

論 文 要 旨

Different flow patterns between left and right internal thoracic artery grafts influence the evaluation of severe graft stenosis by transthoracic Doppler echocardiography.

〔 左と右の内胸動脈グラフトの血流速波形の違いが、経胸壁ドプラ心エコー法によるグラフト高度狭窄の評価に影響を与える 〕

北村 尚子

【序論および目的】

冠動脈バイパス術では、長期耐久性に優れた動脈グラフト血管として左内胸動脈が広く使用されているが、最近では、右内胸動脈もグラフト血管として用いる例が多くなっている。内胸動脈の血流速度は血管抵抗の低い冠循環に吻合されることにより、術前に比べて拡張期流速が増大するが、術後にグラフトが閉塞すると再び拡張期血流速は低下する。このため経胸壁ドプラ心エコー法による内胸動脈グラフトの開存性の評価は、内胸動脈の拡張期と収縮期の血流速比 (D/S) にて行われてきたが、同方法を用いた右内胸動脈グラフト開存性に関する報告はほとんどない。また、ドプラフローワイヤーを用いた研究では、内胸動脈の拡張期流速の増大の程度は、吻合部からの距離により異なると報告されているが、経胸壁心エコー法で内胸動脈の血流速を計測する部位と左冠動脈吻合部との距離は、解剖的位置関係から右の方が長い。そこで我々は、左冠動脈に吻合された右内胸動脈と左内胸動脈グラフトでは、拡張期血流速度の増大の程度が異なり、高度狭窄を評価する D/S の基準値が左右で異なるという仮説をたてた。本研究の目的は、経胸壁ドプラ心エコー法を用いた左右の内胸動脈グラフトの高度狭窄の評価を比較することである。

【方法】

対象は左および右内胸動脈を用いて冠動脈バイパスを施行した 146 名 (左内胸動脈グラフト 84 名、右内胸動脈グラフト 82 名) である。鎖骨上窩より経胸壁心エコー法にて、鎖骨下動脈分岐部近位の内胸動脈の血流速度を計測し、冠動脈造影による内胸動脈グラフトの狭窄率と比較した。

【結 果】

経胸壁心エコー法による内胸動脈グラフト血流の検出率は、左が 100%、右が 91% であり、右内胸動脈グラフト血流が描出されなかった例はすべて、左回旋枝へ吻合した例であった。冠動脈造影にて 75% 以上の内胸動脈グラフト狭窄を認めた例を高度狭窄群、75% 未満を開存群とすると、左内胸動脈開存群が 66 例、高度狭窄群が 9 例、右内胸動脈開存群が 50 例、高度狭窄群が 19 例であった。内胸動

脈グラフトの収縮期平均血流速度は4群間で有意差は認めなかったが、拡張期平均血流速度と平均血流速度のD/S (mean D/S) は左右の高度狭窄群において開存群より有意に低かった($P<0.01$)。また、右内胸動脈開存群の mean D/S は左内胸動脈開存群より有意に低かった($P<0.05$)。内胸動脈の左前下行枝と左回旋枝吻合において、内胸動脈血流速度指標に有意差は認めなかった。Mean D/S と冠動脈造影による内胸動脈グラフトの狭窄率の関係では、左右とも良好な負の相関関係を呈した(左内胸動脈, $r=0.56$, $P<0.01$; 右内胸動脈, $r=0.67$, $P<0.01$)。吻合された内胸動脈の左右差については、両者の相関の傾きは有意差がなかったが、切片では右内胸動脈が有意に低値を示し(ANCOVA, $P=0.01$)、同程度の狭窄率でも右内胸動脈の mean D/S がより低い値を示した。Mean D/S による内胸動脈グラフトの高度狭窄の診断では、左は mean D/S <0.57 で最も高い診断率を示したが(感度 88%、特異度 91%、正診率 97%)、右内胸動脈では mean D/S <0.28 と左より低い基準値で最も高い診断率を示した(感度 78%、特異度 100%、正診率 97%)。

