

犬の僧帽弁の形態と機能に対する  
僧帽弁閉鎖不全の影響ならびに僧帽弁形成術の介入効果

鹿児島大学大学院 共同獣医学研究科 獣医学専攻

三原 吉平

2024年9月

## 目次

- 1 序論
- 2 研究1 心エコーによる僧帽弁輪の形態評価
  - 2.1 緒言
  - 2.2 材料と方法
  - 2.3 結果
  - 2.4 考察
  - 2.5 小括
- 3 研究2 僧帽弁の形態と機能に対する僧帽弁形成術の介入効果
  - 3.1 緒言
  - 3.2 材料と方法
  - 3.3 結果
  - 3.4 考察
  - 3.5 小括
- 4 総合考察
- 5 結語
- 6 謝辞

7 参考文献

8 图表

## 1. 序 論

哺乳類の心臓には、心腔と大血管の血流を一方向性に保つために4つの逆止弁が存在する。その1つである左房室弁は、左心房から左心室の順にのみ血流を許容し、カトリック教の僧（司教）が冠る帽子（司教冠（Mitra））と形状が似ていることに因んで僧帽弁（mitral valve）と称される。僧帽弁は、結合組織による明瞭な層構造を有す数枚の弁尖（valve leaflet）という弁膜構造を主体に構成されるが、弁としての開閉機能の成立に関与する構造を全て含めれば、僧帽弁は①弁尖（弁膜）、②弁輪（弁尖の基部における心房心室壁との接続部）、③腱索（左室壁や乳頭筋から起こり弁尖左室側の自由縁や弁尖体部に挿入する無数の糸状構造）、④乳頭筋（腱索の基部にある左室筋の大型隆起）、⑤左心房、⑥左心室によって構成されていると考えることができ、これらは総称して僧帽弁複合体（mitral complex）と称される[1,2]。僧帽弁は、僧帽弁複合体各所の適切な位置関係や協調的運動様式によって、逆流や狭窄のない開閉を行うことができる。僧帽弁逆流（MR ; mitral regurgitation）とは、僧帽弁複合体各所の解剖学的あるいは機能的統合が破綻して弁尖の接合領域（coaptation area）が欠失することにより、血流を整流化するべき僧帽弁の機能に異常を来し、左心室の血液の一部が収縮期に左心房へ逆流する状態を呈す疾患と定義される[1,2]。

小型成犬では、加齢と共に房室弁、特に僧帽弁において粘液腫様変性 (myxomatous degeneration) なる僧帽弁複合体の構造破壊を生じ、壮年期から老齢期、多くは10歳齢程度でMRを呈する心疾患 (MMVD; myxomatous mitral valve disease) を多く発症することが疫学的に広く一般的に認められている[3]。粘液腫様変性の病変形成は不可逆的過程とされ、弁尖や腱索の支持構造である結合組織層構造の変性、破壊、断片化、無秩序化を特徴とし、病変の終末像として、弁尖の肥厚・余剰・変形・間隙のずれや拡大、腱索の変形・伸長・断裂が認められ、左心房への弁尖の逸脱が生じ、弁尖の接合領域の減少・欠失と弁閉鎖不全の病態に帰結する[4-9]。一般的にMMVDは進行性の疾患であり、経年的にMRが増加するにつれ、またはMRが慢性的に持続した結果、患犬は各種の薬物療法に対しても次第に抵抗性を示し、肺血管床の静水圧が上昇して心原性肺水腫を呈するようになり、あるいは前方の心拍出量を維持することができなくなり、重症化すれば症候性（非代償性）の鬱血性左心不全に至る[10-15]。鬱血性心不全の顕在化は症例の生存期間を有意に低下させる症候であり、心臓超音波検査においてMMVDが確認された無症状（International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC)クラスI）の犬の70%以上が、6.6年の観察終了時に生存したのに対し、中等度（ISACHCクラスII）および重度（ISACHCクラスIII）の心不全犬の生存期間は、それぞれ中央値で33ヵ月と9ヵ月と明らかに短縮すること

が報告されている [16, 17]。成人に認められる僧帽弁逸脱症 (mitral valve prolapse) は犬の MMVD に類似する疾患とされ、内科管理による患者の 10 年生存率は一般人の予想生存率と比較して 8% 低く、特に New York Heart Association (NYHA) 分類による 3 度以上の重度心不全患者の年間死亡率は 34% と著しく不良であることが報告されている [18, 19]。犬や成人に認められる本疾患群の発生機序を鑑みれば、その病態の成立や悪化を阻むには弁の変性過程に介入しこれを阻止することが有効であると仮説を立てることはできても、これを証明する報告や治療手順はこれまで存在しない。

MR の病態に対して外科的介入により症例の症状や予後を改善しようとする試みは、以上のような事情を背景として今から約 1 世紀前から開始された [20]。僧帽弁形成術 (mitral valve repair) とは、このような試みのうち、患者の僧帽弁を温存し、外科的に修復再建することにより、僧帽弁複合体の構造的な問題に起因する MR を外科的に軽減ないしは根治する目的のために行われる外科手術である [21]。原始的な僧帽弁形成術は、1930 年に Wilson 氏により考案発表され、以後、体外循環技術が確立するまでの 1950 年代までの僧帽弁形成術は、心臓内部を直視することなく心拍動下において処置された [20, 22-27]。この時期行われた初期型の手術では、大腿筋膜片、心膜片、静脈片などの自己組織片や、プラスチックないしはナイロン製の人工物などといった心臓外異物が、心周期

のうち収縮期には僧帽弁の逆流部を塞ぐ位置で存在するように左室内に挿入留置するという処置が行われたものの、術後、血栓塞栓症、異物による房室部閉塞、出血、心破裂による突然死事例が確認されたほか、組織片を用いた手術では遠隔期に組織片が退縮硬化することにより効果は一時的とされた[20, 22-27]。一方で、当時 MR の原因は弁輪拡大であるとの仮説が支持されていたことから、心拍動下に左室内に挿入した異物を牽引することにより腱索や後尖の位置を変更する手法や、心臓外から僧帽弁輪の一部または全周を縫合して縮小する手術が行われるようになった[28-34]。体外循環法の発明により心臓内無血視野が利用できるようになった 1956 年、Lillehei 氏はヒトに対し、直視下に心房心腔側から僧帽弁輪縫縮を行う僧帽弁形成術に初めて成功した[35-37]。以後 1960 年代にかけて行われた直視下僧帽弁形成術では、MR の原因は弁輪拡大であるという仮説に基づき、僧帽弁輪の一部または全部を縫合糸により縫縮することにより僧帽弁輪を人間の指 2 本が挿入できる大きさにまで縮めるという処置が行われたものの、術後 MR の再発と僧帽弁狭窄の発生率が高いと報告され、以下に述べる次世代の手術技術概念の台頭と共に本手技は次第に使用されなくなった[21, 28, 35, 38-46]。

Carpentier 氏は 1983 年、これまでの手術に認められた合併症や再発の問題の解決と、如何なる発生機序の MR も適切に手術することを目的として「フ

ランス式修復術 (French correction)」なる独自の外科治療大系を確立した[21]。この手術理論により僧帽弁形成術の適応範囲は大きく拡大する結果となり、現在世界に普及する現代的僧帽弁形成術の基礎を成している[21]。フランス式修復術では、手術に先立ち MR を病型に分類することにより開始される[21]。Carpentier 氏によれば、MR に罹患する症例の弁尖の可動範囲に着目すれば、MR の発生機序は 3 つの型に分類することができるとされ、弁尖の可動範囲が正常である場合は I 型、過剰である場合は II 型、制限を受けている場合は III 型に分類される[21]。犬の MMVD やヒトの僧帽弁逸脱症による MR では、僧帽弁複合体の粘液腫様変性によって弁尖の可動範囲が過剰となり、弁が左房側に逸脱して解剖学的に接合不能となる Carpentier 氏分類 II 型 MR に該当する。また僧帽弁輪は、いずれの型の MR であっても左心容量負荷によって拡大や歪みを生じ、これにより前後尖間の距離が増加して MR をさらに悪化させる要因となることが確認されており、即ち MR の存在自体が MR をさらに増悪させる機転となると考えられている[21, 47, 48]。従って成人の僧帽弁逸脱症による MR に対して適用されるフランス式修復術では、以上のような僧帽弁複合体形状の病的変化に着目し、これを僧帽弁の開閉機能にとって適切な形状に回復させることを目的として、(1) 僧帽弁の病変を切除し弁尖を縫合することにより、もしくは断裂(伸長)した腱索部分を正常な腱索や人工腱索としての expanded

polytetrafluoroethylene (ePTFE) 製縫合糸によって置換することにより弁尖の可動範囲を正常程度まで制限し、(2) 僧帽弁輪を人工リングに縫着して正常な収縮期の僧帽弁輪形態に再構築固定し安定化させる、という 2 つの術式の組み合わせが採用される [21, 49, 50]。なお正常なヒトの僧帽弁輪は、2 次元平面的に観察すれば短径（前尖の中心と後尖の中心を通る線の弁輪間距離）と長径（短径方向と直交する線の弁輪間距離の最大径）の比が 3 対 4 の楕円（もしくは腎臓形）、3 次元空間的に観察すれば大動脈弁側から続く前尖の基部を最高点とし、前後の交連（前後尖の接合点）を最下点とする鞍型（saddle shape）をしていると解析されており、これに従って僧帽弁輪形態の再構築目標が定められる [21, 51, 52]。フランス式修復術の治療成績は、内科管理や人工弁置換術による治療成績と比較して長期生存率を有意に改善させる効果が確認されているほか、過去に行われた縫合糸による弁輪縫縮術と比較して再発回避と長期耐久性に優れることが報告されている [21, 49, 50, 53, 54]。

獣医学における僧帽弁形成術は、麻酔法や心肺バイパス技術の改善と動物に対する技術応用により、1990 年に犬の MMVD 症例に対する初の成功報告が行われて以降、薬物治療による病状維持が困難な一部の患犬に対して適応されており、ヒトの場合と同様に内科治療効果を上回る予後改善効果を期待されている治療法である [55-65]。これまで行われてきた犬の MMVD に対する僧帽弁形

成術では、フランス式修復術の理論を部分的に外挿することにより、(1) ePTFE製縫合糸による腱索置換術 (ACR; artificial chordal replacement)、および(2) 僧帽弁輪形成術 (MAP; mitral annuloplasty) の組み合わせが利用されている [57-59]。但し、フランス式修復術の理論は、これまでのところ犬の僧帽弁形成術には完全には再現されておらず、成人へのフランス式修復術の適用により得られた術後成績を外挿することは困難と考えられる。その理由の一つは、現存する人工リングは成人用のサイズのものであって、成犬の血統差による体格差 (心臓の大きさ) の範囲は成人に認められる体格差の範囲を著しく超えることにより、また手術対象である MMVD 犬の多くが小型犬種であることにより、多くの場合、手術対象犬に利用できるサイズ的人工リングが存在しないということである [66]。従って、人工リングを使用した弁輪形態の再構築と安定化はフランス式修復術の理論で重要とされるものの、そもそも犬には適用が困難で、現在の犬の僧帽弁輪形成術では未だ僧帽弁輪縫縮術が採用されている [21, 57-59]。この手技の適応は、僧帽弁形成術の歴史的発展経緯に矛盾する他、ヒトと犬では心形態も寿命も異なるのであって、犬において独特に実施される僧帽弁形成術の手術成績を改めて検証しなければならないと考えられる。また一方で、犬では僧帽弁輪の評価方法が確立しておらず、正常な僧帽弁輪の形態と大きさに関する情報も不足しているのであり、僧帽弁輪形成術の再構築目標は存在しないばか

りか、そもそも症例の僧帽弁輪が異常を来しているかどうかを判断することも困難な状況である。従って、現時点における弁輪形成術の方法には、論理的に明確な根拠なく、各施設が独自の手法を採用している実情にあると言わざるを得ない[57-59]。さらに、手術中に僧帽弁輪の実際のサイズを評価する方法の検討や、他方、画像検査所見がこれを正しく予測しているかどうかを調査した報告はなく、術前術後における僧帽弁輪サイズの予測精度は検証できていない。故に手術による弁輪サイズへの介入効果や安定性、手術手技の妥当性を評価する系が存在しない。また、犬の MMVD に対して僧帽弁形成術により治療を行なった場合、症例の症状軽減やレントゲン検査における心陰影の縮小化に寄与したことが報告されているものの、より根本的な手術による介入効果、すなわち僧帽弁複合体の形態や心機能に対する介入効果はこれまで検証されていない[57-59]。

以上のように、犬の MMVD に対する僧帽弁形成術の手術理論を議論するにあたり、基本的に作り上げておかなければならない評価系が存在しないことや、検証しておかなければならない重要な課題が複数存在することを背景とし、その諸問題の解決を図ることを目的として本研究は遂行された。

## 2. 研究1 心エコーによる僧帽弁輪の形態評価

### 2.1. 緒言

犬の僧帽弁輪について、その形態的特徴を詳細に理解することは僧帽弁形成術の技術向上に不可欠と考えられる。しかしながら現在の獣医学において、その評価方法や定量系は確立しておらず、正常犬の僧帽弁輪の形態的特徴や、MMVD 犬との差異についての検討も十分ではない。さらに、術前の心エコー検査により測定された僧帽弁輪の評価値と、手術中に実際に測定された僧帽弁輪の評価値とを比較検討した報告は過去にない。研究1では、(1) 正常犬と MMVD 犬における僧帽弁輪の心エコー評価値を比較すること、(2) MMVD 犬の僧帽弁輪の心エコー検査値と術中測定値とを比較すること、の2点を目的とした。

### 2.2. 材料と方法

#### 2.2.1. 症例

2013 年 9 月から 2020 年 6 月までの期間において、茶屋ヶ坂動物病院にて循環器検査（身体検査、血液検査、X線検査、経胸壁心エコー検査、心電図検査）による心臓の形態と機能の評価を受けた 1 才齢以上の成犬について診

療記録を元に回顧的に調査した。調査対象期間中において循環器検査により心機能異常が検出されなかった成犬を対照群とし、MMVD が検出され茶屋ヶ坂動物病院において僧帽弁形成術による治療を受け除外基準に該当しないMMVD 罹患犬をMMVD 群とした。心エコー検査は全て1名の獣医師（三原）が無麻酔・無鎮静で実施した。MMVD の有無は、弁尖の肥厚や変形、弁尖の左房への脱出、カラードップラー画像でのMR ジェットの有無から心エコーで判定した。MMVD 群からの除外基準は、MR の機序が先天性僧帽弁奇形である場合、右心不全を伴う三尖弁逆流を合併している場合、三尖弁逆流圧較差80mmHg 超の肺高血圧症を合併している場合、カラードプラ画像で拡張期逆流が心尖に達する大動脈弁逆流を合併している場合、動静脈シャントまたは心臓内シャントを合併している場合、先天性心疾患を合併している場合、心筋梗塞を合併している場合、MR の機序が感染性心内炎に続発する僧帽弁破壊である場合、二度目の開心術による治療である場合とした。MMVD 群の犬の心不全重症度は、米国獣医内科学会のガイドラインに従ってステージに分類した[67]。

### 2.2.2. 心エコー検査

心エコー検査では、左傍胸骨左室長軸断面像（図 2-1A）および交連断面像（図 2-1B）において、僧帽弁尖のヒンジ間の距離をそれぞれ僧帽弁輪の前後

径 (septal-parietal diameter; SPD) および横径 (transverse diameter; TD) と定義した。長軸断面像は過去に報告された標準的な方法を用いて取得した [68]。交連断面像は、長軸断面像と直交する断面像とし、頭側 (前) 交連側の壁側尖と尾側 (後) 交連側の壁側尖との間に中隔尖の中央部が現れる像と定義した。SPD と TD は僧帽弁が最大に開放した最初の時点 (拡張期初期) と完全に閉鎖した最初の時点 (収縮期初期) で測定した。大動脈弁輪径 (aortic annulus diameter; AAD) は、右傍胸骨左室長軸断面像において、大動脈弁尖が最大に開放した最初の時点の大動脈弁尖のヒンジ間の距離とした (図 2-1C)。心エコーは 3-8MHz のプローブ (S8-3, Philips, Bothell, USA) と超音波診断装置 (iE33, Philips, Bothell, USA) を用いて行った。B モード心エコー画像は DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) 形式で電子記憶媒体に保存し解析した。心エコー画像の計測における時相は、心電図を用いず、弁尖の動きに基づいて決定した。即ち、僧帽弁では完全に開いた瞬間と完全に閉じた瞬間 (弁尖がヒンジ部で動きを止めたとき) にそれぞれ拡張期と収縮期の測定値、大動脈弁では完全に開いた瞬間に収縮期の測定値を得た。これらの心エコーによる僧帽弁および大動脈弁の弁輪構造の測定は、内縁から内縁へと読み取ることによって行われた。僧帽弁を楕円、大動脈弁を真円と仮定し、円の幾何学的な定義、定理、近似値を用いて以下の数値を算出した [69]。

僧帽弁輪扁平率 (systolic and diastolic mitral annulus flattening ratio

$$(MAF)) = 1 - [(SPD)/2] / [(TD)/2]$$

僧帽弁輪面積 (systolic and diastolic mitral annulus area (MAA) ) =

$$\pi \times [(SPD)/2] \times [(TD)/2] / 100 \text{ cm}^2$$

僧帽弁輪周長 (systolic and diastolic mitral annulus circumference (MAC))

$$= \pi \times [3 \{ (SPD)/2 + (TD)/2 \} - \sqrt{3 \{ (SPD)/2 + (TD)/2 \} \times \{ (SPD)/2 + 3(TD)/2 \}}] / 100 \text{ cm}$$

僧帽弁輪面積収縮率 (contraction ratio of the MAA (CRMAA)) =  $100 \times [1 -$

$$(\text{systolic MAA}) / (\text{diastolic MAA})] \%$$

大動脈弁輪面積 (aortic annulus area (AAA)) =  $\pi \times [(\text{aortic annulus$

$$\text{diameter}) / 2]^2 / 100 \text{ cm}^2$$

以上の測定値において、面積値 (MAA、AAA) は体表面積 ((body surface area;

BSA) =  $0.101 \times (\text{体重 (kg)})^{2/3}$  (m<sup>2</sup>) で除したのち自然体数に変換し、長さ値

(MAC、SPD、TD、AAD) は BSA の平方根 ( $\sqrt{\text{BSA}}$ ) で除し、その値を両群間の比較

に用いた。その他、従来の心エコー評価指標として、左房大動脈径比 (LA: Ao)、

正規化左室拡張末期内径 (left ventricular end-diastolic internal diameter

normalized to body weight; LVIDdN)、左室内径短縮率 (fractional shortening;

FS) を取得した。

### 2.2.3. 僧帽弁輪の実測評価

MMVD 群の全ての犬は、我々のグループが過去に報告した方法、すなわち低体温心肺バイパス、大動脈遮断、心筋保護による拡張心停止下、左側左房切開での僧帽弁形成術を行った[58]。1mm 刻みの円形サイザーを僧帽弁口部に直接挿入し、僧帽弁開口部を通過しうるサイザーの最大直径を僧帽弁輪直径 (intraoperative mitral annulus diameter; IMAD) と定義して測定した (図 2-2)。なお、上記の治療および検査は全て各犬の飼い主の同意のもとに行われた。

### 2.2.4. 統計解析

統計解析は Easy R statistical software (Version 1.54, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan.) [70]を用いて行った。数値データは、ヒストグラムから視覚的に正規分布が想定できる場合は平均値±標準偏差で示し、さもなければ中央値[四分位範囲]として示した。性分布の群間比較に際してはフィッシャーの正確検定を用いた。その他のデータの群間比較に際しては、両群ともに正規分布が想定できる場合は Student の t 検定を、さもなければ Brunner-Munzel 検定を使用した。対照群では、自然対数に変換した面積値 (MAA、AAA) と自然対数に変換した BSA の間、あるいは長さ値 (MAC、APD、TD、AAD) と $\sqrt{\text{BSA}}$  の間に単回帰分析を行った。残差の正規性は Shapiro-

Wilk 検定を用いて評価した。僧帽弁形成術中の実測により得られた IMAD と心エコー検査により得られた MAA および MAC との相関分析に、スピアマンの順位相関係数を用いた。得られた P 値が 0.05 未満である場合を統計学的に有意と判断した。

## 2.3. 結果

### 2.3.1. 各群の特徴

本研究には対照群に 59 症例、MMVD 群に 371 症例が組み入れられた。表 2-1 に、各群の特徴（検査時の年齢、性別、体重、体表面積、心不全ステージ、および心エコー検査値（LA:Ao、LVIDdN、FS））をまとめた。年齢、性別、体重、体表面積、心不全ステージ、LA:Ao、LVIDdN、FS において群間の差が認められた。

### 2.3.2. 対照群内の単回帰分析

すべての回帰分析において、残差は正規分布していた。自然対数に変換した面積値（AAA、収縮期 MAA、拡張期 MAA）と、自然対数に変換した BSA との間に回帰直線が得られた（表 2-2）。同様に、長さ値（AAD、収縮期 SPD、収縮期 TD、収縮期 MAC、拡張期 SPD、拡張期 TD、拡張期 MAC）と $\sqrt{\text{BSA}}$  との間に回帰直線が得られた。

### 2.3.3. 対照群と MMVD 群における各種評価項目の比較

弁輪構造の心エコー検査測定値を表 2-3 にまとめた。対照群と比較して MMVD 群では、収縮期および拡張期の  $SPD/\sqrt{BSA}$ 、収縮期および拡張期の  $TD/\sqrt{BSA}$ 、収縮期および拡張期の  $Ln(MAA/BSA)$ 、収縮期および拡張期の  $MAC/\sqrt{BSA}$  において高値となった一方で、収縮期および拡張期の  $MAF$ 、 $CRMAA$  はそれぞれ低値となった。 $AAD/\sqrt{BSA}$  および  $Ln(AAA/BSA)$  は、それぞれ 2 群間で差は認められなかった。

