

## 研究テーマ：低侵襲次世代心血管治療の臨床研究

ボン大学病院 ボン心臓病センター 田畑 範明

申請者は、低侵襲心血管治療の本邦での導入と治療成績向上を目指すため、デバイス治療の技術先進国であるドイツへと渡独し、ボン大学病院ボン心臓病センターにて臨床研究を開始した。

### 僧帽弁逆流症に対する MitraClip の有用性について

申請者の取り組んだ対象疾患は「僧帽弁逆流症」である。「MitraClip」とは開胸を行うことなく、僧帽弁逆流症に対しての弁尖接合術 (edge-to-edge therapy) を経カテーテル的 (経皮的) にを行い、逆流量を減少させ、心不全を改善させる画期的な治療であり、欧州では2008年より導入されている。申請者は、実際の臨床に関わりながら、このMitraClipデバイスの有用性について探求した。その当時最新のversionである「MitraClip XTR」を用いることにより、従来のデバイスでは治療困難な重症疾患に対しても治療可能であり、デバイス改良の有用性を示す症例報告を行った [Tabata N et al. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11:e175-177.]. この経験が認められ、同心臓病センターの治療データベースを立ち上げ、MitraClipの臨床研究を開始することが出来た。

### MitraClip 周術期心筋トロポニンの有用性

これまでに、MitraClip術後成績を予測する因子として、左心室機能、NYHA心機能分類、腎機能、NT-proBNP、三尖弁逆流並存、術後残存逆流量などの因子が報告されてきた。申請者は、新たなマーカーを探求するために周術期心筋トロポニンに注目した。2010年から2017年までに354名のMitraClip 術後患者について術前と術後の心筋トロポニンI値を解析した。アウトカムは術後1年以内の全死亡とした。結果、1年以内に死亡した患者群では非死亡群と比較し、術前 (0.05 [0.01-0.08] vs 0.01 [0.01-0.03] ng/mL;  $P < 0.001$ ) および術後 (0.51 [0.30-1.42] vs 0.20 [0.33-0.55] ng/mL;  $P = 0.005$ ) の心筋トロポニンI値が有意に高いことが示された。さらにこれらの2つのパラメータの高低により4群に分けたところ、術前および術後に心筋トロポニンIが高値の患者群でもっとも1年以内の死亡が多いことが示された (log rank test;  $P = 0.001$ )。これらは、周術期心筋トロポニンを評価することの有用性を示す結果であり、米国医学誌に論文報告した [Tabata N et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Epub ahead of print.].

### 僧帽弁逆流症治療における弁輪縫縮術の有用性

実臨床において経カテーテル的インターベンションを要する僧帽弁逆流症の多くは機能性僧帽弁逆流症 (functional mitral regurgitation; FMR) を有している。MitraClipによる僧帽弁治療は外科的僧帽弁修復術における弁輪形成を伴わないため、弁尖のみの治療は、治療効果の持続性が議論の的となっている。「Cardioband」デバイスは、外科的な僧帽弁形成術に模した治療技術である。申請者は、最重症 (torrential) である三尖弁逆流症に対してのCardioband弁輪形成術とedge-to-edge therapyとのハイブリッド治療の有用性を報告した [Tabata N et al. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12:e197-e198.]. この臨床経験をさらに発展させ、僧帽弁治療において僧帽弁輪形成術併用 (ハイブリッド治療) を要する患者群を探求する研究を考案した。

僧帽弁の前尖 (AML) と後尖 (PML) に対する弁輪長 (AP) の比であるLeaflet-to-Annulus Index (LAI =  $AML+PML/AP$ ) は僧帽弁輪拡大の指標として知られている。申請者は、このLAIがMitraClip治療後の成績を反映すること、LAIがCardiobandによるハイブリッド治療の必要性を見出す指標となりうると仮説を立てた。2010年から2019年までで合計420名のMitraClip患者を登録し、前例において経食道心臓超音波法を用いて LAI を解析した。117名 (27.9%) において術後に中等度以上の僧帽弁逆流が残存し、この患者群は逆流が軽度以下に減少した患者群と比べて有意にLAIが低値であった (1.14 [1.07-1.20] vs 1.18 [1.12-1.29];  $P < 0.001$ )。多変量解析の結果、LAI

はMitraClip後の残存僧帽弁逆流の独立した予測因子であった（オッズ比，0.95；P < 0.001）。さらにCardiobandとMitraClipのハイブリッド治療を行った6名を追加解析したところ，術前LAIが低値であるにも関わらず良好な逆流減少が得られた。この研究結果により，LAIが経カテーテル的僧帽弁輪縫縮術(Cardioband)とクリップ術(MitraClip)のハイブリッド治療を選択する指標となりうる事が示され，米国医学誌に報告した [Tabata N et al. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:2462-2472.]。

## 謝辞

下記に留学中に報告した研究論文を記載した。これらの研究成果をあげることができたのも，ひとえに貴財団からの支援の賜物である。深く感謝申し上げるとともに，今後本邦における臨床研究をさらに発展させていく所存である。

## 論文リスト

1. **Tabata N**, Weber M, Mellert F, Sinning JM, Nickenig G, Werner N. Successful Edge-to-Edge Mitral Repair Using the New MitraClip XTR System Following Rupture of Transapical Implanted NeoChord (TOP-MINI). *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:e175-177.
2. **Tabata N**, Sinning JM, Kaikita K, Tsujita K, Nickenig G, Werner N. Current status and future perspective of structural heart disease intervention. *J Cardiol.* 2019;74:1-12.
3. **Tabata N**, Tsujita K. Newer Specific Risk Scores for Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ J.* 2019;83:1630-1632.
4. **Tabata N**, Sugiura A, Tsujita K, Nickenig G, Sinning JM. Percutaneous interventions for mitral and tricuspid heart valve diseases. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020;35:62-71.
5. **Tabata N**, Weber M, Tsujita K, Sinning JM, Nickenig G. Combined Percutaneous Therapy for Tricuspid Regurgitation Using the Cardioband and PASCAL System in 1 Procedure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:e197-e198.
6. **Tabata N**, Weber M, Sugiura A, Öztürk C, Ishii M, Tsujita K, Nickenig G, Sinning JM. Impact of the Leaflet-to-Annulus Index on Residual Mitral Regurgitation in Patients Undergoing Edge-to-Edge Mitral Repair. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:2462-2472.
7. **Tabata N**, Al-Kassou B, Sugiura A, Shamekhi J, Treede H, Ishii M, Tsujita K, Werner N, Grube E, Nickenig G, Sinning JM. *JACC CardioOncology.* 2019;1:159-169.
8. **Tabata N**, Al-Kassou B, Sugiura A, Shamekhi J, Sedaghat A, Treede H, Tsujita K, Werner N, Grube E, Nickenig G, Sinning JM. Predictive factors and long-term prognosis of transcatheter aortic valve implantation-associated endocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2020 [Epub ahead of print].
9. **Tabata N**, Al-Kassou B, Sugiura A, Kandt J, Shamekhi J, Stundl A, Zimmer S, Treede H, Ishii M, Tsujita K, Nickenig G, Werner N, Sinning JM. Prognostic impact of cancer history in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2020 [Epub ahead of print]
10. **Tabata N**, Weber M, Sugiura A, Ishii M, Öztürk C, Tsujita K, Sinning JM, Werner N, Nickenig G. Impact of combined baseline and postprocedural troponin values on clinical outcome following the MitraClip procedure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 [Epub ahead of print].