

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 11 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500458

研究課題名（和文） 僧帽弁腱索断裂症例における非断裂部テザリングによる逆流の増悪

研究課題名（英文） Evidence of vicious cycle in mitral regurgitation with prolapse:

Secondary tethering due to primary prolapse demonstrated by 3-dimensional echocardiography exacerbates regurgitation

研究代表者

尾辻 豊 (OTSUJI YUTAKA)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：30264427

研究成果の概要（和文）：

僧帽弁後尖逸脱連続25症例において僧帽弁逸脱およびtethering容量を計測した。

結果：

- 1) 僧帽弁後尖逸脱例において、前尖は有意にtetheringを受けていた。
- 2) このtetheringは、左室拡大と有意に相関していた。
- 3) 僧帽弁全体の逸脱容量はMRの重症度と相関した。
- 4) 僧帽弁全体のtethering容量もMRの重症度と相関した。

結論：

一次性の僧帽弁逸脱およびMRにより左室が二次性に拡大し、この拡大が二次性 tethering を出現させ、MR が悪化することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Background: In patients with mitral valve prolapse (MVP), non-prolapsed leaflets are often apically tented. We hypothesized 1) that secondary left ventricular (LV) dilatation due to primary mitral regurgitation (MR) causes this leaflet tenting/tethering and 2) that secondary tethering further exacerbates malcoaptation and contributes to MR severity.

Methods and Results: Three-dimensional (3D) transesophageal echocardiography (TEE) was performed in 25 patients with posterior leaflet (PML) prolapse with an intact anterior leaflet (AML) and 20 controls. From 3D zoom datasets, 11 equidistant antero-posterior cut planes of the MV at mid-systole were obtained. In each plane, tenting area of non-prolapsed leaflet and prolapse area of prolapsed leaflet were measured. Prolapse/tenting volume of each region was obtained as the product of inter-slice distance and the prolapse/tenting area. AML tenting volume and whole leaflet prolapse/tenting volume were then obtained. The severity of MR was quantified by vena contracta area (VCA) extracted from color 3DTEE datasets. AML tenting volume was significantly larger in patients with PML prolapse compared with that in controls (1.2 ± 0.5 vs. 0.6 ± 0.2 ml/m², $p < 0.001$). Multivariate regression analysis identified independent contributions to AML tenting volume from an increase in mid-systolic LV volume ($r = 0.79$, $p < 0.001$) along with annular dilatation. Multivariate regression

analysis identified independent contributions to MR severity (VCA) from both whole leaflet tenting volume ($r=0.63$, $p<0.001$) as well as prolapse volume ($r=0.60$, $p<0.001$). AML tenting volume decreased along with LV volume post-repair ($n=7$, $p<0.01$).

Conclusion: These results suggest that primary MVP with MR causes secondary mitral leaflet tethering due to LV dilatation and annular dilatation, which further exacerbates valve leakage, constituting a vicious cycle that would suggest a pathophysiologic rationale for early surgical repair.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

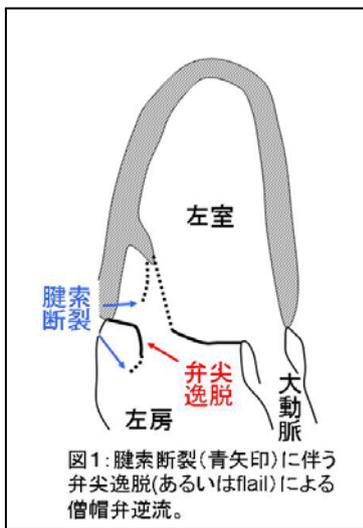
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：超音波医科学・循環器

