

論 文 要 旨

Functional mitral stenosis after surgical annuloplasty for ischemic mitral regurgitation: Importance of subvalvular tethering in the mechanism and dynamic deterioration during exertion

〔 虚血性僧帽弁逆流に対する外科的弁輪形成術後の機能性僧帽弁狭窄
一機序および運動中の悪化における弁下部 tethering の重要性一 〕

田中 佳代子

【序論および目的】

心筋梗塞後の20%程度の症例に僧帽弁逆流が出現し、虚血性僧帽弁逆流と呼ばれている。左室の拡大・リモデリングにより乳頭筋が外側に移動し、僧帽弁尖が異常に牽引され(tethering)、弁尖の閉鎖不全が出現する。また、左室拡大症例では拡張期の僧帽弁尖の開放が低下するが、これは拡張期にも弁尖 tetheringがあり、弁の可動性が低下していると報告されている。虚血性僧帽弁逆流には、僧帽弁の弁輪にリングをかけ縫縮を行う形成術が行われるが、この手術後に僧帽弁狭窄を認めることが報告されている。しかしその機序はいまだ不明である。我々は、1) 虚血性僧帽弁逆流において、拡張期 tethering のために弁先の開放は術前より低下しており、さらに外科的に弁輪を縮小させることが加わり、術後に僧帽弁狭窄が出現する。2) 収縮期の tethering が運動により悪化することが既に報告されており、拡張期の tethering も同様に運動で悪化し、機能性僧帽弁狭窄が運動中に増悪するという仮説をたてた。本研究は、虚血性僧帽弁逆流に対する弁輪形成術後の機能性僧帽弁狭窄の機序の解明と、運動に対する反応を検討した。

【方法】

鹿児島大学病院で2000年5月から2005年7月までの間に、虚血性僧帽弁逆流に対する外科的弁輪形成術と冠状動脈バイパス術前後に心エコー検査を受けた連続31名および正常コントロール症例20名において、心エコー法を用いて拡張期の僧帽弁口面積・弁輪面積・弁尖開放角度・弁尖先端間開放距離・経僧帽弁最高/平均圧較差・左室容量・左室駆出率・左室球形度などを測定した。また12名の手術施行例において術後慢性期にエルゴメーター運動負荷心エコーを施行し、運動前と最大運動時に上記と同様の測定を行った。

【結 果】

- 1) 正常例では拡張期の僧帽弁口面積と弁輪面積に有意差はなかったが(4.7 ± 0.6 vs. 5.2 ± 0.6 cm^2 , n.s.)、弁輪形成術後例では弁口面積は弁輪面積よりも有意に縮小していた(1.6 ± 0.2 vs. 3.3 ± 0.5 cm^2 , $p < 0.01$)。
- 2) 弁口面積 1.5 cm^2 未満の有意な僧帽弁狭窄は、弁輪形成術後例にのみ存在し(31例中13例、 $p < 0.01$)、弁

尖の器質的疾患を伴っていないため機能性僧帽弁狭窄とすることが適切と考えられた。

3)重回帰分析では、弁尖先端間開放距離の減少が術後の僧帽弁口面積の独立した決定因子であった($r^2 = 0.74$, $p < 0.001$)。弁尖先端間開放距離は、左室拡大(球形度)により決定されていた($r^2 = 0.38$, $p < 0.005$)。

4)術後の僧帽弁口面積は心不全症状(NYHA class)と有意に相関した($p < 0.05$)。

3)運動負荷により機能性僧帽弁狭窄は更に増悪した(僧帽弁口面積: 2.0 ± 0.5 to 1.4 ± 0.2 cm^2 , $p < 0.01$; 平均圧較差: 1.5 ± 0.9 to 6.0 ± 2.2 mmHg , $p < 0.01$)。

【考察】

虚血性僧帽弁逆流に対する外科的弁輪形成術後に、有意な機能性僧帽弁狭窄が頻繁に見られた。弁尖先端間開放距離が術後の僧帽弁口面積を決定する独立した因子であり、弁尖先端間開放距離は左室拡大(左室内腔短軸長/長軸長比)により決定されていた。左室拡大に伴う拡張期 tethering により弁尖の開放が制限されている状態において、外科的に弁輪サイズを縮小させると機能性僧帽弁狭窄となることが考えられた。機能性僧帽弁狭窄の程度は、術後の心不全症状(NYHA class)と関連しており、術後の心不全に影響を与える可能性が示唆された。