### 2.3.4. MMVD 群における僧帽弁輪の実測値評価

MMVD 群における  $IMAD/\sqrt{BSA}$  は  $38.9 \pm 4.1 \text{ mm/m}$  であった。 $IMAD/\sqrt{BSA}$  は拡張期  $MAC/\sqrt{BSA}$  ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.01$ ) との間、および  $MAA/BSA$  ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.01$ ) との間に線形相関が認められた (図 2-3)。

## 2.4. 考察

研究 1 では、健常犬と MMVD 犬とで僧帽弁輪の形態が異なることが明らかとなった。健常犬の僧帽弁輪は短長径比 3:4 の楕円形であり、収縮期は拡張期に比較してより扁平型となることが明らかとなった。健常犬における僧帽弁

輪面積と大動脈弁輪面積との比率は、収縮期および拡張期でそれぞれ  $1.38 \pm 0.35:1$  および  $2.00 \pm 0.42:1$  であった。また、収縮期の僧帽弁輪面積は拡張期の僧帽弁輪面積と比較して約 30%減少していた。このことにより、健常犬の僧帽弁輪は心周期に同期して収縮と拡張を繰り返しており、収縮期には僧帽弁輪面積が減少することで弁尖の接合を効率的に発生させることが示唆された。健常人の僧帽弁輪は、二次元画像では前後径と横径の比が 3:4 の楕円形、三次元画像では前交連と後交連を最下点とする鞍型と解析されている[51, 52]。今回の結果から、健常犬の僧帽弁輪扁平率は約 0.25 であり、健常人の僧帽弁輪と同様に楕円形であることが示唆された。以上の結果は、ヒトの僧帽弁輪に関する先行研究の結果と一致した[21, 51, 52]。対照群では、自然対数変換した BSA と自然対数変換した面積値 (AAA、MAA)、および、 $\sqrt{BSA}$  と長さ値 (AAD、SPD、TD、MAC) との間に回帰直線が得られ、面積値を BSA、長さ値を  $\sqrt{BSA}$  で除すことは、測定値の体格補正法として有用であることが示唆された。

MMVD 犬では、収縮期、拡張期ともに  $SPD/\sqrt{BSA}$ 、 $TD/\sqrt{BSA}$  が対照犬より有意に大きく、特に  $SPD/\sqrt{BSA}$  の差は顕著であった。その結果、MMVD 犬は対照犬に比べ収縮期、拡張期ともに僧帽弁輪扁平率が減少し、僧帽弁輪の形状が心周期を通して真円に近いことが示唆された。さらに、MMVD 犬では心周期を通して僧帽弁輪面積の拡張が見られ、僧帽弁輪面積収縮率も低下していた。以上のように

な MMVD 犬の僧帽弁輪の変化は、弁尖の逸脱に加えて、収縮期の僧帽弁の効率的な接合を低下させ、MR の悪化の一因となっていることが推測された。

本研究では、 $IMAD/\sqrt{BSA}$  と拡張期  $MAC/\sqrt{BSA}$ 、 $IMAD/\sqrt{BSA}$  と拡張期  $MAA/BSA$  の間に正の相関が認められたことから、拡張期 SPD と TD の 2 次元心エコー測定値を用いて僧帽弁輪の実際の大きさを非侵襲的に予測できる可能性が示唆された。

$AAD/\sqrt{BSA}$  および  $\ln(AAA/BSA)$  は、MMVD 群と対照群との間に差は検出されなかった。この結果は、大動脈弁線維輪は強固な組織構造であるため MR の進行による影響を受けにくく、その形態は保たれるという先行研究の結果[71]を支持するものと考えられた。従って AAD または AAA は、僧帽弁複合体の構造変化を評価検出するための有用な基準尺度となり得ることが示唆された。

## 2.5. 小括

59 頭の健常犬（対照群）および 371 頭の MMVD 犬（MMVD 群）における僧帽弁輪の形態を比較検討した。僧帽弁輪形態の定量化には、心エコー検査を用いて僧帽弁輪前後径（SPD）、僧帽弁輪横径（TD）、大動脈弁輪径（AAD）を測定し、これを用いて僧帽弁輪扁平率（MAF）、僧帽弁輪面積（MAA）、僧帽弁輪周長（MAC）、僧帽弁輪面積収縮率（CRMAA）、大動脈輪面積（AAA）を算出することを以ってし、

これらのデータを比較解析に供した。また、MMVD 群では、僧帽弁形成術の際に僧帽弁輪径 (IMAD) を実測した。得られた面積値と長さ値は、それぞれ体表面積値 (BSA) とその平方根 ( $\sqrt{BSA}$ ) で除すことにより体格補正して分析した。結果、健常犬の僧帽弁輪は短長径比 3:4 の楕円形であり、収縮期は拡張期に比較してより扁平となることが明らかとなった。健常犬における MAA と AAA との比率は、収縮期および拡張期でそれぞれ  $1.38 \pm 0.35:1$  および  $2.00 \pm 0.42:1$  であり、収縮期の MAA は拡張期の MAA と比較して約 30%減少していた。以上により、健常犬の僧帽弁輪は心周期に同期して収縮と拡張を繰り返しており、収縮期には面積が減少しつつ扁平性を増すことにより弁尖の効率的かつ強固な接合が可能になることが判明した。一方、MMVD 群の収縮期および拡張期の  $SPD/\sqrt{BSA}$ 、 $TD/\sqrt{BSA}$ 、 $\ln(MAA/BSA)$ 、 $MAC/\sqrt{BSA}$  は対照群より有意に高く、同じく収縮期および拡張期の僧帽弁輪扁平率、僧帽弁輪面積収縮率は有意に低値であった。従って MMVD 犬の僧帽弁輪は拡大し、収縮率も低下することにより、弁輪平面の水平方向においても弁尖は離開しており、接合面が小さくなる一因となっていることが判明した。 $AAD/\sqrt{BSA}$ 、 $\ln(AAA/BSA)$  は群間に有意差はなく、大動脈弁輪の形状は MMVD の存在に影響を受けないため MMVD の弁輪形態の変化を捉える基準尺度となり得ることが示唆された。さらに MMVD 群では拡張期  $MAC/\sqrt{BSA}$  および拡張期  $MAA/BSA$  は  $IMAD/\sqrt{BSA}$  と有意に相関していた。即ち、術前の画像検査によって得られた

弁輪の測定値は、実際の弁輪を実測した測定値を精度高く予測していることが明らかとなった。

研究1の内容は、以下の学術論文として掲載された。

(Mihara K, Kanemoto I, Sato K, Yasuhira Y, Watanabe I, Misumi K. Echocardiographic evaluation of deformity and enlargement of the canine mitral valve annulus associated with myxomatous degenerative mitral valve disease. J Vet Cardiol 2021; 37:8-17.)

(Mihara K, Kanemoto I, Sato K, Yasuhira Y, Watanabe I, Misumi K. Corrigendum to 'Echocardiographic evaluation of deformity and enlargement of the canine mitral valve annulus associated with myxomatous degenerative mitral valve disease'. J Vet Cardiol 2023; 45:1-2.)

### 3. 研究2 僧帽弁の形態と機能に対する僧帽弁形成術の介入効果

#### 3.1. 緒言

MMVD の犬に僧帽弁形成術を適用することにより、内科治療強度の軽減や拡大心の縮小効果のような臨床的效果が確認されている[57, 59]。しかし獣医学において、僧帽弁複合体の形状ならびに心機能に対する僧帽弁形成術の介入効果について未だ不明な点も存在する。僧帽弁形成術の介入効果の詳細を検証すること、およびその方法論を確立することは、僧帽弁形成術の長期的な効果、安定性、妥当性を確認し、技術向上のためのフィードバックを行う上で非常に重要と考えられる。一方、これまで獣医学において、研究1で論じた我々の報告[72]を除き、実測データと画像測定とのデータを論じた報告は存在しない。我々は研究1により、2次元(2D)心エコー図検査を用いた僧帽弁輪の形態評価に関する解析手順を提案し、術前の心エコーで算出した僧帽弁輪面積や僧帽弁輪周長と、術中に円形サイザーで測定した実際の僧帽弁輪径との間に有意な相関を見出した[72]。しかし、外科的介入によって幾何学的に変化した実際の僧帽弁輪径の実測データと、術後の画像測定との相関を検証した研究はない。

研究 2 の目的は、僧帽弁複合体の形状、血行動態ならびに心機能、患犬の臨床症状および投薬の必要性に対する僧帽弁形成術の介入効果を検討評価すること、および僧帽弁形成術後の僧帽弁輪の幾何学的指標の実測データと画像測定とのデータとの相関を調べることとした。

### 3.2. 材料と方法

#### 3.2.1. 症例

2020 年 2 月から 2021 年 3 月までの期間に、茶屋ヶ坂動物病院において MMVD の治療を目的として僧帽弁形成術を受けた犬の診療記録を元に回顧的に調査し、試験組み入れ基準に合致する症例を抽出した。試験の組み入れ基準は、米国獣医内科学会の MMVD 心不全ガイドライン[67]によるステージ分類 C 期の症例とした。全ての症例は手術直前、さらに可能な場合は術後 1 週間後、さらに可能な場合は術後 3 ヶ月後の 3 時点において、茶屋ヶ坂動物病院にて循環器検査（身体検査、血液検査、X 線検査、経胸壁心エコー検査、心電図検査）による心臓の形態と機能の評価を受けた。心エコー検査は全て 1 名の獣医師（三原）が無麻酔・無鎮静で実施し、弁尖の肥厚や変形、弁尖の左房への脱出、カラードップラー画像での MR ジェットを有す症例を MMVD と判定した。試験からの除外基準は、MR の機序が先天性僧帽弁奇形である場合、右心不全を伴う三尖弁逆流を合併し

ている場合、三尖弁逆流圧較差が 80mmHg を超える肺高血圧症を合併している場合、カラードプラ画像で拡張期逆流が心尖に達する大動脈弁逆流を合併している場合、動静脈シャントまたは心臓内シャントを合併している場合、先天性心疾患を合併している場合、心筋梗塞を合併している場合、MR の機序が感染性心内炎に続発する僧帽弁破壊である場合、二度目の開心術による治療である場合とした。内科的治療は、主治獣医師の判断によりなされ、左心不全の症状を軽減するために必要な最小限の種類および薬用量にとどめられた。心肺バイパス中へのヘパリン投与を除き、抗血小板薬、抗凝固薬は投与しなかった。

### 3.2.2. 心エコー検査心臓の形態と機能の評価

初回検査まで、もしくは連続する 2 回の検査の間の期間に、胸部 X 線検査所見に基づいて診断された肺水腫を、少なくとも 1 回以上経験した症例の割合を調査した。各検査時点において、内科的治療薬（ピモベンダン、利尿剤、その他の薬物治療）を投与中の症例の割合を調査した。胸部 X 線検査により椎骨心臓総計（vertebral heart scale; VHS）（V）を測定した[73]。従来の心エコー図検査手法[68, 74]に基づいて、左房大動脈径比（left atrial-to-aortic ratio; LA:Ao）、左室流入血流速波形拡張早期波ピーク速度（peak velocity of early diastolic transmitral flow; E-wave velocity（E 波速度））（cm/s）、左室流入

血流速波形心房収縮期波ピーク速度 (peak velocity of late diastolic transmitral flow ; A-wave velocity (A 波速度)) (cm/s)、E/A、E 波減速時間 (E-wave deceleration time ; EDT) (ms)、左室流入血流平均圧較差 (mitral inflow mean pressure gradient) (mmHg)、左室流出路速度時間積分 (left ventricular outflow tract velocity-time integral ; LVOTVTI) (cm)、左室流入路速度時間積分 (mitral inflow velocity-time integral ; LVITVTI) (cm)、左室駆出時間 (left ventricular ejection time ; LVET) (ms)、心拍数 (heart rate ; HR) (bpm)、正規化左室拡張末期内径 (normalized left ventricular internal diameter in diastole ; LVIDDn)、正規化左室収縮末期内径 (normalized left ventricular internal diameter in systole ; LVIDSn)、左室内径短縮率 (fractional shortening ; FS) を求めた。第 2 章の研究で述べた方法 [72] により、僧帽弁輪の前後径 (septal-parietal diameter ; SPD) および横径 (transverse diameter ; TD)、大動脈弁輪径 (aortic annulus diameter ; AAD) を求めた。SPD の測定に用いられた心エコー図断面において、収縮期に僧帽弁の前尖と後尖とが接合する長さを前後尖接合長 (coaptation length ; CL) (mm) と定義した。CL は固有もしくは人工腱索を除く僧帽弁の弁尖組織表面上のみにおいて、僧帽弁輪垂直方向 (心長軸方向) に測定した (図 3-1A、B、C、D)。弁尖同士が接合していないなどにより CL が測定不能な場合は、CL を 0mm とした。上記の測定値を用

い、僧帽弁を楕円、大動脈弁を真円と仮定し、円の幾何学的定義、定理、近似値を用いて以下の数値を算出した[69]。

大動脈弁輪面積 (aortic annulus area (AAA)) =  $\pi \times [(\text{aortic annulus diameter})/2]^2/100 \text{ cm}^2$

僧帽弁輪面積 (systolic and diastolic mitral annulus area (MAA)) =  $\pi \times [(\text{SPD})/2] \times [(\text{TD})/2]/100 \text{ cm}^2$

僧帽弁輪周長 (systolic and diastolic mitral annulus circumference (MAC)) =  $\pi \times [3\{(\text{SPD})/2+(\text{TD})/2\}-\sqrt{\{3(\text{SPD})/2+(\text{TD})/2\} \times \{(\text{SPD})/2+3(\text{TD})/2\}}]/100 \text{ cm}$

僧帽弁輪面積収縮率 (contraction ratio of the MAA (CRMAA)) =  $100 \times [1 - (\text{systolic MAA})/(\text{diastolic MAA})] \%$

僧帽弁輪扁平率 (systolic and diastolic mitral annulus flattening ratio (MAF)) =  $1 - [(\text{SPD})/2]/[(\text{TD})/2]$

左室流入血流量指数 (left ventricular inflow volume index) =  $(\text{diastolic MAA}) \times (\text{mitral inflow velocity-time integral})/(\text{body weight}) \text{ mL/kg}$

前方一回拍出量指数 (forward stroke volume index) =  $(\text{aortic annulus area}) \times (\text{left ventricular outflow tract velocity-time integral})/(\text{body weight}) \text{ mL/kg}$

逆流流量指数 (regurgitant volume index) =  $[(\text{left ventricular inflow volume})$

$-(\text{forward stroke volume})]/(\text{body weight}) \text{ mL/kg}$

心係数 (cardiac index) =  $(\text{forward stroke volume}) \times (\text{HR})/(\text{body weight})$   
mL/kg/min

逆流分画 (regurgitant fraction) =  $100 \times (\text{regurgitant volume})/(\text{left ventricular inflow volume}) \%$

以上の評価値のうち、体格補正されていない容積値は体重 (kg) で除し[75]、面積値 (MAA、AAA) は体表面積 (body surface area; BSA) =  $0.101 \times (\text{体重 (kg)})^{2/3}$  (m<sup>2</sup>) で除したのち自然対数に変換し、長さ値の一部 (MAC、SPD、TD、AAD) は BSA の平方根 ( $\sqrt{\text{BSA}}$ ) で除し[72]、そのインデックス化された値を群間の比較に用いた。

### 3.2.3. 僧帽弁形成術と僧帽弁輪の実測評価

僧帽弁形成術は、低体温 (30°C) 心肺バイパスと大動脈遮断心停止下で行われた[58]。術式は手製のアンカー (図 3-2) を用いた人工腱索置換術と僧帽弁輪形成術のみとし、他の術式は採用されなかった。手術の詳細な操作は以下の通りである (図 3-3)。

- (1) 僧帽弁の修復開始に先立ち、1mm 刻みの円形サイザーを僧帽弁口部に直接挿入し、僧帽弁開口部を通過しうるサイザーの最大径を僧帽弁輪径 (intraoperative mitral annulus diameter ; IMAD) と定義した。僧帽弁輪は柔軟で、金属製の固い円柱形サイザーを僧帽弁口部に挿入することにより生じる僧帽弁輪円周の外向きの張力によって、円周の長さは変わらないが、3次元的に配置される楕円形から2次元的に配置される正円形に変化するほどであることに注意されたい。
- (2) 次に2本の鑷子で牽引して広げた僧帽弁中隔尖の表面積と、できるだけ同等の大きさの円形のサイザーを選択し、これを僧帽弁中隔尖面積と定義した。
- (3) 次に僧帽弁のすべての弁尖の動きや柔軟性について神経フックを用いて触診した。
- (4) 両端針、サイズ CV6、長さ 30 インチの延伸ポリテトラフルオロエチレン (expanded polytetrafluoroethylene ; ePTFE) 製縫合糸のちょうど中間点に、直径 1mm のループを形成した後、スクエアノットで固く4回結紮し、さらには縫合糸の両端針を縦 2mm 横 4mm 厚さ 1mm の ePTFE 製プレジエットに通した (図 3-2)。次に、その両端の針を尾側 (後) 乳頭筋の先端付近に刺入し、別の同型の ePTFE 製プレジエットに通した後、尾側 (後) 乳頭筋をその2枚の ePTFE 製プレジエットに挟みこむように縫合糸を結紮して、これを人

人工腱索置換を行うためのアンカーとして利用した。頭側（前）乳頭筋にも同じ操作を行った。

(5) アンカーに予め作っておいたループ、およびアンカーを作成する際の結紮の結び目の隙間（スリット）に ePTFE 製縫合糸（両端針、サイズ CV6、長さ 30 インチ）を数本通して人工腱索とした。この人工腱索を、逸脱した弁尖の辺縁と、その責任乳頭筋に設置されたアンカーとの間を架橋するように、必要な数だけ縫合（運針）した。

(6) 僧帽弁輪形成術は、ePTFE 製縫合糸（両端針、サイズ CV5、長さ 30 インチ）で壁側尖側弁輪を巾着縫合して短縮することにより行った。ePTFE 製縫合糸の中間点に ePTFE 製プレジェット（縦 2mm 横 4mm 厚さ 1mm）を通し、両端の針を左線維三角に刺入して巾着縫合の起点とした。この ePTFE 製縫合糸の両端の針ともに壁側尖弁輪を右線維三角に向かって巾着縫合し進め、両端の針が右線維三角を通針したところで別の同型の ePTFE 製プレジェットに通し、壁側尖弁輪をその 2 枚の ePTFE 製プレジェットで挟む形で巾着縫合を締め上げた。僧帽弁中隔尖面積測定にて選択した円形サイザーを僧帽弁口部に挿入し、僧帽弁口面積がこのサイザーの大きさに達するまで巾着縫合を締め上げ、後尖弁輪を短縮して結紮した。なおこれを修復後僧帽弁輪径（repaired

intraoperative mitral annulus diameter ; RIMAD) と定義した。即ち RIMAD

は僧帽弁中隔尖面積測定に使用したサイザーの直径に一致する。

(7) 弁尖接合面の左心房端が、新たに作成された僧帽弁輪平面に位置するよう全

ての人工腱索の長さを調整した。各々の縫合糸は長さを決めたのち、順次、

スクエアノットにて、固く 7 から 10 回程度結紮して固定した。

(8) 左心室に生理食塩水を満たし、形状を確認し、修復された僧帽弁に漏れがな

いことを確認した。以上の操作を以って心内操作は終了し、以下、常法に従

って手術を完遂した。

上記の治療および検査はすべて各症例の飼主の同意のもとに行った。

#### 3.2.4. 統計解析

データは Easy R 統計ソフトウェア[70]を用いて解析した。パーセント

データを除く数値データは、1 標本 Kolmogorov-Smirnov 検定により非正規分布

が検出された場合か、またはヒストグラムに基づき非正規分布が視覚的に想定

される場合は中央値および四分位範囲で示し、さもなくば平均±標準偏差で示

した。Cochran の Q 検定は、各測定時点において、肺水腫を経験した症例の割合、

投薬されている症例の割合、CL が 5mm 以上の症例の割合、CL が 0mm の症例の割

合の解析に使用した。クロス集計表に 0 値のセルがある場合は、ポストホック

検定として Fisher の正確確率検定を用い、さもなくば McNemar 検定を使用した。各検査時点におけるその他の反復測定値は、Friedman の検定を用いて比較し、ポストホック検定として Bonferroni の多重比較検定を用いた。手術中、修復開始前に実測された僧帽弁輪径（即ち IMAD）と心エコー検査により算出された拡張期 MAA もしくは MAC との間、および、修復後に実測された僧帽弁輪径（即ち RIMAD）と術後 1 週間と 3 ヶ月の心エコー検査により算出された拡張期 MAA もしくは MAC との間に Pearson の積率相関係数による相関解析を行った。得られた P 値が 0.05 未満である場合を統計学的に有意と判断した。

### 3.3. 結果

#### 3.3.1. 繰り返し測定値の解析

本研究には 77 症例が組み入れられた。症例集団の平均年齢は  $10 \pm 1.9$  歳、体重中央値は 3.5 [2.7-4.4] kg、体表面積中央値は 0.233 [0.196-0.271]  $m^2$  であった。犬種の内訳は、チワワ 45 頭、トイプードル 8 頭、ポメラニアン 7 頭、交雑種 7 頭、キャバリアキングチャールズスパニエル 4 頭、シーズー 2 頭、マルチーズ 2 頭、ミニチュアシュナウザー 1 頭、ウィペット 1 頭で、去勢雄 19 頭、未去勢雄 25 頭、避妊雌 30 頭、未避妊雌 3 頭から構成された。術前検査時点において、症例集団の 77/77 (100%) にピモベンダン、75/77 (97.4%) に利尿

