HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像による高度大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的大動脈弁留置術前後における血流動態の検討［全文の要約］
Author(s)	小森山, 弘和
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2607 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14489号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81862
Type	doctoral thesis
File Information	Hirokazu_Komoriyama_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文（要　約）

三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像による
高度大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的
大動脈弁留置術前後における血流動態の検討

(Blood flow dynamics with four-dimensional flow magnetic resonance imaging in patients with aortic stenosis before and after transcatheter aortic valve implantation)

2021 年 3 月

北　海　道　大　学

小森山　弘和

学　位　論　文（要　約）

三次元位相コントラストシネ磁気共鳴画像による
高度大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的
大動脈弁留置術前後における血流動態の検討

(Blood flow dynamics with four-dimensional flow magnetic resonance imaging in patients with aortic stenosis before and after transcatheter aortic valve implantation)

2021 年 3 月

北　海　道　大　学

小森山　弘和

【背景と目的】　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される。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。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。

【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。

【結果】　AS 群の患者背景に関しては、平均年齢 82±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±0.11 cm^2/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。

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、$P = 0.034$）。

【考察】　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変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。

【結論】　重症 AS 患者に対する TAVI 施行後、AAo のらせん流、WSS、収縮期 EL 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。