また、運動負荷により収縮期 tethering による機能性僧帽弁逆流が悪化することは知られていたが、本研究により拡張期 tethering に伴う機能性狭窄も悪化することが判明し、機能性僧帽弁狭窄は動的であり、特に運動中の心不全に関与することが示唆された。今回の研究結果から、外科的弁輪形成術に関して今後 tethering の改善をはかる手技を追加していく必要があると考えられた。

【結論】

虚血性僧帽弁逆流に対する外科的弁輪形成術後に、拡張期 tethering による弁尖開放制限と外科手術による弁輪サイズの縮小の複合効果により、しばしば有意な機能性僧帽弁狭窄が発生する。機能性僧帽弁狭窄は運動により有意に悪化し、術後の心不全に影響することが示唆された。

論文審査の要旨

報告番号	総研第 107 号		学位申請者	田中 佳代子
審査委員	主査	川平 和美	学位	博士 (医学)
	副査	上村 裕一	副査	井本 浩
	副査	竹中 俊宏	副査	新村 英士

Functional mitral stenosis after surgical annuloplasty for ischemic mitral regurgitation: Importance of subvalvular tethering in the mechanism and dynamic deterioration during exertion

(虚血性僧帽弁逆流に対する外科的弁輪形成術後の機能的僧帽弁狭窄)
—機序および運動中の悪化における弁下部 tethering の重要性—

虚血性僧帽弁逆流(以下虚血性MR)の機序は、心筋梗塞後の左室リモデリングにより乳頭筋が外側に移動し、収縮期に僧帽弁尖が異常に牽引(tethering)されることによる弁尖の開鎖不全である。僧帽弁の弁輪にリングを掛け縫縮する形成術が外科的治療として行われるが、術後弁尖に器質的な病変を伴わない機能的僧帽弁狭窄(以下機能的MS)を認めることが報告されている。しかしその機序はいまだ不明なため、1) 虚血性MRは拡張期の弁尖tetheringにより弁尖の開放が制限されており、そこに外科的に弁輪を縮小させることで術後にMSが出現する。2) 収縮期のtetheringが運動により悪化することから、拡張期のtetheringも同様に運動で悪化し、機能的MSが増悪する、という仮説をたてて研究を行った。

虚血性MRに対する外科的弁輪形成術と冠動脈バイパス術前後に心エコー検査を受けた連続31名および正常コントロール症例20名において、心エコー法を用いて拡張期の僧帽弁口面積や弁輪面積、弁尖開放角度、弁尖先端間開放距離、経僧帽弁最高/平均圧較差、左室容量、左室駆出率、左室球形度などを測定した。また12名の手術施行例において術後慢性期にエルゴメーター運動負荷心エコーを施行し、運動前と最大運動時に上記と同様の測定を行った。

その結果、以下の知見が明らかにされた。

- 1)正常例では拡張期の僧帽弁口面積(MVA)と弁輪面積(MAA)に有意差はなかったが、術前の虚血性 MR 例では MVA が MAA よりも有意に縮小していた。
- 2)MVA 1.5 cm²未満の有意な MS は弁輪形成術を行った症例にのみ存在し、弁尖の器質的疾患を伴っていないため機能的 MS と判断された。
- 3)重回帰分析では、弁尖先端間開放距離(θ_1)の減少が術後の MVA の独立した決定因子であり、 θ_1 は左室拡大(球形度)により決定されていた。
- 4)術後の MVA は心不全症状(NYHA class)と有意に相関した。
- 5)運動負荷により機能的 MS は更に増悪した。

虚血性 MR に対する外科的弁輪形成術後に有意な機能的 MS が頻繁に見られ、その機序は、左室拡大に伴う拡張期 tethering により弁尖の開放が制限されている状態に、手術による弁輪サイズ縮小が加わることで考えられた。機能的 MS の程度は術後の NYHA class と関連しており、術後の心不全に影響を与える可能性が示唆された。また、運動負荷で収縮期 tethering による虚血性 MR が悪化することは知られていたが、今回の研究結果から拡張期 tethering に伴う機能的 MS も悪化することが明らかになった。

