

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 26 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500574

研究課題名(和文) 老人性大動脈弁狭窄症における僧帽弁輪・弁尖への石灰化進展による僧帽弁狭窄の合併

研究課題名(英文) Calcific Extension Towards the Mitral Valve causes with Non-Rheumatic Mitral Stenosis in Degenerative Aortic Stenosis: Real-Time 3D Transesophageal Echocardiography Study

研究代表者

竹内 正明 (TAKEUCHI, Masaaki)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30236434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：老人性大動脈弁狭窄(AS)では僧帽弁狭窄(MS)がしばしば観察される。本研究では、3次元経食道心エコー法により僧帽弁複合体を評価し、弁輪弁尖の石灰化と僧帽弁口面積(MVA)の関連を検討し、大動脈弁置換術後このMSが心行動態に及ぼす影響を負荷心エコー法により検討した。MVAはAS群で小さく、約1/4の症例は中等度以上のMSを呈し、MVAは、内側弁輪面積、僧帽後尖と弁輪のなす角度に規定されていた。負荷時さらにMSが増悪することだけでなく、負荷前に比べ負荷後MVAは増大した。負荷時のMVAの増大は血流量増加と比例した。ASに合併するMSは偽性のことが多く、高度でない限りは治療の対象とはならない。

研究成果の概要(英文)：The impact of mitral annular calcification on mitral valve (MV) function and the change of flow rate on MV dynamics has not been established in aortic stenosis (AS). 3D transesophageal images of MV were acquired in AS patients and control subjects. Outer and inner border of the mitral annular area (MAA) and mitral valve area (MVA) were measured. Stress echocardiography had performed in 10 patients after aortic valve replacement. Inner MAA was significantly smaller in patients with AS compared to control. Maximal anterior and posterior leaflet opening angle and MVA was also significantly smaller. Multivariable analysis revealed that effective MAA and posterior leaflet opening angle were independent predictors for MVA. MVA became larger during stress echocardiography. Its increment was directly correlated to the change in diastolic flow rate.

Conclusion: Although calcific extension to MV in AS patients is associated with significant non-rheumatic mitral stenosis, MVA is flow-dependent.

研究分野：人間医工学

科研費の分科・細目：医用システム

キーワード：大動脈弁狭窄症 僧帽弁狭窄症 3次元心エコー

1. 研究開始当初の背景

近年、本邦では高齢化人口の増加に伴い、老人性 AS が爆発的に増加し、外科的大動脈弁置換術(AVR)を必要とする症例も増加の一途をたどっている。老人性 AS は、動脈硬化・炎症を基盤とする大動脈弁尖の肥厚・石灰化による弁の開放制限が病因と考えられ、全身の動脈硬化を合併した、大動脈弁・全身動脈硬化性疾患であると考えられている。一方我々は老人性 AS 症例において(1):石灰化が大動脈弁尖にとどまらず僧帽弁輪・弁尖におよび、(2):僧帽弁輪部の石灰化は弁輪面積を減少させ、(3)かつ弁尖に波及した石灰化のために弁の解放が制限される症例が多いことを経験している。老人性 AS では高頻度に MS 状態を作り出している可能性がある。

2. 研究の目的

老人性 AS 症例において、(1)リアルタイム 3 次元経食道心エコー法により僧帽弁輪石灰化の程度および弁尖開放の減少を評価し、弁輪・弁尖に及ぶ石灰化と僧帽弁弁口面積の関連を検討すること。(2)AVR 術後、治療せずに残された MS が心行動態に及ぼす悪影響を運動負荷心エコー法を用いて検討することである。

3. 研究の方法

対象はリアルタイム 3 次元経食道心エコー法を施行した老人性 AS 患者 101 人(平均年齢 76±8 才、男性 51 人)、および体表面積をマッチさせた僧帽弁大動脈弁に異常を有しない対象患者 26 人(平均年齢 71±9 才、男性 17 人)。