剤、74/77 (96.1%) にその他のうっ血性心不全治療関連薬 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬など) が、主治医の判断に基づいて投与されていた (表 3-1)。2 頭において利尿剤は、急性肺水腫の治療に対して使用されたものの、肺水腫が消失したのちは主治医の判断に基づいて術前に既に中止されていた。

本研究に組み入れられた犬の僧帽弁形成術は、全症例において人工腱索置換術と僧帽弁輪形成術からなり、弁尖縫合を含む他の手術手技は本研究に組み入れられたどの犬にも採用されていなかった。僧帽弁尖の全領域、前尖、後尖に留置された人工腱索数の中央値は、それぞれ 8 [8-10]、4 [3-4]、5 [4-6] であった。

観察期間中、術後 1 日目、2 日目、22 日目にそれぞれ中枢神経合併症 (昏睡)、呼吸器合併症 (急性呼吸窮迫症候群)、消化管合併症 (消化管出血) で 3 頭が死亡し、それぞれの死因はすべて開心術に関連する合併症であった。その他の症例は全て観察期間中生存し、本研究に組み入れられた症例における本術式の術後 3 ヶ月生存率は 74/77 (96.1%) であった。全症例には手術前に少なくとも 1 回の肺水腫の既往歴があり、手術時点においては内科治療によってコントロール下 (肺水腫ではない状態) にあった。他方、僧帽弁形成術後に肺水腫を再発した症例は存在しなかった。ピモベンダン投与されている症例の割合は、術前

(100%) および術後 1 週間 (96.1%) に比べ、術後 3 ヶ月 (5.2%) で有意に減少した。利尿剤を投与されている症例の割合は、術前 (97.4%)、術後 1 週間 (36.4%)、術後 3 ヶ月 (1.3%) と有意に減少し続けた。他の心不全治療薬剤の投与を受けている症例の割合は、術前 (96.1%)、術後 1 週間 (74.0%)、術後 3 ヶ月 (13.0%) と有意に減少し続けた。

CL、E 波減速時間、一回拍出量係数、心係数は、術前に比較して術後に有意に高い値が観察された一方で、収縮期および拡張期の  $SPD/\sqrt{BSA}$ 、収縮期および拡張期の  $TD/\sqrt{BSA}$ 、収縮期および拡張期の  $MAC/\sqrt{BSA}$ 、収縮期および拡張期の  $\ln(MAA/BSA)$ 、LVIDdN、左室内径短縮率、左室流入量係数、逆流係数は、有意に低い値が観察された (表 3-2)。以上の検査項目には、術前値と術後 1 週間値との間、術前値と術後 3 ヶ月値との間に有意差が認められたものの、術後 1 週間値と術後 3 ヶ月値との間には有意差は認められなかった。

A 波速度、左室駆出時間は、術前に比較して術後に有意に高い値が観察された一方で、VHS、LA: Ao、E 波速度、HR は、有意に低い値が観察された。以上の検査項目には、全ての観察時点の組み合わせ、即ち、術前値と術後 1 週間値との間、術前値と術後 3 ヶ月値との間、術後 1 週間値と術後 3 ヶ月値との間にそれぞれ有意差が認められた。LVIDsN および収縮期 MAF には調査期間中の有意差は認められなかった。

### 3.3.2. 相関解析

手術中、僧帽弁形成術を行う直前に実際に測定された僧帽弁輪径 IMAD は、術前に得られた拡張期 MAA と有意に高い相関が認められ ( $r = 0.86$ ,  $P < 0.001$ )、手術中、僧帽弁形成術を行った直後に実際に測定された修復後僧帽弁輪径 RIMAD は、術後 1 週間 ( $r = 0.70$ ,  $P < 0.001$ ) および 3 ヶ月 ( $r = 0.74$ ,  $P < 0.001$ ) に得られた拡張期 MAA とそれぞれ有意に高い相関が認められた。同様に、IMAD は術前の拡張期 MAC と有意に高い相関が認められ ( $r = 0.86$ ,  $P < 0.001$ )、RIMAD は術後 1 週間 ( $r = 0.72$ ,  $P < 0.001$ ) および 3 ヶ月 ( $r = 0.75$ ,  $P < 0.001$ ) の拡張期 MAC とそれぞれ有意に高い相関が認められた。

### 3.4. 考察

研究 2 では、僧帽弁形成術前後において僧帽弁の形態と血行動態に有意な変化が生じることが明らかとなった。術前時には、全ての症例において CL は定量不可能（すなわち CL は 0mm）であった一方で、術後には全ての症例において 5mm 以上の CL が定量された。このことは、MR では中隔尖と壁側尖との接合領域に欠失を伴っており、その再建をすることが僧帽弁形成術の直接的かつ主要な効果であることを明らかにするものである。CL は、術前術後とも二次元心エ

コー検査による左傍胸骨左室長軸断面像において、収縮期に心長軸方向に中隔尖と壁側尖とが接合する長さとして定量的に評価することが可能であった。本研究における僧帽弁形成術の要点とは、MRにより二次的に拡大した僧帽弁輪を中隔尖のサイズに達するまで縮小し、さらに、人工腱索の長さを調節して、弁尖接合領域の左房端を、手術により新たに再構築された僧帽弁輪が存在する面に位置させることにより、結果として、壁側尖面積と同じ量の逸脱弁尖を左室内へと挿入することである。弁尖接合領域は、接合する弁尖同士の上に形成されるため、本研究手法に解説した僧帽弁形成術により新たに形成される弁尖接合領域は、理論的には壁側尖面積の半分になると考えられる。2次元心エコー画像では、弁尖接合領域の3次元的な配置を正確に描写することはできないが、その代用としてCLを測定することは僧帽弁形成術前後の僧帽弁の接合領域の評価に有用であることが示された。僧帽弁輪の大きさを示す指標値、即ち  $SPD/\sqrt{BSA}$ 、 $TD/\sqrt{BSA}$ 、 $\ln(MAA/BSA)$ 、 $MAC/\sqrt{BSA}$  は、術前に比較して術後に有意に低い値が観察された。これらの評価値は、CLの評価方向と直交する方向で測定される形態指標である。従って本研究の僧帽弁形成術は、僧帽弁輪の存在する面に対して垂直方向および水平方向の両方向において、僧帽弁の形態を変化させたことが明らかとなった。獣医学において、僧帽弁形成術は主に人工腱索置換術と僧帽弁輪形成術の組み合わせから成る[57-60]。これらの処置はそれぞれ、僧帽弁複合

体の病変に対して、(i)僧帽弁輪が存在する平面から見て垂直方向における弁尖の運動範囲の制限、および、(ii)僧帽弁輪が存在する平面から見て水平方向における弁輪形態の再構築と安定化、という2つの異なる方向性の効果を持つ[72]。

これは、ヒンジとドア枠が壊れたドアを効果的に修理するには、ヒンジとドア枠の両方を、それぞれ修理する必要があるという大工の考え方に似ている。このドア修理の原則のように、弁尖の可動域を調節し、弁輪を再構築する技術の組み合わせが、変性弁の修復には常に必要である[21, 76, 77]。僧帽弁形成術において、互いに3次元的に独立したベクトルで力を与えるこれら2つの修復原理のどちらかが欠けていても、妥当な修復結果を達成できない可能性がある[21, 76, 77]。

新しく設計された将来の手術技術において、この原理が欠けている場合は、慎重に適応する必要があるかもしれない。

術前の拡張期 MAC および MAA は IMAD と有意に相関し、術後1週間目と術後3ヵ月目の拡張期 MAC および MAA は RIMAD と有意に相関していた。研究1では、MMVDの犬において、2次元心エコー検査で得られた SPD と TD から算出した MAA と MAC は、術中に測定した実際の僧帽弁輪径と有意な相関があることが示された[72]。研究2の結果は、僧帽弁輪の実測値である IMAD を術前の2次元心エコーにより非侵襲的に予測できたとする研究1の結果を支持するのみならず、僧帽弁形成術後の僧帽弁輪実測値である RIMAD も、術後の2次元心エコー

を用いて非侵襲的に予測できることが示唆された。術前・術後ともに弁輪実測値を予測する能力が向上すれば、左室流入量や僧帽弁逆流量をより正確に定量化できるとともに、術式の長期的な安定性を客観的に評価検討することにも役立つと思われる。以上のような心エコー変数に基づいた長期予後の検討は、MMVDの最適な治療プロトコルを確立することにも役立つであろう。

MRの病態では、左室から拍出される血流は、体循環系へと前方拍出される分画と、左房肺静脈系へと逆流する分画とに分けられるため、代償反応として左室前負荷とHRが増加する結果、心係数は維持される[14, 78, 79]。本研究結果は、MRの存在下で起こる代償的な形態的・機能的変化[14, 78, 79]は可逆的であり、僧帽弁形成術後にMRが十分に減少すると正常化し始めることを示唆している。本研究結果では僧帽弁複合体の形態（SPD/ $\sqrt{\text{BSA}}$ 、TD/ $\sqrt{\text{BSA}}$ 、MAC/ $\sqrt{\text{BSA}}$ 、Ln（MAA/BSA）、CL など）や、左心系血行動態（左室流入量指数、前方一回拍出量指数、逆流量指数、心係数、LVIDdN、FS、E波減速時間）のような、僧帽弁形成術によって直接影響を受ける評価指標は、術後1週間で有意な変化が認められたのち、以後有意な変化は認められなかった。一方で、心臓の大きさと左房圧に関する評価指標（LA:Ao、E波速度、A波速度、E/A、VHS など）は術後1週間で有意に変化し、その後3ヵ月目においてもさらに有意な変化が認められた。このことは、修復による僧帽弁の形態や機能に対する直接的な効果が得られるま

での期間と、一部の機能回復効果が得られるまでの期間との間には、時間差が存在することを示している。このような時間差は、手術を受けた犬が、手術侵襲から回復するのに必要な時間であるか、僧帽弁形成術によって変更された新しい血行動態に適応するために必要な時間であるか、または両現象が関与する時間なのかもしれない。本研究では、術後 LVIDdN は術前値より有意に低下したが、LVIDsN には有意な変化が認められなかったことから、術後の FS はこれらの指標に関連して有意に低下したものと考えられた。同様の結果は、ヒトの僧帽弁手術後でも報告されており、Enriquez-Sarano ら[80]は、MR の外科的矯正後、LVIDd が減少し、LVIDs の変化が小さいため、左室駆出率が約 10%低下すると報告した。この左室駆出率低下の主たる要因は、MR の外科的矯正後に生じる前負荷の減少と後負荷の増加によるもので、必ずしも真の左室収縮能の障害を示すものではないといえるが、術前から左室駆出率が低い患者や LVIDs が大きい患者は、術後の左室機能障害の発生率が有意に高いことが知られている[78, 80, 81]。獣医学においても、術前の FS や LVIDsN が術後の左室機能障害や死亡率といった手術成績の予測因子として利用できるかどうかを検討することは、僧帽弁形成術の適応を考える上で有用であろう。また、心機能回復の完遂に必要な時間を明らかにするために、さらに長期間の術後経過観察が必要であろう。また、患犬の

術前状態や手術侵襲の程度が患犬の機能回復に要する時間にどのような影響を及ぼすか、今後の研究で明らかにしていく必要があるといえよう。

### 3.5. 小括

僧帽弁形成術を受けた MMVD 犬 77 頭からなるコホート集団を術前から術後 3 ヶ月目まで観察し、僧帽弁の形態と機能に対する僧帽弁形成術の介入効果を定量した。治療効果の定量には、胸部 X 線検査と心エコー検査にて得られた、椎骨心臓総計 (VHS)、弁尖接合長 (CL)、左房大動脈径比 (LA: Ao)、左室流入血流速波形拡張早期波ピーク速度 (E 波速度)、左室流入血流速波形心房収縮期波ピーク速度 (A 波速度)、E/A、E 波減速時間、左室流入血流平均圧較差、左室駆出時間、心拍数 (HR)、正規化左室拡張末期内径 (LVIDdN)、正規化左室収縮末期内径 (LVIDsN)、左室内径短縮率 (FS)、僧帽弁輪前後径 (SPD)、僧帽弁輪横径 (TD)、大動脈弁輪径 (AAD)、僧帽弁輪扁平率 (MAF)、僧帽弁輪面積 (MAA)、僧帽弁輪周長 (MAC)、僧帽弁輪面積収縮率 (CRMAA)、大動脈輪面積 (AAA)、左室流入血流量指数、前方一回拍出量指数、心係数、逆流分画を用い、臨床徴候の解析には、生存率、肺水腫発生率、各種の心不全治療薬投与率を用いた。また、僧帽弁形成術の際に、僧帽弁輪径 (IMAD) と修復後僧帽弁輪径 (RIMAD) を実測した。得られた面積値と長さ値はそれぞれ体表面積値 BSA ( $m^2$ ) とその平方根  $\sqrt{BSA}$  (m) で除

し、体積値は体重 (kg) で除すことにより、必要ならば体格補正して分析した。

結果、VHS、CL、LA:Ao、E 波速度、A 波速度、E/A、SPD/√BSA、TD/√BSA、MAA/BSA、MAC/√BSA、HR、LVIDdN、左室流入血流量指数、FS、僧帽弁輪面積収縮率、逆流分画、は、術前に比較して術後有意な低下が認められた。E 波減速時間、左室駆出時間、前方一回拍出量指数、心係数は術前に比較して術後有意な上昇が認められた。左室流入血流平均圧較差、LVIDsN、僧帽弁輪扁平率は、手術前後に有意な変化は認められなかった。以上の所見により、僧帽弁形成術が僧帽弁の形態を三次元的に改変したことにより弁尖接合領域を回復させる事実と、弁尖接合領域の回復により僧帽弁逆流量が軽減して心機能が回復する事実が示された。さらに修復による僧帽弁の形態や機能に対する直接的な効果が得られるまでの期間と、一部の機能回復効果が得られるまでの期間との間には、時間差が存在することが示された。以上の結果は、MR の存在下で起こる代償的な形態・機能変化は可逆的であり、僧帽弁形成術後に MR が十分に減少すると正常化し始めることと、機能回復が達成されるまでには相応の時間が必要である事実を示唆している。

AAAD/√BSA、Ln(AAA/BSA) は手術前後に有意差はなく、大動脈弁輪の形状は僧帽弁形成術の介入による影響を受けないため弁輪形態の変化を捉える基準尺度となり得ることが示唆された。さらに術前の拡張期 MAC および MAA は IMAD と有意に相関し、術後 1 週間目と術後 3 ヶ月目の拡張期 MAC および MAA は RIMAD と有意

に相関していた。即ち、術前の画像検査によって得られた弁輪の測定値は、実際の弁輪を実測した測定値を精度高く予測し、なおかつ術後の画像検査によって得られた弁輪の測定値は、僧帽弁形成術の介入により修復された弁輪の実測値を精度高く予測していることが明らかとなった。

研究 2 の内容は、以下の学術論文として掲載された。

(Mihara K, Kanemoto I, Sato K, Yasuhira Y, Watanabe I, Suzuki Y, Nagura J, Misumi K. Effects of mitral valve repair on valvular geometry and hemodynamics in dogs with myxomatous mitral valve disease. Vet Surg 2024; 53:415-425.)

#### 4. 総合考察

本研究は、犬の僧帽弁の形態と機能を、画像検査データと実物測定データを交えて調査することにより、(1) 健常な弁輪の形態について、(2) MMVD による弁輪形態の変化について、(3) MMVD 罹患弁に僧帽弁形成術を行なった場合の弁形態と機能の変化について、これまで明らかではなかった新しい知見を得た。また、これに伴い、(4) 二次元心エコー図法による僧帽弁形態の評価方法、(5) 僧帽弁手術中の弁形態の評価方法、(6) 手技の詳細と論理が説明された犬の僧帽弁形成術の方法を新たに確立した。

健常犬の僧帽弁輪は短長径比 3:4 の楕円形であり、収縮期は拡張期に比較してより扁平型となることが明らかとなった。健常犬における僧帽弁輪面積と大動脈弁輪面積との比率は、収縮期および拡張期でそれぞれ  $1.38 \pm 0.35:1$  および  $2.00 \pm 0.42:1$  であった。また、収縮期の僧帽弁輪面積は拡張期の僧帽弁輪面積と比較して約 30%減少していた。このことにより、健常犬の僧帽弁輪は心周期に同期して収縮と拡張を繰り返しており、収縮期には僧帽弁輪面積が減少し、さらには扁平化することで弁尖の接合を効率的に発生させることが示唆された。健常人の僧帽弁輪は、二次元画像では短長径比が 3:4 の楕円形、三次元画像では前交連と後交連を最下点とする鞍型と解析されている [51, 52]。今回の結

果から、健常犬の僧帽弁輪扁平率は約 0.25 であり、健常人の僧帽弁輪と同様に楕円形であることが示唆された。以上の結果は、ヒトの僧帽弁輪に関する先行研究の結果と一致した[21, 51, 52]。自然対数変換した BSA と自然対数変換した面積値 (AAA、MAA)、および、 $\sqrt{\text{BSA}}$  と長さ値 (AAD、SPD、TD、MAC) との間には回帰直線が得られ、健常犬では心内構造の二次元心エコー検査測定値とその計算値 (AAD、AAA、SPD、TD、MAA、MAC) を体重により予測可能であることが明らかとなった。他方、面積値を BSA、長さ値を $\sqrt{\text{BSA}}$  で除すことは、二次元心エコー検査測定値の体格補正法として有用であることが示された。

MMVD 犬の僧帽弁輪は、以上の所見に特徴付けられた健常犬の僧帽弁輪とは、形態的特徴が多く、多くの点で異なることが明らかとなった。MMVD 犬では、収縮期、拡張期ともに  $\text{SPD}/\sqrt{\text{BSA}}$ 、 $\text{TD}/\sqrt{\text{BSA}}$  が健常犬より大きく、特に  $\text{SPD}/\sqrt{\text{BSA}}$  の差は顕著であった。その結果、MMVD 犬は健常犬に比べ収縮期、拡張期ともに僧帽弁輪扁平率が減少し、僧帽弁輪の形状が心周期を通して真円に近いことが示唆された。さらに、MMVD 犬では心周期を通して弁輪面積の拡大が認められ、心周期を通じた僧帽弁輪面積収縮率も低下していた。以上のような MMVD 犬の僧帽弁輪の形態変化は、弁尖の逸脱に加えて収縮期における僧帽弁の効率的な接合を低下させ、MR の悪化の一因であることが推測され、人の MR 患者における弁輪形態変化の報告とも一致した[21, 47, 48]。一方で、 $\text{AAD}/\sqrt{\text{BSA}}$  および  $\text{Ln}(\text{AAA}/\text{BSA})$

は、MMVD 犬と健常犬との間に差が認められなかった。この結果は、大動脈弁線維輪は強固な組織構造であるため MR の進行による影響を受けにくく、その形態は保たれるという先行研究の結果[71]を支持するものと考えられた。従って AAD または AAA は、僧帽弁複合体の構造変化を評価検出するための有用な基準尺度となり得ることが示唆された。

本研究では、手技の詳細とその手術理論、および僧帽弁の機能や形態の変化に基づいた術後成績が説明された犬の僧帽弁形成術の方法を確立した。健常犬と MMVD 犬との間に認められる僧帽弁形態の差異に基づけば、犬の僧帽弁形成術には、(i) 弁尖の逸脱病変（弁尖の運動範囲過剰によって生じた僧帽弁輪の垂直方向における弁尖同士の離開現象）に対して弁尖の運動範囲を制限する手技、および、(ii) 弁輪の変形病変（弁輪の面積拡大によって生じた僧帽弁輪の水平方向における弁尖同士の離開現象）に対して弁輪形態を再構築する手技、という 2 つの異なる方向性の手技の組み合わせが必要と考えられる。これは例えば、ヒンジとドア枠が壊れた両開きのドアを効果的に修理するためには、ヒンジとドア枠をそれぞれ両方とも修理せざるを得ないと大工が考えることと論理は同じである。互いに 3 次元的に独立したベクトルで力を与えるこれら 2 つの修復原理の組み合わせが常に必要であることは、人の MR 患者に対する僧帽弁形成術でも示されており [21, 76, 77]、この手術論理は獣医学の僧帽弁形成術においても

外挿され、犬に対しては主に人工腱索置換術と僧帽弁輪形成術の組み合わせが採用されている[57-60]。しかしながらこれまで、その手術方法（人工腱索の設置方法、人工腱索の本数決定方法、人工腱索の長さの決定方法、弁輪の縫縮方法、弁輪の目標縫縮径決定方法など）、手術理論（どのような結果を得るためになぜそのように修復するのかといった論理）、手術結果（僧帽弁の形態や機能に与える介入効果）の詳細が不明確であったことにより、各施設の外科医の感性に委ねられて手術が行われてきたことが問題であった。本研究における僧帽弁形成術では、MRにより二次的に拡大した僧帽弁輪面積を中隔尖のサイズに達するまで縮小し、さらに、全ての逸脱弁尖領域に縫合された人工腱索の長さを調節して、弁尖接合領域の左房端を、手術により新たに再構築された僧帽弁輪平面に位置させることにより、結果として、壁側尖面積と同じ量の逸脱弁尖を左室内へと挿入させることが要点である。弁尖接合領域は、接合する弁尖同士の上に形成されるため、結果、本研究手法に解説した僧帽弁形成術により新たに形成される弁尖接合領域は、理論的には壁側尖面積の半分になると考えられた。一方で、術後の僧帽弁流入血流平均圧較差は正常範囲で推移することが確認され、術後3ヵ月間においては、この研究で示した手技による僧帽弁狭窄は生じないことが明らかとなった。また、ACVIM分類ステージCの症例における本術式の術後3ヵ月生存率は74/77(96.1%)、手術関連死亡率は3.9%であった。ピモベンダン、利

