

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10226

研究課題名(和文) 僧帽弁輪拡大による二次性左室基部収縮低下：弁形成術は左室基部収縮低下を改善させる

研究課題名(英文) Basal Left Ventricular Dilatation and Reduced Contraction in Patients with Mitral Valve Prolapse can be Secondary to Annular Dilatation

研究代表者

福田 祥大 (FUKUDA, Shota)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：00464610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：健常者30例と僧帽弁逸脱130例に対して心エコー図を施行した。僧帽弁逸脱では弁輪面積が大きく(6.4 ± 1.6 vs 3.7 ± 0.6 cm²/m²)、基部/中部・心尖部面積比が大きく(2.4 ± 0.5 vs 1.8 ± 0.2)、基部/中部・心尖部ストレイン比が低値であった(0.83 ± 0.14 vs 0.96 ± 0.09)。基部/中部・心尖部面積比の規定因子は弁輪面積であり、基部/中部・心尖部ストレイン比の規定因子は基部/中部・心尖部面積比であった。形成術によって基部/中部・心尖部面積比、ストレイン比は術後に改善した(2.5 ± 0.5 to 1.8 ± 0.3 、 0.73 ± 0.10 to 0.89 ± 0.17)。

研究成果の概要(英文)：Echocardiography was performed in 30 controls and 130 patients with mitral valve (MV) prolapse (MVP). The basal value/averaged middle and apical values (B/MA ratio) of left ventricular (LV) cross-sectional area and strain were obtained. Patients with MVP showed significantly greater MV annular area (6.4 ± 1.6 vs 3.7 ± 0.6 cm²/m²), increased B/MA LV area ratio (2.4 ± 0.5 vs 1.8 ± 0.2) and reduced B/MA LV strain ratio (0.83 ± 0.14 vs 0.96 ± 0.09) than controls ($P < 0.001$, respectively). Multivariable analyses identified that MV annular dilatation was independently associated with increased B/MA LV area ratio, which was associated with reduced B/MA LV strain ratio. In 35 MVP patients, B/MA LV area and strain ratio significantly altered following surgical MV plasty with annulus reduction (2.5 ± 0.5 to 1.8 ± 0.3 and 0.73 ± 0.10 to 0.89 ± 0.17 , $P < 0.001$, respectively).

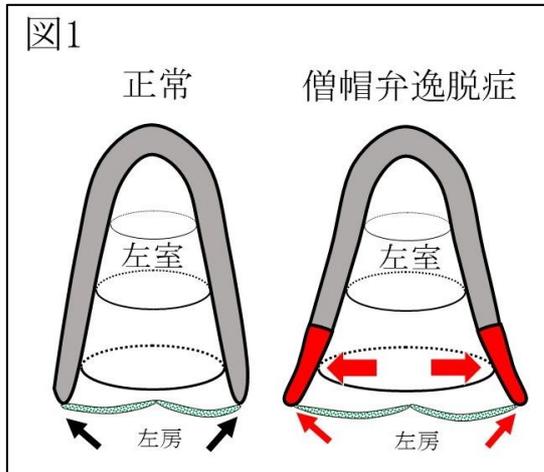
研究分野：循環器内科

キーワード：弁形成術

1. 研究開始当初の背景

僧帽弁逸脱症では、僧帽弁尖が左房側に落ち込むことに加えて、左室、特に左室基部の収縮が低下することが報告されている。しかし、その機序は不明である。

典型的な MVP では、左室は軽度しか拡大しないにも関わらず僧帽弁は著明に拡大している。このことは、僧帽弁輪拡大を有する MVP 症例では左室基部が特異的に拡大していることを示唆している(図1)。さらに、基部優位に拡大した左室では左室基部の張力が増加し、同部位の収縮が局所的に障害される可能性を示唆している。よって、我々は僧帽弁形成術によって弁輪拡大が消失すれば、左室基部の形態異常および収縮障害は変化すると仮定した。



2. 研究の目的

本研究の目的は以下である。僧帽弁輪拡大が左室基部収縮低下と関連しているかどうか、および弁形成術(弁輪サイズ縮小)により左室基部の収縮低下が軽減・消失するかどうか」を検討することである。

