

# Journal Club #1

## The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy.

Siegel RJ, Biner S, Rafique AM, Rinaldi M, Lim S, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Herrmann HC, Foster E, Feldman T, Glower D, Kar S; EVEREST Investigators.

J Am Coll Cardiol. 2011 Apr 19;57(16):1658-65.

西川 拓也

新しい心不全治療デバイスとして注目されているMitraClipの血行動態的効果を示した論文です。このスライドでは、循環フレームワークや心血管シミュレーターを用いて、さらに深掘りしていきます！

# MitraClipの血行動態学

Journal of the American College of Cardiology  
© 2011 by the American College of Cardiology Foundation  
Published by Elsevier Inc.

Vol. 57, No. 16, 2011  
ISSN 0735-1097/\$36.00  
doi:10.1016/j.jacc.2010.11.043

## The Acute Hemodynamic Effects of MitraClip Therapy

Robert J. Siegel, MD,\* Simon Biner, MD,\* Asim M. Rafique, MD,\* Michael Rinaldi, MD,†  
Scott Lim, MD,‡ Peter Fail, MD,§ James Hermiller, MD,|| Richard Smalling, MD, PhD,¶  
Patrick L. Whitlow, MD,# Howard C. Herrmann, MD,\*\* Elyse Foster, MD,†† Ted Feldman, MD,‡‡  
Donald Glower, MD,§§ Saibal Kar, MD,\* for the EVEREST Investigators

*Los Angeles and San Francisco, California; Charlotte and Durham, North Carolina; Charlottesville, Virginia;  
Houma, Louisiana; Indianapolis, Indiana; Houston, Texas; Cleveland, Ohio; Philadelphia, Pennsylvania;  
and Evanston, Illinois*

※PMID: 21492763

MitraClipの血行動態への影響を  
定量的に評価した論文



画像はAbbott社サイトより引用

# MitraClipの現状

- 
- 1991 心臓外科医Alfieriらが僧帽弁閉鎖不全症（MR）に対して弁尖を縫い合わせる簡易（Edge-to-edge repair）を報告
  - 2003 経皮的にedge-to-edge repairを行うMitraClipのfirst in man試験
  - 2013 米国で器質性MRの手術不能例にFDA承認
  - 2018 日本で僧帽弁接合不全修復システムMitraClip®NTの保険償還

## <使用目的>

左室駆出率30%以上で症候性の高度僧帽弁閉鎖不全（クラス3+又は4+）を有する患者のうち、外科的開心術が困難な患者の僧帽弁逆流の治療。ただし、以下の場合を除く。

- ・ 本邦のガイドラインに準じた至適薬物療法が十分に行われていない機能性僧帽弁閉鎖不全患者
- ・ 急性増悪
- ・ 強心薬（カテコラミン）依存患者
- ・ 補助循環を使用している患者

※PMDAより引用

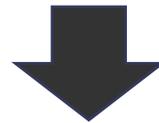
# 主な臨床試験

EVEREST II	COAPT	MITRA-FR	RESHAPE-HF
MitraClip v.s. 外科手術	MitraClip v.s. 標準治療 (薬物療法)	MitraClip v.s. 標準治療 (薬物療法)	MitraClip v.s. 標準治療 (薬物療法)
アメリカ	アメリカ	フランス	ヨーロッパ
安全性はあり 再手術率は高いが 予後改善は外科手術と同程度	生存率・再入院率・NYHAの改善あり	主要評価項目の改善なし	結果未

# 本論文の背景

---

- ✓ 近年、僧帽弁閉鎖不全症（MR）に対して経皮的に僧帽弁形成を行う MitraClipが開発された
- ✓ 従来、外科的僧帽弁手術においては、左房への逆流がなくなることによる左室後負荷の上昇が、懸念問題であった
- ✓ 左室後負荷の上昇は左室の収縮能を低下させる・術後の低心拍出量症候群を生じさせるといった報告がある
- ✓ しかしながら、外科的僧帽弁手術では、開心術・心静止・人工心肺の影響があるため、本当に左室の機能を低下させているかどうかは意見が分かれている
- ✓ MitraClipは純粹に僧帽弁逆流の減少の効果を知ることができる

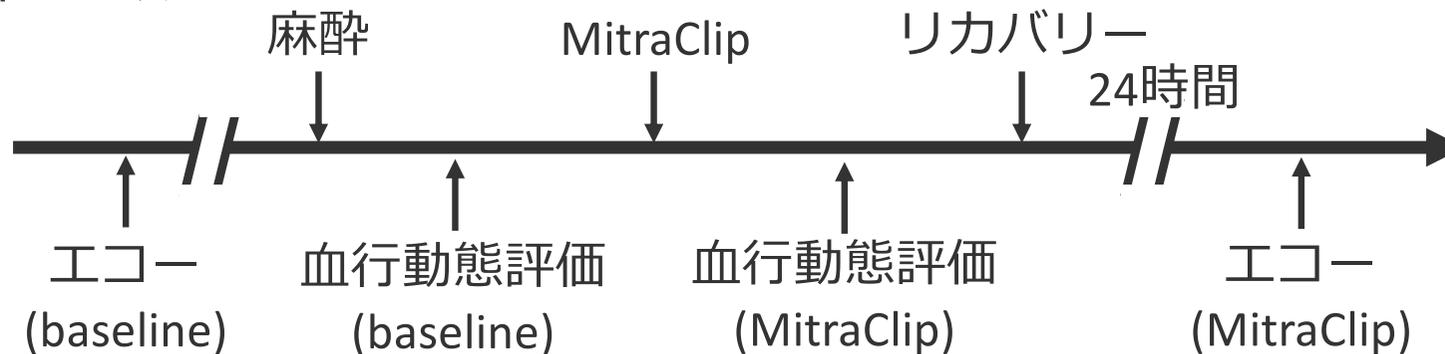


MitraClipによる僧帽弁逆流の減少が血行動態に与える影響を調べる

# 方法

対象患者	EVEREST試験に登録された55名 + EVEREST IIに登録された52名 ・ 症候性MR (grade 3+~4+) ・ 無症候性MR (grade 3+~4+, LVEF <60% or LVSD>40mm)
MitraClip	麻酔下、エコーガイド下に施行 留置後必要性に応じて追加クリップ
エコー評価	LVEDV、LVESV、LVEF、左室前方駆出量、MR grade、逆流率、逆流率、TR grade
血行動態評価	LVSP、LVEDP、AP、LAP、PCWP、CO (Fick)

## プロトコール



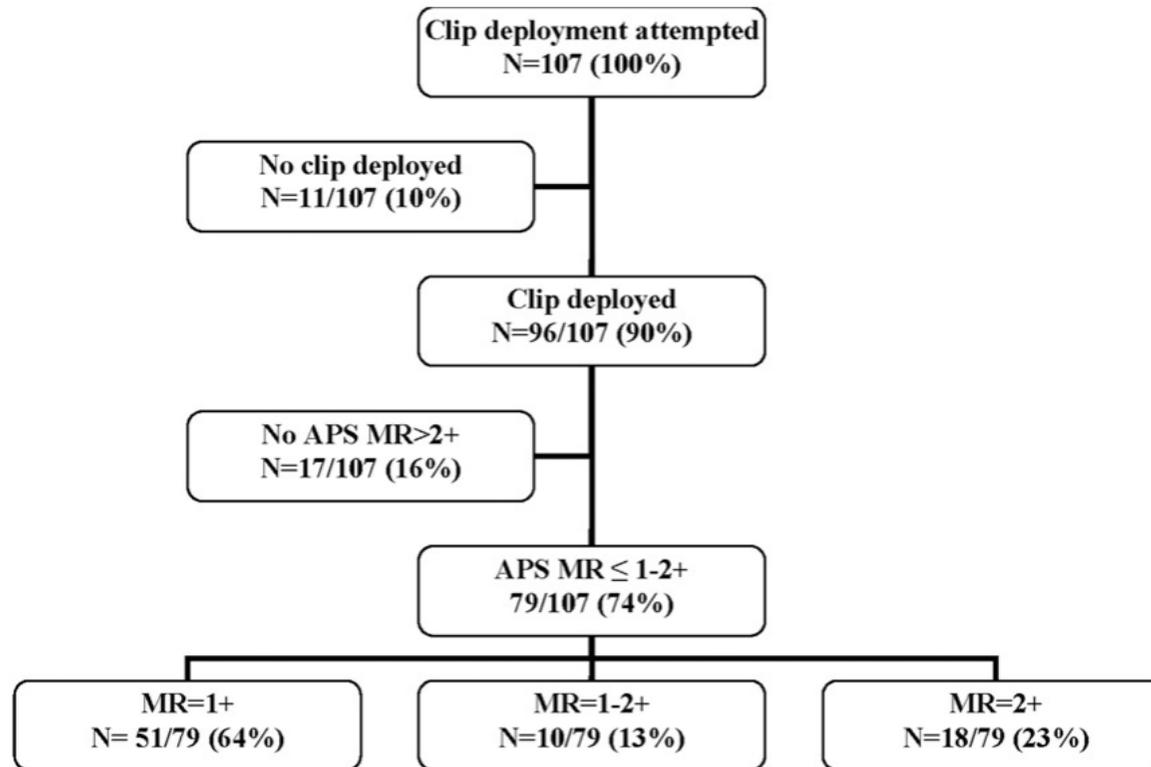
# 患者背景

Mean age, yrs	67 ± 14
Male	62%
Diabetes mellitus	21%
Hypertension	69%
Chronic obstructive pulmonary disease	12%
History of congestive heart failure	53%
Atrial fibrillation	29%
NYHA functional class	2.4 ± 0.7
NYHA functional class III/IV	46%
Tricuspid regurgitation	1.0 ± 0.5
Mitral regurgitation etiology	
Degenerative	84 (79%)
Ischemic/dilated	23 (21%)

Values are mean ± SD, %, or n (%).

