

表題：CFD解析を用いた左房内血流解析～左房縫縮術の有用性～

著者名：榎本貴士

所属機関：新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻 器官制御医学大講座呼吸循環外科学

(主任：土田正則教授)

英文表題：Blood flow analysis in the left atrium -Effectiveness of left atrial plication-

英文著者名：Takashi Enomoto

英文所属機関：Niigata University Graduate School of Medicine and Dental Science / Course for Biological Functions and Medical Control / Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery

(Director：Prof. Masanori Tsuchida)

別刷請求先

〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通 1-757 新潟大学大学院医歯学総合研究科 呼吸循環外科学分野

榎本貴士

Reprint requests to

Takashi Enomoto

Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan.

要旨

目的：左房径の拡大が予後や MACE といった有害事象の予測因子であることが報告されている。我々は左房拡大により生じる左房内の血流のうっ滞が、血栓塞栓症や心不全等の各種リスクが高まる一因ではないかと考え、左房の縫縮を行うことで血流のうっ滞が改善され、予後の改善に寄与する可能性があると考えている。本研究の目的は拡大した左房内の血流のうっ滞を評価し、左房の縫縮により左房内の血流のうっ滞が改善することを証明することである。

方法：2021 年 7 月より慢性心房細動および僧帽弁疾患を有する径 60mm 以上の巨大左房症例に対して僧帽弁手術に左房縫縮を併施した 3 症例を対象とした。3 例に対し術前・術後に 4D flow MRI と CT を施行し、それらの画像を用いて CFD 解析により左房内の血流を解析した。血流のうっ滞は血流速度 0.01m/s と定義し、術前と左房縫縮後について、左房内の血流のうっ滞がどのように存在し、また変化したか検討を行った。

結果：術前の平均淀み体積（1 心拍中に血流速度 $<0.01\text{m/sec}$ である領域の体積の平均値）と常時淀み体積（1 心拍での最大流速が 0.01m/s を超えない領域の体積）をそれぞれ 100 とした場合、左房縫縮後の平均淀み体積は 38.18 ± 10.31 ($p=0.009$)、常時淀み体積は 23.56 ± 8.38 ($p=0.004$) であり、両パラメータともに術前と比べて左房縫縮後は有意に減少していた。

結語：拡大した左房内には左心耳以外にも血流うっ滞が生じていることが証明された。さらにその拡大した左房を縫縮することで左房内の血流うっ滞が改善することが CFD 解析によって明らかになった。

キーワード：巨大左房，心房細動，左房縫縮，CFD 解析

はじめに

左房の拡大が予後や MACE といった有害事象の予測因子であることが報告されている [1, 2]。巨大左房に対する左房縫縮 (LAP) は呼吸機能改善 [3, 4] や MAZE 手術時の治療効果を改善させる [5] と報告されており、最近では心房性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧房弁形成術への有用性も報告されている [6]。我々は左房拡大により生じる左房内の血流のうっ滞が、血栓塞栓症や心不全等の各種リスクが高まる一因ではないかと考え、左房の縫縮を行うことで血流のうっ滞が改善され、予後の改善に寄与する可能性があると考えている。

数値流体力学 (CFD) とは流体を記述する方程式をもとに、コンピューター上で流体の挙動をシミュレーションする技術であり、患者固有の CT データに基づく 3D モデルを用いて血流の流れを可視化し、血行力学的パラメータを正確に評価することが可能である [7]。CFD はすでに臨床現場に導入されており、治療方針の一助となっている。

本研究の目的は 4D flow MRI と CT 画像を基にして拡大した左房内血流に対して CFD 解析を使って拡大した左房内血流のうっ滞を評価し、また左房の縫縮により左房内の血流のうっ滞がどのように変化するか評価することである。

対象と方法

2021 年 7 月より僧房弁閉鎖不全症 (MR) 及び巨大左房 (経胸壁心エコーで左房径 60mm 以上 [4])、持続性心房細動を有する 20 歳以上の患者に対して当院で待機的に僧帽弁形成術 (MVP) または僧帽弁置換術 (MVR) と左房縫縮を施行した連続した 3 例を対象とした。全例で心房細動の罹患歴は 10 年以上で心電図 V1 の f 波が 0.1mV 以下であった。緊急手術症例、細菌性心内膜炎の症例、循環停止を要する低体温手術、術前カテコラミンあるいは IABP 使用例は除外した。

これら 3 例に対して術前 (手術前 1 週間以内)・術後 (手術後 30 日以内) の CT と 4D flow MRI を用いて CFD 解析を行った。CT 画像は心電図同期造影 CT から得られた 1mm thin-slice 画像を使用した。4D flow MRI 画像は多断層矢状断での 3 次元位相コントラスト法に加えて多断層矢状断での SSFP (steady-state free processing) 法によるシネ画像を撮影することで得られた。