尿剤、その他の心不全治療薬を投与されている症例の割合はそれぞれ、術前の時点では 100%、97.4%、96.1%であり、術後 3 ヶ月目の時点では 5.2%、1.3%、13.0%と多くの症例で投薬が不要になった。投薬量が減少したにも関わらず術後肺水腫を再発した症例が皆無となったことは、即ち、僧帽弁形成術の介入により病犬の心不全症状が改善され生活の質が向上したことを示した。

僧帽弁形成術の介入により、僧帽弁の形態に有意な変化を生じることが明らかとなった。術前時には、全ての症例において CL は定量不可能（すなわち CL は 0mm）であった一方で、術後には全ての症例において 5mm 以上の CL が定量された。このことは、MR では中隔尖と壁側尖との接合領域に欠失を伴っており、その再建をすることが僧帽弁形成術の直接的かつ主要な効果であることを明らかにするものである。CL は、術前術後とも二次元心エコー検査による左傍胸骨左室長軸断面像において、収縮期に心長軸方向に中隔尖と壁側尖とが接合する長さとして定量的に評価することが可能であった。2次元心エコー画像では、弁尖接合領域の 3 次元的な配置を正確に描写することはできないが、その代用として CL を測定することは僧帽弁形成術前後の僧帽弁の接合領域の評価に有用であることが示された。また、僧帽弁輪の大きさを示す指標値、即ち  $SPD/\sqrt{BSA}$ 、 $TD/\sqrt{BSA}$ 、 $\ln(MAA/BSA)$ 、 $MAC/\sqrt{BSA}$  は、術前に比較して術後に有意に低い値が観察された。これらの評価値は、CL の評価方向と直交する方向で測定される形

態指標である。従って本研究の僧帽弁形成術は、僧帽弁輪の存在する面に対して垂直方向および水平方向の両方向において、僧帽弁の形態を変化させたことが明らかとなった。一方で  $AAD/\sqrt{BSA}$  および  $\ln(AAA/BSA)$  は、術前値と術後値との間に差が認められなかった。この結果は、大動脈弁線維輪が強固な組織構造であるため僧帽弁形成術の影響も受けず、その形態は周術期をも通じて保たれることを示唆している。従って  $AAD$  または  $AAA$  は、僧帽弁複合体の構造変化を、術前後に渡って評価検出するための有用な基準尺度となり得ることが示唆された。

僧帽弁形成術の介入により、心機能に有意な変化を生じることが明らかとなった。術後の逆流指数が低下し、前方一回拍出量指数が増加したことは、僧帽弁が修復され左室内の血液が収縮期に左房肺静脈系へと逆流されなくなったことによるものと考えられた。心拍数、左室流入量指数、 $LVIDdN$ 、 $LA:Ao$ 、 $E$  波速度、 $E/A$ 、 $VHS$  が減少したことは、 $MR$  の存在下に生じていた代償性の変時作用と左心系容量負荷が、術後軽減したことを示唆した。術後の前方一回拍出量指数が増加したことにより、心拍数は低下したにも関わらず心係数は増加した。左室駆出時間と  $E$  波減速時間が延長したことは、左室内の圧容積曲線に変化が生じた可能性が示唆された。 $MR$  の病態では、左室から拍出される血流は、体循環系へと前方拍出される分画と、左房肺静脈系へと逆流する分画とに分けられるため、代償反応として左室前負荷と  $HR$  が増加する結果、心係数は維持される

[14, 78, 79]。本研究結果は、MR の存在下で起こる代償的な形態的・機能的変化 [14, 78, 79] は可逆的であり、僧帽弁形成術後に MR が十分に減少すると正常化し始めることを示唆している。

僧帽弁の形態や機能が変わる過程には、時間差が存在することが明らかとなった。僧帽弁複合体の形態 (SPD/ $\sqrt{\text{BSA}}$ 、TD/ $\sqrt{\text{BSA}}$ 、MAC/ $\sqrt{\text{BSA}}$ 、Ln (MAA/BSA)、CL など) や、左心系血行動態 (左室流入量指数、前方一回拍出量指数、逆流量指数、心係数、LVIDdN、FS、E 波減速時間) のような、僧帽弁形成術によって直接影響を受ける評価指標は、術後 1 週間で有意な変化が認められたのち、以後有意な変化は認められなかった。一方で、心臓の大きさと左房圧に関する評価指標 (LA: Ao、E 波速度、A 波速度、E/A、VHS など) は術後 1 週間で有意に変化し、その後 3 ヶ月目においてもさらに有意な変化が認められた。このことは、修復による僧帽弁の形態や機能に対する直接的な効果が得られるまでの期間と、一部の機能回復効果が得られるまでの期間との間には、時間差が存在することを示している。このような時間差は、手術を受けた犬が、手術侵襲から回復するのに必要な時間であるか、僧帽弁形成術によって変更された新しい血行動態に適応するために必要な時間であるか、または両現象が関与する時間なのかもしれない。本研究では、術後 LVIDdN は術前値より有意に低下したが、LVIDsN には有意な変化が認められなかったことから、術後の FS はこれらの指標に関連して有

意に低下したものと考えられた。同様の結果は、ヒトの僧帽弁手術後でも報告されており、Enriquez-Sarano ら[80]は、MR の外科的矯正後、LVIDd が減少し、LVIDs の変化が小さいため、左室駆出率が約 10%低下すると報告した。この左室駆出率低下の主たる要因は、MR の外科的矯正後に生じる前負荷の減少と後負荷の増加によるもので、必ずしも真の左室収縮能の障害を示すものではないといえるが、術前から左室駆出率が低い患者や LVIDs が大きい患者は、術後の左室機能障害の発生率が有意に高いことが知られている[78, 80, 81]。獣医学においても、術前の FS や LVIDsN が術後の左室機能障害や死亡率といった手術成績の予測因子として利用できるかどうかを検討することは、僧帽弁形成術の適応を考える上で有用であろう。また、心機能回復の完遂に必要な時間を明らかにするために、さらに長期間の術後経過観察が必要であろう。また、患者の術前状態や手術侵襲の程度が患者の機能回復に要する時間にどのような影響を及ぼすか、今後の研究で明らかにしていく必要があるといえよう。僧帽弁輪面積収縮率や僧帽弁輪扁平率は術前術後に差が認められず、僧帽弁形成術を行っても健常犬に認められる基準値には回復できない形態・機能であることが判明した。

本研究では、二次元心エコー図法による僧帽弁形態の新しい評価方法を確立した。左傍胸骨左室長軸断面像と、これに直交する交連断面像において、僧帽弁尖のヒンジ間の距離をそれぞれ僧帽弁輪の前後径および横径と定義すれば、

僧帽弁を楕円と仮定して幾何学的に数値を計算することにより[69]、心周期における僧帽弁輪面積、僧帽弁輪周長、僧帽弁輪扁平率を得てその特徴を検討することができた。また、拡張期と収縮期における僧帽弁輪面積の変化を比較することにより、僧帽弁輪面積収縮率を検討することができた。さらに拡張期僧帽弁輪面積値に左室流入路速度時間積分値を乗じて左室流入量が算出できることにより、画像検査にて僧帽弁逆流量を定量することができた。さらに、左傍胸骨左室長軸断面像において、収縮期に僧帽弁の中隔尖と壁側尖とが接合する長さを弁尖接合長（CL）と定義すれば、接合領域（面積値）の代用として利用でき、なおかつ僧帽弁輪垂直方向（心長軸方向）における弁形態の変化を検討することができた。以上の弁形態評価方法は、僧帽弁形成術の介入効果や、僧帽弁形態の安定性、心機能の回復や維持状況を、術前を含め術後長期間にわたって非侵襲的に検討するために役立つと考えられた。

本研究では、僧帽弁形成術中における僧帽弁形態の新しい評価方法を確立し、その有用性と画像検査との相関を示した。弁尖の逸脱部位については神経鉤を用いて弁尖を左房側に牽引することで観察評価することが可能であったほか、1mm 刻みの円形サイザーを僧帽弁口部に直接挿入し、僧帽弁開口部を通過するサイザーの最大径として僧帽弁輪直径（IMAD）を計測し、僧帽弁形成術直後も同様の手技にて修復後僧帽弁輪実測値（RIMAD）を計測することができた。一

方で、MMVD 犬において、IMAD は術前の 2 次元心エコーにより非侵襲的に予測されたのみならず、RIMAD も術後の 2 次元心エコーを用いて非侵襲的に予測できることが示唆された。つまり、本研究で得られた心エコー検査による僧帽弁輪面積と僧帽弁輪周長の計算値は、術前術後ともに実測値を正確に予測できていることを裏付ける所見で、左室流入量や僧帽弁逆流量をより正確に定量化できるとともに、術式の長期的な安定性を客観的に評価検討することにも役立つと考えられた。以上のような心エコー変数に基づいた長期予後の検討は、MMVD の最適な治療プロトコルを確立することにも役立つと考えられた。また、僧帽弁形成術中における僧帽弁形態の評価方法は、術中の形成手技の判断（弁輪拡大の重症度診断、弁輪形成手技の判断、逸脱部位の診断、人工腱索再建手技の判断）に役立つと考えられた。

本研究には、次のようないくつかの研究限界が存在した。

(1) 研究 1 では、対照群と MMVD 群の間において、年齢、体重、性別、BSA 値に有意な差が検出された。よってこれらの群間の差は、データ解析の交絡因子になった可能性がある。疫学的背景に一致して、本研究に組み入れられた高齢の小型犬の多くは MMVD と診断された。両群のサンプルサイズを保持しながら統計的な検出力を確保するため、症例の選定基準には年齢や体重の制限を設けない方針を採用し、結果、両群のベースライン特性の差を許容する解析となった。

(2) 研究1と研究2のいずれにおいても、私が自ら心エコー検査と僧帽弁形成術を実施し、各症例の詳細な画像情報を知る必要があった。結果、心エコー検査による弁輪径予測値の測定と、手術中の弁輪径実測値の測定作業が盲検化されておらず、両値の相関解析にバイアスが混入する余地がある。また、各計測は私1人によって1度のみ行われたため、評価者間および評価者内の誤差は評価されていない。

(3) 研究1および研究2のいずれにおいても、内科治療が心エコー検査測定値に与える影響について解析されていない。心エコー検査測定値は、投薬の影響により変動する可能性があって[82]、本研究で観察された心エコー検査値と実測値との相関係数は、内科療法の影響を受けていた可能性を否定できない。

(4) 三次元画像において僧帽弁の形状を定義する数値データについて解析されていない。正常な犬の僧帽弁はヒトの僧帽弁と同様に三次元的に配置された鞍型であり、犬のMMVDの進行例では僧帽弁の高さ（鞍型の僧帽弁輪の深さに等しい）が徐々に減少する可能性を示唆している[51, 83-85]。本研究では、二次元心エコー検査で行われた調査であり、僧帽弁の高さを測定できていないため、高さが僧帽弁輪扁平率に及ぼす影響や、測定値と予測値の不一致などの問題点を検証することができなかった。

(5) 外科的侵襲（外科的処置の期間を含む）や過剰な術後残存MRは、人の患

者の術後経過を変化させる可能性が報告されているものの[86]、本研究ではこれらの因子は評価されていない。

(6) CL は弁尖組織のみで測定しなければならないが、腱索や縫合糸が弁尖組織に滑らかに接続する場合に CL に含まれる可能性があることを否定できない。

(7) 薬剤の投与、投与量、投薬中止の判断は、患犬の症状や一部の検査所見に基づいて主治獣医師が行い、その判断基準は標準化されていない。

(8) 本研究は後方視的検討であったため、潜在的な交絡因子やバイアスの混入余地があり、本研究結果の正確性と再現性は追試検証する必要がある。

## 5. 結語

本研究により以下の知見が得られた。

(1) 健常犬の僧帽弁輪は短長径比 3:4 の楕円形であり、心周期に同期して収縮と拡張を繰り返していることが明らかとなった。これは、収縮期の弁尖接合を効率的に発生させる機序の一つと考えられた。

(2) MMVD 犬の僧帽弁輪は健常犬に比べ心周期を通して真円に近く、弁輪面積の拡大と収縮率の低下を生じていることが明らかとなった。これは、弁尖逸脱とともに弁尖接合を妨げ、MR の病態悪化に寄与する機序の一つと考えられた。

(3) 本研究の僧帽弁形成術は、拡大した僧帽弁輪を中隔尖面積に達するまで縮小し、人工腱索を用いて弁尖接合領域の左房端の全てを新たな僧帽弁輪平面に位置させることにより、壁側尖面積と同じ量の逸脱弁尖を左室内へと挿入させ、壁側尖面積の半分に相当する弁尖接合領域を再構築する術式である。

(4) 僧帽弁形成術の介入により僧帽弁の形態変化(弁尖接合領域の増加、僧帽弁輪面積の縮小)と心機能の変化(僧帽弁逆流量の低下、前方一回拍出量の増加、左心系容量負荷の軽減)が観察された。なお、僧帽弁の形態や機能への直接的介入効果と一部の機能回復効果の達成には時間差が観察された。大動脈弁輪は MMVD の存在も僧帽弁形成術の介入の影響も受けなかった。

(5) 二次元心エコー図法において、僧帽弁輪の前後径 (SPD)、横径 (TD)、弁尖接合長 (CL) を測定することにより、僧帽弁形成術の介入効果や、弁形態の安定性、心機能の回復や維持状況を、術前含め術後にわたって非侵襲的に定量できることが明らかとなった。他方、これらの測定値を元に算出された僧帽弁輪面積と僧帽弁輪周長は、術前術後ともに実測値を良好に予測できていることが裏付けられた。

(6) 本研究デザインは後方視的であることにより、潜在的な交絡因子を除去し得ないほか、症例組み入れにおける交絡因子の排除不足、データ取得における誤差検証と盲検化不足、内科治療による影響の考慮不足、三次元画像データの解析不足、外科的侵襲の影響に関するデータ不足など、既に考慮すべき限界を有する。これらの点について今後の研究で検証する必要がある。

(7) 本研究成果は、犬の僧帽弁疾患に対する治療方針の策定、僧帽弁形成術の適応、弁形態や心機能に対する手術介入効果や安定性の検証、機能回復過程や予後の観察、術式の検討と改善において有益な新知見と考えられた。

## 6. 謝辞

本研究遂行にあたり、日夜親身に御指導を賜りました鹿児島大学共同獣医学部共同獣医学科臨床獣医学講座 三角一浩 教授に深甚なる感謝の意を表します。

また、鹿児島大学共同獣医学部共同獣医学科臨床獣医学講座 藤木 誠 教授、山口大学共同獣医学部共同獣医学科臨床獣医学講座 谷 健二 教授、鹿児島大学共同獣医学部 Smith Henry Ivan 特任准教授、鹿児島大学共同獣医学部共同獣医学科臨床獣医学講座 矢吹 映 教授に多大なる御助言を賜りましたことに心から感謝致します。

さらに、本研究遂行にあたり多大なる御協力を賜りました、茶屋ヶ坂動物病院、金本 勇 先生、佐藤 恵一 先生、安平 佑正 先生、渡辺 樹 先生、鈴木 裕弥 先生、名倉 隼平 先生、ならびに多くの関係者の皆様に感謝致します。

## 7. 参考文献

1. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 1972; 46:227-239.
2. Fenoglio JJ, Tuan-Duc-Pham null, Wit AL, Bassett AL, Wagner BM. Canine mitral complex. Ultrastructure and electromechanical properties. *Circ Res* 1972; 31:417-430.
3. Borgarelli M, Buchanan JW. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14:93-101.
4. Whitney JC. Cardiovascular pathology. *J Small Anim Pract* 1967; 8:459-465.
5. Han RI, Black A, Culshaw G, French AT, Corcoran BM. Structural and cellular changes in canine myxomatous mitral valve disease: an image analysis study. *J Heart Valve Dis* 2010; 19:60-70.
6. Levine RA, Hagège AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E,

Beaudoin J, Bischoff J, Bouatia-Naji N, Bruneval P, Butcher JT, Carpentier A, Chaput M, Chester AH, Clusel C, Delling FN, Dietz HC, Dina C, Durst R, Fernandez-Friera L, Handschumacher MD, Jensen MO, Jeunemaitre XP, Le Marec H, Le Tourneau T, Markwald RR, Mérot J, Messas E, Milan DP, Neri T, Norris RA, Peal D, Perrocheau M, Probst V, Pucéat M, Rosenthal N, Solis J, Schott J-J, Schwammenthal E, Slaughter SA, Song J-K, Yacoub MH, Leducq Mitral Transatlantic Network. Mitral valve disease--morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:689-710.

7. Fox PR. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol* 2012; 14:103-126.

8. Grande-Allen KJ, Griffin BP, Ratliff NB, Cosgrove DM, Vesely I. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:271-277.

9. Gupta V, Barzilla JE, Mendez JS, Stephens EH, Lee EL, Collard CD, Laucirica R, Weigel PH, Grande-Allen KJ. Abundance and location of

proteoglycans and hyaluronan within normal and myxomatous mitral valves. *Cardiovasc Pathol* 2009; 18:191-197.

10. Diana A, Guglielmini C, Pivetta M, Sanacore A, Di Tommaso M, Lord PF, Cipone M. Radiographic features of cardiogenic pulmonary edema in dogs with mitral regurgitation: 61 cases (1998–2007). *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235:1058-1063.

11. Moonarmart W, Boswood A, Luis Fuentes V, Brodbelt D, Souttar K, Elliott J. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *J Small Anim Pract* 2010; 51:84-96.

12. Borgarelli M, Crosara S, Lamb K, Savarino P, La Rosa G, Tarducci A, Haggstrom J. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *J Vet Intern Med* 2012; 26:69-75.

13. Lord P, Hansson K, Kvart C, Häggström J. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *J*

Small Anim Pract 2010; 51:210-218.

14. Häggström J, Duelund Pedersen H, Kwart C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2004; 34:1209-1226, vii-viii.

15. Staub NC, Nagano H, Pearce ML. Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs. J Appl Physiol 1967; 22:227-240.

16. Häggström J, Boswood A, O' Grady M, Jöns O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken J-G, Patteson M, Ablad B, Bussadori CM, Glaus T, Kovacević A, Rapp M, Santilli RA, Tidholm A, Eriksson A, Belanger MC, Deinert M, Little CJL, Kwart C, French A, Rønn-Landbo M, Wess G, Eggertsdottir AV, O' Sullivan ML, Schneider M, Lombard CW, Dukes-McEwan J, Willis R, Louvet A, DiFruscia R. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. J Vet Intern Med 2008; 22:1124-1135.

17. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi

- M, Bellino C, La Rosa G, Zanatta R, Haggstrom J, Tarducci A. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22:120-128.
18. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, Frye RL. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 1996; 335:1417-1423.
19. Pedersen HD, Häggström J. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. *Cardiovasc Res* 2000; 47:234-243.
20. Wilson WC. Studies in experimental mitral obstruction in relation to the surgical treatment of mitral stenosis\*. *British Journal of Surgery* 1930; 18:259-274.
21. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction." *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:323-337.
22. Jordan P, Wible J. Spring valve for mitral insufficiency; preliminary report. *AMA Arch Surg* 1955; 71:468-474.

23. Templeton JY, Gibbon JH. Experimental Reconstruction of Cardiac Valves by Venous and Pericardial Grafts. *Ann Surg* 1949; 129:161-176.
24. Bailey CP, O'neill TJE, Glover RP, Jamison WL, Ramirez HPR. Surgical Repair of Mitral Insufficiency: (A Preliminary Report). *Diseases of the Chest* 1951; 19:125-137.
25. Murray G. Treatment of mitral valve stenosis by resection and replacement of valve under direct vision. *AMA Arch Surg* 1950; 61:903-912.
26. Benichoux R, Chalnot P. A method for the surgical correction of mitral insufficiency. *J Thorac Surg* 1955; 30:148-158.
27. Harken DE, Black H, Ellis LB, Dexter L. The surgical correction of mitral insufficiency. *J Thorac Surg* 1954; 28:604-624.
28. Nichols HT. Mitral insufficiency: treatment by polar cross-fusion of the mitral annulus fibrosus. *J Thorac Surg* 1957; 33:102-122.
29. Bailey CP, Lacy MM, Harris JSC. The surgical treatment of acquired heart disease. *Surg Clin North Am* 1951; 1821-1863.

30. Sakakibara S. A surgical approach to the correction of mitral insufficiency. *Ann Surg* 1955; 142:196-203.
31. Davila JC, Mattson WW, O'neill TJ, Glover RP. A method for the surgical correction of mitral insufficiency. I. Preliminary considerations. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 98:407-412.
32. Borrie J. Mitral insufficiency; experimental circular suture around the atrioventricular ring. *J Thorac Surg* 1955; 30:687-697.
33. Glover RP, Davila JC. Surgical treatment of mitral insufficiency by total circumferential purse-string suture of the mitral ring. *Circulation* 1957; 15:661-681.
34. Kay EB, Cross FS. Surgical treatment of mitral insufficiency; experimental observations. *J Thorac Surg* 1955; 29:618-620.
35. Lillehei CW, Gott VL, Dewall RA, Varco RL. Surgical correction of pure mitral insufficiency by annuloplasty under direct vision. *J Lancet* 1957; 77:446-449.
36. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to

cardiac surgery. Minn Med 1954; 37:171-185; passim.

37. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Ziegler NR, Varco RL. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. Surg Gynecol Obstet 1955; 101:446-466.

38. Reed GE, Tice DA, Clauss RH. ASYMMETRIC EXAGGERATED MITRAL ANNULOPLASTY: REPAIR OF MITRAL INSUFFICIENCY WITH HEMODYNAMIC PREDICTABILITY. J Thorac Cardiovasc Surg 1965; 49:752-761.