NYHA = New York Heart Association.

# フローチャート



**Figure 1** Flowchart Showing Results for 107 Study Patients

APS = acute procedural success; MR = mitral regurgitation.

# 結果1

<b>Table 3 All Patients (N = 107)</b>				
	<b>n</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>p Value</b>
<b>Immediate invasive assessments</b>				
Cardiac output	80	5.0 ± 2.0	5.6 ± 1.9	0.0033
Cardiac index	78	2.7 ± 1.0	3.0 ± 1.0	0.0025
LV peak systolic pressure	80	106.7 ± 23.5	105.2 ± 23.9	0.5541
LV end-diastolic pressure	79	11.0 ± 8.6	8.8 ± 6.0	0.0168
Atrial PCWP	76	16.7 ± 8.6	16.9 ± 7.3	0.813
Ventricular PCWP	77	20.9 ± 12.8	18.7 ± 8.5	0.0982
Mean PCWP	90	14.8 ± 6.2	14.9 ± 6.6	0.9307
PAP systole	92	34.4 ± 11.2	36.0 ± 10.5	0.1183
PAP diastole	91	14.9 ± 6.4	15.1 ± 6.0	0.7807
PAP mean	90	23.5 ± 11.2	23.8 ± 7.7	0.806
RAP	80	8.1 ± 4.7	9.3 ± 5.6	0.0278
SAP systole	92	108.9 ± 19.5	113.4 ± 20.9	0.0486
SAP diastole	92	57.6 ± 13.8	59.3 ± 12.6	0.2415
SAP mean	83	76.7 ± 14.5	78.4 ± 16.7	0.3515
Systemic vascular resistance	67	1,253 ± 529	1,058 ± 475	0.0008
Pulmonic vascular resistance	74	168 ± 229	153 ± 132	0.5992
<b>Baseline vs. 24-h echo assessments</b>				
MR grade	96	3.3 ± 0.7	1.7 ± 0.9	<0.0001
MR regurgitant volume	72	51.5 ± 20.4	29.8 ± 20.0	<0.0001
MR regurgitant fraction	72	45.9 ± 13.8	29.8 ± 15.5	<0.0001
LV ejection fraction (%)	90	59.8 ± 8.3	56.3 ± 9.4	<0.0001
Heart rate	81	69.5 ± 12.4	74.7 ± 11.7	0.0008
Forward stroke volume	82	57.2 ± 14.2	65.4 ± 17.7	<0.0001
Systolic arterial pressure	98	129 ± 21	120 ± 19	0.0001
Diastolic arterial pressure	98	73.8 ± 12.3	64.2 ± 13.0	<0.0001
LV end-diastolic volume	91	172 ± 37	158 ± 38	<0.0001
LV end-systolic volume	90	70.0 ± 24.8	70.6 ± 29.1	0.5992
LV end-diastolic diameter	87	5.54 ± 0.61	5.39 ± 0.62	0.0005
LV end-systolic diameter	91	3.48 ± 0.78	3.47 ± 0.77	0.9093

Values are mean ± SD.

LV = left ventricular; MR = mitral regurgitation; PAP = pulmonary artery pressure; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; SAP = systolic arterial pressure.

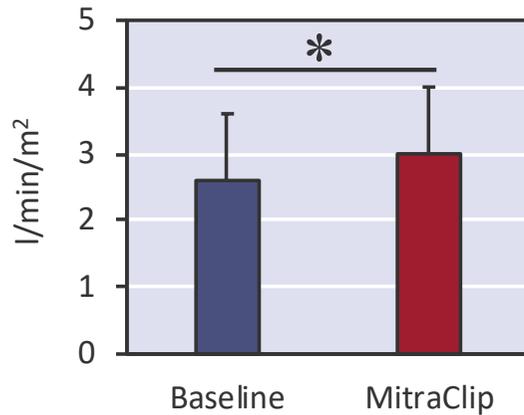
# 結果2

**Table 4 Hemodynamic and Echo/Doppler Effects of MitraClip Therapy**

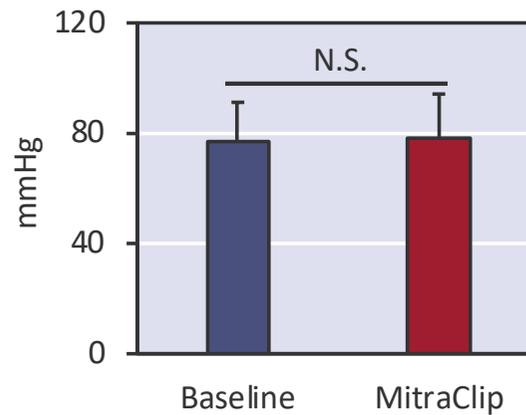
	Clip Implant (n = 96)				No-Clip Implant (n = 11)			
	n	Pre Mean ± SD	Post Mean ± SD	p Value	n	Pre Mean ± SD	Post Mean ± SD	p Value
<b>Immediate Invasive</b>								
Cardiac output	79	5.0 ± 2.0	5.6 ± 1.9	0.0025	1	6.2 ± N/A	4.9 ± N/A	N/A
Cardiac index	77	2.6 ± 1.0	3.0 ± 1.0	0.0018	1	3.5 ± N/A	2.8 ± N/A	N/A
LV peak systolic pressure	77	107.1 ± 23.8	105.5 ± 24.0	0.5429	3	95.7 ± 13.4	96.7 ± 24.6	0.892
LV end-diastolic pressure	76	10.8 ± 8.8	8.8 ± 6.0	0.0263	3	14.3 ± 3.8	10.0 ± 5.3	0.2379
Atrial PCWP	73	16.3 ± 8.4	16.7 ± 7.3	0.5757	3	28.3 ± 6.0	22.7 ± 6.0	0.245
Ventricular PCWP	74	20.1 ± 12.2	17.9 ± 7.6	0.0981	3	40.3 ± 13.3	39.0 ± 5.0	0.8957
Mean PCWP	87	14.6 ± 6.1	14.6 ± 6.5	0.9914	3	22.7 ± 4.5	24.3 ± 2.5	0.671
PAP systole	87	33.8 ± 11.0	35.5 ± 10.3	0.0986	5	43.8 ± 11.7	44.6 ± 11.7	0.9297
PAP diastole	87	14.6 ± 6.3	14.9 ± 6.1	0.7111	4	20.8 ± 7.0	19.5 ± 2.1	0.7538
PAP mean	87	23.3 ± 11.3	23.4 ± 7.5	0.919	3	30.3 ± 2.5	35.7 ± 4.5	0.2556
RAP	76	7.9 ± 4.7	9.1 ± 5.7	0.0236	4	12.8 ± 3.3	12.5 ± 1.7	0.9157
SAP systole	88	109.1 ± 19.7	114.0 ± 20.4	0.0356	4	104.8 ± 12.8	100.0 ± 30.8	0.6862
SAP diastole	88	57.3 ± 13.9	59.1 ± 12.4	0.2284	4	65.3 ± 8.7	64.8 ± 17.3	0.943
SAP mean	80	76.5 ± 14.7	78.2 ± 16.0	0.3608	3	81.0 ± 7.2	83.7 ± 35.5	0.8892
Systemic vascular resistance	66	1,259 ± 531	1,059 ± 479	0.0006	1	865 ± N/A	1,045 ± N/A	N/A
Pulmonic vascular resistance	74	168 ± 229	153 ± 132	0.5992	0	N/A	N/A	N/A
<b>24 h echo assessment</b>								
MR grade	91	3.3 ± 0.7	1.6 ± 0.8	<0.0001	5	3.4 ± 0.55	3.4 ± 0.55	N/A
MR regurgitant volume	68	50.7 ± 20.1	27.4 ± 17.3	<0.0001	4	65.3 ± 23.9	72.0 ± 17.5	0.2088
MR regurgitant fraction	68	45.6 ± 14.1	28.3 ± 14.6	<0.0001	4	51.0 ± 9.1	54.5 ± 9.3	0.1402
LV ejection fraction (%)	86	59.9 ± 8.3	56.2 ± 9.6	<0.0001	4	58.5 ± 90.0	59.3 ± 5.6	0.7442
Heart rate	75	69.1 ± 11.4	74.4 ± 11.8	0.0007	6	74.5 ± 24.6	78.3 ± 10.4	0.637
Forward stroke volume	76	57.5 ± 15.6	66.3 ± 18.0	<0.0001	6	53.3 ± 6.8	53.9 ± 6.6	0.8195
Systolic arterial pressure	93	129 ± 21	121 ± 19	0.0004	5	121.2 ± 16.1	106.4 ± 8.7	0.1233
Diastolic arterial pressure	93	73.9 ± 12.4	64.8 ± 13.0	<0.0001	5	72.6 ± 11.9	52.8 ± 7.6	0.0122
LV end-diastolic volume	87	171 ± 37	157 ± 37	<0.0001	4	194 ± 35	182 ± 53	0.4092
LV end-systolic volume	86	69.5 ± 24.9	70.5 ± 29.5	0.4306	4	80.0 ± 22.2	73.0 ± 20.2	0.3551
LV end-diastolic diameter	83	5.54 ± 0.62	5.39 ± 0.61	0.0016	4	5.80 ± 0.36	5.40 ± 0.73	0.1449
LV end-systolic diameter	87	3.47 ± 0.79	3.48 ± 0.77	0.7598	4	3.63 ± 0.54	3.18 ± 0.65	0.078

