

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 7 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500562

研究課題名(和文)収縮中後期僧帽弁逸脱における左室・僧帽弁連関(乳頭筋の異常上方運動)の役割

研究課題名(英文)Subvalvular Papillary Muscles Displacement/Dysfunction in Patients with Late Systolic Mitral Valve Prolapse

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

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文): [背景]乳頭筋の収縮期異常上方運動が収縮後期僧帽弁逸脱(以下MVP)の原因かどうかを検討する。

[方法および結果]健常15例,全収縮期MVP10例と収縮後期MVP14例において、乳頭筋基部・先端および僧帽弁輪間の距離を心エコースペックルトラッキング法で計測し、弁接合点の高さを断層心エコー法で計測した。弁接合点の収縮期上方移動は、乳頭筋先端の上方移動と相関した($r=0.80$, $p<0.0001$)。乳頭筋先端の収縮期上方移動は、乳頭筋基部の上方移動および乳頭筋収縮の減少と相関した($r=0.52$, $p=0.0007$)。

[結論]収縮後期 MVPは弁下部乳頭筋の収縮期上方移動および収縮低下と相関した。

研究成果の概要(英文): Background: We hypothesized that impaired subvalvular geometric stability with papillary muscles (PMs) displacement and/or dysfunction is associated with late-systolic mitral valve prolapse (MVP).

Methods and results: In 15 controls, 10 patients with holo-systolic MVP, and 14 with late-systolic MVP, 1) distances between papillary muscles (PMs) base, PMs tip, and MV annulus and 2) MV coaptation height from its annulus were measured by echocardiography speckle tracking analysis. By multivariate analysis, systolic shift of MV coaptation toward LA was significantly correlated with systolic shift of PMs tip toward LA ($r=0.80$, $p<0.0001$), and systolic shift of PMs tip was significantly correlated with both systolic shift of PMs base toward LA ($r=0.69$, $p<0.0001$) and reduced PMs contraction($r=0.52$, $p=0.0007$). Conclusion: Late systolic MVP was associated with impaired stability in subvalvular geometry, including systolic shift of PMs toward LA and impaired PMs contraction.

研究分野：循環器内科

キーワード：mitral valve papillary muscle echocardiography

1. 研究開始当初の背景

僧帽弁逸脱 (MVP) は、僧帽弁閉鎖が過剰となり弁尖間に接合不全が出現し、僧帽弁逆流となる。重症例では心不全により手術が必要となる。弁尖・腱索組織が過剰となり延長することが主な原因である。MVP の出現時相には、全収縮期 MVP と収縮中後期 MVP の2種類があることが知られている。全収縮期 MVP では、MVP が収縮早期から始まり収縮後期までほぼ同程度の逸脱が持続する (図1上)。弁逆流も同様に収縮早期から後期まで同じ程度の逆流が持続する。これに対し収縮中後期 MVP では、弁逸脱が収縮早期にはなく (あるいは軽く) 収縮中期から後期にかけて逸脱が出現 (あるいは悪化) する (図1下)。

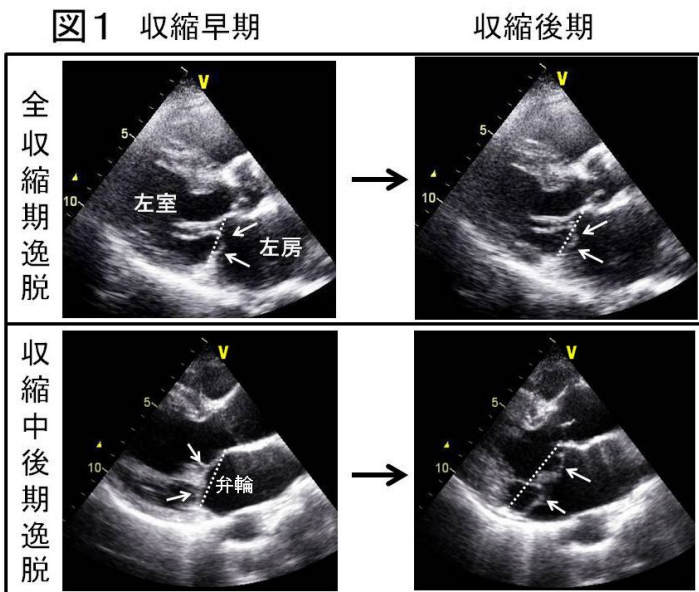
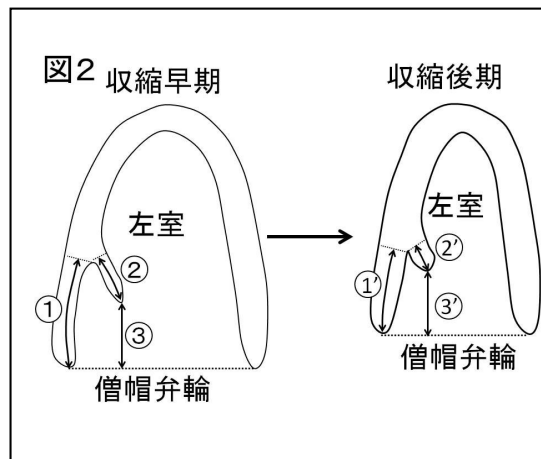