本研究は、虚血性 MR に対する弁輪形成術後の機能的 MS の発現の機序解明と、運動に対する反応を検討したものであり、拡張期 tethering による弁尖開放制限に弁輪サイズの縮小が加わることで機能的 MS が発生することや、機能的 MS は動的であり、特に運動中の心不全に関与することが示唆された点が興味深い。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 107 号	学位申請者	田中 佳代子	
審査委員	主査	川平 和美	学位	博士 (医学)
	副査	上村 裕一	副査	井本 浩
	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22年6月28日、学位申請者 田中佳代子君に面接し、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。

質問1) 冠動脈バイパス術で虚血を解除することで tethering が改善した症例はなかったか？

(回答) 弁口面積が術前後でさほど変化しない症例もあり、そのような例は虚血解除により tethering が改善した可能性はある。しかし虚血部位と tethering の改善度の関係などの細かい検討は今回の研究で行っておらず、今後の課題である。

質問2) 正常例では運動負荷時の左室径はどのように変化するか？

(回答) 正常例では負荷により左室は大きくなる傾向を示す。

質問3) 本研究では全例に運動負荷を施行していないが、比較的心機能の保たれている症例に施行していることが結果に反映していることはないか？

(回答) 特に心機能の保たれている症例を選んで施行したわけではなく、インフォームド・コンセントの得られた症例に運動負荷を施行したが、弁口面積が 1.5cm^2 未満の症例が12名中2名と少なかった。今後弁口面積が小さい症例の検討を行い、結果に相違がないか確認したい。

質問4) 術後の僧帽弁逆流(MR)は心不全症状(NYHA class)の independent factor にはならなかったか？

(回答) 研究時の予測としてMRは術後の心不全の factor になると考えていたが、解析の結果はそうならなかった。しかし、術後の弁口面積とMRの間に相関関係があったことから、今後症例を重ね解析をすすめていきたい。

質問5) 機能性僧帽弁狭窄(MS)の治療上の意義は？

(回答) 虚血性MRは予後を左右する重要な factor であり、リングによる形成術は逆流をとめるという観点では効果的な方法である。しかし形成術は tethering の根本的な解決にはならず、今回の研究で機能性MSは術後の心不全に関連している可能性が示唆されたことから、今後拡張期の弁口面積に留意し、tethering を軽減させる術式を追加していくことが必要と思われる。

質問6) 引用している機能性MSの文献での頻度はどうだったか？

(回答) 頻度の記載はなく、検討した24例の平均弁口面積が 1.5cm^2 であった。

質問7) 印象として術後の機能性MSの頻度はどの程度か？

(回答) 今回の検討で31例中13例認めており、印象としては4割程度である。

質問8) 術後の心不全の原因が、残存するMRか機能性MSによるものかはエコー画像上鑑別できるのか？

(回答) 左室機能低下、残存MR、機能性MSが関連して心不全になっていると思われる。これらはそれぞれ関連するので、個々の症例においてどの因子が主に心不全に関与しているかは困難な判断になると考えている。

質問9) リングで縫縮することが機能性MSにおける大きな factor と考えていいのか？

(回答) 虚血性MRの拡張期 tethering にリング形成が加わることで、機能性MSが生じると考えている。リングを縫縮することは、機能性MSを発現させる大きな factor であり、極端に小さいリングを入れることは薦められないと考えている。

質問10) 引用している機能性MSの文献で、ドプタミン負荷をかけたときに、本研究と逆の結果がでているが？

(回答) 運動に対する心室の反応による違いと考えている。引用文献の症例は負荷により駆出率(EF)が有意に増加しているが、本研究では有意差はないがEFが減少しているところが相違点である。

質問11) tethering の部位によって機能性MSの結果が異なることはないか？

(回答) 心筋梗塞部位別の解析では有意差はでなかった。ただ症例数が少ないため、症例が増えれば部位で結果が異なる可能性があるため、今後検討を重ねていきたい。

質問12) 機能性MSを考えると、今後弁置換がいいのではという考えにはならないか？

(回答)術後の残存 MR も問題になっており、弁置換で確実に治療するという考え方はあるかもしれない。しかし人工弁の合併症の問題もあるため、器質的な異常がない弁尖をできるだけ温存し形成を行うことは重要であり、今後個々の症例にあわせて tethering を軽減するような手技の追加が必要だと思う。

質問 1 3) 術後の心エコーの施行時期が 2 週間~2 年と幅があるが、これは結果に影響していないか？

(回答)ほとんどが外科術後 2~4 週の間に行われており、2 年後の症例が 2 例ほどだったが、それを除いても結果に違いはなかった。

質問 1 4) 現時点での見解は、リング形成だけよりも、左室形成などの tethering 軽減術を追加する方が良いと考えているか？

(回答)リング縫縮だけでは tethering の根本的な治療にならないため、tethering が強い症例では、tethering を軽減するような手技の追加が必要だと思う。