1. 研究開始当初の背景

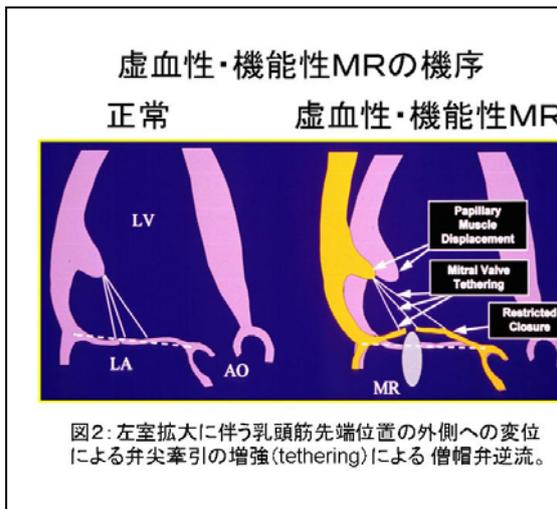
僧帽弁腱索断裂は重篤なMRを来たし、外科手術による治療を要する疾患である。腱索断裂により乳頭筋との連続性を失った僧帽弁尖



は、左房側へ逸脱し flail leaflet と呼ばれる。この僧帽弁逸脱が腱索断裂による MR の基本機序であり (図1)、他には弁逆流の機序は想定されていない。

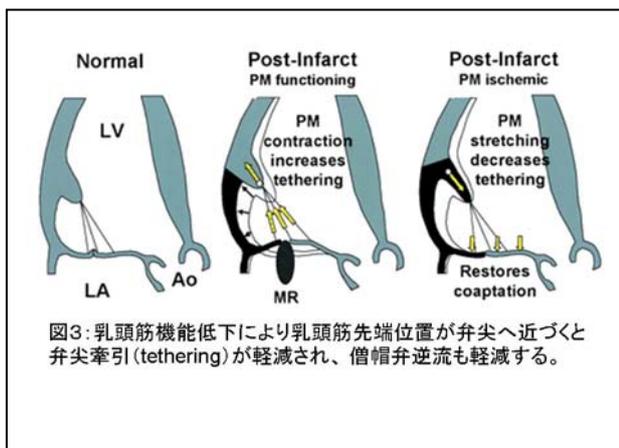
一方、腱索断裂のない症例において乳頭筋先端の位置は僧帽弁尖の閉鎖位置を決定

する極めて重要な因子である。図2に虚血性心疾患や拡張型心筋症において出現する虚血性・機能的MRを示す。左室拡大(リモデリング)により乳頭筋は外側へ変位し、弁尖から遠ざかり、この乳頭筋が弁尖を異常に強く牽引し(テザリング: 「鎖に繋がれて自由に動けない」ことを意味し、この場合は僧帽弁尖が乳頭筋に繋がれて自由に動けないこと



を意味する)、その結果弁尖閉鎖位置が異常に左室心尖部側へ変位し、弁尖の閉鎖が妨げられ、逆流の原因となる (Otsuji Y, et al. Circulation 1997;96:1999; Otsuji Y, et al. JACC 2001;31: 641.)。このように乳頭筋先端が僧帽弁尖から遠ざかる方向へ移動すると、弁尖は異常に強く牽引(tethering)され、閉鎖位置は左室心尖部側へ変位する。

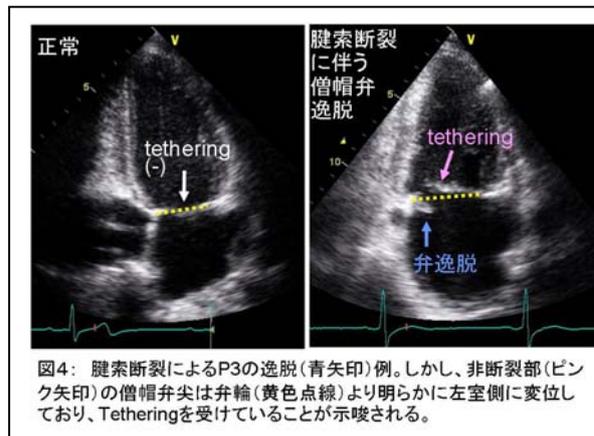
逆に乳頭筋先端が内側へ変位すると弁尖閉鎖位置の左室心尖方向への変位は軽減する。その代表例が乳頭筋機能低下である。虚血性MRは長らく「乳頭筋機能不全症候群」として理解されてきたが、この概念は間違っていると近年は考えられている (Messas E, et al. Circulation. 2001)。乳頭筋機能が低下すると乳頭筋は縦方向に収縮期に短縮しなくなるため、乳頭筋先端の位置は弁尖へ近づき、弁尖tetheringは軽減し、弁尖閉鎖位置はかえって正常となり、MRも軽減する (図3)。「乳頭筋機能不全」は、乳頭筋先端の位置を弁尖方向へ近づけ、弁尖の tethering およびMRを軽減する因子である (Uemura T, Otsuji Y, et al. JACC 2005;46 113-119.)。このように乳頭筋先端の位置は弁尖閉鎖位置およびMR重症度を定める極めて重要な因子である。



