

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 9 月 3 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09538

研究課題名(和文)左室球形リモデリングの機序：心筋・僧帽弁複合体の非対称性組織延長の重要性

研究課題名(英文) Potential Mechanism of Left Ventricular Spherical Remodeling: Association of Mitral Valve Complex-Myocardium Longitudinal Tissue Remodeling Mismatch

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：不十分な僧帽弁複合体(MVC)の縦方向組織延長が、左室基部心筋の縦方向延長を制限し、左室球形化に寄与しうる。拡張型心筋症30例・大動脈弁逆流30例・健常者30名において、3次元心エコー図を用いて左室球形度、左室心尖部・基部の横・縦心筋組織長、MVC縦組織長を測定。「左室基部縦心筋組織長比/左室心筋全体の組織長比」は左室球形度と関連し、「MVC縦組織長比/左室心筋全体の縦組織長比」は「左室基部縦心筋組織長比/左室心筋全体の組織長比」と関連した。これらは、仮説「不十分なMVC縦組織延長が左室基部心筋が縦に延長するのを制限し、左室球形化リモデリングに寄与しうる」と合致する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全(心臓機能異常による息切れ等)では、なぜか楕円形の心臓筋肉が球形に近くなります。球形化は心機能を保つ上で不利とされていますが、「なぜ心臓筋肉が球形化するか？」は不明です。本研究では、「心臓の筋肉全体が伸びる(拡大)する中で心臓筋肉基部を縦につなぐ僧帽弁複合体組織があまり伸びないのでその心臓筋肉が縦に伸びれないために心臓全体が球形化する」という仮説を検討し、この仮説を裏付けるデータを出しました。「僧帽弁複合体組織があまり伸びない」ために「心臓筋肉が球形化する」という概念もデータも初めてです。

研究成果の概要(英文)：Mitral valve complex (MVC) longitudinal tissue length (LL) less elongation vs. whole left ventricular (LV) myocardial LL elongation may limit LV-base-LL elongation, leading to LV spherical remodeling. In 30 patients with dilated cardiomyopathy (DCM), 30 with aortic regurgitation, and 30 controls, LV sphericity, LV apex-transverse tissue length (TL) and -LL, LV-base-TL and -LL, MVC-LL and whole-LV-LL were measured by 3D echo. Ratio of each measure vs. mean normal value was obtained. LV-apex-TL, LV-apex-LL and LV-base-TL ratios were increased ($p < 0.01$), while the LV-base-LL ratio was not increased in DCM. Whole-LV-LL ratio was increased ($p < 0.01$), while MVC-LL ratio was not increased in DCM. Multivariable analysis revealed that LV sphericity was related to a reduced [LV-base-LL ratio/global-LV ratio] ($p < 0.01$), which was related to a reduced [MVC-LL ratio/whole-LV-LL ratio] ($p < 0.01$). Less MVC-LL elongation vs. whole LV myocardial tissue elongation may contribute to LV spherical remodeling.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 僧帽弁 心エコー図

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

拡張型心筋症等の心拡大を来す心筋疾患において左室は拡大し球形化する(球形化リモデリング)。左室拡大は心行動態を維持するための代償的な作用を持っているが、球形化左室は心筋収縮・心筋組織ストレスや機能性僧帽弁逆流(MR)防止上も不利である。左室球形化は左室の横方向優位の心筋組織長の延長を表すが、なぜ心筋組織が縦方向に比べて横方向により優位に延長するのか解明されていない。