# 主要な血行動態パラメータ (MitraClip実施者)

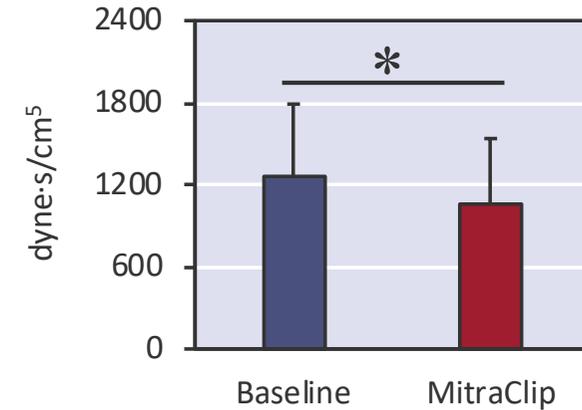
## 心係数



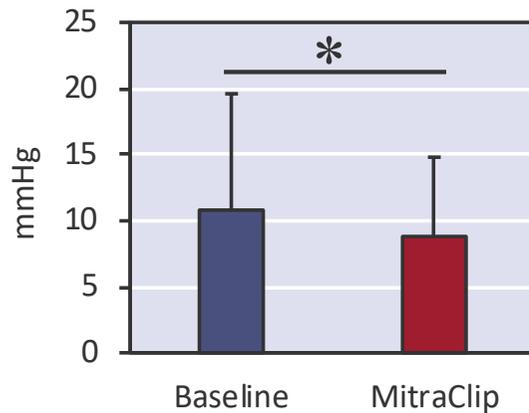
## 平均血圧



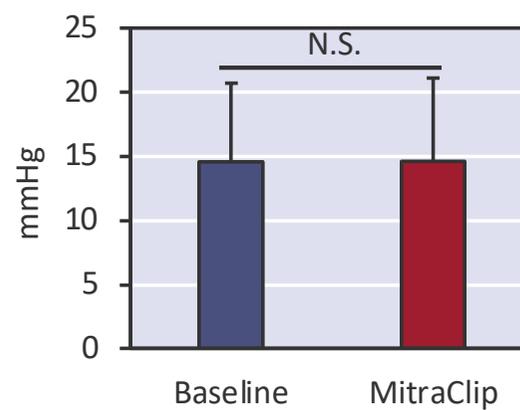
## 体血管抵抗



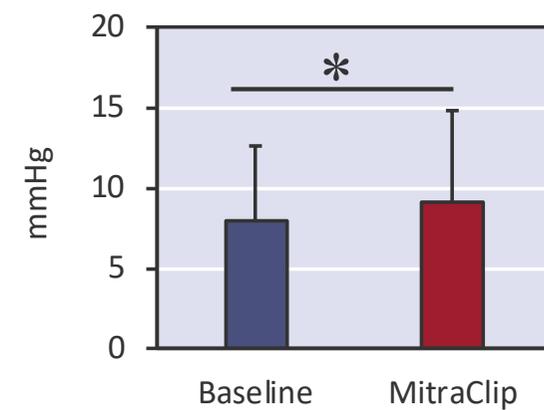
## 左室拡張末期圧



## 肺動脈楔入圧



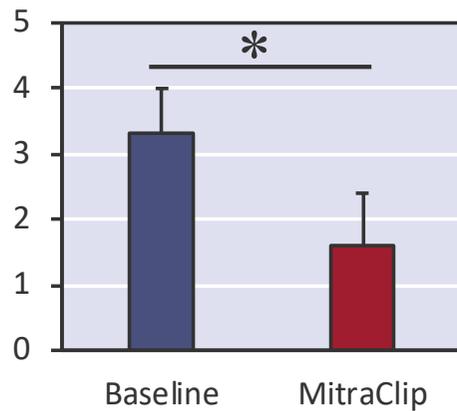
## 右房圧



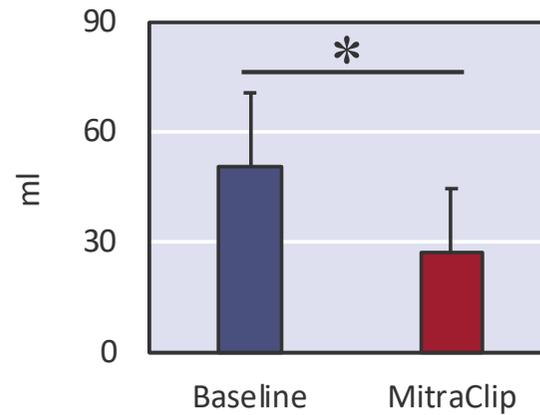
\* p<0.05

# 主要なエコーパラメータ (MitraClip実施者)

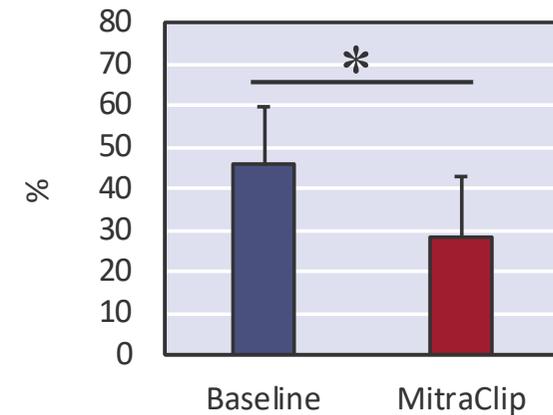
## MR重症度



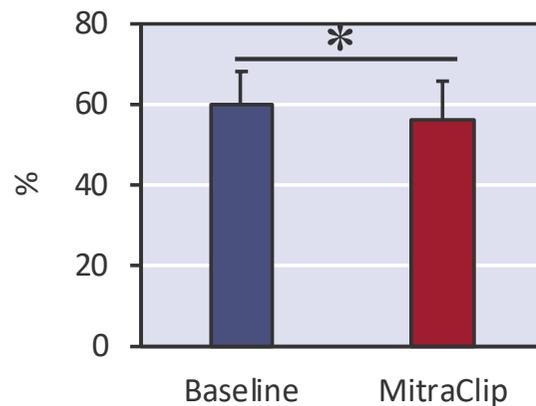
## 逆流流量



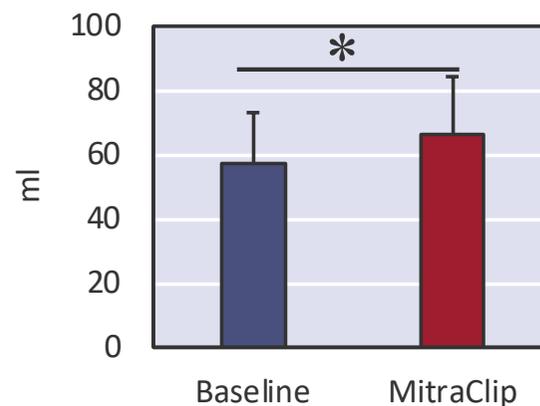
## 逆流率



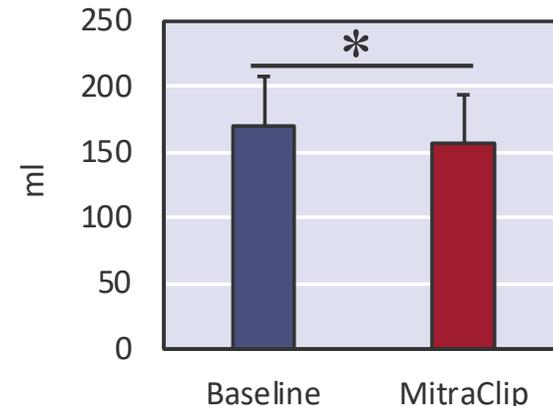
## 左室駆出率



## 左室前方駆出量



## 左室拡張末期容積



\* p<0.05

# 考察

---

- ✓ MitraClipにより僧帽弁逆流は減少した。そして、心拍出量の上昇、血管抵抗の低下、左室前方駆出量の上昇、LVEDP、LVEDVの低下を認めた
- ✓ 53%の対象が73歳以上、46%がNYHA3度以上にもかかわらず、MitraClip後に低心拍出量症候群を認めなかった。外科的手術後に認められる低心拍出量症候群は僧帽弁逆流減少による左室後負荷の上昇ではなく、開心術・心静止・人工心肺による心機能の低下によって生じていることを示唆している
- ✓ MitraClipによりLVEDPが低下したにも関わらず、PCWPは優位な低下を認めなかった。著者らは別の報告でMitraClipで僧帽弁拡張期圧較差が $1.7 \pm 0.9 \text{ mmHg}$ から $4.1 \pm 2.2 \text{ mmHg}$ に上昇すると報告しており、軽度の僧帽弁狭窄によりPCWPの低下を認めなかった可能性がある