【考察】

内胸動脈グラフトの mean D/S と冠動脈造影による狭窄率の関係では、相関の傾きに左右差は認めず、切片のみ有意差を認めた。また右内胸動脈グラフトの拡張期血流速度の方が全体的に左内胸動脈グラフトの拡張期血流速度より低かったこと、さらに右内胸動脈では左回旋枝吻合例が多いが、左前下行枝と左回旋枝吻合では内胸動脈の血流速度に有意差はなかったことから、内胸動脈の拡張期血流速度に影響する因子として、血流速度の計測部位と吻合部までの距離が考えられた。グラフト吻合部に更に近い部位の血流速度を経胸壁心エコー法にて計測する方法として、傍胸骨からアプローチする方法があるが、内胸動脈血流速度の検出率は鎖骨上窩からのアプローチの方が高く、さらに比較的簡単な手技で術直後から評価できるため、本法は内胸動脈グラフトの開存性の評価の際の第一選択となりうると考えられた。

【結論】

経胸壁心エコー法による鎖骨下動脈分岐部近位の内胸動脈グラフト血流速度を用いたグラフト高度狭窄の診断では、右と左では異なる基準値を用いる必要がある。

(Journal of the American Society of Echocardiography Volume 24, Issue 7, July 2011, Pages 768-774 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 148 号	学位申請者	北村 尚子
審査委員	主査	川平 和美	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	有田 和徳	副査 橋口 照人
	副査	竹中 俊宏	副査 新村 英士

Different flow patterns between left and right internal thoracic artery grafts influence the evaluation of severe graft stenosis by transthoracic Doppler echocardiography.

(左と右の内胸動脈グラフトの血流速波形の違いが、経胸壁ドプラ心エコー法によるグラフト高度狭窄の評価に影響を与える)

冠動脈バイパス術におけるグラフト血管として、内胸動脈(以下 ITA)は長期耐久性に優れており、左 ITA に加え最近では右 ITA もグラフト血管として用いる例が増加している。ITA の血流速度は血管抵抗の低い冠循環に吻合されることにより、術前に比べて拡張期流速が増大するが、ドプラフローワイヤーを用いた研究ではその増大の程度は、吻合部からの距離により異なると報告されている。経胸壁ドプラ心エコー法(以下 TTDE)では、鎖骨下動脈近位の ITA の拡張期収縮期血流速比(以下 D/S)によりグラフト狭窄の評価が可能だが、ITA の血流速度を計測する鎖骨下動脈近位と左冠動脈吻合部との距離は、解剖的位置関係から右の方が長い。しかし従来の報告は左 ITA の評価が多く、左右の ITA の血流速を比較した報告はない。そこで学位申請者は、左冠動脈に吻合された左 ITA と右 ITA グラフトでは、拡張期血流速度の増大の程度が異なると考え、冠動脈バイパスを施行した 146 名(左 ITA グラフト 84 名、右 ITA グラフト 82 名)で、左右の ITA の血流速および冠動脈造影による径狭窄率との関係を比較し、TTDE によるグラフト高度狭窄の診断基準値について左右差の有無を検討した。

その結果、本研究により以下の知見が明らかにされた。

- 1) TTDE による ITA グラフト血流の検出率は、左 ITA が 100%、右が 91%であった。
- 2) 冠動脈造影にて 75%以上のグラフト狭窄を認めた例を高度狭窄群、75%未満を開存群とすると、拡張期平均血流速度と収縮期平均血流速の D/S(以下 mean D/S)は左右の高度狭窄群において開存群より有意に低かった。また、右 ITA 開存群の mean D/S は左 ITA 開存群より有意に低かった。
- 3) Mean D/S と ITA グラフトの狭窄率は、左右とも良好な負の相関関係を呈した。また、両者の相関の傾きには有意差がなかったが、切片は右 ITA が有意に低値を示し、同程度の狭窄率でも右 ITA の mean D/S がより低い値を示した。
- 4) Mean D/S による ITA グラフトの高度狭窄の診断では、左 ITA では mean D/S < 0.57 で最も高い診断率を示したが、右 ITA では mean D/S < 0.28 と左より低い基準値で最も高い診断率を示した。

ITA グラフトの mean D/S と狭窄率の相関関係には左右差がみられた。そして、グラフト高度狭窄の診断では右 ITA の方が左 ITA より低い基準値を用いる必要性が示された。TTDE による鎖骨下動脈近位の ITA 血流の評価は検出率も高く簡便で、術直後や緊急時にも評価可能であり、今後内胸動脈グラフト開存性評価の第一選択として広く活用されると考えられた。

本研究は、TTDE により左右の ITA グラフト狭窄の評価が可能であるが、高度狭窄診断の基準値に違いがあることを示した点で、臨床的価値の高い検討であった。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 148 号		学位申請者	北村 尚子
審査委員	主査	川平 和美	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	有田 和徳	副査	橋口 照人
	副査	竹中 俊宏	副査	新村 英士