CFD 解析は株式会社 Cardio Flow Design に依頼した。CFD 解析はまず ZioStation (ZioSoft, Tokyo, Japan) を使用して CT や MRI から得たデータを 3 次元画像に変換し、3D-Coat (Pilgway, Ukraine) と Blender (Blender Foundation, Amsterdam, Netherlands) を使用して画像を修正した。得られた 3D 画像に ANSYS-ICEM CFD 19.0 (ANSYS Japan, Tokyo, Japan) を使用してメッシュを生成した。メッシュはうっ滞体積を正確に計算するために 4 面体メッシュと境界層メッシュを合わせて 150 万以上生成した。

血流をシミュレーションするために、入口境界条件には 4 本の肺静脈の拍動を伴った流量を、出口境界条件には LA の流出部（僧帽弁部）の圧力を設定した[8]。肺静脈流量は 4D flow MRI データから求め心拍出量と同じ 4-5.8L/min とした。4D flow MRI 画像の解析には iT Flow2 (Cardio Flow Design, Inc., Tokyo, Japan) を使用した。

血流解析には OpenFOAM v5.0 (The GNU general Public License) を用いて非圧縮性の Navier-Stokes 方程式を計算した。流体のシミュレーションには有限体積法を、非圧縮性の Navier-Stokes 方程式を数値的に解くには分割演算子法による圧力陰解法を用いた。血液密度は 1060kg/m^3 、粘度は $0.004\text{Pa}\cdot\text{sec}$ とした。またクーラン数を十分に小さくするために時間ステップは $5\text{e-}5$ 秒に、収束基準は 10^{-5} に設定した。モデルの検証については左心房内の渦流を 4D Flow MRI と CFD で 4D Flow MRI から計測した流量を条件とした 2 つの計算の比較検証を行った。

これらの計算結果から術前と左房縫縮後の左房内の平均および常時淀み体積を求めた。Dintenfass [9]、Rayz ら[10]によると、淀みは血流速度が 0.01m/sec 以下で生じると報告しており、それに基づいて平均淀み体積は、1 心拍中に血流速度が 0.01m/sec 未満の領域の平均体積、常時淀み体積は、1 心拍中の最大血流速度が 0.01m/sec 未満の領域の体積とした。

LA における淀み体積の割合は平均値±標準偏差で表し、術前と LAP 後の常時と平均淀み体積をそれぞれ paired t 検定で比較した。データの正規性については Shapiro-Wilk テストを行った。P 値 <0.05 を統計的に有意とみなした。統計解析には、EZR ソフトウェア（自治医科大学附属さいたま医療センター，日本）を使用した[11]。

結果

表 1 に患者背景を示す。3 例中 2 例で生体弁による MVR を施行され、1 例は後尖の augmentation による MVP を施行された。経胸壁心エコーでは MR の重症度は中等度から重度で、3 人中 1 人は心機能が保たれていた。術前の左房径は全例で 60mm を超えており、術後は全例で左房の縮小を認めた。術中合併症は認めなかった。

図 1 に一例として症例 1 の術前、左房縫縮後の左房の 3D 画像を示した。その左房の 3D 画像と MRI による情報をもとに CFD 解析を行った。図 2 に一例として症例 1 の CFD 解析による左房内の血流を可視化した画像を示した。術前の左房内の血流は左房縫縮後と比べて遅く見え、また左心耳内にはほとんど血流を認めていなかった。

図 3 に症例 1 の左房内の血流速度が 0.01m/s 以下の淀み部分のみを可視化した画像を示し、図 4 に 1 心拍での各時間あたりの淀み体積を示した。収縮期は 0 秒の時相で、拡張期は 0.58 秒の時相であった。術前の画像で左心耳内のみではなく他の部分でも血流がよどんでいるのがわかった。左房縫縮後の画像の淀み体積は術前の画像より明らかに少なくみられた。表 2 に全症例について CFD 解析によって得られた結果を示す。

左房縫縮後の左房体積は術前に比べ $43.79 \pm 9.20\%$ 縮小していた。平均および常時淀み体積は術前と比べてそれぞれ $61.82 \pm 10.31\%$, $76.44 \pm 8.38\%$ 減少していた。

表 3 に術前の平均淀み体積と常時淀み体積をそれぞれ 100 とした場合の左房縫縮群の平均淀み体積と常時淀み体積の割合を、図 5 にそれをグラフで示す。左房縫縮群の平均淀み体積の割合は 38.18 ± 10.31 ($p=0.009$)、常時淀み体積の割合は 23.56 ± 8.38 ($p=0.004$) であり、両パラメータともに術前と比べて有意に減少していた。

考察

我々は拡大した左房内の血流うっ滞や左房縫縮のうっ滞に対する効果を調べるために CFD 解析を利用して左房内の血流を評価した。今回の研究で我々は拡大した左房内には左心耳以外にも血流うっ滞が生じていることがわかり、また左房縫縮は左房内の血流うっ滞を改善することを示すことができた。