# PV loopと循環平衡で考えるMitralClip

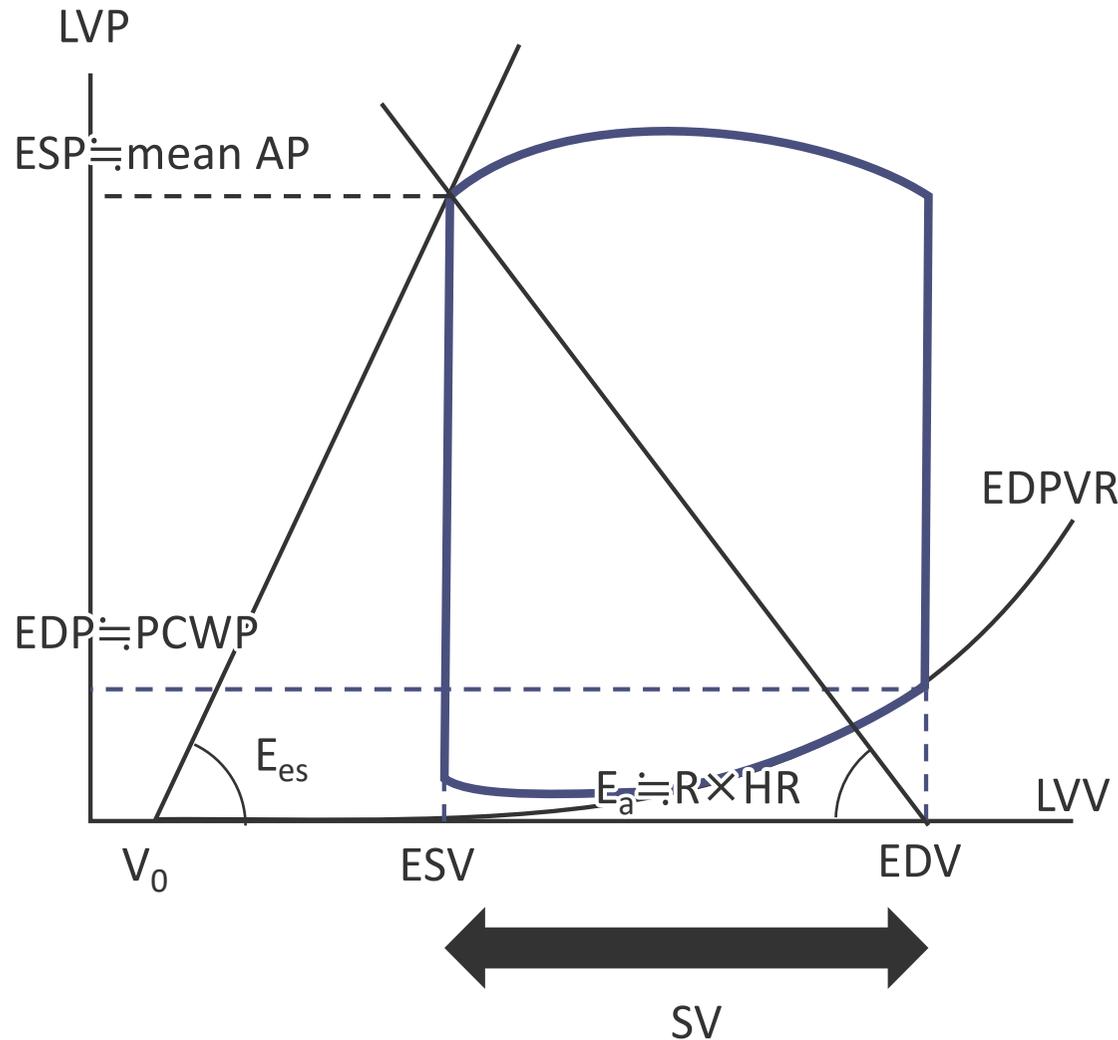
---

僧帽弁閉鎖不全症は血行動態にどのように影響するのか？



PV loopと循環平衡で考えることで、  
疾患を理解し、治療戦略を立てることができる

# PV loopの基本



## 心臓固有の性質

$E_{es}$  : 収縮特性

$EDPVR$  : 拡張特性

## 血管特性

$E_a$  : 後負荷 ( $\equiv$ 抵抗 $\times$ 心拍数)

