

# 論文要旨

## Papillary Muscle Dysfunction Attenuates Ischemic Mitral Regurgitation in Patients with Localized Basal Inferior Left Ventricular Remodeling: Insights from Tissue Doppler Strain Imaging

乳頭筋機能不全は虚血性僧帽弁逆流を減弱させる  
—ストレイン法を用いた陈旧性下壁梗塞症 40 例における検討

植村 健

背景) 器質的僧帽弁病変がないにもかかわらず、心筋梗塞などの心筋虚血により生じた僧帽弁逆流を虚血性僧帽弁逆流という。梗塞後心筋は壁菲薄化および拡張伸展を特徴とするリモデリングを来し、乳頭筋が外方へ変位し、僧帽弁尖が異常に牽引される。僧帽弁尖は心尖部方向へ変位し閉鎖が妨げられ僧帽弁逆流が生じる(図1中)。この概念は tethering と呼ばれる。tethering とは「鎖につながれた」という意味であり、虚血性僧帽弁逆流の場合は「弁尖が乳頭筋につながれて自由に閉鎖できない」ことを意味する。しかしながら乳頭筋機能不全と虚血性僧帽弁逆流の関係に関しては未だよく解明されていない。tethering 機序から考えると乳頭筋機能不全の僧帽弁逆流に及ぼす効果は2つ考えられる。一つは乳頭筋機能不全に付随する効果であり隣接する左室リモデリングにより tethering が強まり僧帽弁逆流が増強する効果である(図1中)。もう一つは乳頭筋機能不全からの直接効果であり、乳頭筋が虚血に陥り乳頭筋が長軸方向へ延長することにより tethering が弱まり僧帽弁逆流が減弱する効果である(図1右)。このように僧帽弁逆流を増強あるいは減弱する相反する効果が乳頭筋機能不全に予想されるために乳頭筋機能不全と僧帽弁逆流に一定の関係はないと思われる。しかしながら同程度の左室リモデリングを有する症例に限定すれば、乳頭筋機能不全は僧帽弁逆流を減弱させる可能性がある。

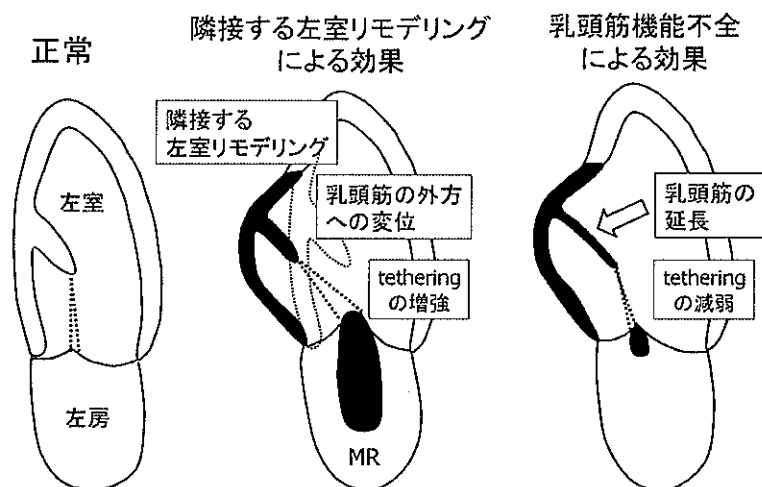


図1 tethering 概念から予想される乳頭筋機能不全の僧帽弁逆流に及ぼす相反する2つの効果

方法) 陳旧性下壁梗塞症連続 40 症例において、断層および血流・組織ドプラ心エコー法を用いて、左室容量、駆出率、僧帽弁輪面積、乳頭筋 tethering distance (乳頭筋先端と僧帽弁輪前方部間の距離: 乳頭筋の外方への変位の指標)、乳頭筋長軸ピークストレイン値 (乳頭筋長軸方向の収縮期短縮率: 乳頭筋収縮機能の指標) および僧帽弁逆流率を測定した。また左室短軸、長軸径比により、有意な左室リモデリングを有するグループ 1 とリモデリングを有さないグループ 2 とに分別した。グループ 1 は有意な下壁リモデリングがあるが、その他の領域のリモデリングが少ないために「同程度の左室リモデリング」を有する症例と考えた。