39. Davila JC, Glover RP, Trout RG, Mansure FS, Wood NE, Janton OH, Iaia BD. Circumferential suture of the mitral ring; a method for the surgical correction of mitral insufficiency. J Thorac Surg 1955; 30:531-560; discussion, 560-563.

40. Lillehei CW, Gott VL, Dewall RA, Varco RL. The surgical treatment of stenotic or regurgitant lesions of the mitral and aortic valves by direct vision utilizing a pump-oxygenator. J Thorac Surg 1958; 35:154-191.

41. Merendino KA, Thomas GI, Jesseph JE, Herron PW, Winterscheid LC, Vetto RR. The open correction of rheumatic mitral regurgitation and/or stenosis; with special reference to regurgitation treated by posteromedial annuloplasty utilizing a pump-oxygenator. *Ann Surg* 1959; 150:5-22.
42. Kay EB, Nogueira C, Zimmerman HA. Correction of mitral insufficiency under direct vision. *Circulation* 1960; 21:568-577.
43. Kay JH, Egerton WS, Zubiate P. The surgical treatment of mitral insufficiency and combined mitral stenosis and insufficiency with use of the heart-lung machine. *Surgery* 1961; 50:67-74.
44. Wooler GH, Nixon PG, Grimshaw VA, Watson DA. Experiences with the repair of the mitral valve in mitral in competence. *Thorax* 1962; 17:49-57.
45. Gerbode F, Kerth WJ, Osborn JJ, Selzer A. Correction of mitral insufficiency by open operation. *Ann Surg* 1962; 155:846-854.
46. Belcher JR. THE SURGICAL TREATMENT OF MITRAL REGURGITATION. *Br Heart*

J 1964; 26:513-523.

47. Nguyen TC, Itoh A, Carlhäll CJ, Bothe W, Timek TA, Ennis DB, Oakes RA, Liang D, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC. The effect of pure mitral regurgitation on mitral annular geometry and three-dimensional saddle shape. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:557-565.
48. Lee AP-W, Hsiung MC, Salgo IS, Fang F, Xie J-M, Zhang Y-C, Lin Q-S, Looi J-L, Wan S, Wong RHL, Underwood MJ, Sun J-P, Yin W-H, Wei J, Tsai S-K, Yu C-M. Quantitative analysis of mitral valve morphology in mitral valve prolapse with real-time 3-dimensional echocardiography: importance of annular saddle shape in the pathogenesis of mitral regurgitation. *Circulation* 2013; 127:832-841.
49. Hetzer R, Delmo Walter EBM, Hübner M, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Nagdyman N, Berger F. Modified surgical techniques and long-term outcome of mitral valve reconstruction in 111 children. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:604-613.
50. Ibrahim M, Rao C, Athanasiou T. Artificial chordae for degenerative mitral valve disease: critical analysis of current techniques.

Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012; 15:1019-1032.

51. Grewal J, Suri R, Mankad S, Tanaka A, Mahoney DW, Schaff HV, Miller FA, Enriquez-Sarano M. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography. *Circulation* 2010; 121:1423-1431.
52. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, Hagege AA, Harrigan P, Marshall JE, Weyman AE. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1989; 80:589-598.
53. Daneshmand MA, Milano CA, Rankin JS, Honeycutt EF, Swaminathan M, Shaw LK, Smith PK, Glower DD. Mitral valve repair for degenerative disease: a 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:1828-1837.
54. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 1999; 99:400-405.

55. Griffiths LG, Orton EC, Boon JA. Evaluation of techniques and outcomes of mitral valve repair in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224:1941-1945.
56. Kanemoto I, Shibata S, Noguchi H, Chimura S, Kobayashi M, Shimizu Y. Successful mitral valvuloplasty for mitral regurgitation in a dog. *Nihon Juigaku Zasshi* 1990; 52:411-414.
57. Kanemoto I, Taguchi D, Yokoyama S, Mizuno M, Suzuki H, Kanamoto T. Open heart surgery with deep hypothermia and cardiopulmonary bypass in small and toy dogs. *Vet Surg* 2010; 39:674-679.
58. Kanemoto I, Mihara K, Sato K. Open-heart techniques and mitral valve plasty for mitral regurgitation in toy- and small-breed dogs: A review. *Open Vet J* 2021; 11:14-26.
59. Uechi M, Mizukoshi T, Mizuno T, Mizuno M, Harada K, Ebisawa T, Takeuchi J, Sawada T, Uchida S, Shinoda A, Kasuya A, Endo M, Nishida M, Kono S, Fujiwara M, Nakamura T. Mitral valve repair under cardiopulmonary bypass in small-breed dogs: 48 cases (2006-2009). *J Am Vet Med Assoc* 2012; 240:1194-1201.

60. Uechi M. Mitral valve repair in dogs. *J Vet Cardiol* 2012; 14:185-192.
61. Mizuno T, Chen A, Mamada K, Takahashi A, Uchida S, Uechi M. Analysis of mitral valve morphology in dogs undergoing mitral valve repair with three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Vet Cardiol* 2021; 34:64-72.
62. Mamada K, Chen A, Takamura K, Murakami M, Uechi M. Unilateral diaphragmatic paralysis associated with surgical mitral valve repair in dogs. *J Vet Cardiol* 2020; 29:33-39.
63. Boggs LS, Dewan SJ, Ballard SE. Mitral valve reconstruction in a toy-breed dog. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209:1872-1876.
64. Borenstein N, Daniel P, Behr L, Pouchelon JL, Carbognani D, Pierrel A, Macabet V, Lacheze A, Jamin G, Carlos C, Chetboul V, Laborde F. Successful surgical treatment of mitral valve stenosis in a dog. *Vet Surg* 2004; 33:138-145.
65. Pelosi A, Anderson LK, Paugh J, Robinson S, Eyster GE. Challenges of cardiopulmonary bypass—a review of the veterinary literature. *Vet*

Surg 2013; 42:119-136.

66. Fedak PWM, McCarthy PM, Bonow RO. Evolving concepts and technologies in mitral valve repair. *Circulation* 2008; 117:963-974.

67. Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2019; 33:1127-1140.

68. Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, Moses BL. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993; 7:247-252.

69. Chung DD, Wolfgramm R. Maxillary arch perimeter prediction using Ramanujan's equation for the ellipse. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015; 147:235-241.

70. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software

“EZR” for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013; 48:452-458.

71. Hansson K, Häggström J, Kwart C, Lord P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. Vet Radiol Ultrasound 2002; 43:568-575.

72. Mihara K, Kanemoto I, Sato K, Yasuhira Y, Watanabe I, Misumi K. Echocardiographic evaluation of deformity and enlargement of the canine mitral valve annulus associated with myxomatous degenerative mitral valve disease. J Vet Cardiol 2021; 37:8-17.

73. Guglielmini C, Diana A, Pietra M, Di Tommaso M, Cipone M. Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. J Vet Med Sci 2009; 71:9-13.

74. Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, Häggström J, Lombard CW, Pedersen HD, Vollmar A, Wey A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. J Vet Intern Med 2004; 18:311-321.

75. Visser LC, Ciccozzi MM, Sintov DJ, Sharpe AN. Echocardiographic quantitation of left heart size and function in 122 healthy dogs: A prospective study proposing reference intervals and assessing repeatability. *J Vet Intern Med* 2019; 33:1909-1920.
76. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:674-681.
77. Timek TA, Nielsen SL, Lai DT, Tibayan F, Liang D, Daughters GT, Beineke P, Hastie T, Ingels NB, Miller DC. Mitral annular size predicts Alfieri stitch tension in mitral edge-to-edge repair. *J Heart Valve Dis* 2004; 13:165-173.
78. Gaasch WH, Meyer TE. Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. *Circulation* 2008; 118:2298-2303.
79. Patel H, Desai M, Tuzcu EM, Griffin B, Kapadia S. Pulmonary hypertension in mitral regurgitation. *J Am Heart Assoc* 2014;

3:e000748.

80. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1536-1543.

81. Matsumura T, Ohtaki E, Tanaka K, Misu K, Tobaru T, Asano R, Nagayama M, Kitahara K, Umemura J, Sumiyoshi T, Kasegawa H, Hosoda S. Echocardiographic prediction of left ventricular dysfunction after mitral valve repair for mitral regurgitation as an indicator to decide the optimal timing of repair. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:458-463.

82. Fine DM, Durham HE, Rossi NF, Spier AW, Selting K, Rubin LJ. Echocardiographic assessment of hemodynamic changes produced by two methods of inducing fluid deficit in dogs. *J Vet Intern Med* 2010; 24:348-353.

83. Menciotti G, Borgarelli M, Aherne M, Häggström J, Ljungvall I, Lahmers SM, Abbott JA. Assessment of mitral valve morphology using three-

dimensional echocardiography. Feasibility and reference values. J Vet Cardiol 2016; 18:156-167.

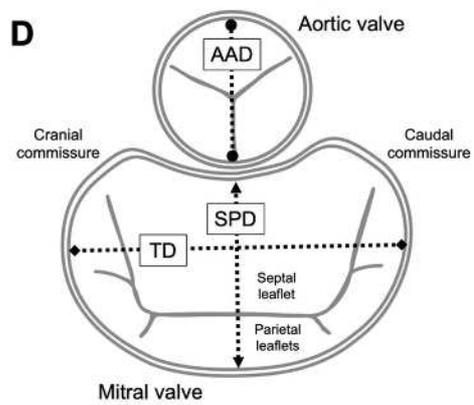
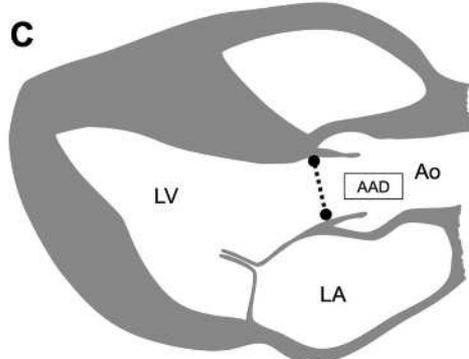
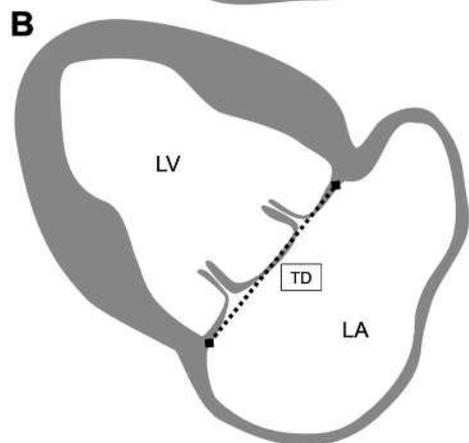
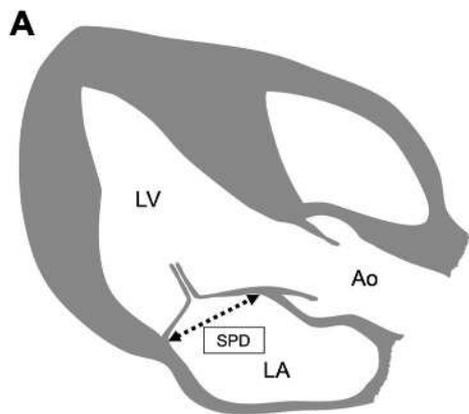
84. Menciotti G, Borgarelli M, Aherne M, Wesselowski S, Häggström J, Ljungvall I, Lahmers SM, Abbott JA. Mitral valve morphology assessed by three-dimensional transthoracic echocardiography in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. J Vet Cardiol 2017; 19:113-123.

85. Menciotti G, Borgarelli M, Aherne M, Camacho P, Häggström J, Ljungvall I, Lahmers SM, Abbott JA. Comparison of the mitral valve morphologies of Cavalier King Charles Spaniels and dogs of other breeds using 3D transthoracic echocardiography. J Vet Intern Med 2018; 32:1564-1569.

86. Suri RM, Clavel M-A, Schaff HV, Michelena HI, Huebner M, Nishimura RA, Enriquez-Sarano M. Effect of Recurrent Mitral Regurgitation Following Degenerative Mitral Valve Repair: Long-Term Analysis of Competing Outcomes. J Am Coll Cardiol 2016; 67:488-498.

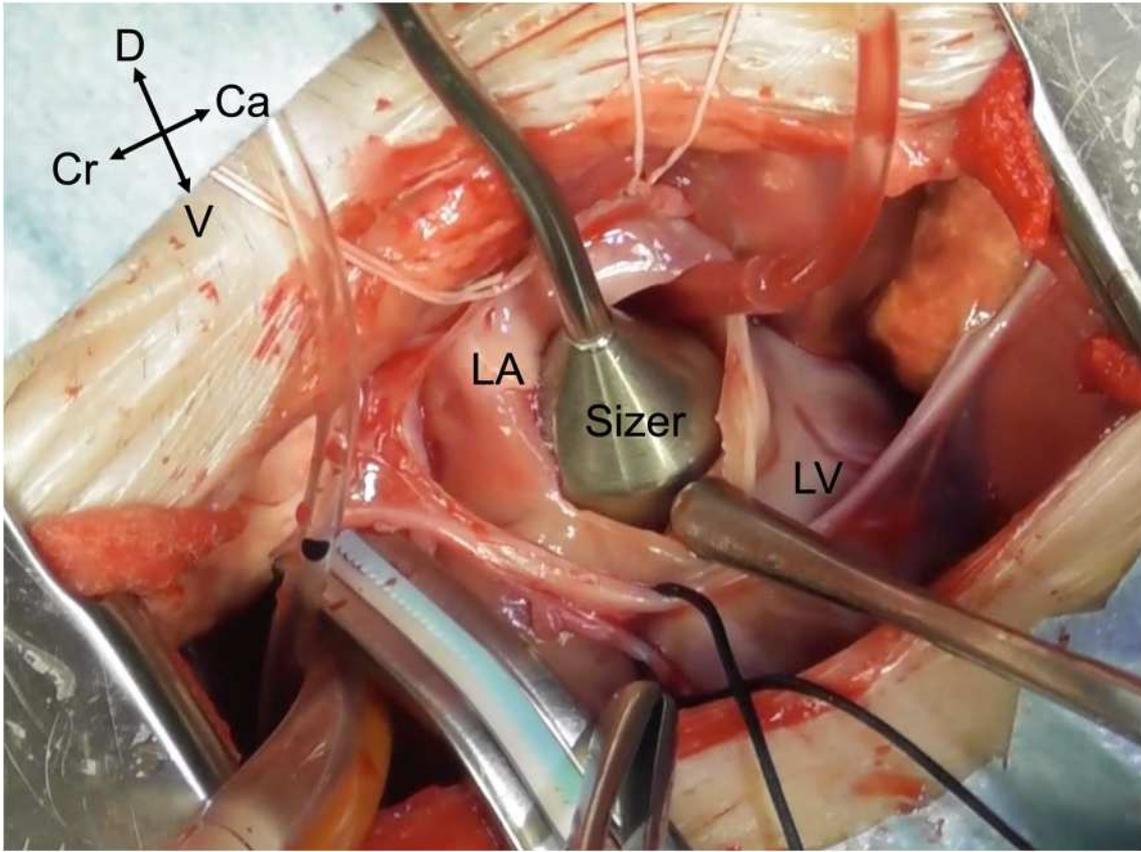
## 8. 図表

【図 2-1】心エコー図および心臓背側観における、僧帽弁輪の前後径と横径、および大動脈弁輪径の位置を示した概念図（模式図）。左傍胸骨左室長軸断面像（A）および交連断面像（B）において、僧帽弁尖のヒンジ間の距離をそれぞれ僧帽弁輪の前後径（septal-parietal diameter; SPD）および横径（transverse diameter; TD）と定義した。右傍胸骨左室長軸断面像（C）において、大動脈弁尖のヒンジ間の距離を大動脈弁輪径（aortic annulus diameter; AAD）と定義した。心エコー図検査評価項目の測定位置を示す心臓背側観（D）。AAD：大動脈弁輪径、Ao：大動脈、SPD：前後径、LA：左心房、LV：左心室、TD：横径。



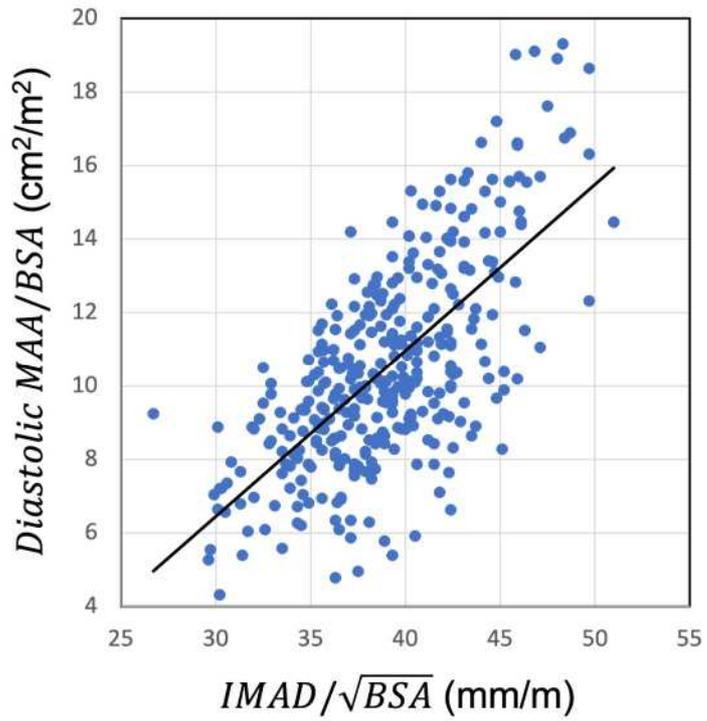
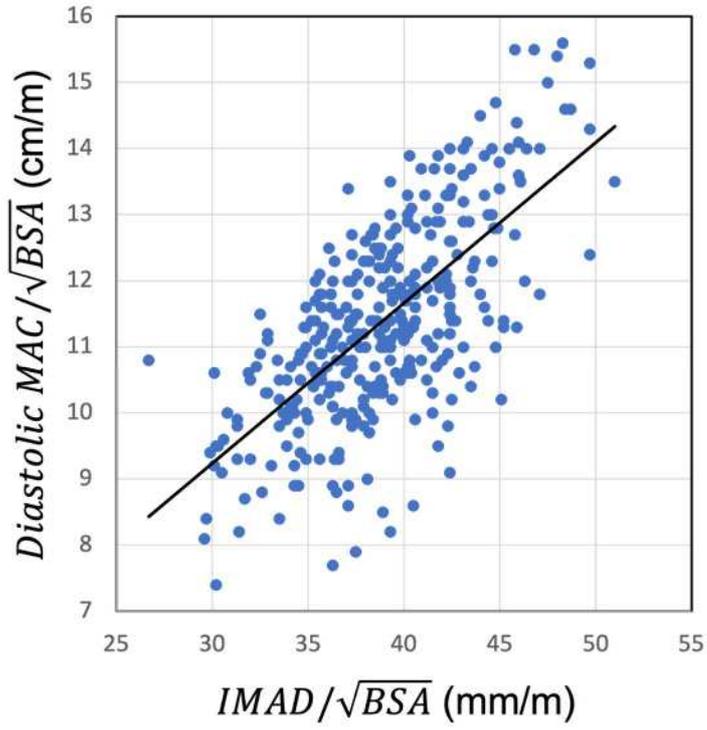
【図 2-2】僧帽弁輪径を測定する作業中の実際の術野。1mm 刻みの円形サイザーを僧帽弁口部に直接挿入し、僧帽弁開口部を通過しうるサイザーの最大径を僧帽弁輪直径 (intraoperative mitral annulus diameter; IMAD) と定義した。

Ca : 尾側、Cr : 頭側、D : 背側、LA : 左心房、LV : 左心室、V : 腹側。



【図 2-3】心エコー検査測定値 (MAC、MAA) と実測値 (IMAD) との相関解析結果。

IMAD/ $\sqrt{\text{BSA}}$  と拡張期 MAC/ $\sqrt{\text{BSA}}$  (グラフ A、 $r = 0.64$ 、 $p < 0.01$ )、IMAD/ $\sqrt{\text{BSA}}$  と拡張期 MAA/BSA (グラフ B、 $r = 0.64$ 、 $p < 0.01$ ) にはそれぞれ有意な相関が認められた。BSA : 体表面積、MAA : 僧帽弁輪面積、MAC : 僧帽弁輪周長、IMAD : 僧帽弁輪直径。



【表 2-1】各群の犬の特徴（検査時の年齢、性別、体重、心不全の病期、心エコー評価値）。性別分布は雄/雌で示し、その他の数値データはヒストグラムに基づいて視覚的に正規分布が想定できる場合は平均値±標準偏差で示し、さもなければ中央値（四分位範囲）で示した。群間比較に用いた統計的方法を以下の文字で表に示した、即ち、a：Brunner-Munzel 検定、b：Fisher の正確検定、c：Student の t 検定。BSA：体表面積、FS：左室内径短縮率、LA：Ao：左房大動脈径比、LVIDdN：正規化左室拡張末期内径、MMVD：粘液腫様変性僧帽弁疾患。

Variable	Unit	Control group (n=59)	MMVD group (n=371)	<i>p</i> value
Age at examination <sup>a</sup>	years old	4 [1-8]	10 [9-11]	< 0.0001
Male / female <sup>b</sup>		23 / 36	218 / 153	0.0069
Body weight <sup>a</sup>	kg	4.8 [3.0-7.3]	3.6 [2.8-4.8]	0.0106
BSA <sup>a</sup>	m <sup>2</sup>	0.287 [0.210-0.379]	0.237 [0.201-0.287]	0.0106
$\sqrt{\text{BSA}}$ <sup>a</sup>	m	0.536 [0.458-0.536]	0.487 [0.448-0.536]	0.0106
Heart failure stage		No abnormality detected	B2 (n=59) C (n=210) D (n=102)	-
LA:Ao <sup>c</sup>		1.31 ± 0.22	2.18 ± 0.58	< 0.0001
LVIDdN <sup>c</sup>		1.45 ± 0.16	2.17 ± 0.33	< 0.0001
FS <sup>c</sup>	%	45.5 ± 8.8	54.4 ± 8.8	< 0.0001