## 全身循環により決定

$EDV$  (or  $EDP$ ) : 前負荷

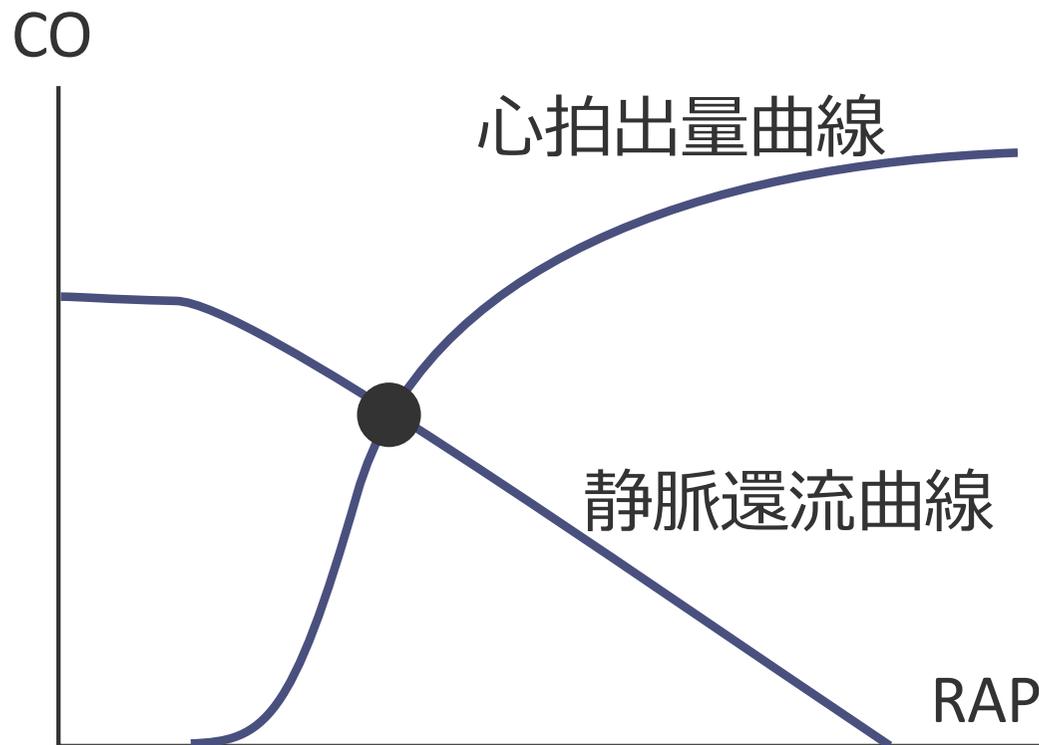
## ポイント

$ESP$ は平均血圧に近い値となる

$EDP$ は左房圧、肺動脈楔入圧に近い値となる

PV loopは心臓の性質、血管の性質による心臓への影響を記述できる

# 循環平衡の基本

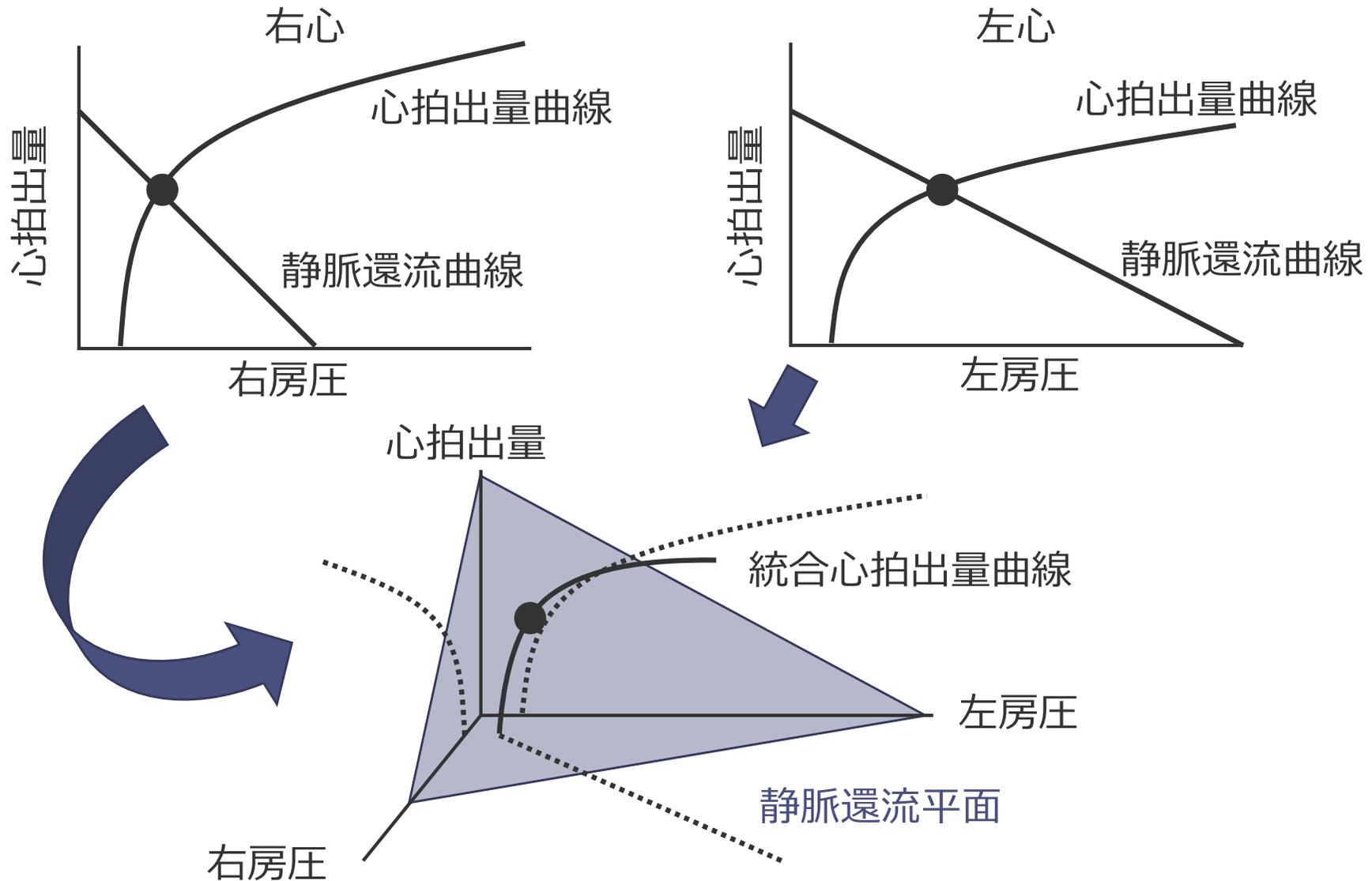


心拍出量曲線  
心臓は前負荷が増えるほど、心  
拍出量が増える

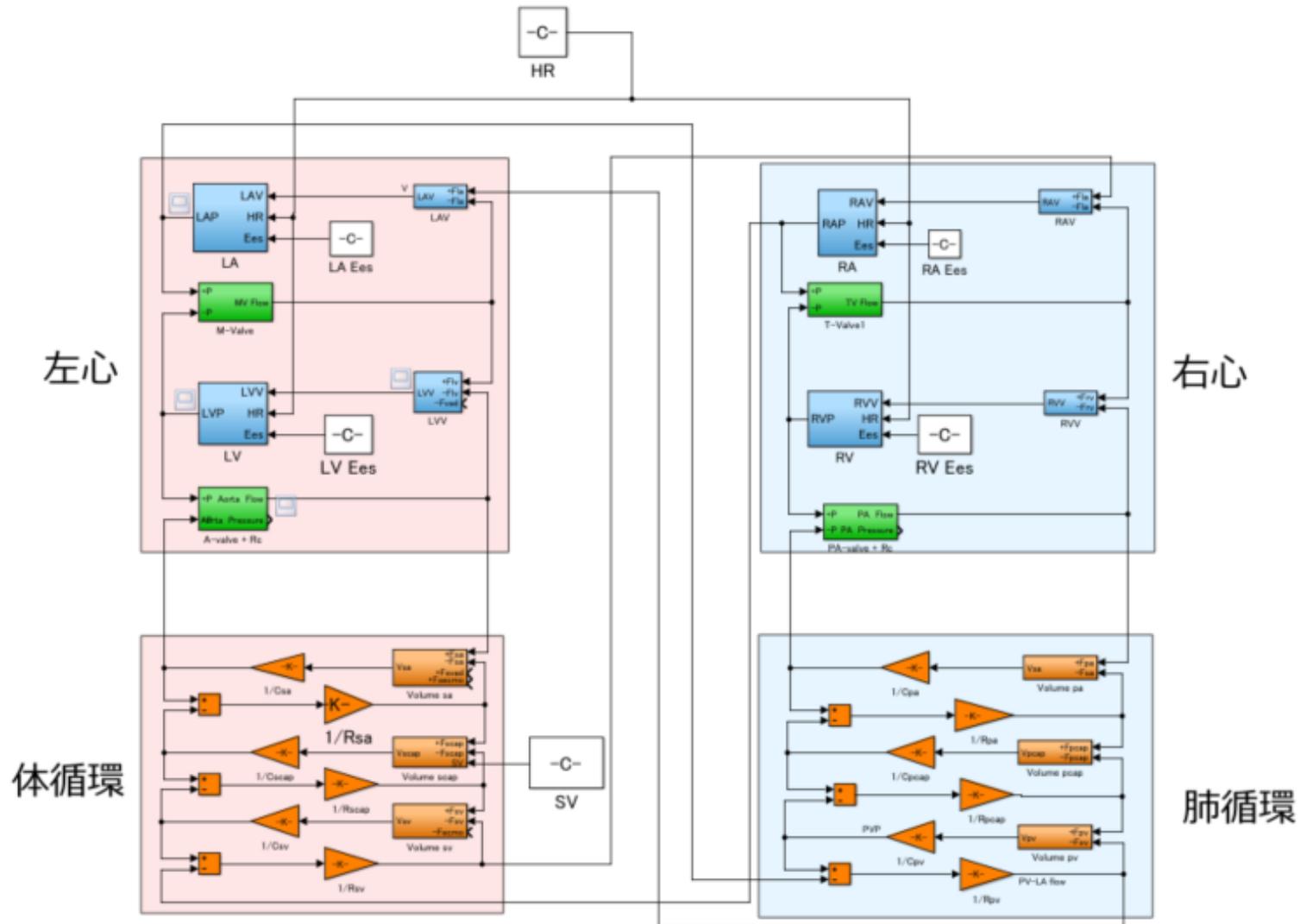
静脈還流曲線  
全身循環は下流圧が低いほど、  
静脈還流が増える

心拍出量曲線と静脈還流曲線の  
交点が、循環の平衡点であり静  
脈圧、心拍出量が決定する

# 左心と右心の循環平衡を組み合わせる

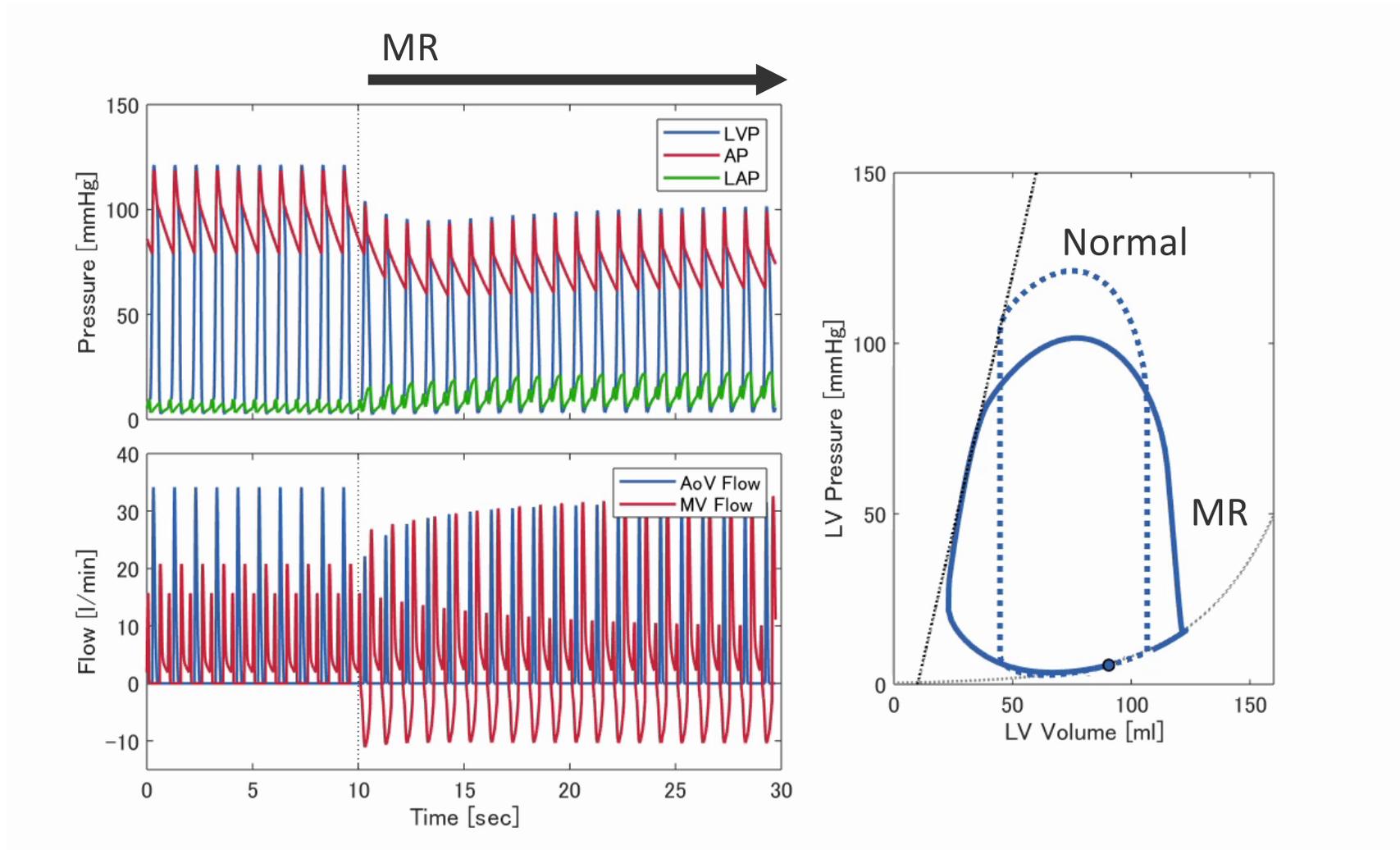


