

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文概要

論文題目

MRI対応型拍動循環システムを用いた大動脈二尖弁の上行大動脈拡大リスク評価方法に関する研究

Study on the risk evaluation method of ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve using an MRI-compatible pulsatile flow circulation system

申請者

服部 薫

Kaoru HATTORI

共同先端生命医科学専攻 循環器医工学研究

2021年12月

大動脈二尖弁(Bicuspid aortic valve: BAV)は上行大動脈瘤の合併が多く、大動脈弁手術後も瘤径の拡大が進行する。急速な瘤径拡大によって再手術に至る症例も認められ、上行大動脈拡大リスクに基づいた治療法の選択が重要と考える。本研究の目的は、BAV形態と上行大動脈形状が上行大動脈血流に及ぼす影響を大動脈弁モデルとMRI対応型拍動循環システムを用いて明らかにし、上行大動脈拡大リスクを層別化することである。本博士論文研究は6章から構成される。

第1章では、現行のガイドラインで推奨される上行大動脈瘤の治療方針について述べた上で、BAVに伴う上行大動脈拡大の主要関連因子を調査した。日本循環器学会(2020年改訂)、米国心臓病学会/米国心臓協会(2020年改訂)、欧州心臓学会/欧州心臓胸部外科協会(2017年改訂)による弁膜症治療に関するガイドラインでは、瘤径55 mm以上を積極的な上行大動脈切除の適応とし、45 mm以上の拡大例に対しては大動脈弁手術時に予防的に行う上行大動脈切除を併施することを推奨している。瘤径45 mm未満の症例については明確なリスク判断基準がなく、リスクの層別化には瘤径拡大の主要関連因子を明らかにする必要がある。近年4D-flow MRIを用いた大動脈血流解析の普及により、BAVは三尖大動脈弁(Tricuspid aortic valve: TAV)と比較して大動脈弁流出路ジェットの高偏位性が高く、流速の大きい非生理的な二次性回旋流を生じることが報告されている。このような収縮期血流の変化は上行大動脈へのジェットの影響や血行力学的ストレスの局所的な上昇を招き、上行大動脈瘤の拡大速度に影響を及ぼすと考えられる。BAV形態や上行大動脈形状は収縮期血流の特性を決定する主要因子と推察されるが、希少型を含む多様なBAV形態、胸部大動脈の複雑かつ多様な三次元構造により臨床研究による詳細な検討が困難とされてきた。本研究では、BAVの血流形態を模した試験システムを開発し、BAV形態や上行大動脈形状が収縮期血流に及ぼす影響を医工学的手法によって解明することを目的とした。

第2章では大動脈弁置換(Aortic valve replacement: AVR)術後に急速な瘤径拡大をきたす患者群(高リスク群)の上行大動脈径変化率(mm/年)を調査する目的で、BAVにおけるAVR後の上行大動脈イベントに関する論文を網羅的に抽出して分析した。3つのデータベース(Pubmed、Web of science、Cochrane library)を対象にBAV患者におけるAVR術後の上行大動脈径変化率、上行大動脈再手術率、大動脈解離・破裂発症率をエンドポイントに含む英語論文を抽出し、22件を分析対象とした。上行大動脈径変化率をエンドポイントに含むものは14件、上行大動脈再手術率を含むものは16件、大動脈解離・破裂を含むものは16件であった。BAV患者全441例における術後上行大動脈径変化率の平均値は0.09-0.73 mm/年であったが、術後に上行大動脈手術を要した症例(26例)、もしくは原因不明の突然死をきたした症例(2例)の変化率は0.38-2.1 mm/年であった。このうちAVR時の上行大動脈径が45 mm以下の症例(23例)の術後上行大動脈径変化率

は 1.0-2.1 mm/年で、これを高リスク群の変化率に該当し得るものと推察した。このような症例では AVR 後 10 年で 10 - 20 mm の瘤径拡大が予測され、現治療指針で推奨される予防的上行大動脈切除の併施基準（瘤径 > 45 mm）では上行大動脈への再手術（適応：瘤径 > 55 mm）を十分に回避できないことが示唆された。