結果) 1) 僧帽弁逆流率は後乳頭筋 tethering distance と有意な正の相関関係を認めた ( $r^2 = 0.59$ ,  $p < 0.01$ ) (図 2 右)。2) 全症例では僧帽弁逆流率と乳頭筋長軸ピークストレイン値の間に有意な相関は認められなかったが、左室リモデリングを有するグループ 1 においては有意な負の相関関係を認めた ( $r^2 = 0.33$ ,  $p < 0.01$ , 乳頭筋機能が低下するほど僧帽弁逆流も減少する) (図 2 左)。3) 重回帰分析によると後乳頭筋 tethering distance が僧帽弁逆流率の唯一の独立した決定因子であった。

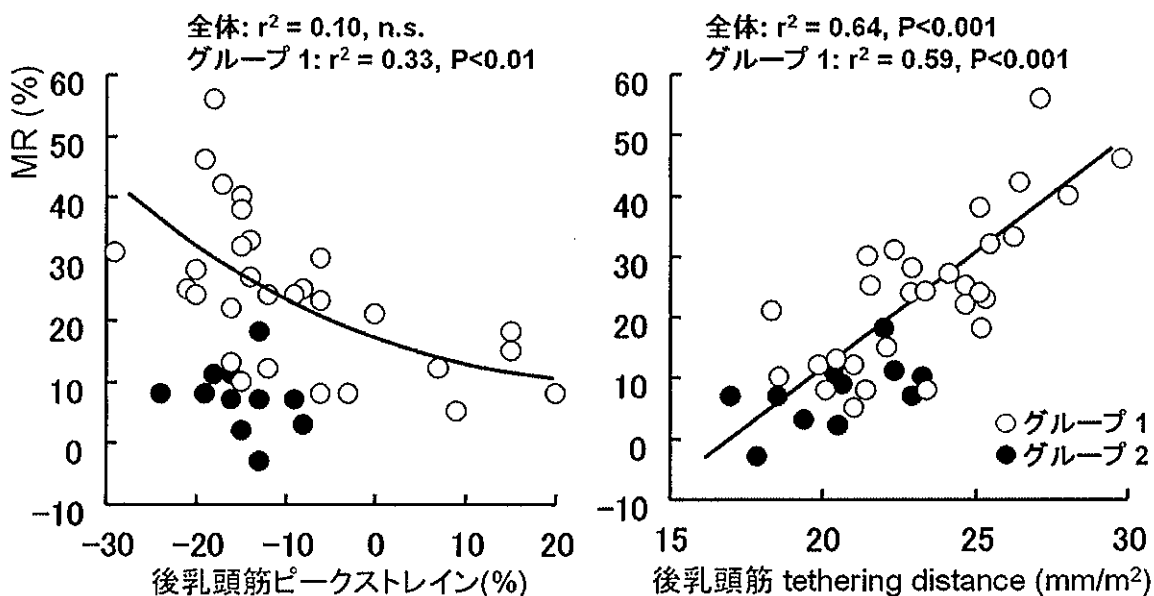


図 2 僧帽弁逆流率と乳頭筋機能(左)および後乳頭筋 tethering distance(右)との関係

考察) 本研究により乳頭筋機能低下は虚血性僧帽弁逆流の原因ではなく、むしろ逆流を軽減させる因子であることが判明した。従って乳頭筋機能を改善させることではなく、乳頭筋を内側へ戻してやることが虚血性僧帽弁逆流の治療においては重要と考えられる。また「乳頭筋不全症候群」という言葉の使用は問題があるとも考えられるため、より適切な表現が望ましい。

結論) 虚血性僧帽弁逆流は左室リモデリングによる乳頭筋の外方への変位からの弁 tethering と相関しており、乳頭筋機能不全は虚血性僧帽弁逆流を軽減させる因子である。

# 論文審査の要旨

報告番号	医研第634号	氏名	植村 健
審査委員	主査	坂田 隆造	
	副査	川平 和美	上村 裕一

## Papillary Muscle Dysfunction Attenuates Ischemic Mitral Regurgitation in Patients with Localized Basal Inferior Left Ventricular Remodeling: Insights from Tissue Doppler Strain Imaging