CFD 解析による血流の可視化は血流速度など血行動態の正確なデータを与えてくれる [12]。我々は術前と術後の CT および 4D flow MRI 画像を使用し、CFD 解析を行うことで左房内の血流を可視化および数値化することができた。その結果、術前の画像から拡大した左房内では血栓好発部位である左心耳以外にも血流うっ滞がみられた。このことは左心耳以外に拡大した左房内にも血栓ができる可能性があることを示唆した。心房細動の時の左房内の血流評価を行った報告はいくつかあり [13, 14]、高頻度細動による心房壁運動が血流のうっ滞の原因であり、特に左心耳でうっ滞が強くみられると報告されていた。ただしこれらは必ずしも拡大した左房ではなく、また左心耳以外の左房内の血流うっ滞については評価されていなかった。この研究では拡大した左房内の血流うっ滞を定量的に評価しており、左房が拡大した場合左心耳以外の左房にも血流うっ滞があることを明らかにした。

拡大した左房を伴う心房細動症例に対する MAZE 手術は除細動率が低いといわれている [15]。その場合血栓の好発部位である左心耳を切除することがあるが、この研究結果より巨大左房を伴う心房細動症例では左心耳切除だけでは左心耳以外の左房内の血流うっ滞が残存しているため血栓塞栓症を防ぐことができないと推測される。

左房の拡大は突然死の predictor であり [16]、その後の予後の悪化につながると報告されている [1]。また拡大した左房の症例ではしばしば hemodynamic and respiratory complications や atrial thrombus formation がみられる [17]。なぜ左房の拡大がこのような悪い結果をもたらすかは明らかにはされていないが、今回我々が示したように拡大した左房内には血流うっ滞があり、それが少なからず影響しているのではないかと推測している。そこで今回我々は拡大した左房に対し左房縫縮を行うことで左房内の血流うっ滞を改善させるのではないかと仮説をたて、証明することができた。

拡大した左房を縮小させることは呼吸機能 [3, 4] の改善のほか、予後の改善 [1, 2]

につながるといわれている。これらの効果は左房内の血流うっ滞の改善による左房内でのエネルギーロスの改善、肺循環や左室拡張能の改善が寄与している可能性がある。また川添ら[1]は左房縫縮により左室と左房の位置関係が矯正され、僧帽弁口がより心尖部方向を向くようになると報告しているが、このことも構造的に肺静脈から左室への血流のエネルギーロスを改善させ、循環動態の改善の一因になっているのではないかと推測された。拡大した左房の血流うっ滞を改善させることが予後の改善につながるか今後さらなる検証が必要である。

今回は血流うっ滞の速度を 0.01m/sec 以下としたが、実際はどのくらい速度から血栓が生成されやすくなるのか、エネルギーロスとして含めるべきなのか不明である。Rays らは脳動脈瘤の瘤壁に血栓ができる原因として血流速度の低下と低い wall share stress を挙げており、血栓生成部位の血流は瘤前後の血管速度の 10% である 0.025m/s 以下であったと報告している[10]。この値を拡大した左房にあてはめてよいかは議論の余地があるが、実際に左房内血栓生成前後の CT 画像を CFD 解析し、血栓生成部位の血流速度を計算することで血栓が生成される血流速度の閾値を求められるかもしれない。これに関しては今後さらなる研究が必要と考えられる。

左房縫縮は左房壁切除の有無や縫縮部位とその方法について様々あるが[18]、僧帽弁と肺静脈の間、左右の肺静脈の間、頭側の左房壁領域が縫縮可能な部位である。今回の研究では僧帽弁と肺静脈の間しか縫縮していない。どのような左房形態の時に、どんな左房縫縮を行えば一番うっ滞が改善するのかを明らかにすることが今後の課題である。

今回の研究の限界として、まずサンプル数が少ないことがあげられる。また CFD 解析では心房壁の動きや僧房弁の動きや逆流を計算に含めることができないこともあげられる。4D flow MRI であれば実測値のためこれらの動きを左房内血流に反映することができるが、検査時間が長く、少しの体動でデータが欠損するため、CFD 解析より精度が低いとされる。

結語

拡大した左房内には左心耳以外にも血流うっ滞が生じていることが証明された。さらにその拡大した左房を縫縮することで左房内の血流うっ滞が改善することが CFD 解析によって明らかになった。拡大した左房の血流うっ滞を改善することで、有害事象のリスクを低減することが期待される。

References

1. Kawazoe K, Beppu S, Takahara Y, Nakajima N, Tanaka K, Ichihashi K, et al. Surgical treatment of giant left atrium combined with mitral valvular disease. Plication procedure for reduction of compression to the left ventricle, bronchus, and pulmonary parenchyma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;85:885-92.
2. Tsujiuchi M, Yamauchi T, Ebato M, Maezawa H, Nogi A, Ikeda N, et al. Prognostic value of left atrial size and functional indices measured by 3-dimensional speckle-tracking analysis. *Circulation J.* 2019;83:801-8.
3. Sawazaki M, Tomari S, Tsunekawa T, Izawa N, Tateishi N. Aggressive atrial volume reduction for bilateral giant atrial improves respiratory function. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1464-6.
4. Isomura T, Hisatomi K, Hirano A, Maruyama H, Kosuge K, Ohishi K. Left atrial plication and mitral valve replacement for giant left atrium accompanying mitral lesion. *J Card Surg.* 1993;8:365-70.
5. Marui A, Nishina T, Tambara K, Saji Y, Shimamoto T, Nishioka M, et al. A novel atrial volume reduction technique to enhance the Cox maze procedure: initial result. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:1047-53.
6. Matsumori M, Kawashima M, Aihara T, Fujisue J, Fujimoto M, Fukase K, et al.