左室を構成する全ての組織が等しく延長すれば左室は形状の変化なく(球形化せず)拡大すると思われる。左室球形化リモデリングは左室を構成する組織が方向により異なる延長を来すことを意味する。左室は左室壁(心筋)・大動脈弁・僧帽弁複合体より構成され、僧帽弁複合体は乳頭筋・腱索・弁尖より構成される。拡張型心筋症における大動脈弁は正常であり、大動脈弁が左室リモデリングに影響を与えることは考えにくい。左室心筋組織に比べて僧帽弁複合体組織の性状はかなり異なる。さらに、心筋症では心筋は一次性に組織延長を来すが僧帽弁複合体組織の多くの部分では一次性の組織延長は来さないと考えられる。従って、拡張型心筋症等の一次性の左室心筋組織延長が出現する過程において僧帽弁複合体組織は非対称性により軽度の組織延長しか示さない可能性がある。僧帽弁複合体組織は左室心筋最基部の僧帽弁輪と左室中部の乳頭筋付着部を縦方向につないでいる。この僧帽弁複合体の組織延長が少ないと左室最基部と中部間の左室基部心筋組織の縦方向の延長を制限する可能性がある(図1)。そこで我々は以下の仮説を提唱する。仮説1: 球形化左室において左室基部心筋の縦方向の組織延長は基部横方向や心尖部縦あるいは横方向の組織延長に比べて低下している(図1右) 仮説

2: 左室球形度は左室基部心筋の縦方向の組織延長の制限と関連している、仮説3: 左室基部心筋の縦方向の組織延長の制限は、左室全体心筋の縦方向組織延長に比べて僧帽弁複合体の縦方向組織延長が低下することと関連する(図1右)

2. 研究の目的

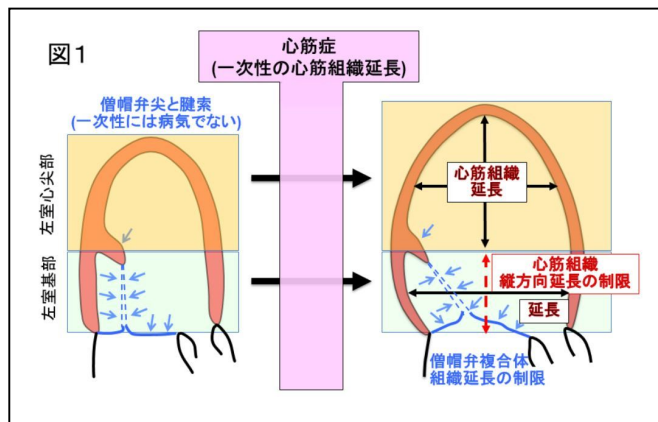
本研究の目的は(1)様々な

球形度を持つ左室において左室心尖部・心基部・左室全体および僧帽弁複合体の縦および横方向の組織長を計測し、(2)左室球形度が左室基部心筋の縦方向の組織延長の制限と関連しているかどうか? 検討し、(3)左室基部心筋の縦方向の組織延長の制限が、左室全体心筋の縦方向組織延長に比べて僧帽弁複合体の縦方向組織延長が低下していることと関連しているかどうか? 検討することである。

3. 研究の方法

研究対象

拡張型心筋症 30 例、中等度～高度大動脈弁逆流 30 例および健常者 30 名を 3 次元心エコー図データベースから後ろ向きにエントリーした。左室全体の壁運動低下および駆出率<40%があり虚血性心疾患の徴候のない症例を拡張型心筋症とした。カラードプラ心エコー図において逆流ジェット信号の最も狭い幅が 3-6 mm を中等度、>6 mm を高度大動脈弁逆流とした。年齢をマッチさせた健常者 30 名を心エコー図データベースから選んだ。施設の倫理



2. 研究の目的

委員会の承認を得た (H29-154 and H30-002)。後ろ向きでかつ非侵襲的研究であるためインフォームドコンセントは必要とされない。本研究の匿名性・リスクや利益はホームページにより公開され、対象者は研究に参加しない機会が提供された。

心エコー法による左室・僧帽弁複合体組織長の計測

全例において2次元ドプラ心エコー図検査がなされた。フィリップス社 X5-1/X3-1 プロープを用いて、心尖部からフルボリューム3次元心エコー図画像が記録された。3次元心エコー図画像から真の心尖四腔像および二腔像を描出し、2断面シンプソン法を用いて左室拡張末期容量および収縮末期容量を計測した。組織長や内腔径の計測は拡張末期において行った。左室全体の球形度を内腔短軸径/長軸径として計測した(図2A)。大きな球形度はより球形であることを意味する。左室