主査および副査の5名は、平成23年10月17日、学位申請者 北村 尚子 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 連続146名の対象患者において、男性が女性よりも非常に多いが、この性差については、他施設での冠動脈バイパス症例においても同様と考えて良いか。

(回答) 男性は早期から動脈硬化性の病変が起こりやすく、冠動脈疾患罹患率にも性差がみられる。今回の性差は対象の年齢層の影響も考えられるが、冠動脈バイパス術全体で男性が多いという性差は他施設においても同様と考える。

質問2) 表1で狭心症の症状がある58症例のうち、グラフト狭窄がなかった症例の症状の原因は何か。

(回答) 本研究では左冠動脈に吻合した内胸動脈グラフトについて検討しているが、対象には多枝病変患者もあり、他の部位の狭窄病変の進行や他のバイパスグラフトの閉塞や狭窄が原因の症状も含まれている。

質問3) 本研究では、3種類のエコー機種で内胸動脈の血流速を記録しているが、機器による差はないのか。

(回答) 血流速の記録では一般的なパルスドプラ法を用いており、血流速の計測値に機種による差はないと考えられる。また描出率においても本研究で用いた鎖骨下動脈近位の内胸動脈の描出は比較的容易であり、機種による描出率の差はほとんどなく、日常検査として十分導入可能であると思われる。

質問4) 冠動脈造影では、NTG(血管拡張剤)投与後での狭窄率の評価を行っているのに対し、経胸壁ドプラ心エコー法ではそのような前処置は行わず評価されているが測定値に影響はないのか。

(回答) 影響が全くないとは言えない。しかし今回は日常の臨床の中での評価での診断能を検討することが目的としており、一般的に経胸壁心エコー法の評価の際には、血管拡張剤投与などの前処置は行われていない。

質問5) 内胸動脈グラフトの鎖骨下動脈近位での血流速の左右の違いが、吻合部からの距離に関係するという論旨であったが、距離の実測値ではどの位の左右差があったのか。

(回答) 鎖骨下動脈分岐部から吻合部までの距離は血管の走行が直線ではないため、冠動脈造影の画像から計測することは難しい。冠動脈CTで計測するなどの方法が考えられるが、今回実測は行っていない。但し、右内胸動脈を使用する際、吻合部までの距離が問題となり、術前に下位の肋間レベルの血管が使用可能かどうか、右内胸動脈の血管径の確認の検査を施行することが往々にしてあること、術中に吻合部までの距離が足りずにグラフトを橈骨動脈などで継ぐ、大動脈の後ろを通して正中部を横断させる術式などの工夫が行われていることから考えても、左冠動脈吻合の場合、右内胸動脈グラフトの方が左よりも吻合部までの距離が長いのは間違いないと考えている。

質問6) 冠動脈バイパスに用いるグラフトとして、左右どちらの内胸動脈にするか、選択の基準があるのか。

(回答) 一般的には左内胸動脈を用いる例が多いが、多枝病変の場合、内胸動脈は最も重要な血管のグラフトとして考慮されるため、吻合部までの距離や術式などにより選択されていると考えられる。なお我々は術前に内胸動脈の血管径を検索し、選択の際の情報として提供している。

質問7) 内胸動脈グラフト閉塞例と冠動脈に吻合していない内胸動脈血流速波形との区別は可能か。

(回答) 内胸動脈グラフト閉塞例と、吻合していない内胸動脈血流速波形は類似しており、鑑別はできない。

質問8) 内胸動脈のD/Sに血圧は影響しないのか。また吻合側の冠動脈の血管径が左右差に影響を与えていないか。

(回答) 血圧による影響、吻合側の血管径による影響は今回検討していない。印象としては、吻合側の血管の状態により血流速は影響を受けると思う。但し今回の検討では血流速の絶対値ではなく血流速比(D/S)を用

いているため、それらの影響は少なからず相殺され、その違いを考慮しなくてもある程度の診断は可能であると考えている。

質問 9) 内胸動脈グラフトの開存性は長期にわたって良好ということだが、内胸動脈を栄養する血管 (vasa vasorum) が長期開存に関係しているという報告はないのか。

(回答) 内胸動脈の vasa vasorum について今回検討していないが、内胸動脈グラフトは鎖骨下動脈からの分岐をそのまま生かした in situ 術であり free graft と異なり、vasa vasorum がより保たれている可能性があると考えられる。

