

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17082

研究課題名（和文）マイトラクリップ術前後の左室圧容積曲線の解析と予後予測の研究

研究課題名（英文）Prognostic value of left ventricular pressure-volume loops during MitraClip therapy

研究代表者

池永 寛樹（Ikenaga, Hiroki）

広島大学・医系科学研究科（医）・助教

研究者番号：80815853

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：経皮的僧帽弁接合不全修復術（以下マイトラクリップ術）は、左室収縮の低下が原因で起こる2次性重症僧帽弁閉鎖不全症（MR）において心不全入院、死亡を有意に低下させると報告された。しかしながらマイトラクリップ術をおこなっても心機能が改善しない症例が存在し、長期的なマイトラクリップ術の有用性をもたらす因子の解明が今後の課題になっている。

本研究では左心室の圧、容積を連続的に直接測定可能なPVコンビネーションカテーテルを用いて、2次性MR患者に対するマイトラクリップ術前後で左室圧容積曲線を作成し、左心室機能や血行動態の変化を評価した。さらには長期予後を追跡し、影響を与える因子を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

左室圧容積曲線からは左室の収縮性、拡張性、前負荷/後負荷、心筋酸素消費量、心仕事量など左室の状態を詳細に評価が可能であり、マイトラクリップ術の有用性が期待できる患者を判定できるようになれば社会的にも大きく貢献できる。また手技中のエンドポイントを左室圧容積曲線を基に設定できるようになれば、最適な治療を個々の症例で行えることができる。本研究の成果は2次性MRに対してマイトラクリップ術が有用な患者の選択、マイトラクリップ術の手技のエンドポイントの設定を可能とし、予後向上につながるものである。

研究成果の概要（英文）：Mitral valve transcatheter edge-to-edge repair (MitraClip) has been reported to significantly reduce heart failure hospitalization and death in patients with severe secondary mitral regurgitation (MR). However, there are cases in which cardiac function does not improve after MitraClip, and the elucidation of factors that contribute to the long-term benefit of MitraClip is an issue for the future.

In this study, using a PV combination catheter that can continuously and directly measure left ventricular pressure and volume, we generated left ventricular pressure-volume loops before and after MitraClip in patients with secondary MR, and evaluated changes in left ventricular function and hemodynamics. Furthermore, long-term prognosis was followed to elucidate influencing factors.

研究分野：Cardiology

キーワード：MitraClip Mitral regurgitation PV loops TEER

1. 研究開始当初の背景

外科的開胸手術ハイリスク患者に対し 2018 年 4 月より本邦で保険償還され治療が開始された経皮的僧帽弁接合不全修復術 (MitraClip R: Abbott vascular、以下マイトラクリップ術)は、外科的手術である Alfieri 法を模した前尖と後尖をクリッピングする自己心拍下で行うカテーテル治療である。COAPT trial (N Engl J Med. 2018;379(24):2307-2318)において、左室収縮の低下が原因で起こる 2 次性 MR 患者に対してマイトラクリップ術を行うと、心不全入院、死亡が有意に低下すると報告された。しかしながら同時期に報告された MITRA-FR (N Engl J Med. 2018;379(24):2297-2306)では、COAPT trial の結果に反してマイトラクリップ術を行っても心不全入院、死亡が薬物療法群に比べ改善しなかった。MITRA-FR は COAPT trial の患者背景と比べて、至適薬物療法が不十分であり、僧帽弁逆流量が少なく左室拡大が進んでいるものが多かったが、マイトラクリップ術の有用性を証明できなかったはっきりとした原因は未だ解明されていない。マイトラクリップ術は左室側からみると左房へ逃げている逆流を減らすという後負荷が増大する治療であり、左室機能の低下している心臓においては過負荷におちいる可能性がある。マイトラクリップ術に関する研究は予後をアウトカムとした大規模臨床試験か、心エコーの構造的変化に基づいた研究が主流である。血行動態の変化をみた研究もあるが、圧のみの測定や心拍出量といったスワングアンズカテーテルを用いた検査のみの研究である。その血行動態は複雑で、単に左室の圧の測定や心エコーによる容積や収縮率の評価のみでは不十分であり、それに代わる評価指標が必要であった。

2. 研究の目的

本研究では左心室の圧、容積を連続的に直接測定可能な PV コンビネーションカテーテルを用いて、2 次性 MR 患者に対するマイトラクリップ術前後で左室圧容積曲線を作成し、左心室機能や血行動態の変化を評価することを目的とした。さらには長期予後を追跡することにより、マイトラクリップ術の有用性をもたらす因子を左室圧容積曲線から解明することを目的とした。本研究の成果はマイトラクリップ術が有用な患者の選択、手技のエンドポイントの設定を可能とし、予後向上につながるものである。