乳頭筋機能不全は虚血性僧帽弁逆流を減弱させる

—ストレイン法を用いた陳旧性下壁梗塞症 40 例における検討

器質的僧帽弁病変がないにもかかわらず、心筋梗塞などの心筋虚血により生じた僧帽弁逆流(MR)を虚血性MRという。乳頭筋が虚血に陥った場合に逆流がしばしば出現することから乳頭筋機能不全が虚血性MRの原因であろうと推定された。しかし、近年概念が変化しつつある。梗塞後心筋は壁菲薄化・拡張伸展を特徴とするリモデリングをきたし、乳頭筋が外方へ変位し、僧帽弁尖が異常に牽引される。僧帽弁尖閉鎖位置は心尖部方向へ変位し、閉鎖が妨げられMRが生じる。この概念は tethering と呼ばれる。tethering とは「鎖につながれた」という意味であり、虚血性MRの場合は「弁尖が乳頭筋につながれて自由に閉鎖できない」ことを意味する。このように近年虚血性MRは tethering で説明されるが、乳頭筋機能不全と虚血性MRの関係は未だよく解明されていない。tethering 機序から考えると乳頭筋機能不全のMRに及ぼす効果は2つ考えられる。一つは乳頭筋機能不全に付随する効果で、隣接する左室リモデリングにより tethering が強まりMRが増強する効果である。もう一つは乳頭筋機能不全からの直接効果であり、乳頭筋が虚血に陥り乳頭筋が長軸方向へ延長することにより tethering もMRも減弱する効果である。このようにMRを増強あるいは減弱する相反する効果が乳頭筋機能不全に予想されるために、乳頭筋機能不全とMR間に一定の関係はないと思われる。しかしながら同程度の左室リモデリングを有する症例に限定すれば、乳頭筋機能不全はMRを減弱させると考えられる。

方法) 陳旧性下壁梗塞症連続 40 症例において、断層および血流・組織ドプラ心エコー法を用いて、左室容量、駆出率、僧帽弁輪面積、乳頭筋 tethering distance (乳頭筋先端と僧帽弁輪前方部間の距離: 乳頭筋の外方への変位の指標)、乳頭筋長軸ピークストレイン値(乳頭筋長軸方向の収縮期短縮率: ストレイン法を用いた乳頭筋収縮機能の指標)およびMR率を測定した。また左室短軸、長軸径比により、有意な左室リモデリングを有するグループ1とそれを有さないグループ2とに分別した。グループ1は有意な下壁リモデリングがあるが、その他の領域のリモデリングが少ないために「同程度の左室リモデリング」を有する症例と考えた。

結果) 1) 全症例においてMR率は後乳頭筋 tethering distance と有意な相関関係を認めた ( $r^2 = 0.59, p < 0.01$ )。2) 全症例ではMR率と乳頭筋ストレイン値の間に有意な相関は認められなかったが、同等の左室リモデリングを有するグループ1においては有意な負の相関関係を認めた ( $r^2 = 0.33, p < 0.01$ , 乳頭筋機能が低下するとMRは減少する)。3) 重回帰分析によると後乳頭筋 tethering distance の延長がMR率の唯一の決定因子であった。

結論) 虚血性僧帽弁逆流は左室リモデリングによる乳頭筋の外方への変位からの弁 tethering と関連しており、乳頭筋機能不全は虚血性僧帽弁逆流を軽減させる因子である。

本研究は心エコーの新しい技術であるストレイン法を用いて虚血性僧帽弁逆流と乳頭筋機能との関係を報告し、従来の「乳頭筋機能不全」という概念を覆したものであり、臨床に大きく貢献するものと考えられる。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	医研第634号	氏名	植村 健
審査委員	主査	坂田 隆造	
	副査	川平 和美	上村 裕一

主査および副査の3名は、平成18年6月27日、学位請求者 植村 健 に対して論文の内容について質疑応答を行うと共に、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】 乳頭筋 tethering distance の単位が mm/m<sup>2</sup> となっていますが、どういう意味ですか？

【回答】 乳頭筋先端と対側の僧帽弁輪前方部間の距離ですが、症例の体格差を考慮して体表面積で補正しています。

【質問2】 グループ1は左室長短径比が0.6以上の群ですが、同程度の左室リモデリングと言って良いですか？

【回答】 グループ1は左室長短径比が0.6以上で、有意な下壁のリモデリングがある群です。全く同等のリモデリングであるとは言えませんが、前壁や側壁などの他の領域にリモデリングが無いということからほぼ同程度の左室リモデリングを有すると言ってよいと考えます。