また重症 AS のため AVR を施行した 10 人に術後負荷心エコー図検査を施行した。

測定項目

- a). 僧帽弁形態の計測: 拡張早期の僧帽弁が最大開放している時相の 3D 画像を選択し、僧帽弁輪面積、開放角度を測定した。
- b). 左室容量の計測: 左室の 3D データを使用し、拡張末期容量、収縮末期容量、一回拍出量、左室駆出率を計測した。
- c). 大動脈弁口面積の計測: 大動脈弁の 3D zoom mode より大動脈弁口をトレースし、算出した。
- d). 僧帽弁逆流重症度の評価: 僧帽弁逆流は Vena Contracta Area (VCA)を 3D カラーデータから抽出し計測した。
- e). 僧帽弁流入血流の計測: 血流波形をトレースし、各種指標を計測した。
- f). 僧帽弁口面積の計測: b), e) で計測した一回拍出量、僧帽弁通過血流速度時間積分値より、連続の式を用いて算出した。

4. 研究成果

表 1 に AS 患者、対象患者の僧帽弁形態に関する各種指標の比較を示す。

表 1 僧帽弁形態の違い

	AS	control	p
Mitral annulus			
Outer MAA	8.2±1.3	7.3±0.9	<0.001
Inner MAA	4.5±1.1	5.9±0.9	<0.001
Calcification area	3.7±1.1		
	1.3±0.2		<0.001
Mitral valve			
MVA(cm ²)	2.5±1.0	3.8±0.8	<0.001
MVA<1.5cm ²	24%	0%	<0.001
MVA/outMAA	0.3±0.1	0.5±0.1	<0.001
MVA/inMAA	0.6±0.2	0.7±0.2	<0.001
Peak V (m/s)	1.1±0.3	0.7±0.2	<0.001
Mean PG (mmHg)	1.7±1.3	0.7±0.4	<0.001
Alpha1	64±10	72±8	<0.001
Alpha2	71±12	87±7	<0.001

MAA: 弁輪面積、MVA: 弁口面積、peak V: 最高血流速度、Mean PG: 平均圧較差、Alpha1: 僧帽弁輪と僧帽弁前尖のなす角度、Alpha2: 僧帽弁輪と僧帽弁後尖のなす角度。

AS 群は対照群に比し、僧帽弁輪外周面積(Outer MAA)は有意に小さいものの、僧帽弁輪内周面積(inner MAA)は有意に小であった。この結果この差分である石灰化面積は AS 群で有意に大きかった。また僧帽弁輪外周面積と僧帽弁輪内周面積の比から見ると弁輪有効面積は約 45%縮小していることになった。一方僧帽弁口面積(MVA)は AS 群で有意に小であり、MVA が 1.5cm² 未満のいわゆる中等度以上の僧帽弁狭窄症(MS)が 24%に認められた。また僧帽弁輪と前尖のなす角度 alpha1、僧帽弁輪と後尖のなす角度 alpha2 は AS 群で対照群に比べ有意に小さかった。これらのことより AS 群では弁輪石灰化により有効弁輪面積が減少すること、また開放角度の減少により弁葉の開放が制限され、このふたつの因子が僧帽弁口面積の減少につながっていると考えられた。これを証明するために多変量解析を施行した。以下に多変量解析の結果を示す。

表 2 多変量解析
僧帽弁形態に関する解析

	t	p
Inner MAA	6.03	<0.001
Alpha2	2.75	0.0072
Alpha1	-1.28	0.2024
Outer MAA	-0.93	0.3567

上記の結果から僧帽弁口面積に關与する因子は僧帽弁輪内周面積と僧帽弁輪と後尖のなす角度であることが証明された。

臨床因子に関する解析

	t	p
女性	3.50	0.0007
糖尿病	-3.30	0.0014
大動脈弁口面積	2.69	0.0084
高脂血症	1.54	0.1261
糸球体濾過量	1.34	0.1824
年齢	-1.31	0.1911
高血圧	0.71	0.4802