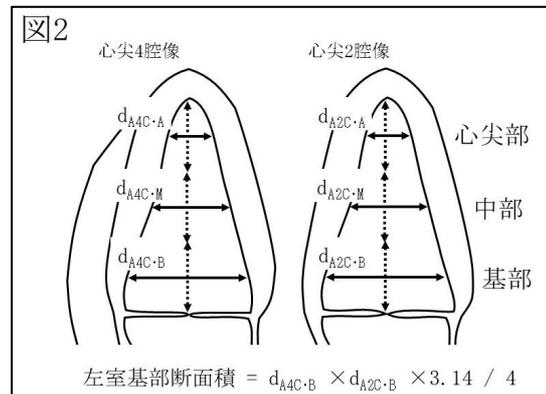
3. 研究の方法

対象: 3つの共同研究施設で僧帽弁逸脱症を登録した。僧帽弁尖が僧帽弁輪を超え左房側に2.0mm以上落ち込むことを僧帽弁逸脱症の定義とした。除外基準は、1)他の心疾患の存在、2)不十分なエコー画像、である。結果、僧帽弁逸脱症130例(男性78例、平均年齢60±15歳)を登録した。130例のうち、35例(男性19例、平均年齢60±14歳)は引き続き外科的僧帽弁形成術が施行された。これら35例では術後7±5日目に心エコー図検査が再度施行された。年齢と性別を一致させた心疾患の既往のない健常者30例(男性18例、平均年齢60±15歳)も登録した。

心エコー図検査: エコー機器は iE-33 (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) または Vivid 7 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) を使用した。心尖4腔像、心尖2腔像において、左室拡張末期容積および収縮末期容積を測定し、左室駆出率を

算出した。さらに、収縮中期の心尖4腔像と心尖2腔像において僧帽弁径を測定し、その積から僧帽弁輪面積を算出した。僧帽弁通過血流量と大動脈弁通過血流量を測定し、その差から僧帽弁逆流量を計算した。

左室基部優位の左室拡大と収縮障害の測定: 収縮中期の心尖4腔像と心尖2腔像において左室心尖部から僧帽弁輪までの距離を測定し、その3分位から左室基部、中部、心尖部レベルの左室横径を測定した。心尖4腔像と心尖2腔像で測定した左室横径の積から左室基部面積、左室中部面積、左室心尖部面積を算出し、基部/中部・心尖部面積比を計算し、基部優位の左室拡大を表す指標とした(図2)。



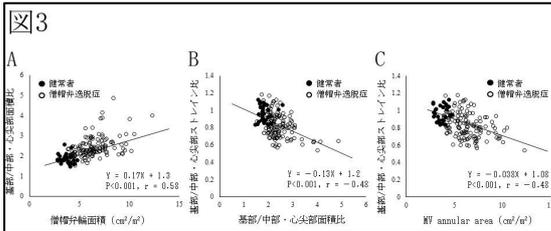
さらに、ストレイン法を用いて左室局所収縮運動を定量化した。解析ソフトは QLAB Advanced Quantification Software または EchoPac を用いた。左室局所運動の指標として心尖3断面の左室長軸ストレイン値を測定した。合計、左室基部6部位、中部6部位、心尖部6部位において長軸ストレイン値を測定し、その平均を左室の全体的な収縮の指標とした。同様に、基部、中部、心尖部のそれぞれにおいても平均を算出した。基部/中部・心尖部ストレイン比を計算し、左室基部優位の収縮障害の指標とした。

4. 研究成果

患者背景を表1にまとめる。僧帽弁逸脱症では有意に僧帽弁輪、僧帽弁逆流量、左室容積が大きかった。さらに、左室基部、中部、心尖部断面積も有意に大きく、基部/中部・心尖部面積比も大きく、このことは僧帽弁逸脱症では左室基部が優位に拡大していることを示している。全体的な左室収縮の指標(左室駆出率および左室全体ストレイン)に有意差を認めなかった。僧帽弁逸脱症では左室基部ストレインが低値であったが、中部および心尖部ストレイン値では有意差を認めなかった。その結果、基部/中部・心尖部ストレイン比は僧帽弁逸脱症で有意に低下しており、この群において左室基部優位に収縮が障害されていることを示している。