第 3 章では大動脈弁モデルと MRI 対応型拍動循環回路から成る試験システムを開発し、BAV 形態が上行大動脈血流に及ぼす影響を 4D-flow MRI を用いて分析した。大動脈弁モデルの作製に際しては任意の交連配置角を有する BAV モデル作製のための機器（弁尖作製用 3D テンプレートと弁尖縫合用ガイド）を開発し、ウシ心膜と胸部下行大動脈を用いて TAV、非対称型 BAV、対称型 BAV の 3 種の大動脈弁モデルを作製した。非対称型 BAV は小弁尖が上行大動脈の右前方に接する型（BAV 患者の 70%）、左後方に接する型（BAV 患者の 15%）、左前方に接する型（希少型 3%）の 3 種類に分類し、対称型 BAV（希少型 5%）は二枚の弁尖が上行大動脈の右前方—左後方、右後方—左前方に位置する 2 種類に分類した。大動脈弓部モデルは正常大動脈の三次元形状を模して作製し、上行大動脈径 30mm、左室流出路角 35° とした。大動脈弓部モデルの血流を MRI で撮影し、4D-flow MRI データを用いて大動脈弁流出路ジェットの方法、偏位度、大動脈衝突位置、および二次性回旋流の流速、循環、偏心性（時計回転成分と反時計回転成分の比）を分析した。非対称型 BAV では高偏位性のジェットを大動脈弁流出路に認め、小弁尖が大動脈の右前方、左後方、左前方に接する弁形態では中部上行大動脈の大彎壁、近位弓部、近位上行大動脈の左前方壁にジェットが衝突することが観察された。ジェットの衝突に伴う流れの剥離によって、三尖弁と比較して流速と循環の大きな強い二次性回旋流を認め、小弁尖が大動脈の右前方、左前方に接する弁形態では時計方向、反時計方向優位の高偏心性回旋流が観察された。小弁尖が大動脈の右前方に接する弁形態では均整のとれた低偏心性回旋流が観察され、他の非対称型 BAV と比べて循環が小さかった。一方、対称型 BAV は非対称型 BAV に比べて大動脈弁流出路ジェットの偏位性が低く、ジェットの衝突や循環の大きい二次性回旋流が観察されなかった。これらの結果から、非対称型 BAV は対称型 BAV と比べて上行大動脈拡大との関連が強く、小弁尖が大動脈の左後方、左前方に位置する弁形態は瘤径拡大の強い危険予測因子になり得ることが示唆された。

第 4 章では上行大動脈形状の異なる 3 種の大動脈弓部モデル（拡大、屈曲、屈曲拡大モデル）を作製し、上行大動脈の屈曲や拡大が大動脈血流に及ぼす影響を分析した。屈曲モデルは左室流出路角 56° ・上行大動脈径 30 mm、拡大モデルは左室流出路角 35° ・上行大動脈径 40 mm、屈曲拡大モデルは左室流出路角 56° ・上行大動脈径 40 mm とした。非対称型 BAV は上行大動脈の屈曲によって流出路ジェットがより近位で大動脈に衝突し、流速の非常に大きな (> 1m/s) 強い二次性回旋流が観察された。小弁尖が大動脈の左後方、左前方に接する弁形態では二次

性回旋流の循環、偏心性が著明に上昇し、上行大動脈拡大のより強い危険因子となり得ることが示唆された。一方、対称型 BAV は上行大動脈の屈曲によって流出路ジェットが大動脈へ衝突し、流速の大きな (>1 m/s) 低偏心性の二次性回旋流を生じた。上行大動脈の拡大は二次性回旋流の循環を心周期全体で上昇させ、全ての弁形態において低偏心性の強い回旋流が観察された。