# 血行動態シミュレータ



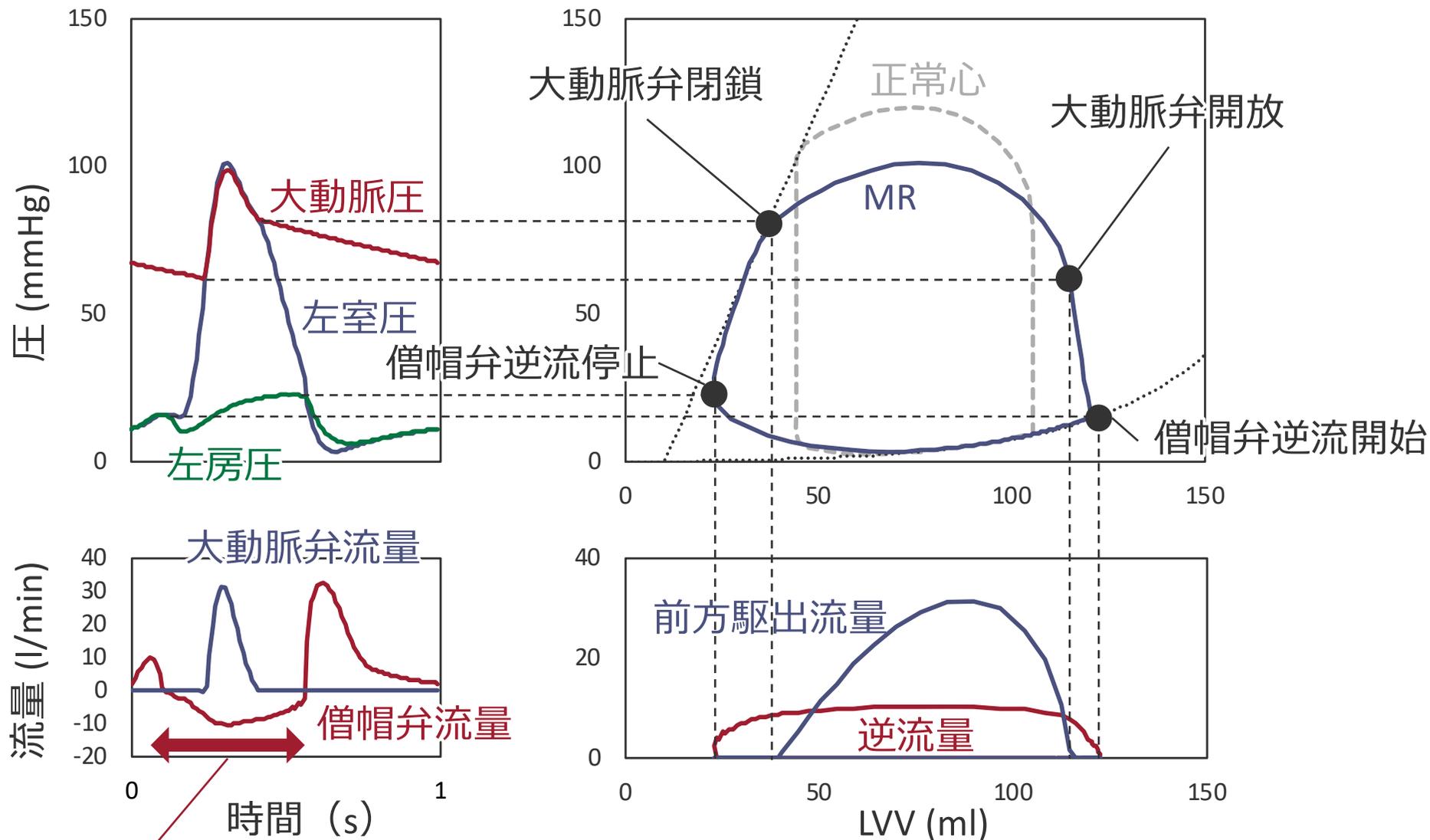
血行動態をコンピュータシミュレーションを用いて再現

# MRのシミュレーション



<https://www.youtube.com/watch?v=MtI9V5iCLnI&feature=youtu.be>  
にてシミュレーション動画を公開

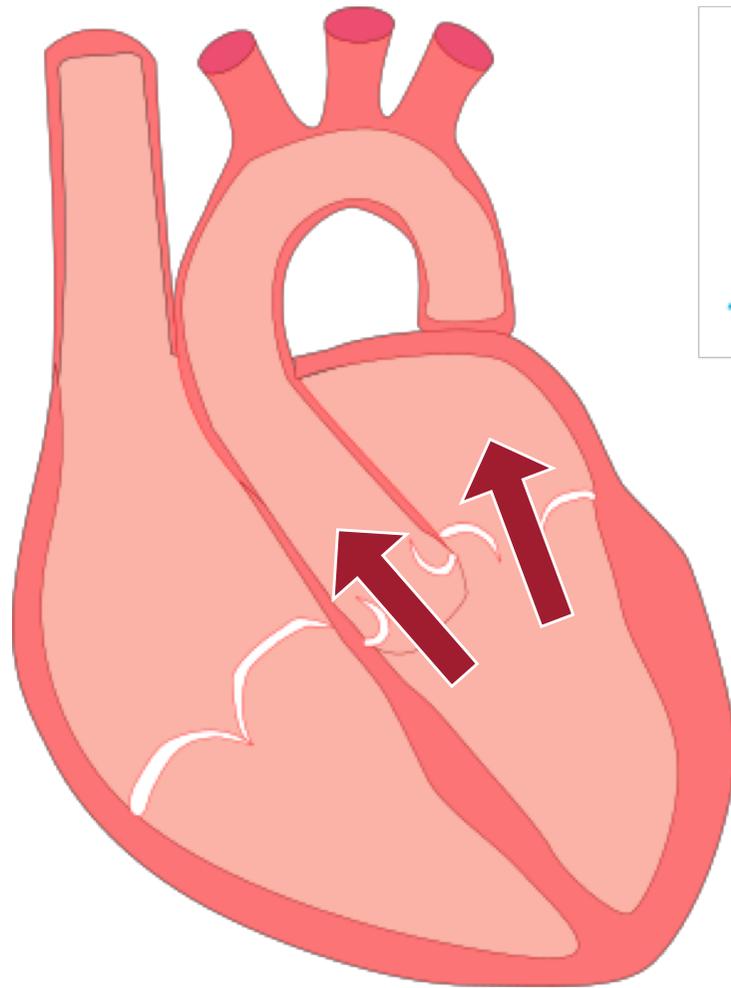
# MRの圧・流量波形とPV loop



収縮期 + 弛緩早期に逆流！

# MRでは後負荷が低下する

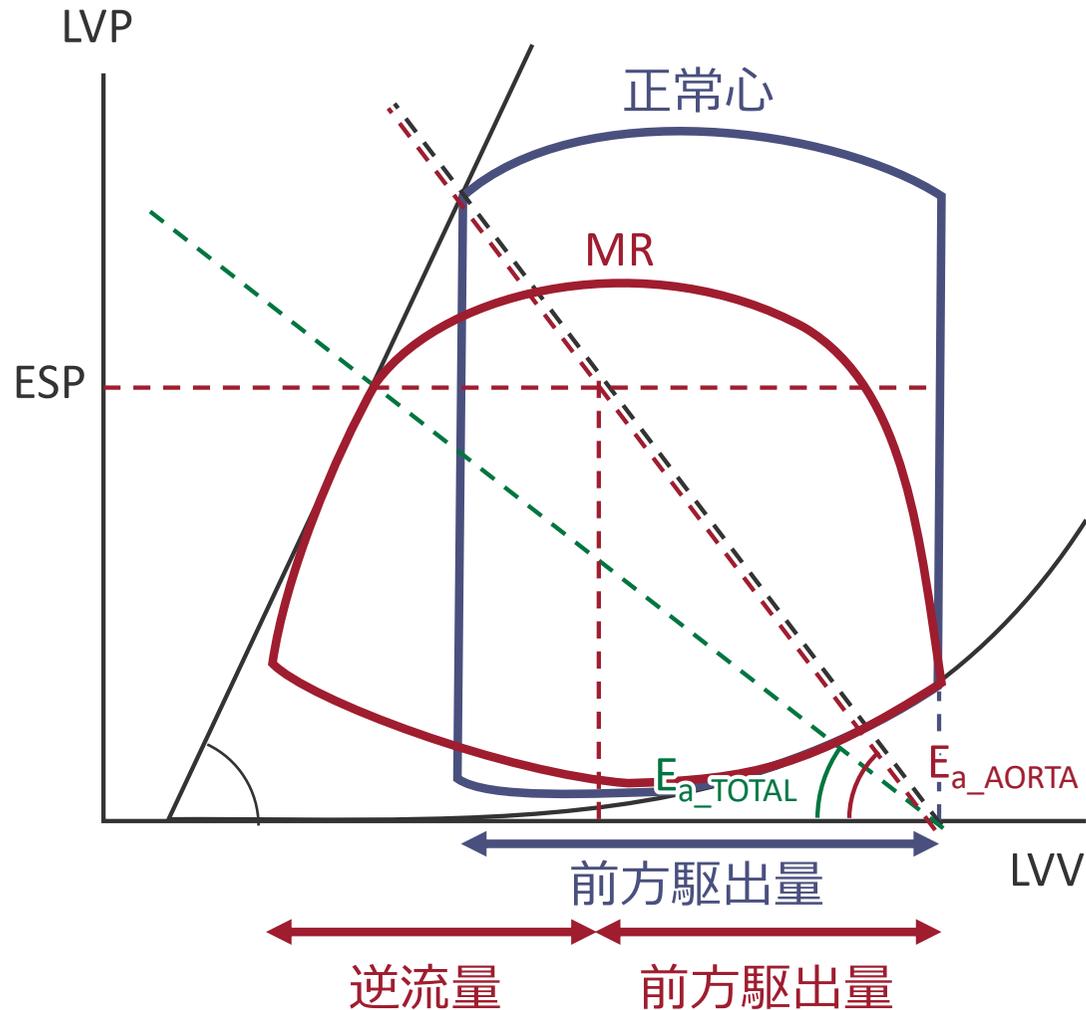
---



MRでは左室から大動脈と左房の両方に駆出

大動脈と左房が並列に左室とつながり、左室からみた全体の後負荷は低下する

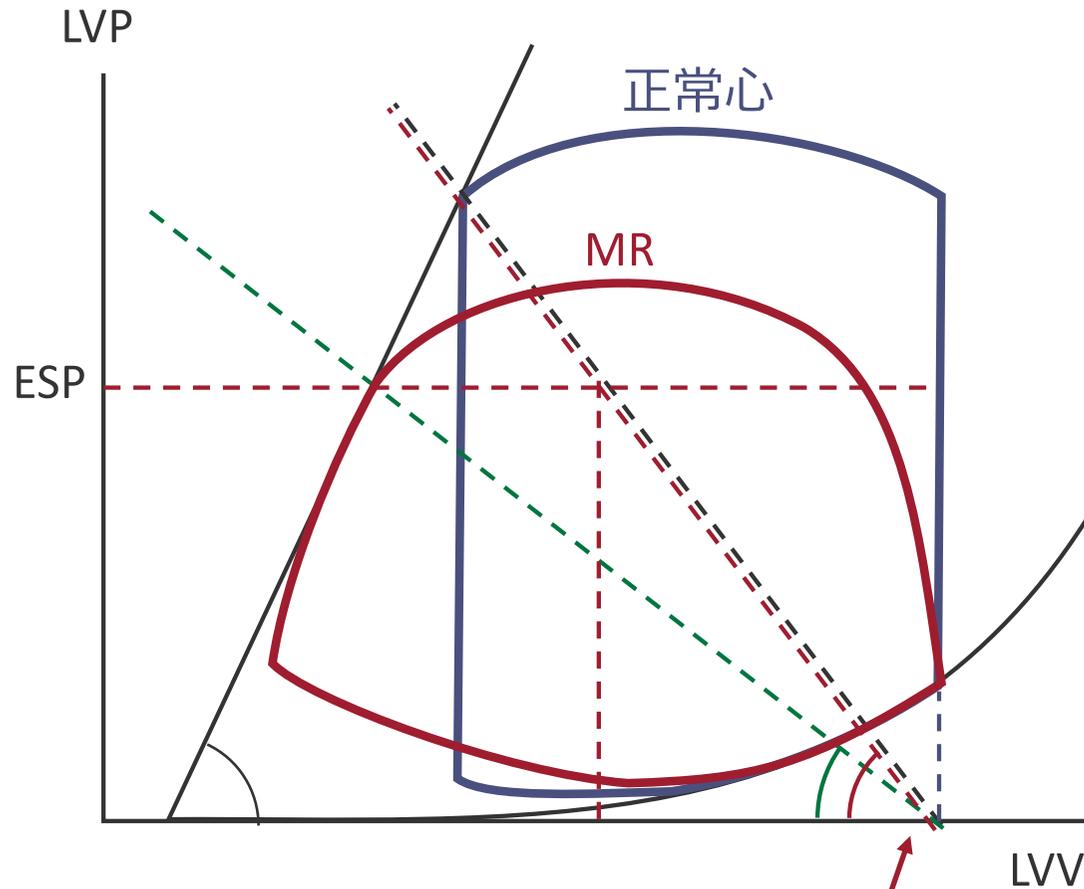