指標	僧帽弁逆脱症(130例)	健常者(30例)	P値
年齢	60±15	60±15	0.9
性別(男性/女性)	78/52	18/12	1.0
体表面積, m ²	1.6±0.2	1.6±0.1	0.4
心房細動, %	22 (16)	0 (0)	0.02
僧帽弁			
弁輪面積, cm ² /m ²	6.4±1.6	3.7±0.6	<0.001
僧帽弁逆流量, ml/beat	42±24	2.5±6.9	<0.001
左室			
拡張末期容積, ml/m ²	77±24	45±9	<0.001
収縮末期容積, ml/m ²	28±9	17±4	<0.001
駆出率, %	63±6	61±5	0.06
収縮中期断面積			
心尖部, cm ² /m ²	2.0±0.6	1.7±0.5	0.01
中部, cm ² /m ²	4.1±1.2	3.1±0.9	<0.001
基部, cm ² /m ²	7.2±1.8	4.3±1.2	<0.001
基部/中部・心尖部面積比	2.4±0.5	1.8±0.2	<0.001
ストレイン値			
全体, %	-20±3	-20±2	0.3
心尖部, %	-21±4	-21±3	0.4
中部, %	-21±4	-20±3	0.6
基部, %	-17±3	-20±2	<0.001
基部/中部・心尖部ストライン比	0.83±0.14	0.96±0.09	<0.001

基部/中部・心尖部面積比は僧帽弁輪面積と相関した($r=0.58, P<0.001$) (図3A)。多変量解析において、僧帽弁輪面積は基部/中部・心尖部面積比の独立した規定因子であった($\beta=0.60, P<0.001$) (表2)。基部/中部・心尖部ストレイン比は基部/中部・心尖部面積比($r=-0.48, P<0.001$)と僧帽弁輪面積($r=-0.48, P<0.001$)と相関した(図3Bおよび3C)。多変量解析において、僧帽弁輪面積($\beta=-0.22, P=0.02$)と基部/中部・心尖部面積比($\beta=-0.32, P<0.001$)は基部/中部・心尖部ストレイン比の独立した規定因子であった(表2)。

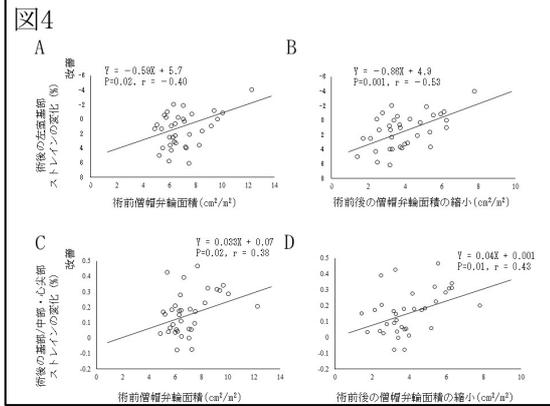


指標	単変量解析		多変量解析	
	Standardized β	P値	Standardized β	P値
面積比				
左室拡張末期容積	0.32	<0.001	0.13	0.6
左室収縮末期容積	0.28	<0.001	-0.21	0.2
左室駆出率	0.14	0.07		
僧帽弁逆流量	0.33	<0.001	0.045	0.8
僧帽弁輪面積	0.58	<0.001	0.60	<0.001
ストレイン比				
左室拡張末期容積	-0.33	<0.001	-0.12	0.6
左室収縮末期容積	-0.31	<0.001	-0.095	0.6
左室駆出率	-0.059	0.5		
僧帽弁逆流量	-0.34	<0.001	-0.15	0.4
僧帽弁輪面積	-0.48	<0.001	-0.22	0.02
面積比	-0.48	<0.001	-0.32	<0.001

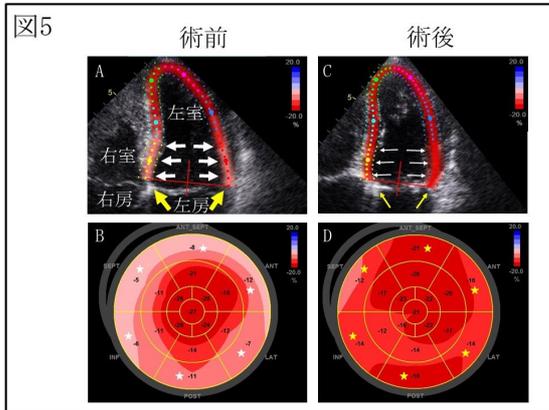
術前後の変化: 35例は以下の理由で形成術が施行された(心不全24例、心房細動5例、肺高血圧4例、左室収縮低下2例)。使用されたリング径は 32 ± 3 mmであった。14例では同時に三尖弁形成術が、6例ではメイズ術が、2例では肺静脈隔離術が、5例では左心耳閉