図1説明：上段の全収縮期逸脱では収縮早期に後尖が既に逸脱しており (白矢印：後尖が弁輪を結ぶ白破線よりも左房側へ過剰閉鎖している) その程度は収縮後期でも同等である (右上図、白矢印)。これに対し、下段の収縮中後期 MVP では収縮早期には逸脱は見られないが (左下白矢印) 収縮後期には弁輪レベル (白破線) を超えて著しい逸脱 (白矢印・右下) が見られる。

このように収縮中後期に MVP が出

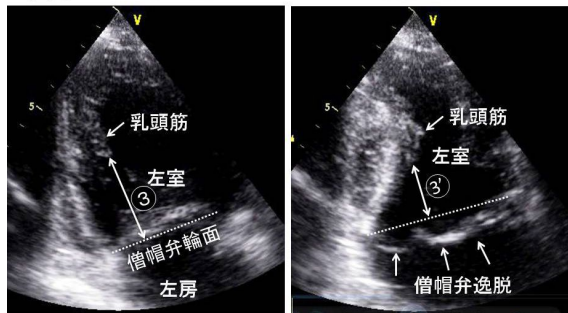
現するのは事実であるが、その機序は未だ解明されていない。正常者の乳頭筋・僧帽弁輪の位置関係は次のように報告されている (Sanfilippo AJ, Levine RA, et al. JACC 1992)。収縮早期と収縮後期を比較すると、左室心尖部は殆んど動かず、乳頭筋も僧帽弁輪も心尖方向へ左室収縮により移動する (図2)。この時に乳頭筋基部と僧帽弁輪間の距離は短縮する (図2の ①)。また、乳頭筋自体も短縮する (②)。この結果、僧帽弁輪面から乳頭筋先端までの距離は殆んど変化せず一定に保たれる (③)。このために正常者では左室が収縮時に縮小し、乳頭筋基部と僧帽弁輪間の距離が短縮 (①) しても僧帽弁閉鎖位置は一定となり MVP は出現しない。表現を変えると、乳頭筋の役割の一つは「乳頭筋先端と僧帽弁輪間の距離を収縮期間中一定に保ち弁逸脱の発生を防ぐ」ことであると言える。この作用が働く限り、収縮中後期 MVP が出現することは困難に思える。



最近観察した収縮中後期 MVP 例を図3に示す。収縮早期には僧帽弁逸脱はないが (図3左)、収縮中期から後期にかけて著明な逸脱が観察される (図3右下の白矢印：白破線は基準となる弁輪レベル)。僧帽弁逆流も同様に収縮早期には見られないが収縮中後期には有意であった。乳頭筋先端と僧帽弁輪間の距離に注目すると、乳頭筋が収縮期に僧帽弁輪に近づく動き (異常上方運動)

を示し、収縮後期に乳頭筋先端・僧帽弁輪間の距離が著明に短縮している(③)。健常者では、この異常運動は見られない(図2)。この乳頭筋の異常上方運動は、収縮中後期 MVP の発生に役割を果たしていると思われ、またこの症例の MVP は弁尖・腱索だけの異常ではなく乳頭筋まで含んだ左室・僧帽弁連関の異常としてとらえることができる。

図3 収縮早期 収縮後期



以上をふまえて以下の仮説「全収縮期 MVP において僧帽弁輪から乳頭筋先端までの距離は収縮早期から後期にかけて一定に保たれるが、収縮中後期 MVP においては乳頭筋先端が収縮時に僧帽弁輪方向(上方)へ異常に移動(乳頭筋先端・僧帽弁輪間の距離が短縮)し、収縮中後期 MVP に合致した運動を呈する。」を提唱する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、全収縮期および収縮中後期 MVP において乳頭筋先端・僧帽弁輪間の距離が収縮早期から後期にかけて一定かどうか評価することである。