質問 1 5) MVA/ $\alpha 1$ (僧帽弁口面積/僧帽弁前尖開放角度)は独自の係数なのか？

(回答)はい。

質問 1 6) 運動負荷中、負荷がすすむにつれ機能性 MS が悪化する経過がわかるか？

(回答)負荷中に MS の進行の経過を画像で確認することは難しいが、エコー検査中に圧較差が徐々に増加していくのは確認できた。

質問 1 7) 論文 Table1 の MR severity (at maximal symptom) の人数が 29 例であるが？

(回答) mild 0→2 名であり、ミスプリントである。

質問 1 8) 手術 1 週間前には MR mild に軽減した症例が増えている。虚血性 MR に対する手術適応はどのように決定しているのか？

(回答)虚血性 MR の手術適応についてゴールデンスタンダードはない。当院では手術前に心不全がコントロールされており MR が軽減していても、経過中に moderate 以上認められていた症例では、バイパス手術時に積極的に僧帽弁形成術まで行っていた。

質問 1 9) 同一症例を経時的にみた時、いつごろから機能性 MS はでてくるのか？長期的にみて持続するのか？

(回答)本研究はほとんどが術後 2~4 週間のデータであり、機能性 MS は術直後より認められ、長期的にみても持続すると思われる。そして左室拡大が進行した場合に、機能性 MS も進行すると推測している。

質問 2 0) 後下壁の梗塞では、全体の心機能に与える影響が少ないため、functional MS の頻度が減るのではないかと？心筋梗塞の部位で functional MS の程度に違いはなかったか？

(回答)本研究の症例では部位別の解析では有意差はでなかった。今後症例を増やして検討していきたい。

質問 2 1) LV sphericity が $\alpha 1$ (僧帽弁前尖開放角度)を決定し、 $\alpha 1$ が $\delta 1$ (弁尖先端間開放距離)を決定、 $\delta 1$ が MVA を決定するということだが、運動負荷時の $\delta 1$ や $\alpha 1$ が減少しているのに、LV sphericity に有意差がないのはどう考えるか？

(回答)有意差はないものの安静時と比較して最大運動時には左室拡張末期容量(EDV)や LV sphericity は増加傾向にある。先行の虚血性 MR に対する運動負荷の研究でも、左室拡大は軽度で有意ではないが、tethering の増強は有意であることが報告されている。症例が少ないため今後症例を増やして検討していきたい。

質問 2 2) 機能性 MS の問題で、今後どこまで縫縮すればいいかという課題は残るが、術後は術前と比較して NYHA は改善している症例が多いということは、手術をしたほうが良いという考えでいいか？

(回答)弁輪の縫縮には MR を軽減する効果もあり、MS は出現しても縫縮術は良い効果がある可能性がある。しかし極端に弁輪を小さくすることには問題があると考え。またバイパス術で虚血を解除することも重要であり、手術は必要である。

質問 2 3) 拡張型心筋症の機能性 MR に手術を行っても同様のことが言えるか？

(回答)基本的に虚血性疾患における虚血性 MR は、広義の機能性 MR と機序が同様であるため、同じ現象が起きると考えられる。

質問 2 4) リウマチ性 MS 症例の弁口面積が、運動負荷で不変もしくは増加するのは何故か？

(回答)リウマチ性 MS では、MS が一次性に出現しており、左室機能は保たれている。運動負荷により心拍数と心拍出量が増加するが、左室はあまり拡大せず tethering も増強しない。左房圧は上昇し、僧帽弁口面積は負荷依存性に少し増大すると考えられる。

質問 2 5) 運動負荷を施行した 12 例の NYHA class はどうか？NYHA III の症例に負荷をかけるのはどうなのか？学内の倫理委員会で問題はなかったか？

(回答) NYHA III 7 名、II 5 名であった。一般に NYHA III 症例への運動負荷は、運動療法の処方を行う際や心移植の適応を決める際にも行われている。今回は研究の一環として施行しているが、負荷をかけた症例は全例から同意書を得ており、負荷時は医師 1 名、技師 2 名がつき、血圧や心電図などを慎重にモニタリングしながら施行した。学内の倫理審査でも承認を受けている。

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。