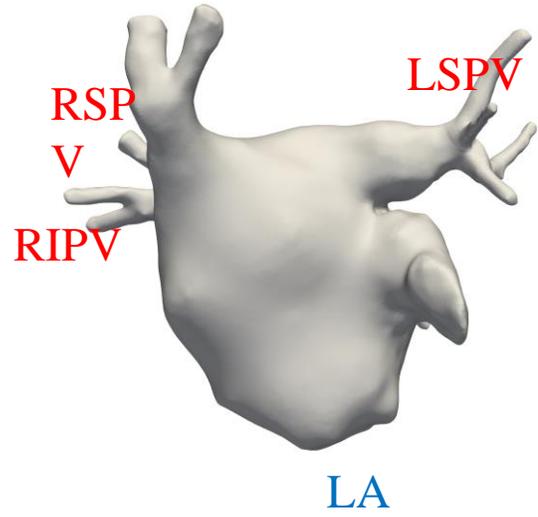
- Efficacy of left atrial plication for atrial functional mitral regurgitation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69:458-65.
7. Itatani K, Miyazaki S, Furusawa T, Numata S, Yamazaki S, Morimoto K, et al. New imaging tools in cardiovascular medicine: computational fluid dynamics and 4D flow MRI. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65:611-21.
 8. Smiseth OA, Thompson CR, Lohavanichbutr K, Ling H, Abel JG, Miyagishima RT, et al. The pulmonary venous systolic flow pulse—its origin and relationship to left atrial pressure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:802-9.
 9. Dintenfass, L. Viscosity and clotting of blood in venous thrombosis and coronary occlusions. *Circ Res.* 1964;14:1-16.
 10. Rayz VL, Bousse LL, Ge L, Leach JR, Martin AJ, Lawton MT, et al. Flow residence time and regions of intraluminal thrombus deposition in intracranial aneurysms. *Ann Biomed Eng.* 2010;38:3058-69.
 11. Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-8.
 12. Itatani K. *Advances in hemodynamics research.* Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 2015.
 13. Koizumi R, Funamoto K, Hayase T, Kanke Y, Shibata M, Shiraishi Y, et al.

- Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation. *J Biomech.* 2015;48:472-8.
14. Ghodrati-Misek M, Schloglhofer T, Gross C, Maurer A, Zimpfer D, Beitzke D, et al. Left atrial appendage occlusion in ventricular assist device patients to decrease thromboembolic events: A computer simulation study. *Front Physiol.* 2022;13:1010862.
 15. Chua YL, Schaff HV, Orszulak TA, Morris JJ. Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation. Should the maze procedure be combined with mitral valvuloplasty? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:408-15.
 16. Scherer M, Dzemali O, Aybek T, Wimmer-Greinecker G, Moritz A. Impact of left atrial size on chronic atrial fibrillation in mitral valve surgery. *J Heart Valve Dis.* 2003;12:469-74.
 17. Eusanio GD, Gregorini R, Mazzola A, Clementi G, Procaccini B, Cavarra F, et al. Giant left atrium and mitral valve replacement: risk factor analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1988;2:151-9.
 18. Lessana A, Scorsin M, Scheuble C, Raffoul R, Rescigno G. Effective reduction of a giant left atrium by partial autotransplantation. *Ann Thorac Surg.*

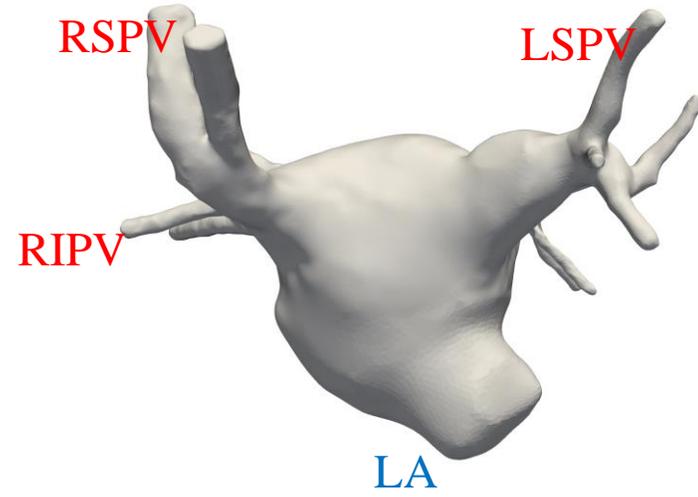
1999;67:1164-5.