3. 研究の方法

対象:全収縮期 MVP10 例・収縮中後期 MVP14 例および健常対照者 15 名。

症例の病歴・理学所見等の一般情報

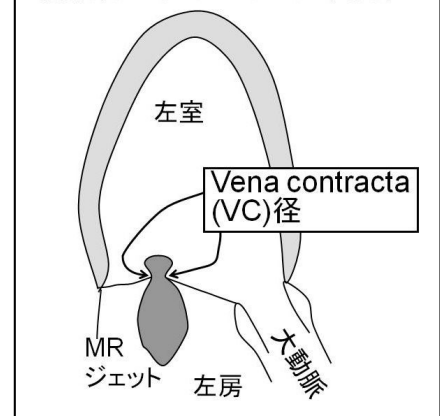
心エコー法による計測

(1)全収縮期および収縮中後期 MVP の定義:心エコー図の傍胸骨あるいは心尖長軸像において僧帽弁尖が弁輪面を超えて左房まで過剰閉鎖している(図1上および

右下)のを MVP と定義する。全収縮期 MVP は、収縮早期(収縮期僧帽弁閉鎖を示す画像のコマ数・frame 数を数え、その中の早期 1/3 にあたる時相)の MVP と収縮後期(収縮期僧帽弁閉鎖を示す画像の中の後期 1/3 にあたる時相)の MVP の程度が変わらないもの(図1上)と定義する。収縮中後期 MVP は、収縮早期の MVP と比べ収縮後期の MVP が明らかに悪化するものと定義する(図1下)。

(2)逆流重症度の時相による変化の評価: MVP に伴う逆流が収縮早期と比べ後期に悪化するかどうかを評価するために、収縮早期および後期の逆流弁口部カラードプラシグナル幅(vena contracta 径)(図4)を測定する。この vena contracta 径は、逆流弁口面積を表し、収縮早期から後期にかけて左室圧が上昇したことによる逆流量増加に影響されないので MVP が収縮早期から後期にかけて悪化していかどうかを評価するのに適している。

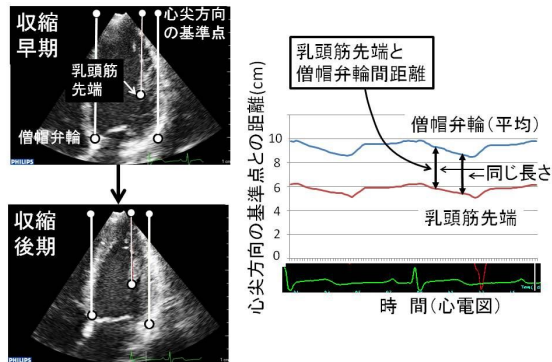
図4 カラードプラによる僧帽弁逆流(MR)重症度評価



(3)乳頭筋先端と僧帽弁輪間の距離測定: Philips 社製 iE33 のスペックルトラッキング法では、任意の 2 点を追跡することができ、この 2 点間の距離が収縮期間中にどれだけ変化するかを定量化できる。心尖四腔像において、前乳頭筋先端と心尖部周囲で心臓外の固定された基準点(図5)の 2 点のスペックルトラッキングを行う。