全体の横方向心筋組織長 = $3.14 \times$ 左室内腔短軸径として求めた。左室を乳頭筋付着部の上端を基準として心基部と心尖部に分割した(図2B 破線)。心基部および心尖部の球形度を左室基部内腔短軸径/基部長軸径および心尖部短軸径/心尖部長軸径としてそれぞれ求めた(図2B)。左室基部心筋縦方向組織長および心

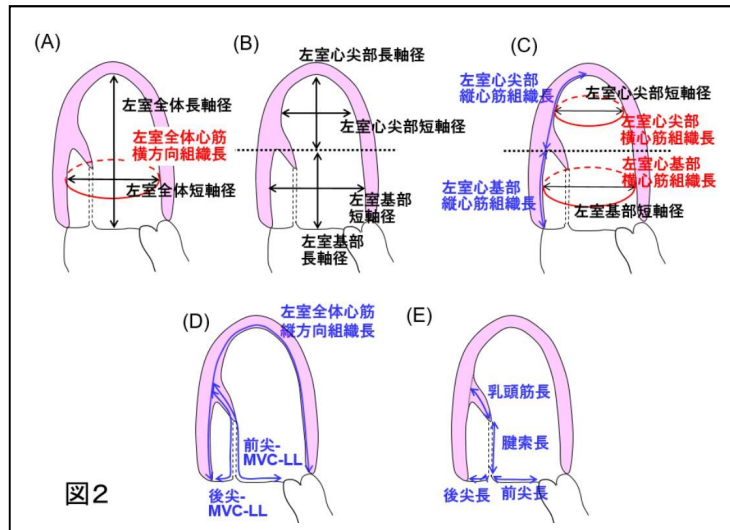


図2

尖部心筋縦方向組織長は乳頭筋を可視化した心尖長軸像で計測した(図2C)。左室基部心筋横方向組織長および心尖部心筋横方向組織長は $3.14 \times$ 左室基部内腔短軸径および $3.14 \times$ 左室心尖部内腔短軸径として計測した(図2C)。僧帽弁複合体縦方向組織長は、乳頭筋を可視化した心尖長軸像において乳頭筋最基部・腱索・弁尖から弁輪までの長さとして僧帽弁前尖と後尖それぞれで行い、平均した(図2D)。左室全体の心筋縦方向組織長は、乳頭筋を可視化した心尖長軸像において僧帽弁輪後方部から左室心尖部経路で心室中隔大動脈弁接合部までの心筋内膜長を計測した(図2D)。僧帽弁複合体縦方向組織長の構成部分の乳頭筋長・腱索長(乳頭筋先端・弁尖先端間の長さ)および弁尖長を図2Eに示すように測定した。これらの計測は内側乳頭筋および外側乳頭筋を可視化した長軸像でそれぞれ行い、平均した。僧帽弁輪周囲長を僧帽弁複体の横方向組織長として四腔像および二腔像の弁輪径から楕円と仮定して求めた。計測された容量や長さは体表面積で補正した。

左室・僧帽弁複合体組織長の延長比

組織長は健常者平均値との比として計算された。ある症例の左室基部横方向心筋組織長比は、その症例の左室基部横方向心筋組織長 / 健常者平均の左室基部横方向心筋組織長となり、その症例の左室基部横方向心筋組織長がどの程度延長(あるいは短縮)しているか?の指標とした。左室心尖部横方向心筋組織長比・左室心尖部縦方向心筋組織長比・左室基部横方向心筋組織長比および左室基部縦方向心筋組織長比の平均を左室全体心筋組織長比とし、その症例の心筋組織長が全体にどの程度延長しているか?を表す指標とした。左室基部縦方向心筋組織長比 / 左室全体心筋組織長比は、その症例の「左室基部心筋延長が縦にどの程度制限されているか?」を表す指標とした。僧帽弁複合体縦方向組織長比 / 左室全体心筋縦方向組織長比を、その症例において「僧帽弁複合体の縦方向組織延長が心筋に比べてどの程度制限されているか?」の指標とした。