【表 2-2】 対照群内の単回帰分析結果。自然対数に変換した面積値 (MAA、AAA) と自然対数に変換した BSA の間、長さ値 (MAC、SPD、TD、AAD) と BSA の平方根との間の単回帰分析結果を、式の係数 (切片値、傾き値) および P 値で示す。面積値は次のように計算した、即ち、 $\text{Ln}(\text{area in cm}^2) = \text{intercept} + \text{slope} \times \text{Ln}(\text{BSA in m}^2)$ 、ここで  $\text{Ln}(x)$  は  $x$  の自然対数とする。長さ値は次のように計算した、即ち、 $\text{Length in units} = \text{intercept} + \text{slope} \times \sqrt{\text{BSA in m}^2}$ 。切片値と傾き値の P 値は、次の上付き文字で示した、即ち、NS:有意差なし、a:  $p < 0.05$ 、b:  $p < 0.01$ 、c:  $p < 0.001$ 。AAA: 大動脈弁輪面積、AAD: 大動脈弁輪径、BSA: 体表面積、Ln (x):  $x$  の自然対数、MAA: 僧帽弁輪面積、MAC: 僧帽弁輪周長、 $R^2$ : 決定係数、SPD: 前後径、TD: 横径。

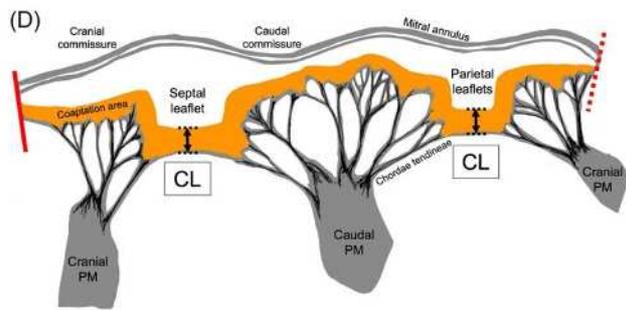
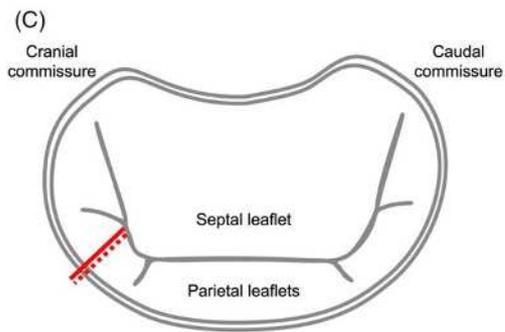
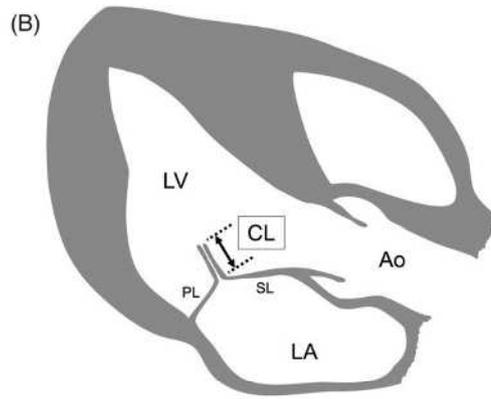
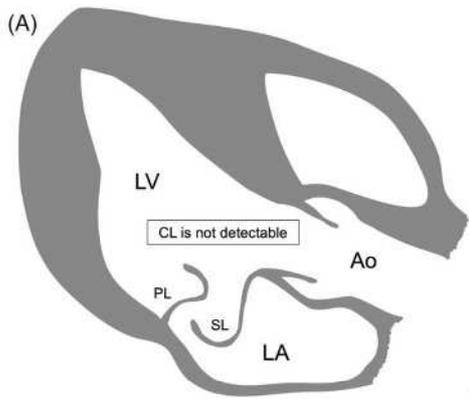
Variable	Unit	Intercept	Slope	R <sup>2</sup>
Area values				
AAA	cm <sup>2</sup>	0.9689 <sup>c</sup>	1.0404 <sup>c</sup>	0.9076
Systolic MAA	cm <sup>2</sup>	1.3442 <sup>c</sup>	1.1107 <sup>c</sup>	0.8513
Diastolic MAA	cm <sup>2</sup>	1.5741 <sup>c</sup>	0.9855 <sup>c</sup>	0.8675
Length values				
AAD	mm	-1.0125 <sup>a</sup>	19.8191 <sup>c</sup>	0.9114
Systolic SPD	mm	-1.4438 <sup>NS</sup>	20.0083 <sup>c</sup>	0.7926
Diastolic SPD	mm	-0.8746 <sup>NS</sup>	23.7510 <sup>c</sup>	0.8571
Systolic TD	mm	-2.8832 <sup>b</sup>	30.7273 <sup>c</sup>	0.8622
Diastolic TD	mm	-0.8188 <sup>NS</sup>	30.0869 <sup>c</sup>	0.8472
Systolic MAC	cm	-0.6863 <sup>b</sup>	8.0582 <sup>c</sup>	0.8877
Diastolic MAC	cm	-0.2637 <sup>NS</sup>	8.4948 <sup>c</sup>	0.8906

【表 2-3】心エコー検査値の群間比較。数値データは、ヒストグラムに基づいて正規分布が視覚的に想定できる場合は平均値±標準偏差で示し、さもなければ中央値（四分位範囲）で示した。AAA：大動脈弁輪面積、AAD：大動脈弁輪径、BSA：体表面積、Ln(x)：x の自然対数、MAA：僧帽弁輪面積、MAC：僧帽弁輪周長、MAF：僧帽弁輪扁平率、MMVD：粘液腫性僧帽弁疾患、SPD：前後径、TD：横径。P 値は Student の t 検定を用いて算出した。なお、自然対数変換前の面積値は群間比較していない。

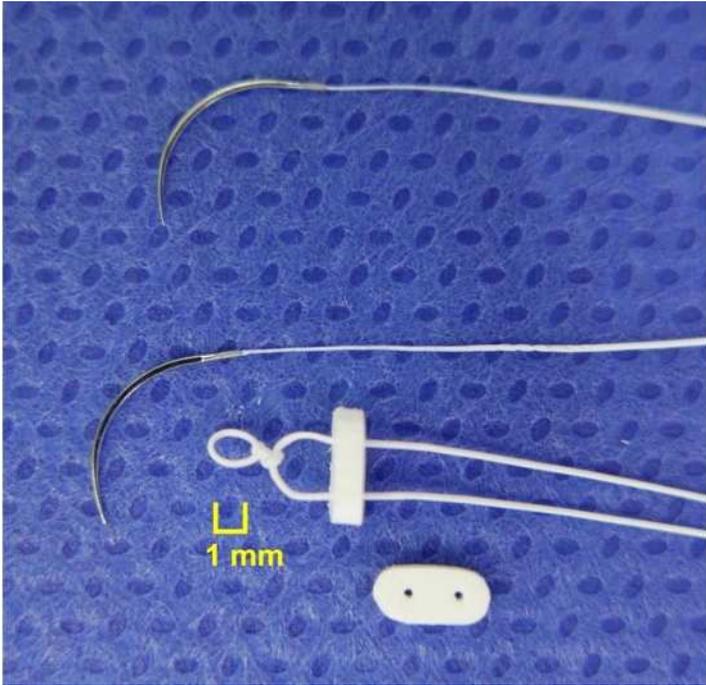
Variable	Unit	Control (n=59)	MMVD (n=371)	<i>p</i> value
Systolic SPD / $\sqrt{\text{BSA}}$	mm/m	17.4 $\pm$ 3.1	31.5 $\pm$ 5.4	< 0.0001
Diastolic SPD / $\sqrt{\text{BSA}}$	mm/m	22.2 $\pm$ 2.8	35.9 $\pm$ 5.0	< 0.0001
Systolic TD / $\sqrt{\text{BSA}}$	mm/m	25.4 $\pm$ 3.9	35.1 $\pm$ 6.0	< 0.0001
Diastolic TD / $\sqrt{\text{BSA}}$	mm/m	28.6 $\pm$ 3.9	36.6 $\pm$ 4.8	< 0.0001
Systolic MAF		0.30 $\pm$ 0.14	0.10 $\pm$ 0.11	< 0.0001
Diastolic MAF		0.22 $\pm$ 0.11	0.02 $\pm$ 0.08	< 0.0001
Systolic MAC / $\sqrt{\text{BSA}}$	cm/m	6.79 $\pm$ 0.89	10.48 $\pm$ 1.68	< 0.0001
Diastolic MAC / $\sqrt{\text{BSA}}$	cm/m	8.04 $\pm$ 0.90	11.40 $\pm$ 1.48	< 0.0001
Systolic MAA / BSA	cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	3.49 $\pm$ 0.93	8.41 [6.92-10.325]	-
Ln (Systolic MAA / BSA)		1.21 $\pm$ 0.27	2.13 $\pm$ 0.32	< 0.0001
Diastolic MAA / BSA	cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	5.03 $\pm$ 1.13	10.10 [8.64-12.04]	-
Ln (Diastolic MAA / BSA)		1.59 $\pm$ 0.22	2.32 $\pm$ 0.26	< 0.0001
Contraction ration of MAA	%	30.6 $\pm$ 11.7	15.9 $\pm$ 12.7	< 0.0001
AAD / $\sqrt{\text{BSA}}$	mm/m	18.0 $\pm$ 1.7	18.3 $\pm$ 1.9	0.154
AAA / BSA	cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	2.56 $\pm$ 0.48	2.69 $\pm$ 0.54	-
Ln (AAA / BSA)		0.92 $\pm$ 0.19	0.96 $\pm$ 0.21	0.168

【図 3-1】 弁尖接合長 (coaptation length; CL) の測定位置を示した模式図。

左傍胸骨左室長軸断面像において収縮期中に中隔尖と壁側尖とが接合する長さとして CL を定義すれば、CL が検出されない状態 (即ち、CL=0) (A)、CL が検出された状態 (B)。僧帽弁の術野観 (C) において示された赤線で、僧帽弁 (僧帽弁輪、壁側尖、頭側 (前) 乳頭筋、左心房、左心室) を分割・展開した、僧帽弁複合体の展開図 (D)。展開図 (D) において、CL の測定位置 (両矢印) と、弁尖接合領域 (オレンジ色) を示す。Ao : 大動脈、LA : 左心房、LV : 左心室、SL : 中隔尖、PL : 壁側尖、CL : 弁尖接合長。



【図 3-2】人工腱索置換術に使用するアンカー素材。サイズ CV-6、30 インチ長の expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) 製縫合糸の中間点に直径 1mm のループを作成しておき、この縫合糸の両端の針を、サイズ 2×4 mm の ePTFE 製プレジエット (写真のもの)、乳頭筋、同サイズの別のプレジエットに順番に通して結紮すれば、乳頭筋に 1 点のアンカーが設置される。



【図 3-3】僧帽弁形成術の手術手技。画像 (A)～(L) は米国獣医内科学会ガイドラインステージ分類 D 期心不全の MMVD と診断されたチワワの症例 (9 才、3.0kg、去勢雄) の手術ビデオから得られた静止画。

(A) 背側から見た僧帽弁。この画像では中隔尖が見える。壁側尖は僧帽弁輪の裏側 (すなわち左室内) に隠れて見えない。

(B) 僧帽弁の修復開始に先立ち、1mm 刻みの円形サイザーを僧帽弁口部に直接挿入し、僧帽弁開口部を通過しうるサイザーの最大径を僧帽弁輪径 (intraoperative mitral annulus diameter ; IMAD) と定義した。僧帽弁輪は柔軟で、金属製の固い円柱形サイザーを僧帽弁口部に挿入することにより生じる僧帽弁輪円周の外向きの張力によって、円周の長さは変わらないが、3 次元的に配置される楕円形から 2 次元的に配置される正円形に変化するほどであることに注意されたい。

(C) 次に 2 本の鑷子で牽引して広げた僧帽弁中隔尖の表面積と、できるだけ同等の大きさの円形のサイザーを選択し、これを僧帽弁中隔尖面積と定義した。

(D) 修復処置を開始する前に、僧帽弁のすべての弁尖の動きや柔軟性について神経フックを用いて触診した。

(E) 両端針、サイズ CV6、長さ 30 インチの延伸ポリテトラフルオロエチレン (expanded polytetrafluoroethylene ; ePTFE) 製縫合糸のちょうど中間点に、

直径 1mm のループを形成した後、スクエアノットで固く 4 回結紮し、さらには縫合糸の両端針を縦 2mm 横 4mm 厚さ 1mm の ePTFE 製プレジェットに通した (図 3-2 の材料)。次に、その両端の針を尾側 (後) 乳頭筋の先端付近に刺入し、別の同型の ePTFE 製プレジェットに通した後、尾側 (後) 乳頭筋をその 2 枚の ePTFE 製プレジェットに挟みこむように縫合糸を結紮して、これを人工腱索置換を行うためのアンカーとして利用した。頭側 (前) 乳頭筋にも同じ操作を行った。

(F) アンカーに予め作っておいたループ、およびアンカーを作成する際の結紮の結び目の隙間 (スリット) に ePTFE 製縫合糸 (両端針、サイズ CV6、長さ 30 インチ) を数本通して人工腱索とした。

(G) 人工腱索を、逸脱した弁尖の辺縁と、その責任乳頭筋に設置されたアンカーとの間を架橋するように、必要な数だけ縫合 (運針) した。

(H) 僧帽弁輪形成術は、ePTFE 製縫合糸 (両端針、サイズ CV5、長さ 30 インチ) で壁側尖側弁輪を巾着縫合して短縮することにより行った。ePTFE 製縫合糸の間点に ePTFE 製プレジェット (縦 2mm 横 4mm 厚さ 1mm) を通し、両端の針を左線維三角に刺入して巾着縫合の起点とした。

(I) この ePTFE 製縫合糸の両端の針ともに壁側尖弁輪を右線維三角に向かって巾着縫合し進め、両端の針が右線維三角を通針したところで別の同型の ePTFE 製

プロジェクトに通し、壁側尖弁輪をその 2 枚の ePTFE 製プロジェクトで挟む形で巾着縫合を締め上げた。

(J) ステップ C で僧帽弁中隔尖面積測定にて選択した円形サイザーを僧帽弁口部に挿入し、僧帽弁口面積がこのサイザーの大きさに達するまで巾着縫合を締め上げ、壁側尖弁輪を短縮して結紮した。なおこれを修復後僧帽弁輪径

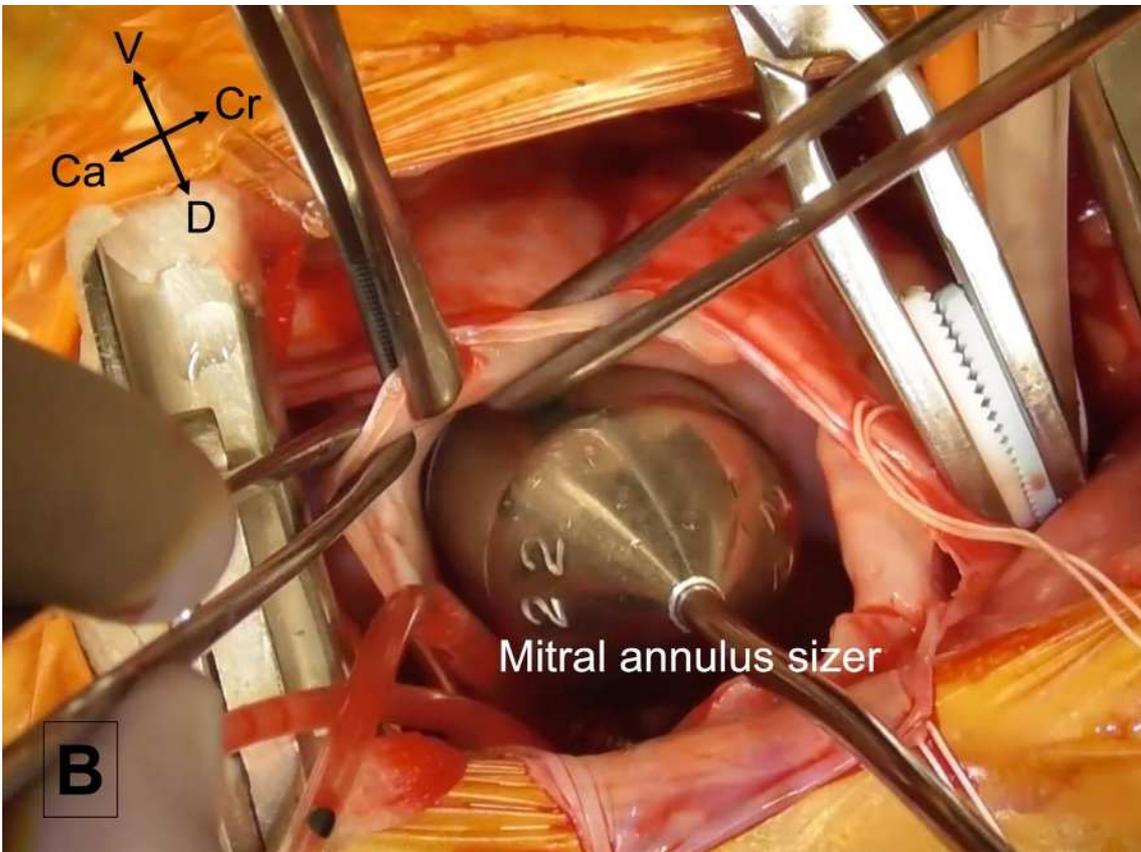
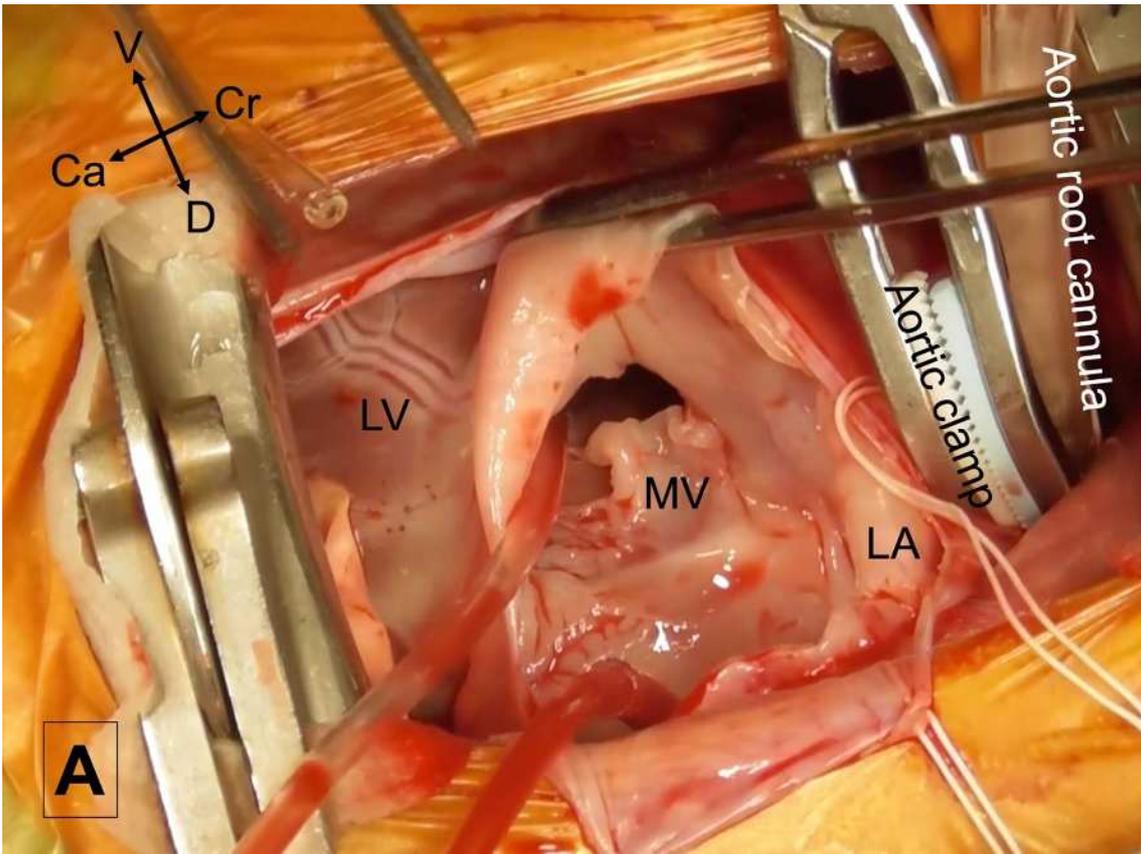
(repaired intraoperative mitral annulus diameter ; RIMAD) と定義した。即ち RIMAD は僧帽弁中隔尖面積測定に使用したサイザーの直径に一致する。