第 5 章では BAV 形態、左室流出路角で BAV を分類し、ジェットの衝突、二次性回旋流の流速、循環、偏心性を指標に上行大動脈拡大リスクを 5 段階(レベル 1-5)に層別化した。小弁尖が大動脈の左後方、左前方に位置する非対称型 BAV は高偏心性で循環の大きな二次性回旋流を生じ(レベル 3)、上行大動脈の屈曲を伴うことで流速と循環のより大きな強い高偏心性回旋流を生じた(レベル 5)。一方、大動脈の屈曲を伴わない対称型 BAV はジェットの衝突を引き起こさず(レベル 1)、屈曲の合併によってジェットの衝突と流速の大きな強い二次性回旋流(低偏心性)を生じた(レベル 4)。小弁尖が大動脈の右前方に接する非対称型 BAV は他の非対称型 BAV と比べて二次性回旋流の循環や偏心性が小さく(レベル 2)、屈曲の合併によって流速と循環の大きな低偏心性回旋流を生じた(レベル 4)。第 2 章の結果から AVR 後に急速な瘤径拡大をきたす高リスク群の術後上行大動脈径変化率はおおよそ 1.0-2.1 mm/年と予測され、このような症例に該当し得る形態として「レベル 5: 上行大動脈の屈曲を伴い、小弁尖が大動脈の左後方か左前方に接する非対称型 BAV」が推察された。

第 6 章では本研究を総括した。本邦の現治療指針によると BAV 患者に対して AVR 時に予防的に行う上行大動脈切除を併施する適応基準は上行大動脈径 45 mm 以上である。第 2 章の結果によると、AVR 後に上行大動脈手術や突然死に至る急速瘤径拡大群(高リスク群)の上行大動脈変化率は 1.0-2.1 mm/年と推察され、このような症例では AVR 後 10 年で約 10-20 mm の瘤径拡大が予想される。第 3、4 章の結果より、高リスク群に該当する可能性の高い患者群として「上行大動脈の屈曲を伴い、小弁尖が大動脈の左後方か左前方に接する非対称型 BAV」が推察され、このような症例については現治療指針で推奨される予防的に行う上行大動脈切除の併施基準(瘤径 > 45 mm)では上行大動脈への再手術を十分に回避できないことが示唆された。

BAV は、疾患の頻度(1%)や希少型を含む多様な弁形態から、臨床的知見に基づいて瘤径拡大リスクの層別化を行うことが困難とされてきた。本研究では、BAV モデルと MRI 対応型拍動循環回路から成る試験システムを開発し、医工学的知見に基づいて上行大動脈径拡大リスクの層別化を行った。本研究の知見および本試験システムが BAV 患者の瘤径拡大に関するリスク予測に活用され、瘤径拡大リスクに基づいた BAV 患者の治療指針の作成に寄与することが期待される。

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名： 服部 薫

印

(2021年 12 月 現在)