# MRのPV loop



まずは、前負荷 (EDV/LVEDP) が変わらないとして考える

- ① MRがあると左室からみた  $E_{a\_TOTAL}$ 、ESPは低下 (緑)
- ② 血管性質を反映する大動脈側の  $E_{a\_AORTA}$  は変わらない。ESPと  $E_{a\_AORTA}$  の交点までが前方駆出量となり (赤)、全拍出量を前方駆出量と逆流量に分解できる
- ③ 全拍出量 (sv) は増加する一方で、ESP ( $\approx$ MAP)  $\cdot$  前方駆出量は低下する

# Frameworkで考えるMRのPV loop



MRによって同じ前負荷のときの前方駆出量が減少することが分かった

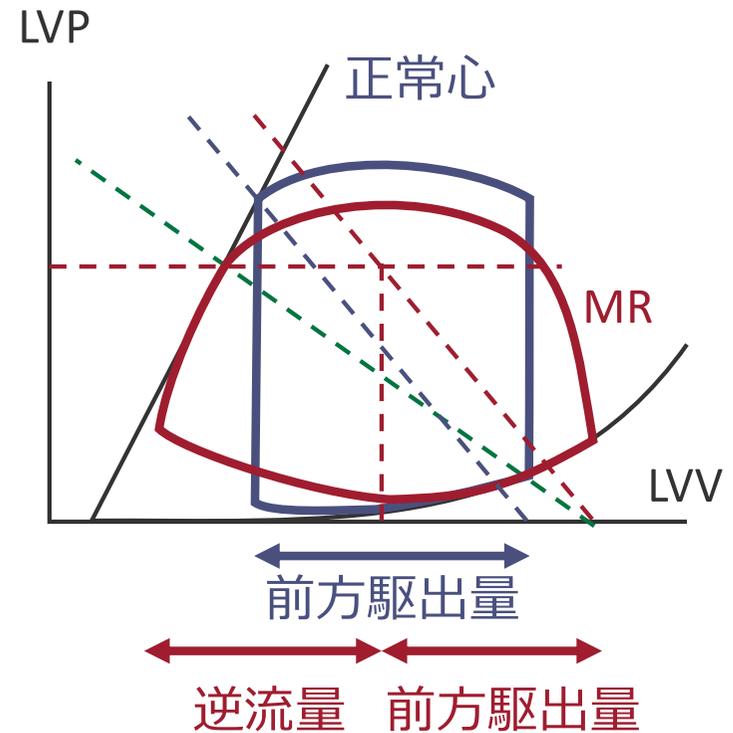
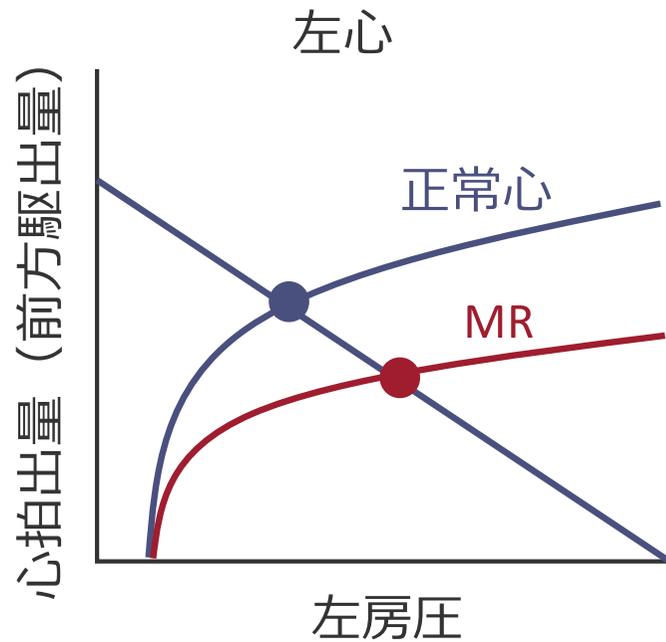
しかし、PV loopだけでは実際に前負荷はどうなるのかが分からない！