臨床因子からは女性、糖尿病、大動脈弁口面積が有意な関与因子として選ばれた。以上の結果より大動脈弁狭窄症患者、特に女性の大動脈弁狭窄症患者は僧帽弁輪の石灰化を高率に伴い、有効弁輪面積の減少、および弁葉の石灰化進展による開放角度の減少から僧帽弁狭窄症を引き起こし、特に約 1/4 の症例では中等度以上の僧帽弁狭窄症が合併することが明らかとなった。

この僧帽弁狭窄症が真に重症の僧帽弁狭窄症かどうかを検討するために、AVR 施行後の 10 例において、運動あるいはドブタミン負荷心エコー法を施行し、負荷時の血流量の変化が弁口面積、圧較差に与える影響を検討した。この結果を以下に表で示す。

表 3 負荷心エコーの結果

	rest	peak	
HR (bpm)	78 ± 14	105 ± 20	<0.001
SBP (mmHg)	148 ± 26	154 ± 32	0.49
SV (ml)	54 ± 18	56 ± 15	0.64
Mean PG (mmHg)	2.5 ± 1.3	3.8 ± 1.6	<0.01
MVA (cm ²)	2.1 ± 1.0	2.5 ± 1.2	<0.001
DT (ms)	366 ± 119	275 ± 80	<0.01
DFR (ml/ms)	150 ± 31	208 ± 46	<0.001

HR: 心拍数、SBP: 収縮期血圧、SV: 一回拍出量、PG: 圧較差、DT: 拡張時間、DFR: 拡張期平均血流量

負荷心エコー施行により、僧帽弁を介する平均圧較差は有意に増加するものの、その増加は軽度であり、逆に弁口面積は 2.1cm² から 2.5cm² に有意に増大した。負荷時の僧帽弁口面積の変化は拡張期平均血流量の変化と有意な正の相関を認めた。以上のことより大動脈弁狭窄症に合併する僧帽弁狭窄症は、負荷により弁を単位時間に通過する血流量が増加すると弁口面積が増大する、いわゆる偽性僧帽弁狭窄症と考えられた。このことより大動脈弁狭窄症に合併する僧帽弁狭窄症は重症 (MVA<1.0cm²) でない限りは放置可能であると考えられた。

臨床的意味

上記の結果は大動脈弁狭窄症に合併する僧帽弁狭窄症の外科治療に関して非常に大きな意味を持つ。リウマチ性僧帽弁狭窄症と異なり、弁輪石灰化を病変の首座とする非リウマチ性僧帽弁狭窄症の手術は困難であり、合併症のリスクを抱えている。また単独の大動脈弁置換術に比べ、僧帽弁も弁置換術をすることになれば手術時間も長くなり、潜在的に心機能が低下している可能性のある高齢者にとって大きな問題となる。我々の結果は大動脈弁狭窄症に僧帽弁狭窄症が合併していてもこれは後負荷増大による一回拍出量低下により僧帽弁葉が最大に開放していないいわゆる偽性僧帽弁狭窄症の可能性が高く、放置しても大動脈弁置換術後、後負荷が低下し、一回拍出量が増加するとともに、弁の開放も改善することを意味し、不用意な外科治療を必要としないことを証明した初の報告である。

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 0 件)

[学会発表](計 2 件)

Kyoko Otani, Masaaki Takeuchi, Kyoko Kaku, Nobuhiko Haruki, Hidetoshi Yoshitani, Yutaka Otsuji.: Calcific extension towards the mitral valve in degenerative aortic stenosis causes non-rheumatic mitral stenosis: Real-time 3D transesophageal echocardiography study 第 76 回日本循環器学会学術集会 2012 年 3 月 福岡

Mai Iwataki, Masaaki Takeuchi, Yasushi Nagata, Atsushi Hayashi, Kyoko Otani, Shota Fukuda, Hidetoshi Yoshitani, Yutaka Otsuji.: Impact of surgical aortic valve replacement on mitral valve geometry in patients with aortic stenosis. 第 78 回日本循環器学会学術集会 2014 年 3 月 東京

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

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

竹内 正明 (TAKEUCHI, Masaaki)
産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30236434

(2) 研究分担者

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

春木 伸彦 (HARUKI, Nobuhiko)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：70469394

(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