| 種類別 | 題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む） |
|-----|---|
| ○論文 | 1. Bicuspid aortic valve morphology and aortic valvular outflow jets: an experimental analysis using an MRI-compatible pulsatile flow circulation system, Sci Rep 11(1):2066.doi:10.1038/s41598-021-81845-w., 2021, Kaoru Hattori , Natsuki Nakama, Jumpei Takada, Gohki Nishimura, Ryo Moriwaki, Eita Kawasaki, Michinobu Nagao, Yasuhiro Goto, Hiroshi Niinami, Kiyotaka Iwasaki |
| 発表 | 1. Experimental analysis of aortic valve hemodynamics: effect of mild aortic dilatation on systolic flow characteristics, American Heart Association Scientific Session 2021, November 2021, Kaoru Hattori , Natsuki Nakama, Jumpei Takada, Eita Kawasaki, Kohei Hamada, Michinobu Nagao, Yasuhiro Goto, Hiroshi Niinami, Kiyotaka Iwasaki |
| 発表 | 2. Bicuspid aortic valve morphology and risk factors of abnormal hemodynamics: an experimental investigation of velocity, vorticity and eccentricity of systolic jet stream, using a magnetic resonance imaging compatible pulsatile flow circulation system, American Heart Association 2020, November 2020, Kaoru Hattori , Natsuki Nakama, Jumpei Takada, Gohki Nishimura, Ryo Moriwaki, Eita Kawasaki, Michinobu Nagao, Yasuhiro Goto, Hiroshi Niinami, Kiyotaka Iwasaki |
| 発表 | 3. 大動脈二尖弁形態が大動脈血流に及ぼす影響～流線、流速、渦度の評価が可能な4D-MRI対応型拍動循環回路の開発～、第58回日本人工臓器学会大会、2020年11月、 服部薫 、中間菜月、高田淳平、西村剛毅、森脇涼、川崎瑛太、長尾充展、後藤康裕、新浪博士、岩崎清隆 |
| 発表 | 4. 大動脈二尖弁形態が収縮期血流に及ぼす影響、Alliance for Revolution and Interventional Cardiology Advancement 2020、2020年11月、 服部薫 、中間菜月、高田淳平、西村剛毅、森脇涼、川崎瑛太、長尾充展、後藤康裕、新浪博士、岩崎清隆 |
| 発表 | 5. 大動脈二尖弁形態が上行大動脈に及ぼす影響～大動脈弁モデルとMRI対応型拍動循環回路を用いた上行大動脈血流の評価～、第73回日本胸部外科学会定期学術集会、2020年10月、 服部薫 、中間菜月、高田淳平、西村剛毅、森脇涼、川崎瑛太、長尾充展、後藤康裕、新浪博士、岩崎清隆 |
| 発表 | 6. Four-dimensional flow MRI assessment of valvular flow characteristics: Systolic flow pattern, direction and velocity of supra-valvular jet in experimental bicuspid aortic valve, 17th International Conference on Biomedical Engineering, December 2019, Kaoru Hattori , Jumpei Takada, Ryo Kumazawa, Gohki Nishimura, Ryo Moriwaki, Natsuki Nakama, Eita Kawasaki, Michinobu Nagao, Yasuhiro Goto, Hiroshi Niinami, Kiyotaka Iwasaki |
| 発表 | 7. Relationships between bicuspid aortic valve morphology and hemodynamics: an experimental investigation of flow, leakage, and supra-valvular jet using a pulsatile flow circulation system and magnetic flow imaging, American Heart Association 2019, November 2019, Kaoru Hattori , Jumpei Takada, Ryo Kumazawa, Gohki Nishimura, Ryo Moriwaki, Natsuki Nakama, Eita Kawasaki, Michinobu Nagao, Yasuhiro Goto, Hiroshi Niinami, Kiyotaka Iwasaki |
| 発表 | 8. 大動脈二尖弁の弁癒合形態が上行大動脈の血流形態に及ぼす影響～実験モデルと4D-MRIを用いた上行弓部大動脈の血流評価～、第57回日本人工臓器学会大会、2019年11月、 服部薫 、高田淳平、熊澤亮、西村剛毅、森脇涼、中間菜月、川崎瑛太、長尾充展、後藤康裕、新浪博士、岩崎清隆 |
| 発表 | 9. 大動脈弁モデルと拍動循環シミュレータを用いた大動脈二尖弁の弁機能評価、第72回日本胸部外科学会定期学術集会、2019年10月、 服部薫 、高田淳平、熊澤亮、西村剛毅、川崎瑛太、長尾充展、後藤康裕、新浪博士、岩崎清隆 |
| 発表 | 10. 弁モデルと拍動循環シミュレータを用いた大動脈二尖弁の弁機能評価、第58回日本生体医工学学会大会、2019年6月、 服部薫 、高田淳平、熊澤亮、西村剛毅、森脇涼、新浪博士、岩崎清隆 |
| 特許 | 1. 人工弁尖用器具、並びに、人工弁尖及び弁付人工血管の製造法、岩崎清隆、 服部薫 、高田淳平、特願2019-6817 |