腹側

術前



左房縫縮後



背側

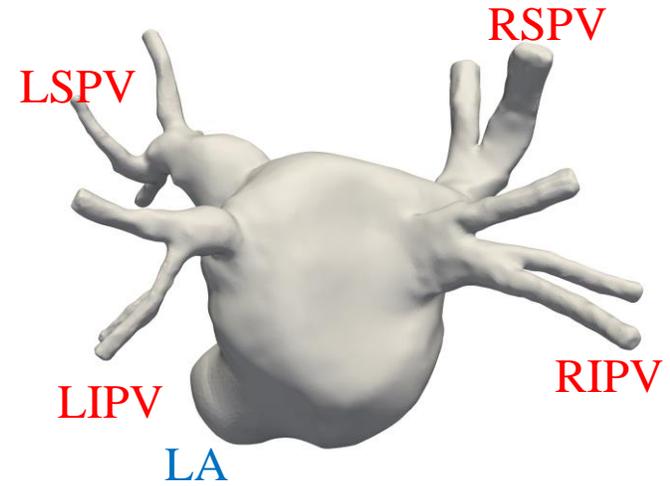
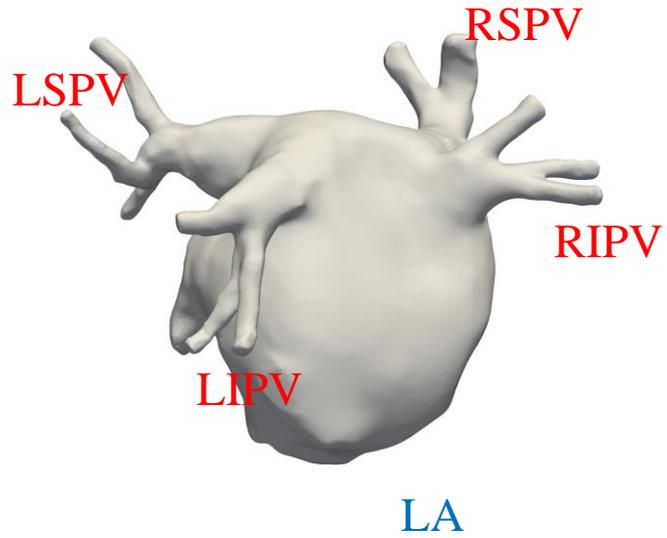


図1. 左房の3D画像(症例1)

LA, 左房; RSPV, 右上肺静脈; LSPV, 左上肺静脈; RIPV, 右下肺静脈; LIPV, 左下肺静脈.