質問 10) 内胸動脈グラフトが閉塞する機序は何か。血栓閉塞かあるいは血管壁の肥厚によるものか。

(回答) いままでの報告においてはほとんどが吻合部の狭窄または閉塞であり、吻合部の壁肥厚など術部位における進行性的変性によるものである。また、50%前後と比較的軽度の狭窄病変に対し吻合された内胸動脈グラフトでは、native の血流が良好なため内胸動脈があまり機能せず、次第に細く針金状になる string 現象による閉塞や狭窄も多く報告されている。

質問 11) 図 4 の mean D/S と径狭窄率の関係において、径狭窄率が 0%に近い症例では mean D/S の値にばらつきが大きいのはなぜか。

(回答) 狭窄が軽度の症例では mean D/S がばらつくというのがこの評価方法の limitation であり、また mean D/S は経年的に変化するという報告がある。これに関しては弾性血管の特徴である血管のコンプライアンスにより、経年的に冠動脈側により多くの血流を灌流させるために、最適化が起こった結果であるという考え方もある。今回の対象は術直後から 5 年以上の経過を経たものまで広く含まれていたため、mean D/S の値に影響したことが要因として考えられる。

質問 12) 対象の閉塞例で内胸動脈グラフトの途中で狭窄がみられた症例はなかったか。

(回答) 閉塞例では、吻合部よりももっと手前のグラフト内から閉塞していた症例があった。狭窄に関してはほとんどが吻合部で、数例内胸動脈の string 現象により遠位側が先細りとなっていた症例があった。

質問 13) 右内胸動脈グラフトが経胸壁ドプラ心エコー法で描出できなかった 7 例についての冠動脈造影の所見はやはり閉塞であったのか。

(回答) 7 例とも冠動脈造影では閉塞ではなく、開存していた。

質問 14) では右内胸動脈グラフトだけが開存しているのにも関わらず、経胸壁ドプラ心エコー法で描出できなかったのか。

(回答) 右内胸動脈では大動脈の後方を通して、正中部を横断させ左冠動脈へと吻合する術式があるが、そのような術式では大動脈前方を横断させる術式よりも、鎖骨下動脈近位の血管の左側への偏位の角度が急峻となる傾向がある。そのような例では胸骨などの影響により、右内胸動脈グラフトの血流描出が困難となる可能性が考えられる。

質問 15) 図 5、6 のグラフトの高度狭窄の診断で、径狭窄率 75%以上を高度狭窄とした診断能を提示しているが、径狭窄率 70%以上とすると右内胸動脈の mean D/S の基準値も上がって、左内胸動脈の基準値と大差がなくなるのではと思われるがどう考えるか。

(回答) 今回は過去の論文に倣い、75%以上を高度狭窄とした際の診断能を検討したが、ご指摘のとおり 70%以上を狭窄の診断とすると統計学的結果は大きく変わってくる。すなわち、本評価法ではかなり高度な狭窄の診断に限られるという limitation はあると思われる。但し、図 4 で提示したように内胸動脈の mean D/S と径狭窄率の関係では共分散分析により有意な左右差が認められたことから、内胸動脈の血流速度波形自体に左右差があると判断した。

質問 16) 開存群にも統計学的に有意な左右差があったと報告しているが、開存群の定義が 75%未満の狭窄度となっている。開存群での左右差をみるのであれば、25%以下のほとんど狭窄の無い症例と比較すべきではないか。

(回答) ご指摘のとおり、有意な狭窄が全くみられなかった症例のみ選択した比較で左右差を検討した方が、より左右による違いを厳密に見ることができたと思われる。

質問 17) 対象に心筋梗塞患者が 49 例含まれており、全体の左室駆出率の平均が 48%であったことから、壁運動異常のある症例も含まれていると考えられるが、心機能が内胸動脈グラフトの血流速や D/S におよぼす影響を考慮する必要はないのか。

(回答) ご指摘のとおり、壁運動異常は末梢側への冠動脈の灌流状態に影響するため、内胸動脈グラフトの血流速も変化し、心機能による影響があると思われる。しかし、D/S は血流速比であり、心機能による血流速への影響がある程度相殺されると考えている。また質問者の指摘どおり、左室収縮能の低下と左室拡張末期圧の上昇はほぼ平行して生じることが、拡張期と収縮期の流速比の指標において、心機能による影響を少なくしている一要因であると思われる。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。