【質問3】 単回帰分析で左室球形度と僧帽弁逆流間に有意相関が認められていますが、重回帰分析では有意ではありません。説明して下さい。

【回答】 本研究では心尖部2腔像からの左室長短径比を用いて左室球形度としています。左室球形度が大きくなるとともに乳頭筋は外方へ変位し、弁 tethering が増強し、僧帽弁逆流が増強すると考えられ、両者に相関関係が認められました。しかし、左室球形度よりも乳頭筋の外側への変位(乳頭筋 tethering distance の増大)の方がより直接的な僧帽弁逆流の原因であるため、乳頭筋の外側への変位を含めた重回帰分析では左室球形度と僧帽弁逆流間に有意な独立した相関は見られませんでした。

【質問4】 全症例においては左室球形度と僧帽弁逆流間に有意な相関がありますが、グループ1の症例において有意な相関がないのはなぜですか？

【回答】 グループ1は、下壁に有意リモデリングがあり、その他の領域に明らかなリモデリングのないグループで、ほぼ同等のリモデリングを有しています。そのためにリモデリングの程度と僧帽弁逆流間に明らかな相関がないものと思われれます。

【質問5】 ストレインを測定していますが、一点の収縮力を見ているのですか？それとも2点の収縮力を評価しているのですか？

【回答】 2点の組織速度の差からその2点が伸展・短縮する勢いを評価し、2点間の組織全体の収縮を評価しています。

【質問6】 ストレイン測定に何か特別な機械を使用していますか？

【回答】 いいえ、本研究では General Electric 社の Vivid7 を使用しています。現在ではほぼ全ての心エコーメーカーの上級機種でストレインを計測することができます。

【質問7】 ストレイン法は臨床ではどのように応用されていますか？

【回答】 ストレイン法は局所心筋の壁運動の定量化に優れており、主に虚血性疾患、心筋症などの症例の局所心筋機能評価に応用されています。

【質問8】 ストレイン法は臨床で普通に使われていますか？

【回答】 ストレイン法は再現性に乏しいことが問題であり、研究レベルでの発表は多く出ていますが、日常臨床上でストレイン法から臨床診断を行うまでには至っていません。

【質問9】 ストレイン法はこの研究に適していましたか？

【回答】 ストレイン法により局所心筋の伸縮を定量化することができ、乳頭筋機能を測定する上で適していたと考えます。

【質問10】 虚血性僧帽弁逆流は臨床経過の中で消失することがありますか？

【回答】 乳頭筋機能不全にかかわらず左室拡大の変化や運動負荷等により僧帽弁逆流が出現したり、消失したりします。

【質問11】 乳頭筋機能不全の概念を教えてください。

【回答】 1960年代に Burch 先生らが虚血性僧帽弁逆流の原因は乳頭筋収縮不全による僧帽弁逸脱であると提唱し、乳頭筋機能不全という概念ができました。しかし、この概念は実証されたことがなく、現在では否定的となっています。今後も乳頭筋機能不全という概念は変化するだろうと考えられます。