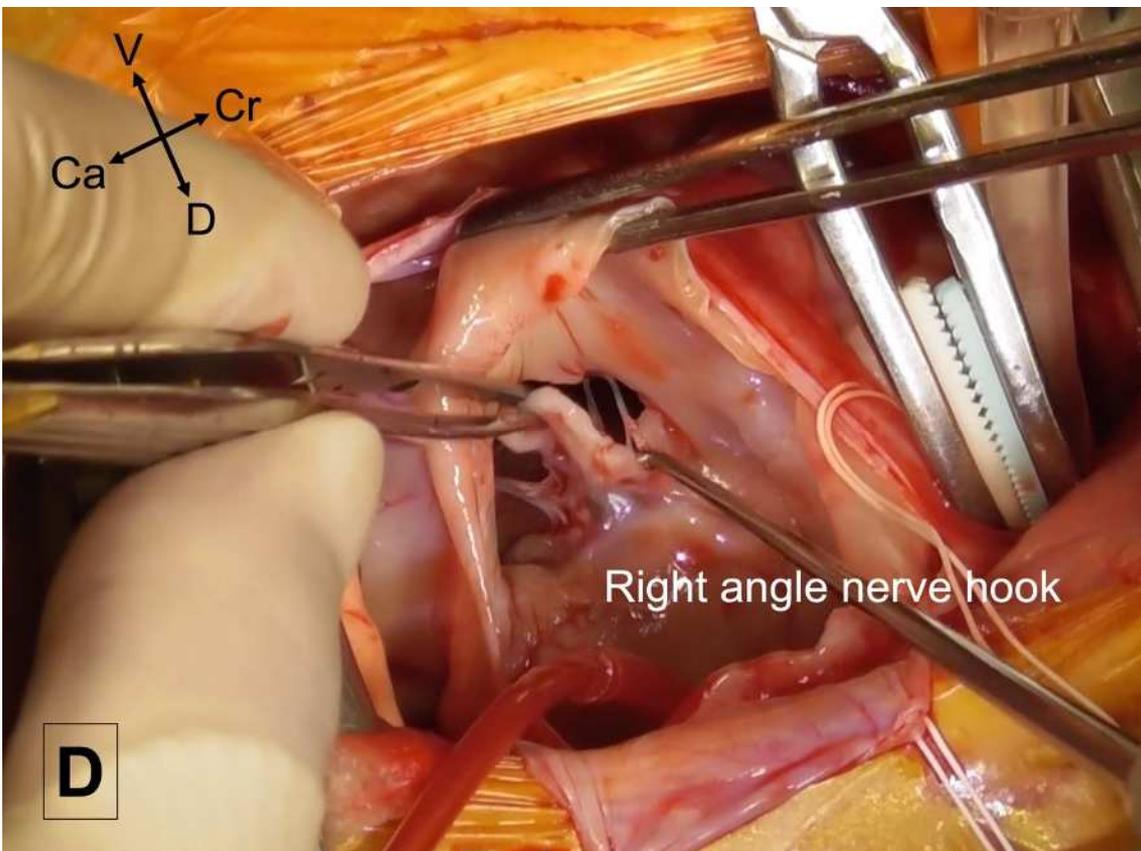
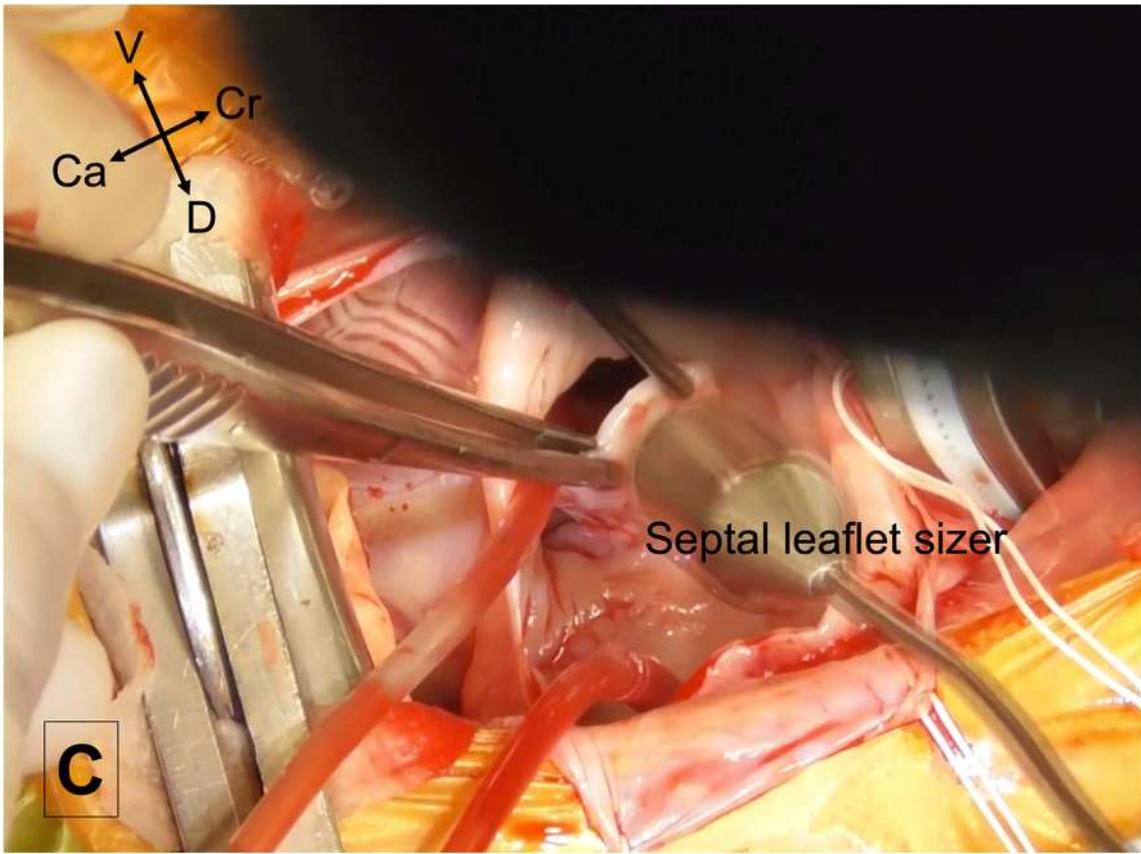
(K) 弁尖接合面の左心房端が、新たに作成された僧帽弁輪平面に位置するように全ての人工腱索の長さを調整した。各々の縫合糸は長さを決めたのち、順次、スクエアノットにて、固く 7 から 10 回程度結紮して固定した。

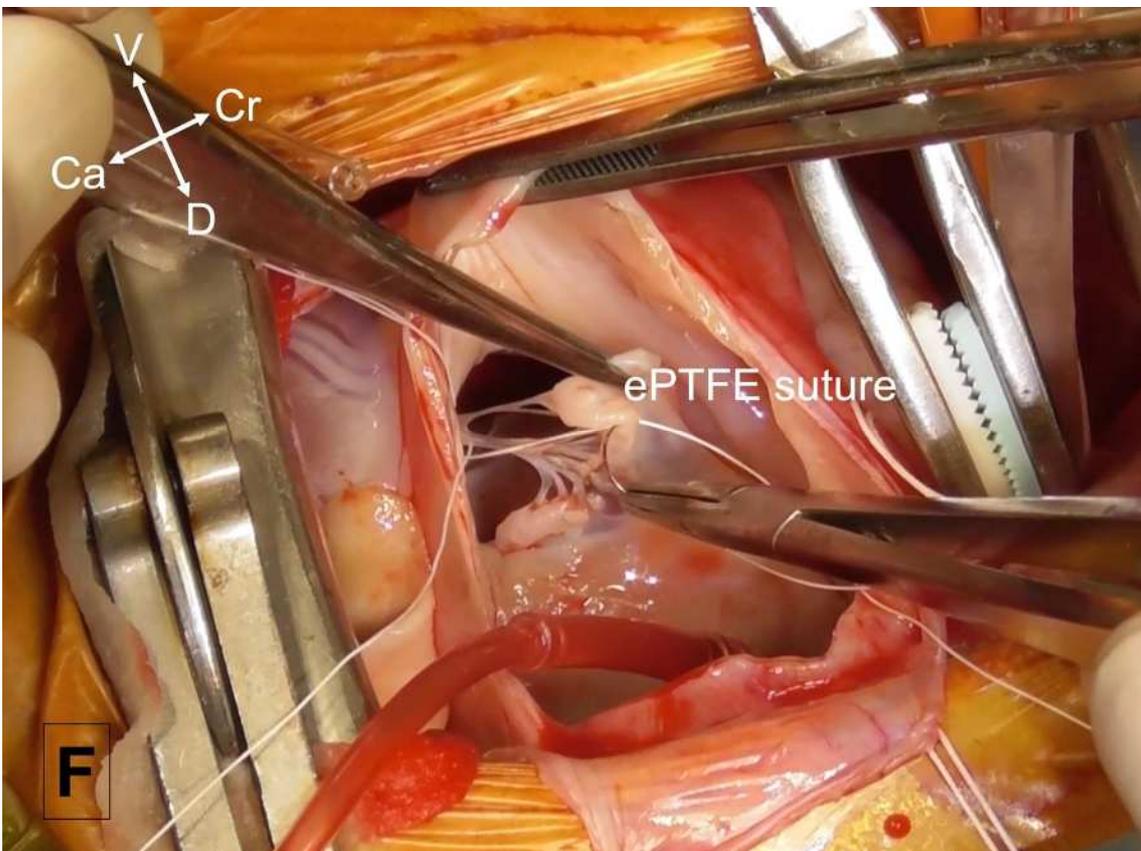
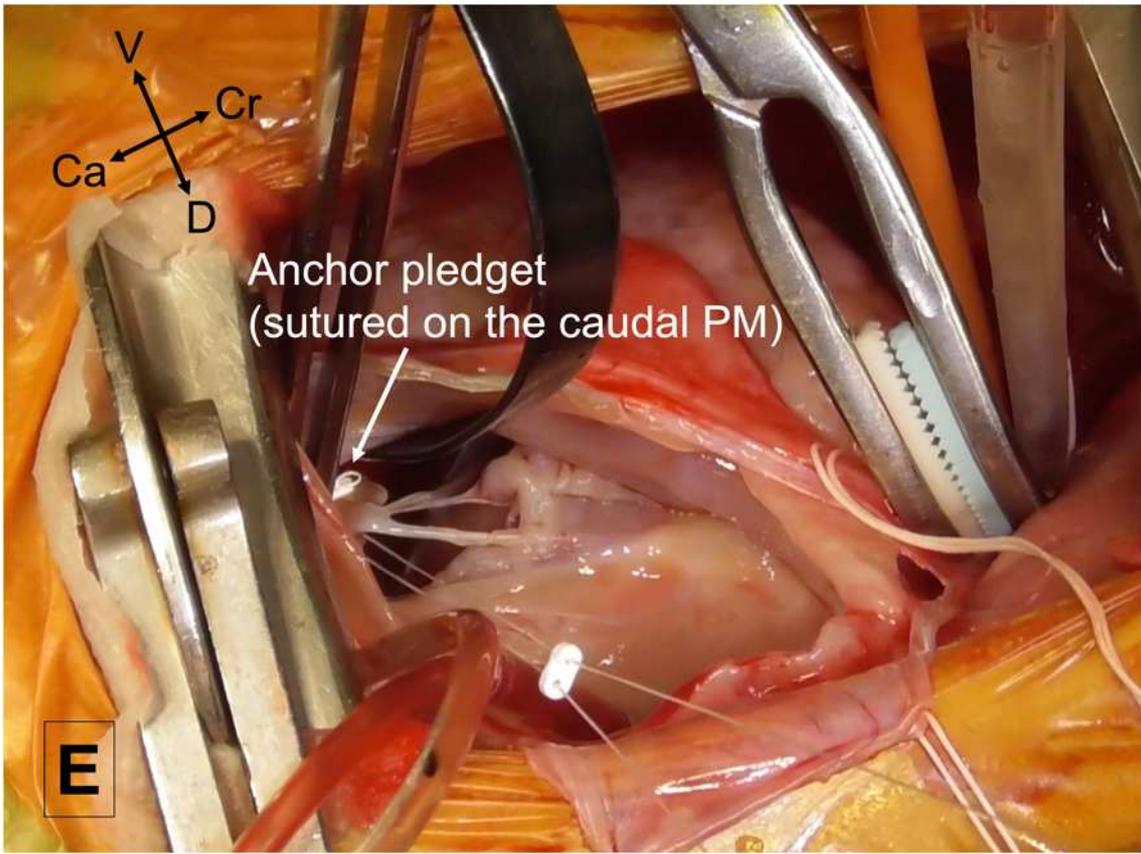
(L) 左心室に生理食塩水を満たし、形状を確認し、修復された僧帽弁に漏れがないことを確認した。

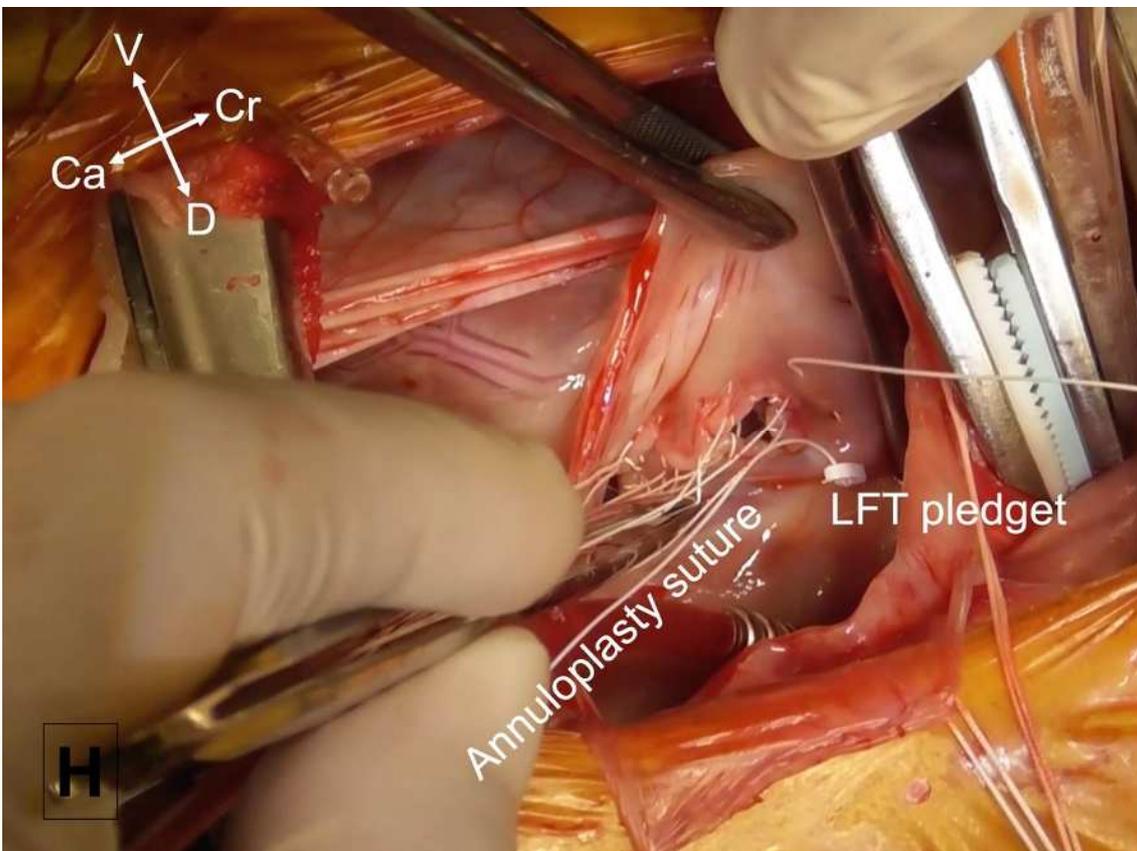
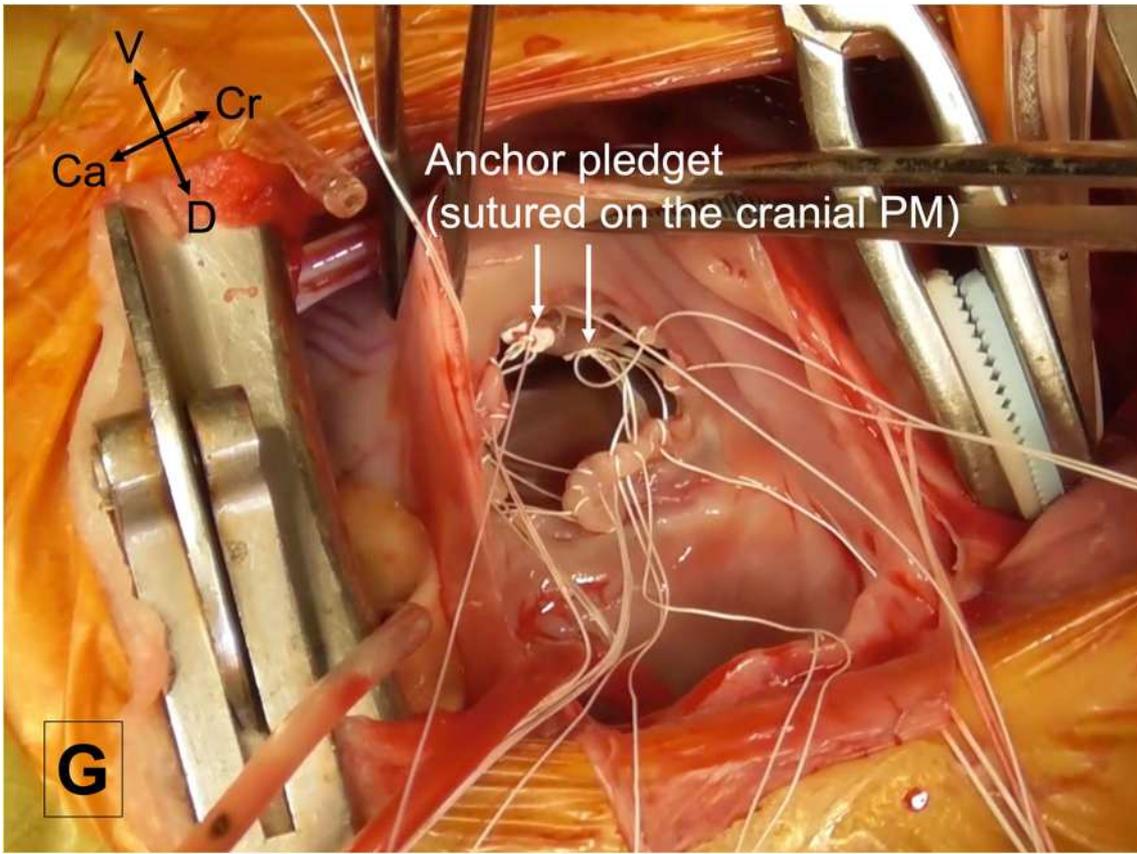
(M) 僧帽弁形成術の模式図（腹側観）。

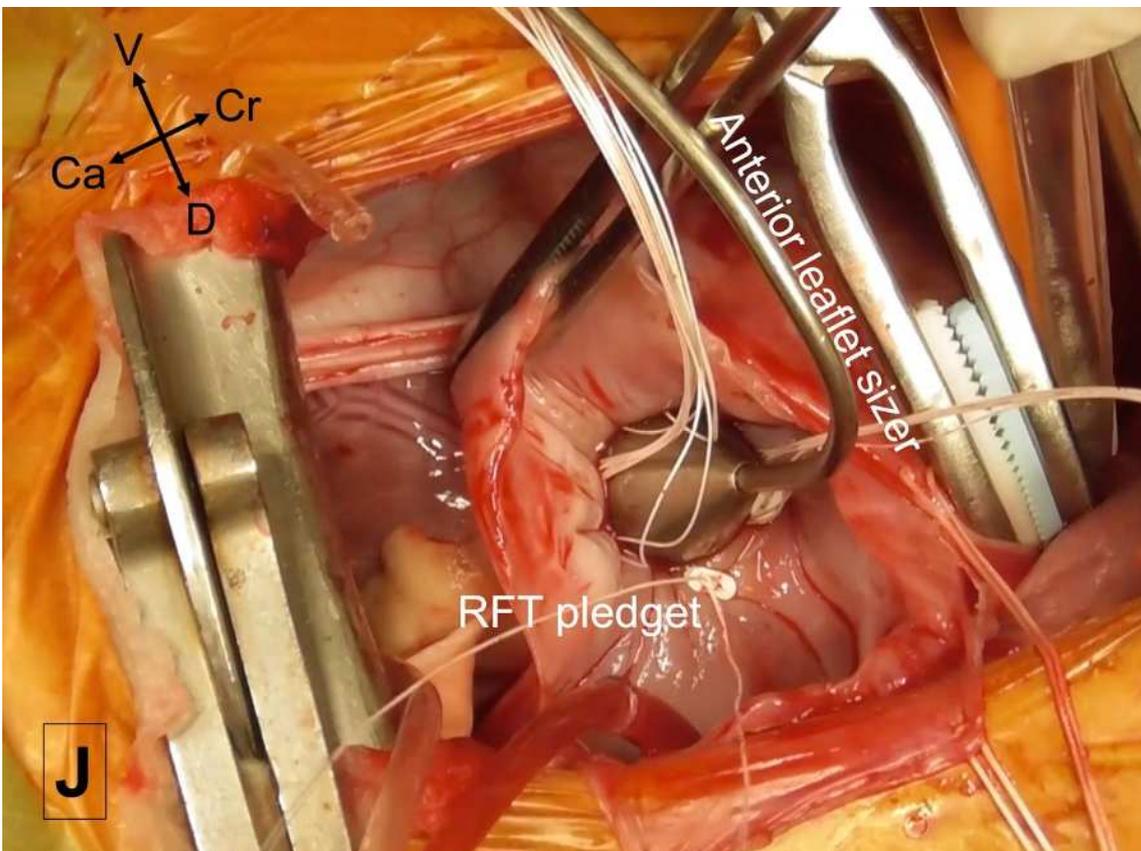
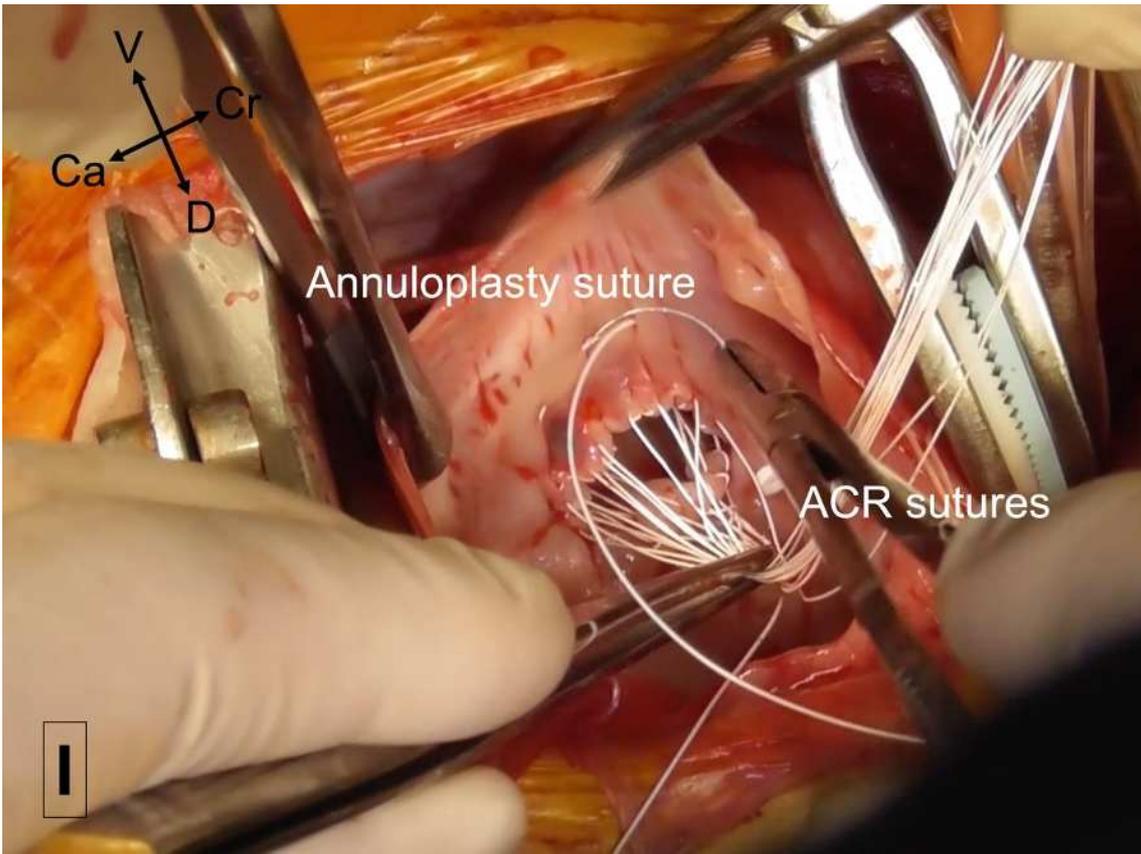
Ca : 尾側、Cr : 頭側、D : 背側、V : 腹側、LA : 左心房、LV : 左心室、LFT : 左線維三角、RFT : 右線維三角、PM : 乳頭筋、ACR : 人工腱索置換、MV : 僧帽弁、ePTFE : 延伸ポリテトラフルオロエチレン。