術前

左房縫縮後

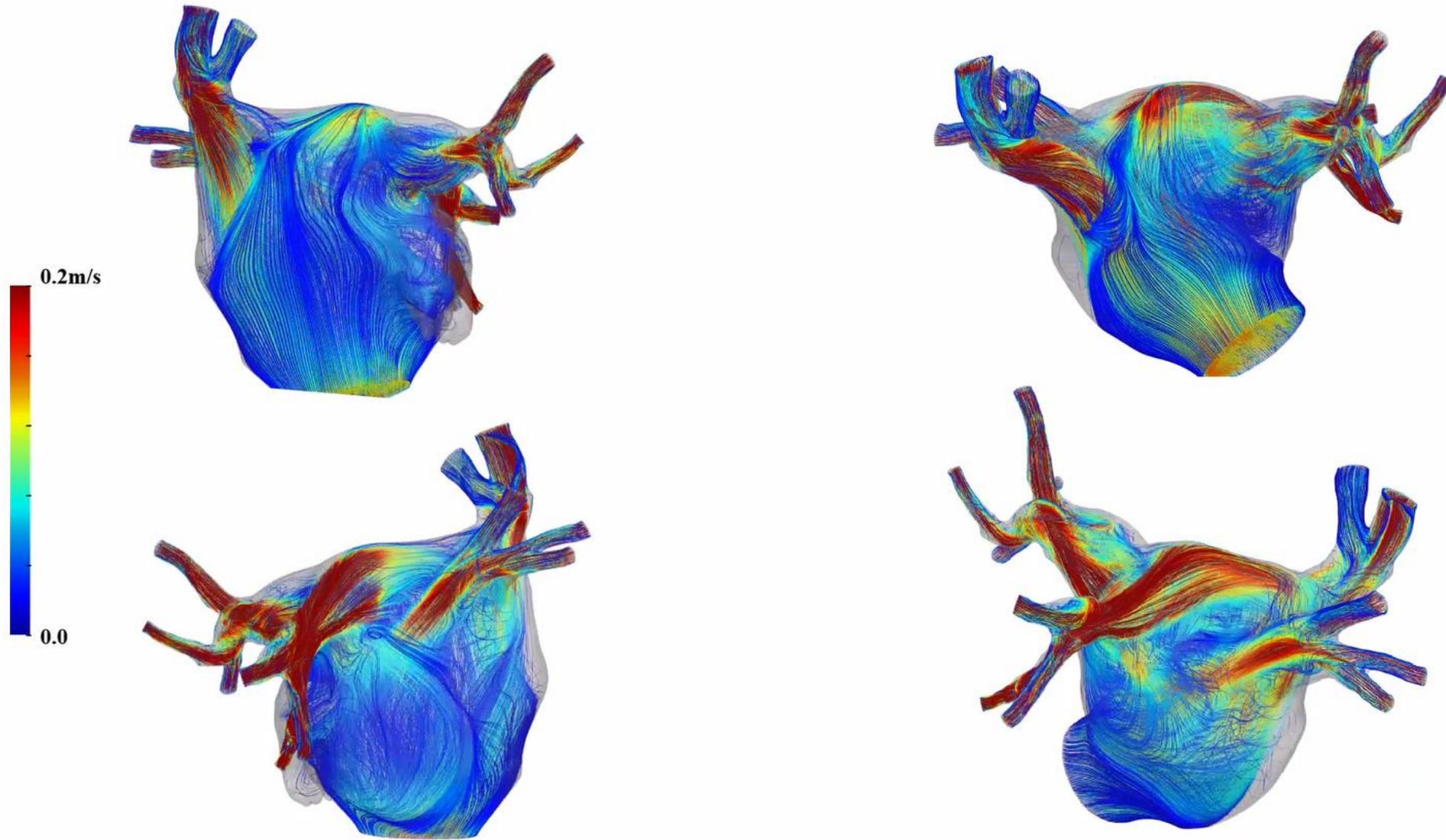


図 2. 術前, 左房縫縮後の左房内血流(症例1)

術前

左房縫縮後

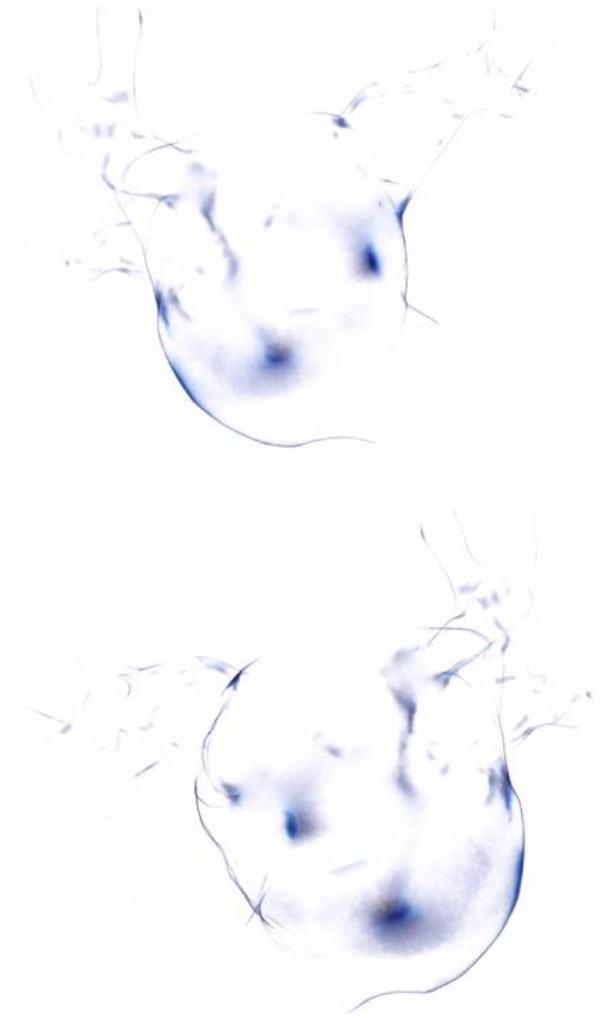


図 3. 術前, 左房縫縮後の左房内淀み領域(症例1)