4. 研究成果

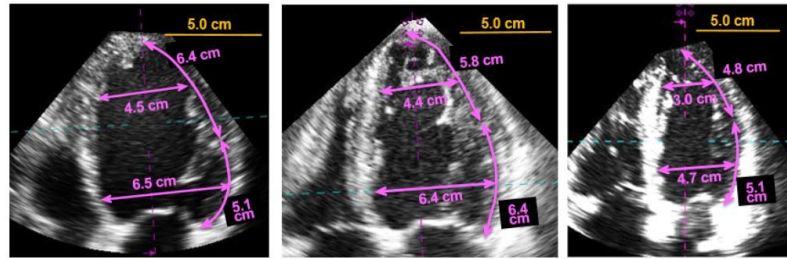
症例プロフィール

年齢・性別・体表面積は3群間で差はなかった。心拍数は拡張型心筋症において健常者よりも多かった。収縮期血圧は

図3 拡張型心筋症

大動脈弁逆流

健常者



大動脈弁逆流群において他の2群よりも有意に高かった($p < 0.001$)。拡張期血圧は大動脈弁逆流群において健常者よりも低かった($p < 0.001$)。左室駆出率は健常者($58 \pm 4\%$)に比べて、拡張型心筋症において著明に低下し($27 \pm 7\%$) ($p < 0.001$)、大動脈弁逆流群において軽度低下した($49 \pm 8\%$) ($p < 0.001$)。

部位および方向による左室心筋組織の多様な延長および僧帽弁複合体組織延長の制限

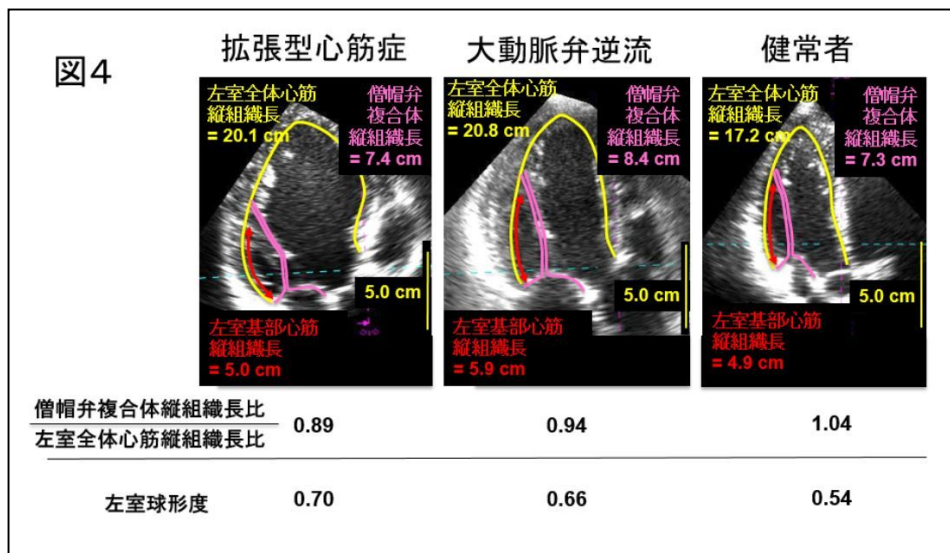
正常健常者と比べて、左室心尖部横心筋組織長・心尖部縦心筋組織長および心基部横心筋組織長は拡張型心筋症でも大動脈弁逆流群でも有意かつ同程度に延長していた($1.3 \sim 1.4$ 倍) ($p < 0.001$)。これに対し、左室基部縦心筋組織長は拡張型心筋症群では延長しておらず、大動脈弁逆流群でも軽度の延長に留まった($p = 0.023$)。この結果、左室基部縦心筋組織長比 / 左室全体心筋組織長比は拡張型心筋症群においても大動脈弁逆流群においても有意に低下し($p < 0.05$)、両群において左室基部心筋組織の縦方向延長が減少していることが示された。図3に典型画像を示す。右の健常者と比べて、左室心尖部横心筋組織長・左室心尖部縦心筋組織長および左室基部横心筋組織長は左の拡張型心筋症例および真ん中の大動脈弁逆流症例において明らかに長い。しかしながら、左室心基部縦心筋組織長は、左の拡張型心筋症例では全く長くなく、真ん中の大動脈弁逆流例でも比較的軽度延長しているだけである。これらの3症例において左室基部縦心筋組織長比 / 左室全体心筋組織長比は左室球形度と反比例している。