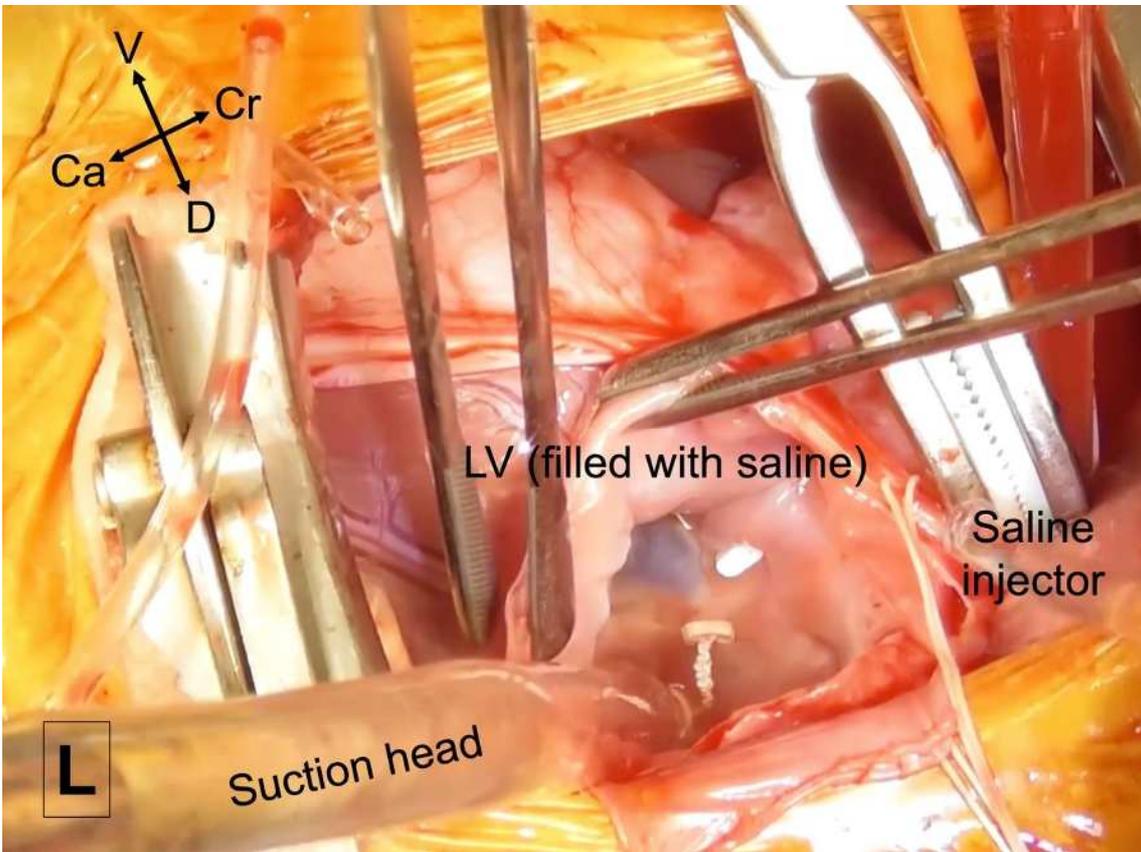
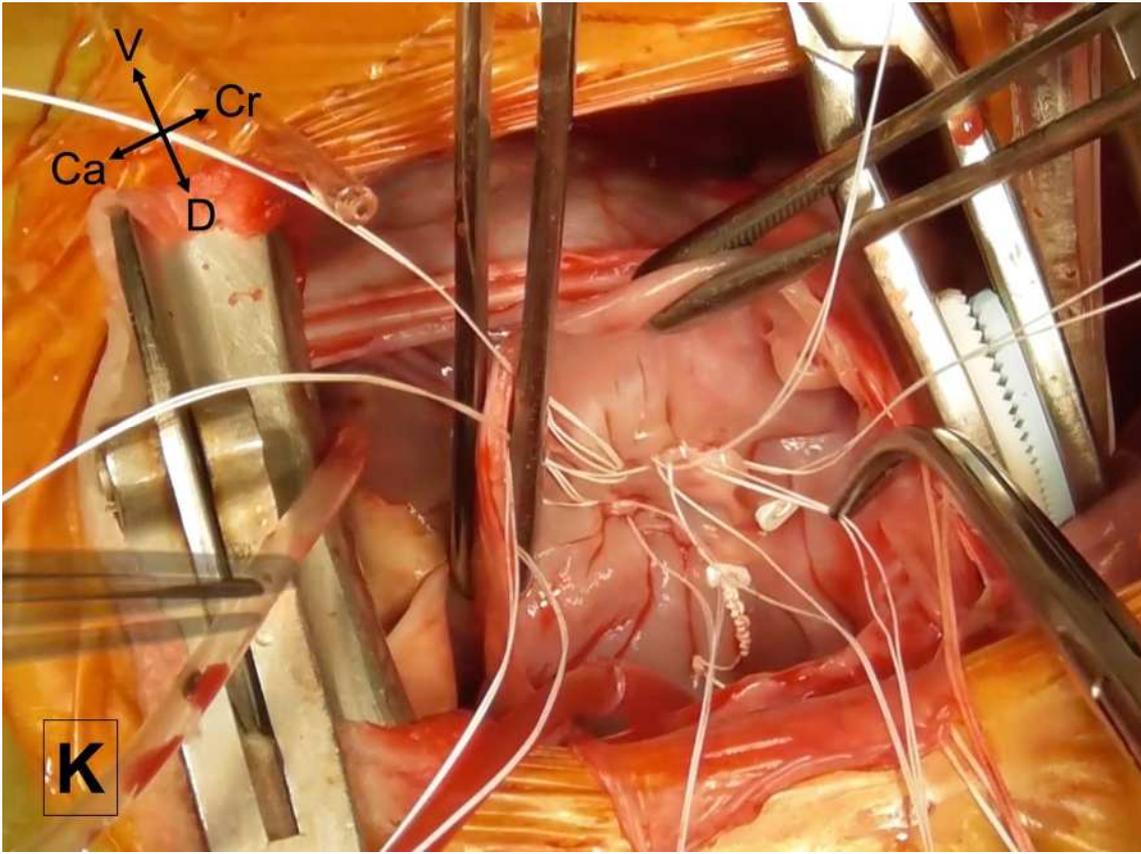


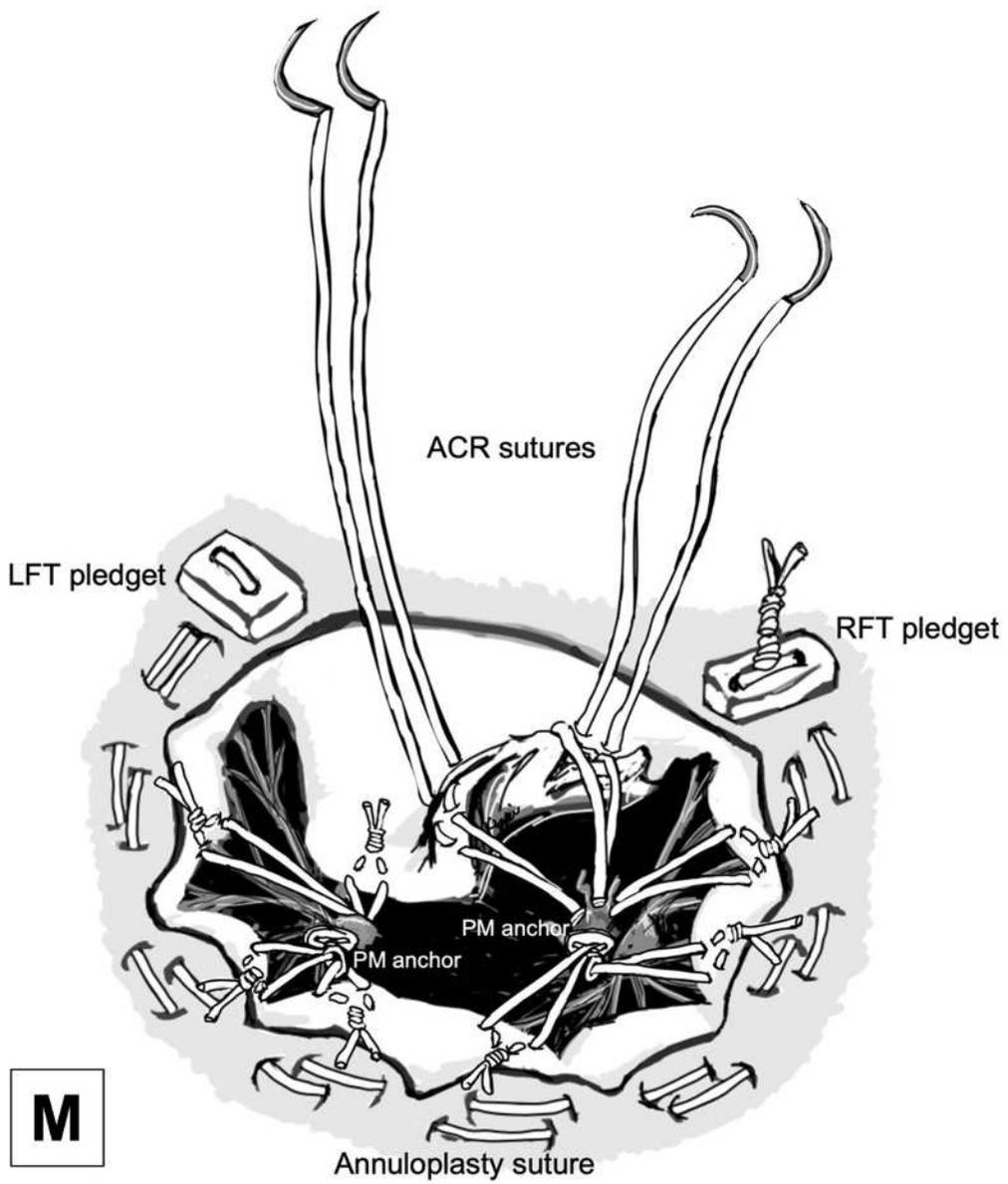












【表 3-1】僧帽弁形成術前後の生存率、肺水腫発生率、投薬率、X 線検査所見、心エコー検査所見の推移。群間の有意差が認められた場合には、両群の値に同じ文字で、以下の P 値を意味する上付き文字を示した、即ち、a, d, g :  $P < 0.05$  ; b, e, h :  $P < 0.01$ 、c, f, i :  $P < 0.001$ 。BSA : 体表面積、LA:Ao : 左房大動脈径比、LVIDdN : 正規化左室拡張末期内径、LVIDsN : 正規化左室収縮末期内径、PG : 平均圧較差。

Variable	Unit	Pre-values	Post-1-week	Post-3-month
Number of surviving dogs		77	75	74
Incidence of pulmonary edema		77/77 (100.0%) <sup>c,f</sup>	0/75 (0.0%) <sup>f</sup>	0/74 (0.0%) <sup>c</sup>
Ratio of dogs receiving medications				
Pimobendan		77/77 (100.0%) <sup>c</sup>	74/75 (98.7%) <sup>i</sup>	4/74 (5.4%) <sup>c,i</sup>
Diuretics		75/77 (97.4%) <sup>c,f</sup>	28/75 (37.3%) <sup>f,i</sup>	1/74 (1.3%) <sup>c,i</sup>
Other medications		74/77 (96.1%) <sup>c,e</sup>	57/75 (76.0%) <sup>e,i</sup>	10/74 (13.5%) <sup>c,i</sup>
Vertebral heart score	V	12.3 ± 1.2 <sup>c,f</sup>	11.2 ± 0.8 <sup>f,i</sup>	10.8 ± 0.8 <sup>c,i</sup>
LA:Ao		2.2 ± 0.7 <sup>c,f</sup>	1.5 ± 0.3 <sup>f,i</sup>	1.2 ± 0.3 <sup>c,i</sup>
LVIDdN		2.21 ± 0.33 <sup>c,f</sup>	1.68 ± 0.29 <sup>f</sup>	1.59 ± 0.26 <sup>c</sup>
LVIDsN		1.02 ± 0.29	1.08 ± 0.30	0.99 ± 0.26
Fractional shortening	%	53.1 ± 9.4 <sup>c,f</sup>	34.2 ± 10.6 <sup>f</sup>	36.4 ± 11.8 <sup>c</sup>
E-wave velocity	cm/s	144 ± 34 <sup>c,f</sup>	99 ± 24 <sup>f,i</sup>	91 ± 18 <sup>c,i</sup>
A-wave velocity	cm/s	87 ± 34 <sup>c,f</sup>	103 ± 28 <sup>f,i</sup>	119 ± 23 <sup>c,i</sup>
E/A		1.6 [1.3-2.3] <sup>c,f</sup>	0.9 [0.8-1.2] <sup>f,i</sup>	0.8 [0.7-0.9] <sup>c,i</sup>
E-wave deceleration time	ms	120 ± 31 <sup>c,f</sup>	162 ± 60 <sup>f</sup>	167 ± 47 <sup>c</sup>
Mitral inflow mean PG	mmHg	1.7 [1.1-2.6] <sup>a</sup>	1.5 [1.1-2.4] <sup>h</sup>	1.4 [1.0-1.8] <sup>a,h</sup>
Left ventricular ejection time	ms	118 ± 23 <sup>c,f</sup>	151 ± 27 <sup>f,i</sup>	168 ± 30 <sup>c,i</sup>

【表 3-2】僧帽弁形成術の介入前後における弁形態と心機能評価値の変化。群間の有意差が認められた場合には、両群の値に同じ文字で、以下の P 値を意味する上付き文字を示した、即ち、a, d, g :  $P < 0.05$  ; b, e, h :  $P < 0.01$ 、c, f, i :  $P < 0.001$ 。BSA : 体表面積、CL : 弁尖接合長、MAA : 僧帽弁輪面積、MAC : 僧帽弁輪周長、MAF : 僧帽弁輪扁平率、SPD : 前後径、TD : 横径。

Variable	Unit	Pre-values	Post-1-week	Post-3-month
Left ventricular inflow volume index	mL/kg	13.1 ± 5.1 <sup>c,f</sup>	4.6 ± 2.1 <sup>f</sup>	4.2 ± 1.5 <sup>c</sup>
Forward stroke volume index	mL/kg	1.5 ± 0.4 <sup>c,f</sup>	2.2 ± 0.6 <sup>f</sup>	2.3 ± 0.6 <sup>c</sup>
Regurgitant volume index	mL/kg	11.3 [8.2-14.0] <sup>c,f</sup>	2.0 [1.2-3.0] <sup>f</sup>	1.6 [0.95-2.35] <sup>c</sup>
Regurgitant fraction	%	86.8 ± 7.5 <sup>c,f</sup>	47.4 ± 19.2 <sup>f</sup>	41.4 ± 17.4 <sup>c</sup>
Heart rate	bpm	149 ± 34 <sup>c,d</sup>	137 ± 31 <sup>d,g</sup>	124 ± 36 <sup>c,g</sup>
Cardiac index	mL/kg/min	213.7 ± 68.6 <sup>c,f</sup>	293.8 ± 102.9 <sup>f</sup>	276.4 ± 91.2 <sup>c</sup>
Aortic annulus diameter/ $\sqrt{\text{BSA}}$	mm/m	18.5 ± 2.0 <sup>c</sup>	18.8 ± 1.7 <sup>i</sup>	19.7 ± 1.8 <sup>c,i</sup>
Ln(Aortic annulus area/BSA)		0.98 ± 0.21 <sup>c</sup>	1.02 ± 0.18 <sup>i</sup>	1.11 ± 0.18 <sup>c,i</sup>

Variable	Unit	Pre-values	Post-1-week	Post-3-month
Systolic SPD/ $\sqrt{\text{BSA}}$	mm/m	32.6 $\pm$ 5.3 <sup>c, f</sup>	20.0 $\pm$ 2.8 <sup>f</sup>	19.2 $\pm$ 2.7 <sup>c</sup>
Diastolic SPD/ $\sqrt{\text{BSA}}$	mm/m	36.4 $\pm$ 4.8 <sup>c, f</sup>	21.2 $\pm$ 2.8 <sup>f</sup>	20.5 $\pm$ 2.7 <sup>c</sup>
Systolic TD/ $\sqrt{\text{BSA}}$	mm/m	36.2 $\pm$ 6.2 <sup>c, f</sup>	22.4 $\pm$ 2.7 <sup>f</sup>	21.8 $\pm$ 2.6 <sup>c</sup>
Diastolic TD/ $\sqrt{\text{BSA}}$	mm/m	37.4 $\pm$ 4.8 <sup>c, f</sup>	22.7 $\pm$ 2.6 <sup>f</sup>	22.2 $\pm$ 2.6 <sup>c</sup>
Systolic MAF		0.110 [0.000–0.160]	0.110 [0.000–0.180]	0.100 [0.000–0.175]
Diastolic MAF		0.000 [0.000–0.070] <sup>a</sup>	0.080 [0.000–0.135]	0.090 [0.000–0.110] <sup>a</sup>
Systolic MAC/ $\sqrt{\text{BSA}}$	cm/m	10.8 $\pm$ 1.7 <sup>c, f</sup>	6.7 $\pm$ 0.8 <sup>f</sup>	6.5 $\pm$ 0.7 <sup>c</sup>
Diastolic MAC/ $\sqrt{\text{BSA}}$	cm/m	11.6 $\pm$ 1.4 <sup>c, f</sup>	6.9 $\pm$ 0.7 <sup>f</sup>	6.7 $\pm$ 0.7 <sup>c</sup>
Systolic Ln(MAA/BSA)		2.20 $\pm$ 0.33 <sup>c, f</sup>	1.24 $\pm$ 0.23 <sup>f</sup>	1.17 $\pm$ 0.23 <sup>c</sup>
Diastolic Ln(MAA/BSA)		2.35 $\pm$ 0.25 <sup>c, f</sup>	1.31 $\pm$ 0.22 <sup>f</sup>	1.26 $\pm$ 0.21 <sup>c</sup>
Contraction ratio of MAA	%	14.7 [5.2–22.6] <sup>a, d</sup>	7.7 [0.0–11.8] <sup>d</sup>	9.1 [0.0–11.1] <sup>a</sup>
Coaptation length (CL)	mm	0 [0–0] <sup>c, f</sup>	8 [6–9] <sup>f</sup>	7 [6–8.5] <sup>c</sup>
Dogs with CL =0 mm		77/77 (100.0%) <sup>c, f</sup>	0/75 (0.0%) <sup>f</sup>	0/74 (0.0%) <sup>c</sup>
Dogs with CL $\geq$ 5 mm		0/77 (0.0%) <sup>c, f</sup>	75/75 (100.0%) <sup>f</sup>	74/74 (100.0%) <sup>c</sup>