鎖術が施行された。術前後の結果を表3に示す。僧帽弁逆流量および弁輪面積は有意に低下した。左室心尖部および中部面積は拡大したが、基部面積は減少し、結果として基部/中部・心尖部面積比は改善した。全体的な左室収縮の指標(左室駆出率および左室全体ストレイン)および局所ストレイン値は低下した。しかし、基部ストレイン値の減少は他部位に比較して小さく、結果として基部/中部・心尖部ストレイン比は改善した。基部ストラインおよび基部/中部・心尖部ストレイン比の術前後変化は、術前僧帽弁輪面積およびその術前後変化と相関した(図4)。

指標	術前	術後
僧帽弁		
弁輪面積, cm ² /m ²	7.0±1.6	3.0±0.8
僧帽弁逆流量, ml/beat	55±22	-1.0±5.4
左室		
拡張末期容積, ml/m ²	88±22	67±21
収縮末期容積, ml/m ²	32±9	29±11
駆出率, %	64±6	57±5
収縮中期断面積		
心尖部, cm ² /m ²	2.1±0.7	2.7±1.0
中部, cm ² /m ²	4.0±1.1	4.7±1.7
基部, cm ² /m ²	7.5±2.1	6.7±2.3
基部/中部・心尖部面積比	2.5±0.5	1.8±0.3
ストレイン		
全体, %	-19±4	-14±3
心尖部, %	-21±5	-15±3
中部, %	-20±5	-15±3
基部, %	-15±3	-13±3
基部/中部・心尖部ストレイン比	0.73±0.10	0.89±0.17



典型的な経過を示した1例を図5に提示する。著明な僧帽弁輪の拡大(太黄色矢印)と左室基部の拡大(太白色矢印)、左室基部の収縮低下(ストライン解析におけるピンク色表示部位)を示した(図5A)。図5Bにブルズアイ表示を示す。左室基部は全周性に収縮が障害されている。術後、僧帽弁輪径は減少し(細黄色矢印)、左室基部の拡大(細白色矢印)と収縮障害は改善した(図5CおよびDの星印)。



本研究では、僧帽弁逸脱症において左室基部優位に収縮が障害されていること、左室基部優位に局所拡大していること、これらの機能および形態異常は僧帽弁輪拡大と関連していることが示された。このことは、僧帽弁逸脱症の病態解明だけでなく、外科的治療選択にも有益な情報を提供すると考える。つまり、著明な僧帽弁輪拡大において積極的に弁輪縮小術を施行することで左室基部の収縮が改善する可能性を示唆している。さらに、左室基部は僧帽弁逸脱症における致死的不整脈を関連しているが報告されている。外科的成形術によって弁輪拡大を修正することは、左室基部拡大を改善し、将来的な致死的不整脈を予防する可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

. Fukuda S, Song JK, Mahara K, Kuwaki H, Jang JY, Takeuchi M, Sun BJ, Kin YJ, Miyamoto T, Oginosawa Y, Sonoda S, Eto M, Nishimura Y, Takanashi S, Levine RA, Otsuji Y. Basal left ventricular dilatation and reduced contraction in patients with mitral valve prolapse can be secondary to annular dilatation: pre- and post-operative speckle tracking echocardiographic study on left ventricle and mitral valve annulus interaction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9:e005113. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.005113 (査読 有)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕なし

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福田 祥大 (FUKUDA Shota)
産業医科大学・医学部・非常勤医師
研究者番号: 00464610

(2) 研究分担者

高梨 秀一郎 (TAKANASHI Shuichiro)
公益財団法人日本心臓血管研究振興会(臨床研究施設・研究部門)・外科医長・副院長・主任部長
研究者番号: 30206776

竹内 正明 (TAKEUCHI Masaaki)
産業医科大学・大学病院・准教授
研究者番号: 30236434

尾辻 豊 (OTSUJI Yutaka)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30264427

馬原 啓太郎 (MAHARA Keitaro)
公益財団法人日本心臓血管研究振興会(臨床研究施設・研究部門)・内科医局・医長
研究者番号: 40398607

佐々木 康之 (SASAKI Yasuyuki)
地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪
市立総合医療センター(臨床研究センター)・臨床研究センター・部長
研究者番号: 50235280

西村 陽介 (NISHIMURA Yosuke)
産業医科大学・大学病院・准教授
研究者番号: 50301338

阿部 幸雄 (ABE Yukio)
地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪
市立総合医療センター(臨床研究センター)・臨床研究センター・副部長
研究者番号: 80748666

安恒 亨 (YASUTSUNE Toru)
産業医科大学・大学病院・講師
研究者番号: 10336034