循環平衡で説明できる！

どうやって決まる？

# MRの循環平衡とPV loopをあわせて考える

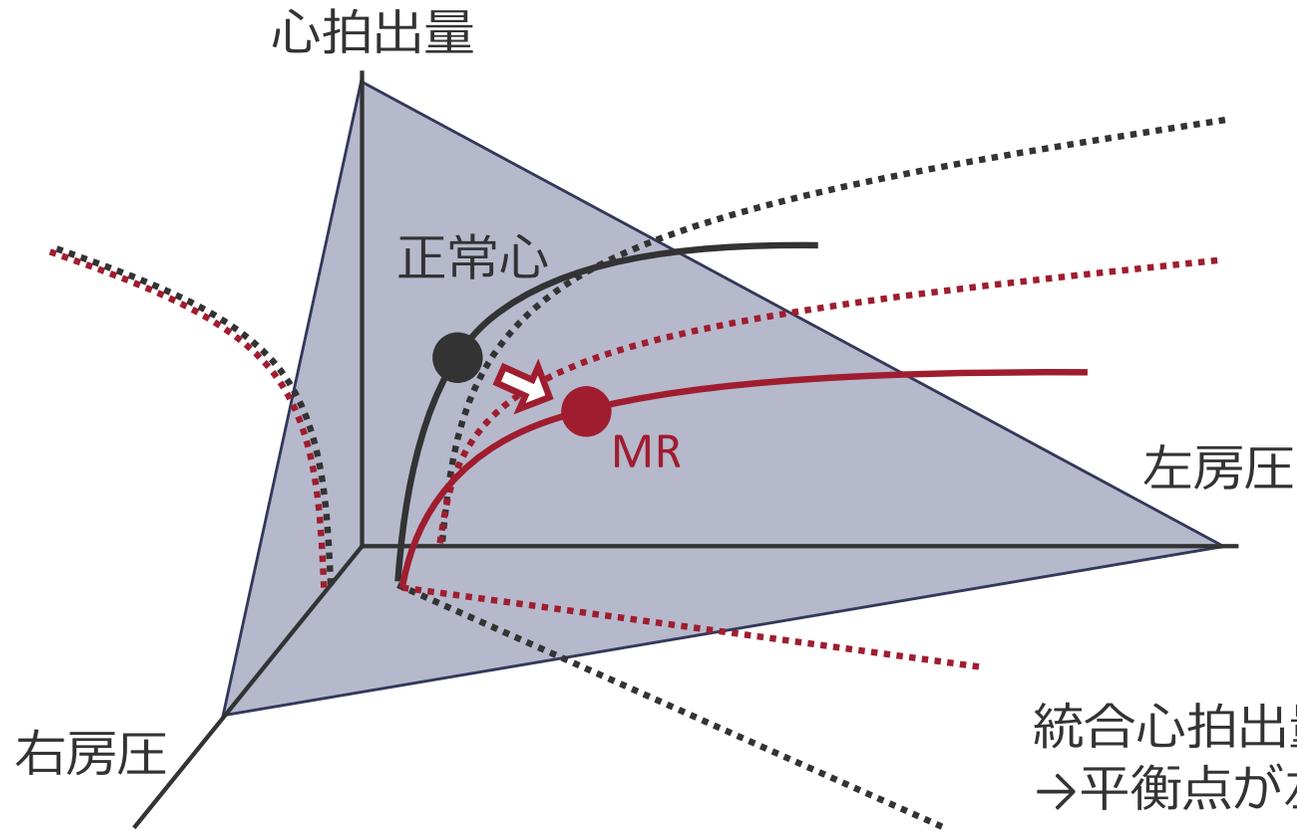


同じ前負荷のときの心拍出量が低い  
 →心拍出量曲線の低下  
 →平衡点が右下に移動  
 →左房圧の上昇、心拍出量の低下

左房圧/EDVが上昇  
 →同じ前負荷の時よりも  
 血圧・前方駆出量の低下が軽減

左房圧上昇をPV loopに反映

# MRの循環平衡を右房圧を含めて考える

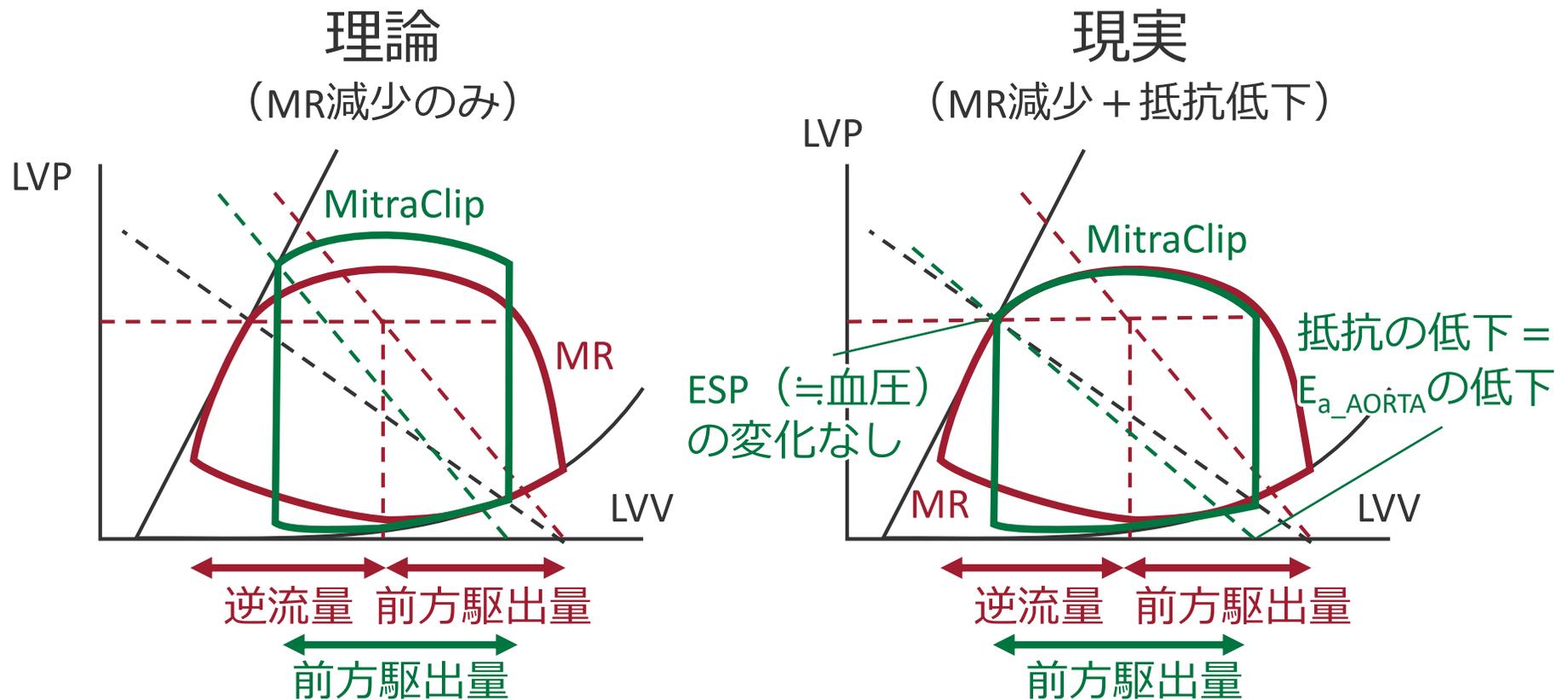


統合心拍出量曲線が左房軸側に傾く  
→平衡点が左房軸側による

- ・心拍出量の低下
- ・左房圧の上昇
- ・右房圧の低下

# 実際（論文症例）との違い

- ✓ 前方駆出量の上昇、LVEDPの低下、右房圧上昇は理論通り
- ✓ 平均血圧は上昇するはずだが、変化がなかった
- ✓ 体血管抵抗が低下しており、交感神経などの調節系が反応している



# PV loopと循環平衡から考えるMR

---

## MRについて

- ✓ 左室からみた $E_{a\_TOTAL}$ は低下し、一回拍出量・駆出率は上昇
- ✓  $E_{a\_AORTA}$ は変化なく、前方駆出量は低下
- ✓ 心拍出量曲線は低下、静脈還流平面は変化しない
- ✓ 血圧・前方駆出量・右房圧は低下し、左房圧は上昇する

## MR治療について

- ✓ PV loopと循環平衡の概念からは、MR解除による後負荷の上昇により、前方駆出量が低下することはない
- ✓ MRの外科的手術後の心拍出量の低下は手術侵襲による心機能低下が関連していると考えられる
- ✓ 血行動態理解には交感神経調節も考慮が必要