【質問12】 症例を下壁梗塞に限定したのは理由がありますか？

- [回答] 下壁梗塞ではしばしば後乳頭筋の梗塞が出現しますが、前壁中隔梗塞では支配動脈の関係から乳頭筋に梗塞が出現しないことも多く、乳頭筋機能不全を研究するにあたり下壁梗塞症例が適切と考えました。
- 【質問 13】 グループ 2 においても僧帽弁逆流と乳頭筋ストレインとの間に相関関係が認められてもいいと考えますが、相関関係がないのはどうしてですか？
- [回答] グループ 2 は有意なモデリングがない群で tethering がほとんどないために僧帽弁逆流が出現しない例がほとんどです。したがって統計上有意な相関が出なかったと考えられます。
- 【質問 14】 左室リモデリングのないグループ 2 の中に乳頭筋機能不全が非常に強くて僧帽弁逸脱がみられた症例はありますか？
- [回答] 今回の 40 症例の中では僧帽弁逸脱をきたした症例は認められませんでした。動物実験や実際の臨床研究でも非常に少ないと報告されています。当エコーラボにおいても今まで乳頭筋機能不全により僧帽弁逸脱をきたした症例を 1 例しか経験していません。この症例は左室リモデリングはほとんどみられず下壁梗塞および高度の乳頭筋機能不全を伴っている特殊な症例でした。
- 【質問 15】 乳頭筋機能不全の概念には、当初から乳頭筋の外方への変位が含まれていたと思うのですが？
- [回答] Burch 先生らの考えには、1) 乳頭筋自体の虚血に伴う僧帽弁逸脱、2) 乳頭筋の外方への変位による弁尖の異常牽引、3) 乳頭筋梗塞組織の瘢痕収縮による弁尖の異常牽引が含まれています。この中で 1) の乳頭筋機能不全を主な機序として提唱されました。2) は現在の tethering に相当するものだと考えられます。3) による僧帽弁逆流は理論的にはありえますが、現在まで報告されていません。
- 【質問 16】 組織ドプラ法による組織の速度からストレインを求める方法を教えてください。
- [回答] 組織ドプラ法における組織速度からストレインを求めるには 2 段階の計算を行います。まず選択した部位における近接した 2 点の組織速度を  $V_1$ ,  $V_2$  と仮定すると、 $V_1$  と  $V_2$  の差をその 2 点間の距離で除したものがストレインレート(速度勾配)となります。これは、ある瞬間における 2 点間の組織が単位長さ・単位時間あたりどの程度短縮あるいは延長するかを表しています。次にこのストレインレートを心周期にわたって時間積分したものがストレインとなり組織の伸縮率を表します。
- 【質問 17】 乳頭筋のストレインを測定するにあたり乳頭筋中点に ROI (円形関心領域) を置いて、乳頭筋の動きに合わせて移動させていく方法はあなたが考えたのですか？
- [回答] 私と尾辻先生とで考案しました。ストレイン解析の際に ROI が乳頭筋の中点からずれないように 1 フレームずつマニュアルで動かして乳頭筋の伸縮をより正確に計測できるように工夫しました。しかしながら他の人の研究発表や論文でこのように ROI を動かしながら計測する方法を見たことはありません。ROI を動かした場合と動かさない場合と比較しても有意な差は認めないと製造メーカーの GE 社の技術陣から報告を受けています。
- 【質問 18】 ストレイン法を用いた乳頭筋収縮測定の実現性はどのくらいですか？また測定誤差が結果を左右することはないですか？
- [回答] このストレインの測定は確かに再現性が問題ですが、計測を繰り返し行っていくことにより一定の再現性を得ることができました。異なる測定者間の測定誤差は  $2.5 \pm 1.5\%$ 、同一測定者が 2 度測定した場合の誤差は  $2.0 \pm 1.0\%$  となりました。この程度の測定誤差は一般に問題とされていません。
- 【質問 19】 本研究からどのような外科的治療への応用が考えられますか？
- [回答] 重回帰分析による虚血性僧帽弁逆流の唯一の決定因子は乳頭筋 tethering distance (乳頭筋の外側への変位) であり、この乳頭筋の外側への変位を軽減させる方法が重要であると考えます。例えばリモデリングをきたした梗塞巣を切除する左室形成術や tethering を軽減させるように乳頭筋を内側へ移動させる術式、また最近では最も tethering をきたしている腱索を切除する術式などが臨床で行われています。しかし、現在虚血性僧帽弁逆流に対する確立された治療法は未だなく、弁輪形成術だけでは僧帽弁逆流が残存・再発する症例があり、僧帽弁や弁輪だけではなく左室、僧帽弁複合体を総合して治療法を検討する必要があります。
- 【質問 20】 腱索を長くする手術は僧帽弁逆流を軽減することになりますか？
- [回答] 理論上は腱索を長くすることにより tethering は減弱し僧帽弁逆流は軽減することが予測されますが、実際の臨床では腱索を短くすることは出来ても長くする手術は技術的に難しく行われていないのが現状です。
- 【質問 21】 心筋梗塞の急性期では乳頭筋機能不全による僧帽弁逸脱が起きることがありますか？
- [回答] 当科の 80 症例における前壁梗塞の検討では明らかな逸脱を生じた症例は認めませんでした。急性期心筋梗塞症例に関して詳細な検討を行っていませんが、弁尖逸脱は急性期でも稀であり、やはり梗塞巣が起因となった tethering が主因だと考えます。
- 【質問 22】 tethering と左室壁運動との関係は検討していますか？
- [回答] 左室壁運動の指標として左室駆出率を計測していますが、僧帽弁逆流と左室駆出率との相関は認められませんでした。従って tethering と左室壁運動低下との間には直接的な相関はないと考えられます。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格をもつものと認めた。