2. 研究の目的

前述したように、僧帽弁腱索断裂症例に

おいては腱索断裂による僧帽弁逸脱が唯一の逆流の基本機序と一般に考えられている (図1)。しかし、僧帽弁腱索断裂症例において弁逸脱(閉鎖位置が過剰に左房側へ変位)と逸脱部以外の弁尖閉鎖位置が過剰に左室心尖方向へ変位(tenting)している症例をしばしば経験する (図4)。虚血性MRにお



いては弁尖 tenting は左室拡大からのテザリングである。また、腱索断裂症例(一次性MR)においてもしばしば軽度-中等度の左室拡大が出現する。

そこで我々は次のような仮説を考えた。仮説1:「一次性MRにより左室が拡大し、二次性のテザリングが主に腱索非断裂部に出現する。」、仮説2:「腱索断裂症例においては、断裂部弁尖逸脱と非断裂部の弁尖 tethering の両方がMRの重症度を決定する有意な因子である。」

3. 研究の方法

要旨: 研究方法の要旨は以下の2点である。

① 腱索断裂部弁尖の局所逸脱および非断裂部弁尖の局所 tethering を3次元心エコー図を用いて定量する。② 弁尖逸脱および tethering とMR重症度の関連を統計学的に解析する。

対象: 経食道心エコー法または外科手術時に僧帽弁後尖の腱索断裂によるMRと診断された連続25症例および正常対照者20名

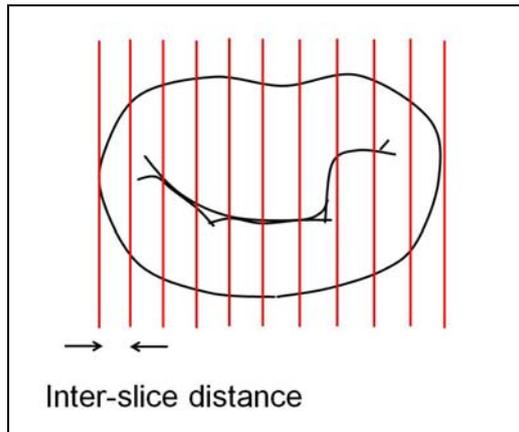
心エコー法による計測

(1) 左室評価

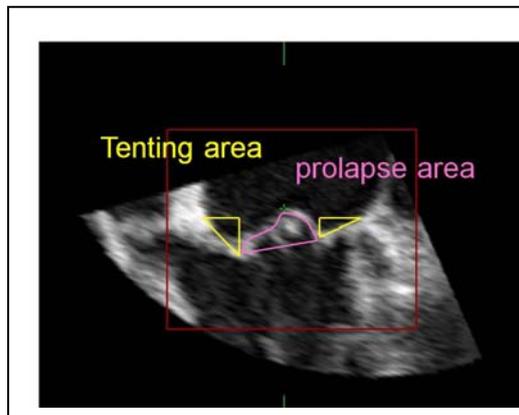
左室容量および駆出率の測定：心尖4腔および2腔断面による2断面Simpson法を用いて行う。

(2) 局所僧帽弁逸脱およびテザリングの測定

経食道あるいは経胸壁の3次元心エコー法 (GE Vivid7; フィリップス iE33) を用いて僧帽弁尖全体の3次元心エコー図画像を記録する。僧帽弁を左室から見た3次元画像において、僧帽弁尖を前後方向に切った10断面の画像を得る (図5)。それぞれの断面で