左室球形度は拡張型心筋症において著明に増大し、大動脈弁逆流群においても有意に増大した。心尖部球形度は拡張型心筋症群および大動脈弁逆流群において同様に増大し、両群で差はなかった。これに対し左室基部球形度は拡張型心筋症において著明に増大し、大動脈弁逆流群の増大は軽度であった。拡張型心筋症に見られる左室全体の高度球形化は、左室全体の均一な高度球形化ではなく左室基部優位の高度球形化であった。左室全体の横および縦心筋組織長は拡張型心筋症群と大動脈弁逆流群間で差はなかった。

乳頭筋長および乳頭筋先端・弁尖先端間距離(腱索長)は健常者に比べて大動脈弁逆流群において延長する傾向があったが、このような傾向は拡張型心筋症群では不明瞭であった。僧帽弁前尖長も後尖長も健常者に比べて拡張型心筋症群でも大動脈弁逆流群でも延長していた($p < 0.001$)。この結果僧帽弁複体の縦方向組織長は、拡張型心筋症群では有意ではないが延長する傾向があり、大動脈弁逆流群では有意に延長した($p < 0.05$)。僧帽弁複体の横方向組織長としての僧帽弁輪周囲長は、拡張型心筋症群でも大動脈弁逆流群でも有意かつ同程度に延長していた($p < 0.001$)。

これらの結果、僧帽弁複合体縦組織長比 / 左室全体心筋縦組織長比は、拡張型心筋症群でも大動脈弁逆流群でも有意に減少し、この減少は拡張型心筋症群でより高度であった。これらは左室心筋組織に比べて僧帽弁複合体組織の縦方向延長が拡張型心筋症においても大動脈弁逆流においても減少していることを示唆する。この組織延長ミスマッチは拡張型心筋症群において大動脈弁逆流群よりも高度であった。図4に典型画像を示す。右の健常者と比べて、左の拡張型心筋症例の僧帽弁複合体の縦方向組織長はほぼ同じであるが左室全体心筋の縦方向組織長は明らかに長い。真ん中の大動脈弁逆流症例においては、僧帽弁複合体の縦方向組織長も左室全体心筋の縦方向組織長も長い。この結果、僧帽弁複合体縦組織長比 / 左室全体心筋縦組織長比は左の拡張型心筋症例では高度に低下し、真ん中の大動脈弁逆流

流例でも軽度低下している。この3例において、左室基部縦心筋組織長は僧帽弁複合体縦組織長と正比例し、僧帽弁複合体縦組織長比 / 左室全体心筋縦組織長



比は左室球形度と反比例している。

左室心筋組織延長・僧帽弁複合体組織延長・左室球形度間の関連 (図5)

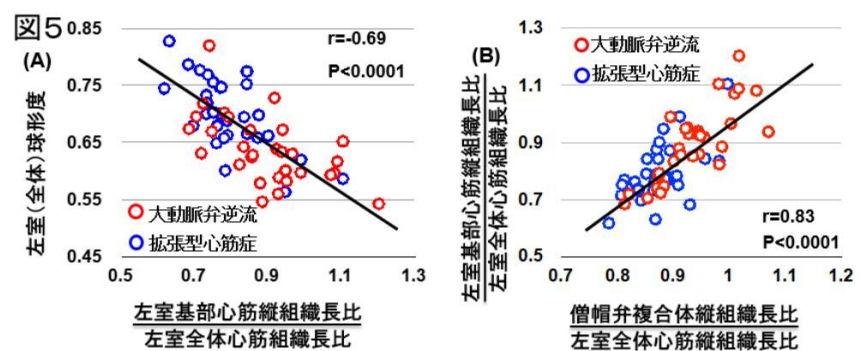
多変量解析では、「左室基部縦心筋組織長比 / 左室全体心筋組織長比の減少」が独立した左室球形度増大の関連因子であった。これは、「左室心筋全体の組織延長に比べて左室基部心筋の縦方向組織延長が低下すること」が左室球形化と深く関係していることを示唆している (図5A)。「左室基部縦心筋組織長比 / 左室全体心筋組織長比の減少」の多変量解析では、「僧帽弁複合体縦組織長比 / 左室全体心筋縦組織長比の減少」だけが独立した関連因子であった。これは、「左室心筋全体の縦方向組織延長に比べて僧帽弁複合体の縦方向組織延長が低下すること」が左室基部縦心筋組織の延長を低下させることと深く関係していることを示唆している (図5B)。

