakao T, et al. Beneficial Effect of Body Weight Control on Left Ventricular Diastolic Function in the General Population: an Analysis of Longitudinal Data from a Health Check-up Clinic. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018; 19 (2): 136-142. 査読有 doi: 10.1093/ehjci/jex219
Xu B, Kawata T, Daimon M, Kimura K, Nakao T, et al. Simple echocardiographic parameter, right ventricular systolic to diastolic duration ratio predicts one-year outcome in advanced heart failure. Int Heart J 2017, in press. 査読有

(学会発表) (計 9 件)

第80回日本循環器病学会学術集会、2016年3月18日-20日

Postoperative Change of Right Ventricular Systolic Function in Patients Undergoing Surgery for Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. Megumi Hirokawa, Masao Daimon, et al.
Simple Echocardiographic Parameter, Right Ventricular Systolic to Diastolic Duration Ratio Predicts One-year Outcome in Advanced Heart Failure. Boqing Xu, Takayuki Kawata, Masao Daimon, Tomoko Nakao, et al.

Euro Echo Imaging (Leipzig, Germany, December 7-10, 2016)

Reconsidering of inferior vena cava parameters for estimating right atrial pressure: a comparative simultaneous ultrasound-catheterization study. Naoko Sawada, Takayuki Kawata, Masao Daimon, Tomoko Nakao, et al.

第81回日本循環器病学会学術集会、2017年3月17日-19日

Clinical factors associated with mitral valve leaflet and coaptation zone areas: Real-time 3D echocardiographic analysis. Boqing Xu, Masao Daimon, Takayuki Kawata, Tomoko Nakao, et al.

第28回日本心エコー図学会学術集会、2017年4月21日~23日

僧帽弁の弁葉面積と接合面積に影響する臨床因子とは：リアルタイム3次元心エコー図による解析。徐博卿、大門 雅夫、川田 貴之、中尾 倫子、廣川 愛美ら。

Euro Echo Imaging (Lisbon, Portugal, December 6-9, 2017)

Clinical manifestations of non-ischemic dilated cardiomyopathy with right ventricular dysfunction. Junpei Ishiwata, Takayuki Kawata, Masao Daimon, Tomoko Nakao, et al.
Comparison between invasive mean pulmonary artery pressure and Doppler derived peak tricuspid regurgitation pressure gradient. Naoko Sawada, Takayuki Kawata, Masao Daimon, Tomoko Nakao, et al.

第82回日本循環器病学会学術集会、2018年3月23日-25日

Left Ventricular Ejection Fraction is Essential for Assessing Pathophysiology of Heart Failure. Masao Daimon
Mitral Leaflets Coaptation Zone Area is Associated with the Severity of Atherosclerosis Assessed by CAVI:

Real-time 3D Echocardiographic Analysis. Boqing Xu, Masao Daimon, Takayuki Kawata, Tomoko Nakao, et al.

(図書)(計 5 件)

大門 雅夫 . 二次性僧帽弁逆流。Integrated Cardiac Imaging: 画像で病態に迫る、治療効果を判定する pp44-53、文光堂、東京、2016
廣瀬 邦章、大門 雅夫。僧帽弁閉鎖不全におけるカテーテル治療。成人病と生活習慣病 2016: 46(8): pp. 1023-1030、東京医学社、東京。
廣瀬 邦章、大門 雅夫。MR 患者の臨床経過を理解しよう。The Best Treatment ガイドラインを深読みし、先読みする(伊藤浩 編)。pp2-6 文光堂、東京、2017
大門 雅夫 . 心不全に合併する心臓弁膜症とは。心不全患者の失敗しない弁膜症治療。pp2-5、文光堂、東京、2017
大門 雅夫 . 弁膜症の鍵を握る心エコー図: 診断・フォローアップ・治療適応。Vita Vol. 35(2), pp.40-52. ビーエムエル、東京、2018.

(産業財産権)

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

{その他}

ホームページ等

<https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/clinical/echocardiography/study>

6. 研究組織

(1)研究代表者

大門 雅夫(DAIMON, Masao)

東京大学・医学附属病院・講師

研究者番号: 80343094

(2)研究分担者

川田 貴之(KAWATA, Takayuki)
東京大学・医学附属病院・助教
研究者番号： 20532526
中尾 倫子(NAKAO, Tomoko)
東京大学・医学附属病院・助教
研究者番号： 30597216

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

廣川 愛美(HIROKAWA, Megumi)
東京大学・医学附属病院・特任臨床医
木村 公一(KIMURA, Koichi)
東京大学・医科学研究所附属病院・特任助教
澤田 直子(SAWADA, Naoko)
東京大学医学系大学院・大学院生
石渡 惇平(ISHIWATA, Junpei)
東京大学医学系大学院・大学院生