弁輪を結ぶ直線からの弁尖のテザリング面積を測定する。非逸脱弁尖先端に対する弁尖逸脱面積を測定する。それぞれのテザリングおよび逸脱面積を断面間の距離と掛けた値は、

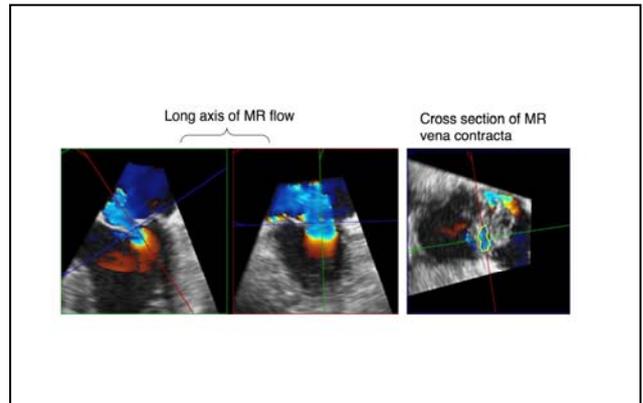


局所の逸脱あるいはテザリングの容量 (volume) となる。これらを全て足し合わせると弁尖全体の逸脱あるいはテザリングの容量を算出できる。また、後尖腱索断裂例で二次性テザリングが出現しているかどうか検討するために前尖のテザリング容量も算出した。

(3) MRの定量化

3次元経食道心エコー法を用いて、僧帽弁逆流ジェットの弁尖より左房側の最も細い

ところ (Vena Contracta) の断面積を測定し、MR重症度の指標とした (下の図7)。



MR重症度の決定因子の統計学的検討

僧帽弁の局所逸脱やテザリング容量とMR重症度間の関連について統計学的に検討し、MR重症度の決定因子を解明した。

4. 研究成果

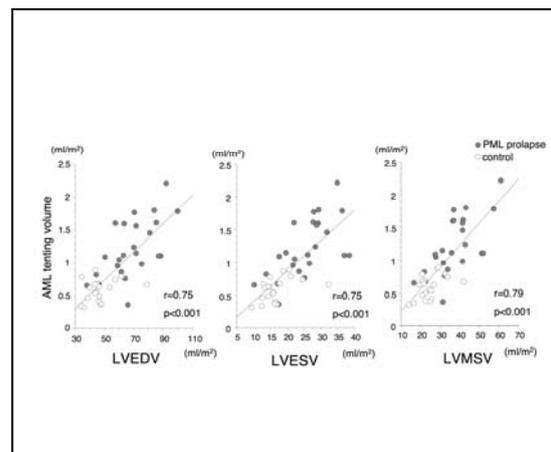
(1) 後尖逸脱症例における前尖テザリングの増大：

健常例と比較すると後尖逸脱症例において前尖テザリング容量は有意に増大していた (0.60 ± 0.18 vs. 1.23 ± 0.45 ml/m², $p < 0.001$)。

(2) 後尖逸脱症例における前尖テザリングの決定因子：

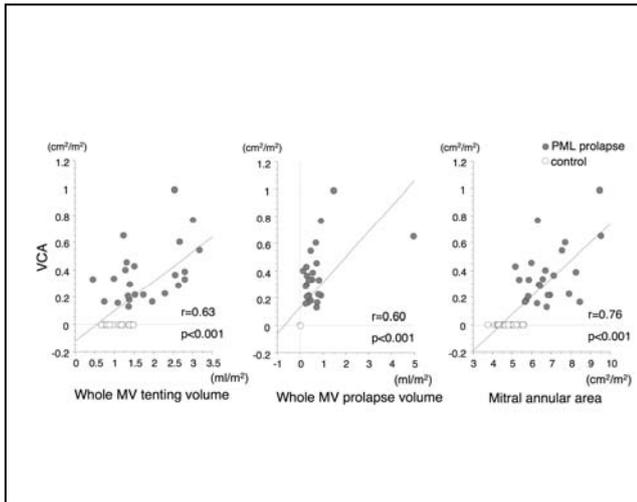
後尖逸脱症例における前尖テザリング容量は、左室容量・僧帽弁輪面積と有意な相関を示したが、左室駆出率とは有意相関を示さなかった。多変量解析のより、左室収縮中期容量の増加および弁輪面積の増大が前尖テザリング容量を増大させる独立した決定因子であった。