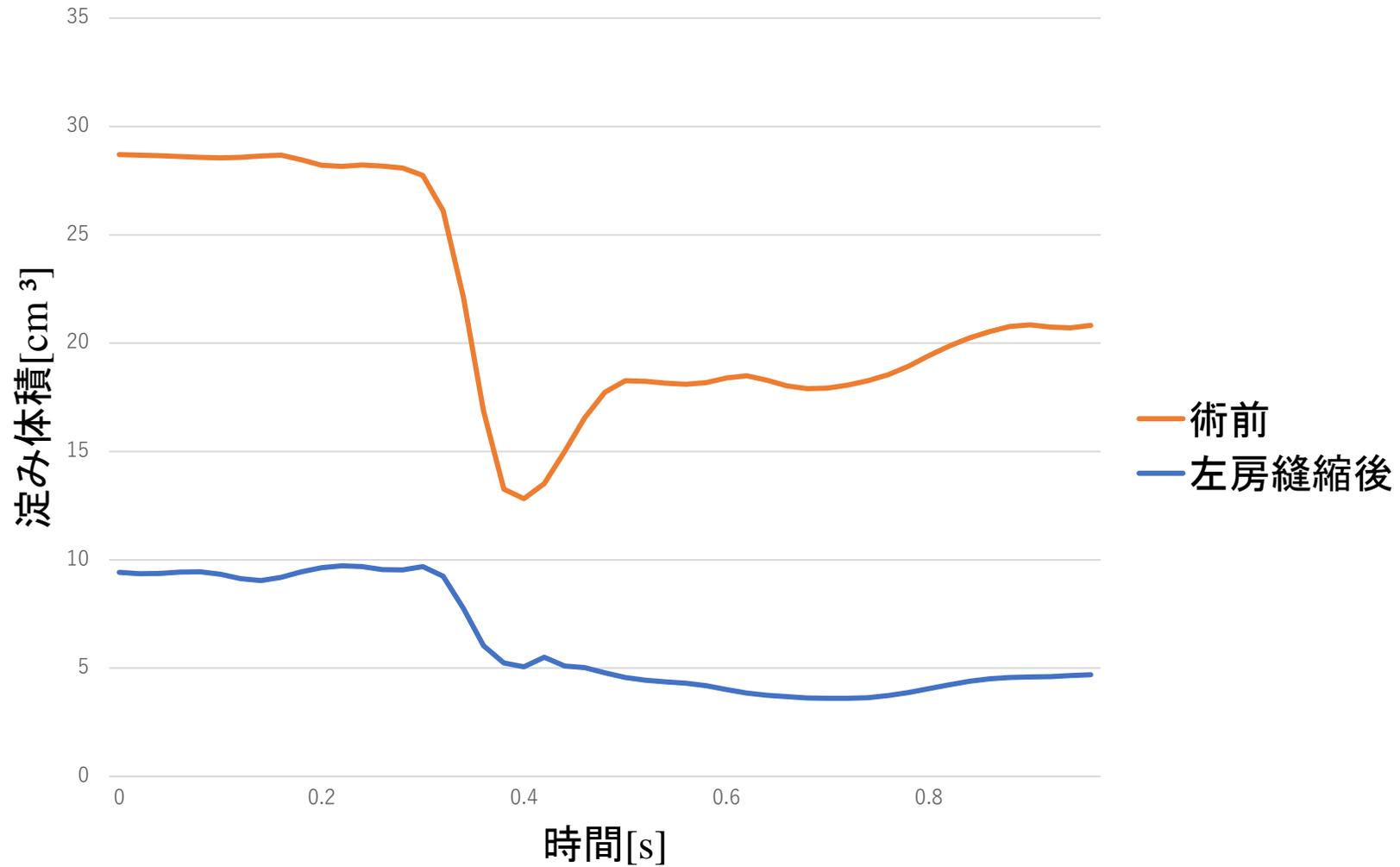
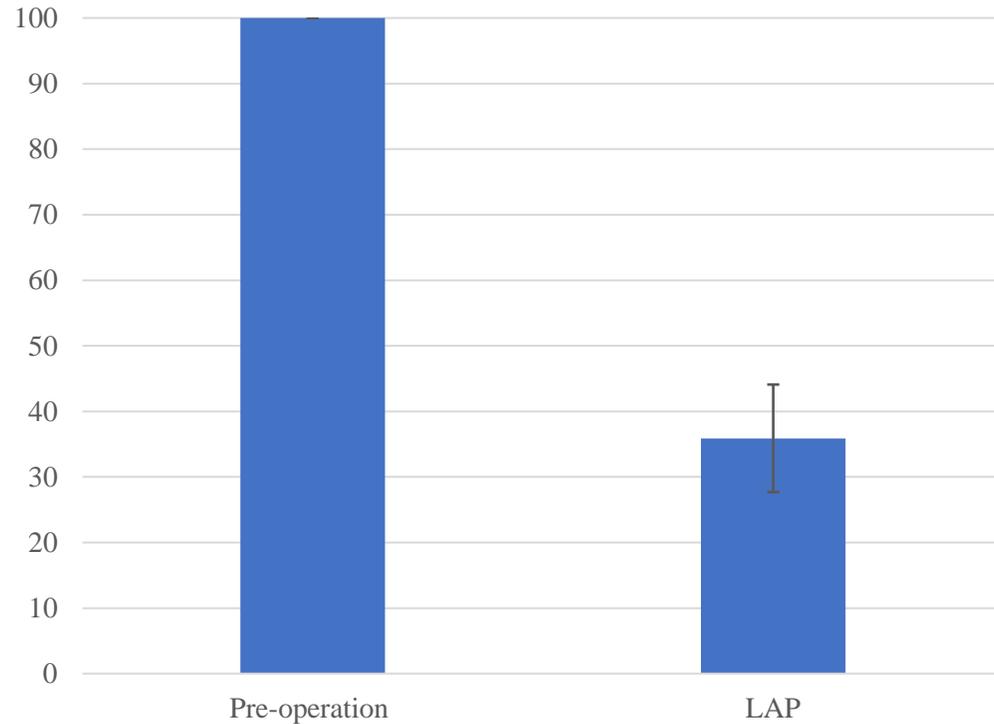