結論

これらの結果は、

「左室心筋が延長

する過程において僧帽弁複合体の組織延長が少ないために左室基部心筋組織の縦方向延長が阻害され、その結果球形化左室リモデリングが出現する」ことを示唆する。僧帽弁組織長の延長は左室球形化への治療ターゲットとなりうる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Onoue Takeshi, Iwataki Mai, Araki Masaru, Itoh Hideaki, Isotani Akihiro, Umeda Hiromi, Fukuda Shota, Nagata Yasufumi, Tsuda Yuki, Fujino Yoshihisa, Hanyu Michiya, Ando Kenji, Shirai Shinichi, Takeuchi Masaaki, Saeki Satoru, Levine Robert A., Otsuji Yutaka	4. 巻 316
2. 論文標題 Insights into the mechanism of paradoxical low-flow, low-pressure gradient severe aortic stenosis: association with reduced O2 consumption by the whole body	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H840 ~ H848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1152/ajpheart.00715.2018	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hei Soshi, Iwataki Mai, Jang Jeong-Yoon, Kuwaki Hiroshi, Mahara Keitaro, Fukuda Shota, Kim Yun-Jeong, Nabeshima Yosuke, Onoue Takeshi, Nagata Yasufumi, Nishino Shun, Watanabe Nozomi, Takeuchi Masaaki, Nishimura Yosuke, Song Jae-Kwan, Levine Robert A., Otsuji Yutaka	4. 巻 316
2. 論文標題 Possible mechanism of late systolic mitral valve prolapse: systolic superior shift of leaflets secondary to annular dilatation that causes papillary muscle traction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H629 ~ H638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1152/ajpheart.00618.2018	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasufumi Nagata, Victor Chien-Chia Wu, Yutaka Otsuji, Masaaki Takeuchi	4. 巻 12(6): e0180584.
2. 論文標題 Normal range of myocardial layer-specific strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0180584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0180584. eCollection 2017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 尾上武志
2. 発表標題 奇異性低流量低圧較差大動脈弁狭窄症の発症機序
3. 学会等名 日本心エコー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 屏 壮史
2. 発表標題 収縮後期僧帽弁逸脱に及ぼす僧帽弁形成術の効果
3. 学会等名 日本超音波医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	荻ノ沢 泰司 (Oginosawa Yasushi) (20596720)	産業医科大学・医学部・助教 (37116)	
研究分担者	竹内 正明 (Takeuchi Masaaki) (30236434)	産業医科大学・大学病院・准教授 (37116)	
研究分担者	宮本 哲 (Miyamoto Tetsu) (30611305)	産業医科大学・大学病院・講師 (37116)	
研究分担者	岩瀧 麻衣 (Iwataki Mai) (40771308)	産業医科大学・医学部・助教 (37116)	
研究分担者	西村 陽介 (Nishimura Yosuke) (50301338)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	尾上 武志 (Onoue Takeshi) (50772703)	産業医科大学・医学部・修練指導医 (37116)	
研究分担者	永田 泰史 (Nagata Yasufumi) (60749993)	産業医科大学・医学部・非常勤医師 (37116)	
研究分担者	園田 信成 (Sonoda Shinjo) (90299610)	産業医科大学・医学部・准教授 (37116)	