(3) 僧帽弁逆流重症度の決定因子：



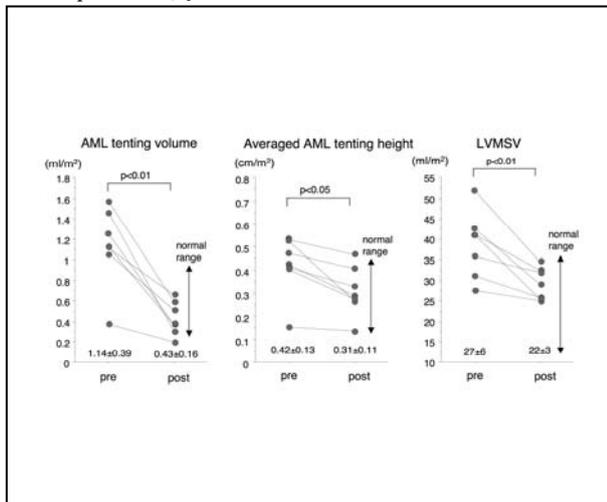
Vena Contracta 面積は、僧帽弁逸脱容量と有意相関を示した ($r = 0.63$, $p < 0.001$)。Vena Contracta 面積は、僧帽弁テザリング容量とも有意相関を示した ($r = 0.60$, $p < 0.001$)。さらに Vena Contracta 面積は、僧帽弁輪面積

とも有意相関を示した ($r=0.76$, $p<0.001$)。多変量解析では、僧帽弁逸脱容量・僧帽弁テザリング容量・僧帽弁輪面積の全てが Vena Contracta 面積の独立した有意な決定因子であった。



(4) 僧帽弁生成術前後の前尖テザリング容量の検討:

8例において僧帽弁生成術前後に3次元経食道心エコーを施行し、左室容量および前尖テザリング容量の測定を行った。術後に左室容量が有意に減少し (27 ± 6 vs. 22 ± 3 ml/m², $p<0.001$)、前尖テザリング容量も有意に減少した (1.14 ± 0.39 vs. 0.43 ± 0.26 ml/m², $p<0.001$)。



考察:本研究の結果は、一次性MRにより左室が軽度一中等度拡大し、二次性にテザリングが出現し、MRがさらに悪化することを示している。一次性MRにおける悪循環(MRがMRを悪化させる)を初めて報告したと言える。

結論:これらの結果は、一次性MRが左室拡大を来し、二次性のテザリングを出現させ、僧帽弁逆流をさらに悪化させる悪循環を来していることを示唆している。

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2件)

①尾辻 豊

虚血性僧帽弁逆流への弁輪形成術後に発生する機能性僧帽弁狭窄症

医学のあゆみ 2011; 236: 839-844 査読なし

②Kubota K, Otsuji Y, Ueno T, Koriyama C, Levine RA, Sakata R, Tei C. Functional mitral stenosis after surgical annuloplasty for ischemic mitral regurgitation: Importance of subvalvular tethering in the mechanism and dynamic deterioration during exertion. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:617-23. 10.1016/j.jtcvs.2009.11.003 査読あり

[学会発表] (計1件)

①Otsuji, Yutaka

Evidence of vicious cycle in mitral regurgitation with prolapse: Secondary tethering due to primary prolapse demonstrated by 3-dimensional echocardiography exacerbates regurgitation
日本心臓病学会 2011年9月23日 神戸国際会議場, 兵庫県神戸市

[図書] (計1件)

①Otsuji Y, Levine RA, et al. Ischemic Mitral Regurgitation in Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease, Saunders, 2009, page 260-273.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

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
竹内 正明 (TAKEUCHI MASAOKI)
産業医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 30236434
芳谷 英俊 (YOSHITANI HIDETOSHI)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号: 30351894