図 4. 各時間当たりの術前, 左房縫縮後の左房内淀み体積(症例1)

平均淀み体積

* P=0.009



常時淀み体積

* P=0.004

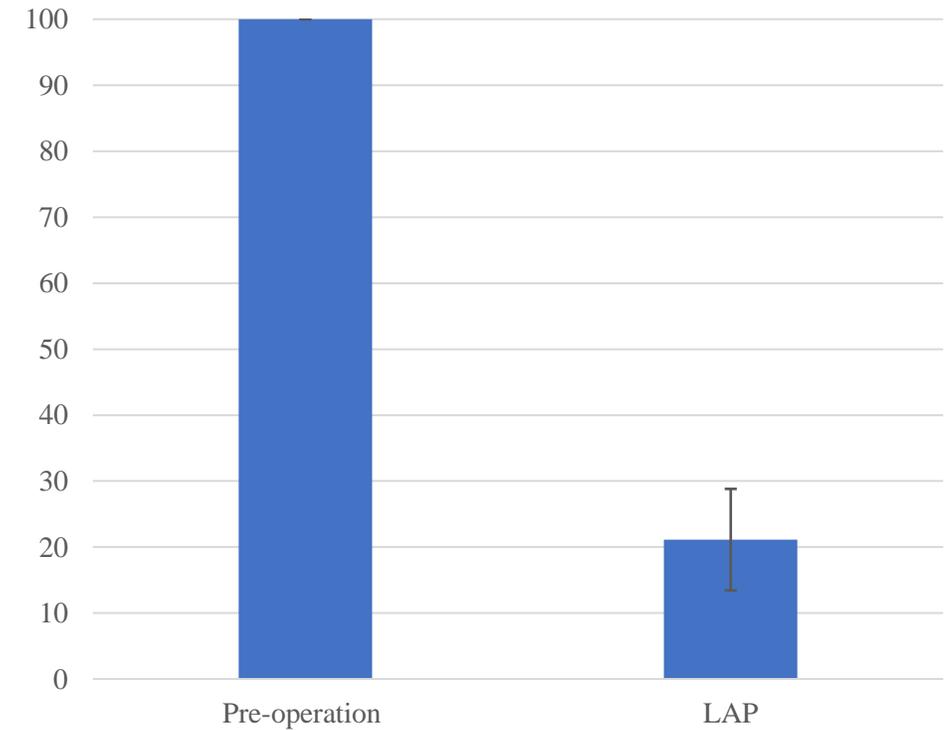


図 5. 術前、左房縫縮後の左房内淀み体積の割合.

左房縫縮後の方が平均淀み体積, 常時淀み体積どちらも術前より有意に減少した(P=0.009, 0.004).

表 1. 術前および左房縫縮後の経胸壁心エコーデータ

症例	1	2	3
年齢	80	80	65
性別	男	男	男
体表面積(m ²)	1.56	1.8	1.8
疾患	MR	MR	MR
僧房弁手術	MVR	MVR	MVP
術前			
LVEF (%)	60.5	50.1	41.9
LVDd (mm)	55.3	63.7	71.6
LVDs (mm)	37.2	47.1	56.4
LAD (mm)	62.5	66.5	72.8
RV (ml)	68.35	36.5	52.7
EROA (cm ²)	0.37	0.33	0.32
術後			
LVEF (%)	71.2	62.9	35.0
LVDd (mm)	51.3	55.8	65.5
LVDs (mm)	30.4	36.6	54.3
LAD (mm)	53.2	58.8	46.9

MR : 僧帽弁閉鎖不全症, MVR : 僧房弁置換術, MVP : 僧房弁形成術,
LVEF:左室駆出率, LVDd/Ds: 左室拡張/収縮末期径, LAD:左房径;;
EROA:僧帽弁逆流弁口面積, RV:逆流量.

表2. 術前、左房縫縮後のCFD解析データ

症例	心拍出量 (L/min)	左房体積(cm ³)		平均淀み体積(cm ³)		常時淀み体積(cm ³)	
		術前	左房縫縮後	術前	左房縫縮後	術前	左房縫縮後
1	4.0	263	162	21.8	6.21	7.02	1.43
2	5.0	319	196	68	11.1	23.1	2.45
3	5.0	544	248	81.5	15.5	30.3	2.81

表3. 術前、左房縫縮後の左房内淀み体積の割合

症例	1	2	3	P value
平均淀み体積				
術前	100	100	100	
左房縫縮後	46.25	26.57	41.72	0.009
常時淀み体積				
術前	100	100	100	
左房縫縮後	33.07	17.26	20.34	0.004