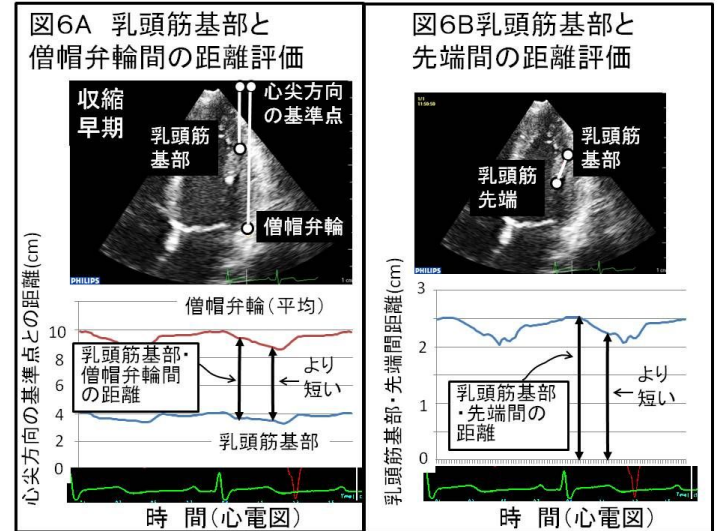
これにより乳頭筋先端と心尖方向基準点間の距離を連続して測定できる（図5 曲線の下の方）。同様に外側および心室中隔側の僧帽弁輪と心尖部周囲で心臓外の固定された基準点（図5 左）の合計4点のスペックルトラッキングを行う。これにより外側および中隔側の僧帽弁輪と心尖方向基準点間の距離を連続して測定できる（図5 右曲線の上の方）。この2つの曲線間の距離（図5 右両矢印）が乳頭筋先端と僧帽弁輪間の距離を示す。図5に示す健常例においてこの距離は収縮期・拡張期を通してほぼ一定であり、図2に示す先行研究の妥当性を裏付けている。同様に心尖二腔像において後乳頭筋先端と僧帽弁輪面間の距離も連続測定する。

図5 乳頭筋先端・僧帽弁輪および心尖方向基準点のトラッキングによる乳頭筋先端・弁輪間距離のモニタリング



(4) 乳頭筋先端の異常上方運動（乳頭筋先端・僧帽弁輪間距離が収縮期に短縮）が見られた際のその機序の評価：図6A 曲線（上方）は心尖周囲基準点と僧帽弁輪間距離を示し、下方の曲線は心尖周囲基準点と乳頭筋基部間距離を示し、2つの曲線間の距離（両矢印）が乳頭筋基部と僧帽弁輪間の距離を表す。この距離はこの健常例において収縮期に3-4 mm 短縮している。図6B 曲線は乳頭筋基部・先端の距離を示している。この距離も収縮期に3-4 mm 短縮している。従って、この健常例では収縮期に乳頭筋基部は僧帽弁輪に3-4 mm 近づくが乳頭筋も3-4 mm 短縮するために乳頭筋先端と弁輪間の距離が一定に保たれている

ことが解り、図2の概念を裏付けている。



以上より、乳頭筋先端が異常に上方運動をする（僧帽弁輪に収縮期に近づく）場合には、その機序は以下の2つに大別される。1：乳頭筋基部は僧帽弁輪に正常にあるいは正常未満の範囲（3-4 mm 以内）で近づいているのに乳頭筋先端が異常に近づく。この場合は乳頭筋が収縮期に縦方向に十分収縮しない、すなわち乳頭筋機能不全あるいは乳頭筋の after load mismatch と解釈できる。2：乳頭筋基部が正常以上に僧帽弁輪に近づき乳頭筋先端も近づく。この場合は乳頭筋の収縮不全もあるかもしれないが、乳頭筋周囲の左室壁が異常に僧帽弁輪に近づいて来ることを意味する。この2つの鑑別のために、心尖四腔像および心尖二腔像において、乳頭筋基部・先端のスペックルトラッキングを行い、乳頭筋基部が収縮期に僧帽弁輪に異常に近づいて来るか？乳頭筋は正常に収縮しているか？も検討する。

4. 研究成果

患者背景を Table 1 に示す。左室容量・左房容量および僧帽弁逆流のジェット幅は全収縮期僧帽弁逸脱および収縮後期僧帽弁逸脱の両群で同様に増加し、僧帽弁輪面積および収縮期僧帽弁尖の左房方向への移動は収縮後期僧帽弁逸脱でのみ有意に増加して