3. 研究の方法

重症 2 次性 MR に対しマイトラクリップ術を施行する患者 10 名を対象とする。マイトラクリップ術前後に PV コンビネーションカテーテルを左心室に挿入し、左室圧容積曲線の測定をおこなう。術中はスワングアンズカテーテルで肺動脈圧、心拍出量を記録し、左房に挿入したカテーテルからは左房圧を記録する。マイトラクリップ術前後の左室圧容積曲線を作成し、次の 4 つの解析、比較をおこなった。

PVコンビネーションカテーテルを用いた左室圧容積曲線の解析

PV コンビネーションカテーテル (CD Leycom)を左心室内に留置し、マイトラクリップ術前後の左室圧および左室容積をリアルタイムに測定、解析をおこなう。横軸に左室容積、縦軸に左室圧を連続的にプロットしたものが左室圧容積曲線になる。左室収縮末期容積 (LVESV)、拡張末期容積 (LVEDV)、一回拍出量 (stroke volume)が算出される。また end-diastolic pressure volume relationship (EDPVR)は左室の拡張能、end-systolic pressure volume relationship (ESPVR)の傾きである収縮末期エラストランス (Ees)は心臓の収縮力、実効動脈エラストランス (Ea)は後負荷を示す。曲線で囲まれた面積は心仕事量 (stroke work)で、心筋酸素消費量 (PVA)は $PVA = \text{stroke work} + 0.5 \times (\text{収縮末期圧: ESP})^2 / \text{ESPVR}$ で計算される。また左室壁にかかる負荷の力: 壁応力 (wall stress: WS)は

$$WS(t) = P(t) \times (1+3 \times V(t)/V_{wall}) \text{ [P は pressure, V は volume]}$$

で計算される (end-diastolic と end-systolic の 2 点)。理論的には MR の治療を行うと、後負荷が上がり (Ea が上がり)、WS (end-systolic) もあがる。心エコー上の左室の収縮能は低下するが、Ees は不変であり、前方拍出が上昇することにより心仕事量、心筋酸素消費量は低下すると考えられる。解析には解析ソフトウェア (Conduct NT, CD Leycom) を用いる。

左室圧容積曲線と心エコーパラメーターとの比較

マイトクリップ術前後の心エコーのパラメーターの変化と左室圧容積曲線の解析とを比較する。

左室圧容積曲線と運動耐容能との比較

マイトクリップ術前後の心肺運動負荷試験 (CPX) で評価された運動耐容能の変化 (peak VO₂, anaerobic threshold, minimum VE/VCO₂, VE vs. VCO₂ slope, peak work rate) と左室圧容積曲線の解析とを比較する。

左室圧容積曲線と右心カテーテルの比較

マイトクリップ術前後の右心カテーテルのパラメーター (肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量) の変化と左室圧容積曲線の解析とを比較する。

4. 研究成果

予定通り 2020 年度より研究を開始し 2021 年データ収集を継続した。PV コンビネーションカテーテルは全て輸入品のため新型コロナウイルスの状況下で供給が停滞して確保に苦慮した。また病院の患者制限、業者の立ち入り制限などと重なり研究は停滞した。2020 年、2021 年度は予定数の 5 件を下回る 3 件の PV コンビネーションカテーテルを使用し合計 6 人のデータ収集を行った。データの追加のため 2022 年度もデータ収集を継続し 2 件の症例を施行した。

2020 年、2021 年、2022 年施行した 8 例で登録を終了し現在詳細な解析中である。

全例で MitraClip 術を完遂し MR は severe から mild、もしくは mild-moderate まで減少した。また両心室ペースメーカー留置や心房細動を併発しているため解析に時間がかかっているが、左室拡張末期容積の低下を認める症例が多く、また心臓の収縮性 (Ees) の低下、拡張性 (EDPVR)、stroke work の改善を認めている。現在詳細なデータを解析している。

予後の追跡を終了したら予後を予測する因子を同定し論文作成に取り掛かる予定である。

以下解析が終了した 4 症例のデータを記載する。

1:

SW: 1918 561
Ees: 1.07 1.93
EDPVR: 0.11 0.44

2:

SW: 3474 2943
Ees: 0.90 1.26
EDPVR: 0.06 0.04

3:

SW: 3676 754
Ees: -0.28 -0.49
EDPVR: 0.02 0.10

4:

SW: 4871 3132
Ees: 解析中
EDPVR: 解析中

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池永 寛樹
2. 発表標題 MitraClip 前後の3D心エコーと血行動態評価 Assessment of 3D TEE and hemodynamics pre and post MitraClip
3. 学会等名 第4回臨床3D心エコーの会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 池永寛樹
2. 発表標題 虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対するMitraClip治療とclip後のrecurrent MRに対する検討
3. 学会等名 第8回瀬戸内心臓討論会
4. 発表年 2020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
---------	---------