いた。

Table 1. Clinical characteristics and basic echocardiographic measurements

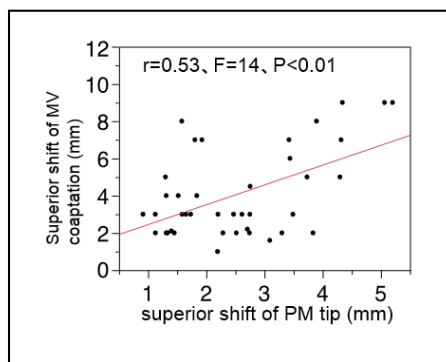
	Control (n=15)	Holo-systolic MVP (n=10)	Late-systolic MVP (n=14)	p (ANOVA or chi-square)
Age (year)	51 ± 17	52 ± 17	50 ± 16	p=0.97
Gender (M/F)	13 / 2	9 / 1	6 / 8**	p<0.05
Systolic BP (mmHg)	125 ± 14	121 ± 18	125 ± 14	p=0.79
Diastolic BP (mmHg)	73 ± 10	72 ± 12	79 ± 15	p=0.34
LVEDV (ml/m ²)	51 ± 10	75 ± 19*	71 ± 24*	p<0.01
LVESV (ml/m ²)	20 ± 5	25 ± 8	25 ± 6	p=0.08
EF (%)	62 ± 5	67 ± 9	64 ± 6	p=0.14
LA volume (ml/m ²)	22 ± 8	54 ± 30*	51 ± 24*	p<0.01
MV annular area (cm ² /m ²)	4.0 ± 0.7	4.3 ± 0.5	5.9 ± 1.6**	p<0.01
VC width (mm/m ²)	0.4 ± 0.9	2.7 ± 0.7*	2.6 ± 0.7*	p<0.01
MV closing force (mmHg · cm ² /m ²)	456 ± 92	483 ± 111	675 ± 157**	p<0.01
Systolic shift of MV coaptation toward LA (mm/m ²)	1.4 ± 0.5	0.7 ± 0.4*	3.1 ± 0.5**	p<0.01
Systolic shift of MV annulus toward apex (mm/m ²)	4.7 ± 0.9	4.5 ± 0.9	4.6 ± 1.0	p=0.84

乳頭筋先端の収縮期における左房方向への移動も乳頭筋基部の収縮期における左房方向への移動も収縮後期僧帽弁逸脱でのみ有意に増加していた。乳頭筋の収縮は収縮後期僧帽弁逸脱でのみ有意に減少していた (Table 2)。

Table 2. Subvalvular PMs and chordal dynamics

	Control (n=15)	Holo-systolic MVP (n=10)	Late-systolic MVP (n=14)	p (ANOVA)
Systolic shift of PMs tip toward LA (mm/m ²)	1.3±0.4	0.8±0.6	2.5±0.6**	p<0.01
Systolic shift of PMs base toward LA (mm/m ²)	2.2±0.5	1.8±0.9	3.1±1.1**	p<0.01
PMs shortening (mm/m ²)	-1.3±0.5	-1.5±0.5	-0.9±0.6**	p<0.05
PMs strain (%)	-11±3	-12±3	-7±2**	p<0.01

僧帽弁尖接合点の左房方向への収縮期移動は乳頭筋先端の収縮期における左房方向への移動・乳頭筋基部の収縮期における左房方向への移動・乳頭筋の収縮低下とそれぞれ有意に相関していた。多変量解析において頭筋先端の収縮期における左房方向への移動が唯一の独立した僧帽弁尖接合点の左房方向への収縮期移動の関連因子であった。



結論：

全収縮期 MVP において僧帽弁輪から乳頭筋先端までの距離は収縮早期から後期にかけて一定に保たれるが、収縮中後期 MVP においては乳頭筋先端が収縮期に僧帽弁輪方向（上方）へ異常に移動（乳頭筋先端・僧帽弁輪間の距離が短縮）し、収縮中後期 MVP に合致した運動を呈する。これには乳頭筋基部の収縮期異常移動（左房方向へ）と乳頭筋収縮低下の両方が関与する。

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)

- 1) Morten O, Jensen, PhD, Albert A, Hagege, MD, Otsuji Y. Robert A, Levine MD, The Unsaddled Annulus Biomechanical Culprit in Mitral Valve Prolapse? Circulation 2013;127:766-768 (invited article, 査読なし)

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Otsuji Y. Echocardiography is an adventure of looking and thinking. President's Lecture: 25th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Echocardiography 2015年3月27日, 北九州国際会議場(福岡県北九州市)
2. Kuwaki H, Takeuchi M, Jeong Yoon Jang, ByungJoo Sun, Kim Yun Jeong, Iwataki M, Otani K, Haruki N, Yoshitani H, Jae Kwan Song, Levine RA, Otsuji Y. Insufficient papillary muscle contraction is involved in late systolic mitral valve prolapse: Quantitative echocardiographic study with speckle tracking analysis. American Heart Association 2012, November 5, Los Angeles (USA)

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

竹内 正明(TAKEUCHI, Masaaki)
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

春木 伸彦(HARUKI, Nobuhiko)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号：70469394

桑木 恒 (KUWAKI, Hiroshi)
産業医科大学・医学部・修練指導医
研究者番号：80623868

福田祥大(FUKUDA, Shota)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号：00464610