



Association of Relatively Short Posterior Mitral Leaflet With Mitral Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation

Takada, Hiroki

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2020-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7723号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007723>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)
学位論文の内容要旨

Association of Relatively Short Posterior Mitral Leaflet With
Mitral Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation

心房細動が僧帽弁形態に及ぼす影響と僧帽弁閉鎖不全症との関連について

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学
(指導教員：平田 健一 教授)
高田 裕基

【背景】

心房細動は、心房が洞房結節の刺激によらずに速く部分的に興奮収縮し、規則的な洞房結節の活動が伝わらず、心室の収縮が不規則な間隔で起こる不整脈である。心房細動は加齢とともに増加し、70 歳代の 5%、80 歳代の 10%程度の割合で起こり、日本国内に約 130 万人の心房細動患者がいると報告されている。臨床上有意な器質的心疾患を認めない心房細動（孤立性心房細動）では、しばしば僧帽弁閉鎖不全症（MR）を合併する。心房細動に罹患すると左心房が拡大することにより、僧帽弁輪も拡大する。そのために僧帽弁（前尖と後尖）の接合が不良となり、MR が発生する。さらに、孤立性心房細動に合併した MR により心不全を発症した症例においては、内科的治療では奏功せず、外科的手術が必要な例もしばしば経験する。このように、孤立性心房細動における MR の主原因は僧帽弁輪の拡大と考えられており、Carpentier 分類のタイプ I に分類されている。しかしながら、孤立性心房細動における MR の原因が、実際に僧帽弁輪の拡大のみで発生しているかは不明であり、心房細動による僧帽弁複合体（僧帽弁、僧帽弁輪など）の詳細な変化は不明である。しかしながら僧帽弁複合体の詳細な画像評価は日常臨床では困難である。

近年の経食道三次元心エコー図検査（3D-TEE）は、マトリックススアレイトランスデューサーの開発と発展、超音波装置に内蔵されるハードの演算能力の向上、加えて 3D 解析ソフトウェアの進歩により、3D 探触子で volume data を短時間に収集、再構築することができるようになった。さらに、3D-TEE では、従来の二次元心エコー図法では得られない立体的構築画像が得られ、客観的視覚的評価に有用である。特に、僧帽弁疾患においては、心臓が拍動している状態の生理的な僧帽弁を立体画像として観察でき、さらに解析ソフトを使用することにより、二次元心エコー図法では行うことのできない僧帽弁の詳細な評価が可能である。具体的には僧帽弁葉の面積、長さ、僧帽弁輪の面積などの定量評価が可能である。よって、本研究の目的は 3D-TEE が施行された孤立性心房細動患者において、僧帽弁複合体の詳細な評価を行い、心房細動における MR の原因を調べることである。

【方法】

2016 年 2 月から 2017 年 9 月まで、当院循環器内科で心房細動に対するカテーテルアブレーションまたは電気的除細動が予定されており、左心耳内血栓の有無の評価のために経食道心エコー図検査（3D-TEE を含む）が施行された心房細動患者 96 例を対象とした。全例経胸壁心エコー図検査も施行された。左室駆出率が低下している症例（50%未満）、開心術の既往がある症例、重度の腎機能障害を認める症例（GFR<30mL/min/1.73m²）、コントロール不良な高血圧症例（>180/100mmHg）、中等度以上の大動脈弁疾患を有する症例、Carpentier 分類の Type I 以外の要因が主原因である MR 症例は本研究から除外した。経胸壁心エコー図検査を用いて、米国心エコ

一図学会の基準に従ってMRを定量評価し、重症度をmild、moderate、severeと分類し、moderate以上を有意なMRと定義した。なお、経食道心エコー図検査は全例SIEMENS社製のACUSON SC2000を用いて行い、3Dデータベースの解析はSIEMENS社eSie Valves valve-modeling softwareを使用した。僧帽弁の3D解析として、僧帽弁輪面積、前尖面積、後尖面積を測定した。また相対的前尖面積（僧帽弁前尖面積/僧帽弁輪面積）と相対的後尖面積（僧帽弁後尖面積/僧帽弁輪面積）も計測した。

【結果】

本研究の対象患者の平均年齢は66±10歳、34例（35%）が女性であった。左室駆出率は平均63±6%であり、持続性心房細動患者が47例、一過性心房細動患者が49例であった。また、全96例のうち、MR群は11例、非MR群は85例に分類された。

MR群と非MR群での患者背景の比較では、MR群で体格が有意に小さく（体表面積：1.49±0.21m² vs. 1.74±0.19m²、P=0.001）、持続性心房細動患者が多く（100% vs. 42%、P<0.001；CHADS2スコア：2.2±1.6 vs. 1.3±1.2、P=0.04）、CHADS2スコアが高値であった（2.2±1.6 vs. 1.3±1.2、P=0.04）。経胸壁心エコー図検査結果の比較では、左室はMR群で有意に大きく、（左室拡張末期径：51.4±7.9mm vs. 46.0±5.2mm、P=0.004；左室収縮末期径：37.2±7.6mm vs. 29.6±4.7mm、P=0.008）、左房もMR群で有意に大であった（左房容積係数：110.4±57.5mL/m² vs. 43.3±16.8mL/m²、P<0.0001）。経食道心エコー図検査での3D解析では、僧帽弁輪面積はMR群で有意に大きく（10.6±1.8cm² vs. 8.2±1.5cm²、P<0.0001）、前尖面積と後尖面積もMR群で有意に大であった（前尖面積：5.8±1.1cm² vs. 4.4±0.9cm²、P<0.0001；後尖面積：5.3±1.0cm² vs. 4.6±1.9cm²、P=0.04）。また、相対的後尖面積はMR群で有意に小さくなっていたが（0.51±0.06 vs. 0.57±0.01、P=0.002）、相対的前尖面積には有意差を認めなかった（0.56±0.08 vs. 0.54±0.07、P=0.65）。

有意なMR（Moderate以上）の発生に関与する因子を多変量解析で検討したところ、左房容積係数とともに相対的後尖面積が有意なMRの発生に寄与する独立した因子であった。また、逐次投入法による多変量ロジスティック回帰解析では、年齢、性別、左室駆出率を入れたモデル（χ²=4.5）に左房容積係数を加えることで有意なMRの規定因子となり（χ²=38.1、P<0.001）、さらに僧帽弁輪面積を加えるとその精度が上昇した（χ²=44.6、P=0.01）。そして、相対的後尖面積を加えることでその精度がさらに向上した（χ²=64.6、P<0.001）。

【考察】

3D-TEEを用いた本研究では、心房細動患者に合併するCarpentier分類のType I MR

の発生には、過去の報告通り、左房の拡大ならびに僧帽弁輪の拡大が関与していた。有意なMRを有する心房細動患者では、僧帽弁輪の拡大とともに、前尖、後尖ともに拡大する傾向を認めたが、後尖の拡大度合いは有意に少なかった（僧帽弁後尖の相対的短縮）。さらに、この僧帽弁後尖の相対的短縮がMRの発生に深く寄与していた。

心房細動に合併した手術適応のあるCarpentier分類のType IのMRでは、拡大した僧帽弁輪を矯正する手術として、人工弁輪を使用した僧帽弁輪縫縮術が一般的に行われ、良好な成績が報告されている。しかしながら人工弁輪を使用した僧帽弁輪縫縮術のみでは術後にMRが再発することがしばしば経験する。このような症例の大多数では、僧帽弁前尖のみで僧帽弁の閉鎖が行われており、僧帽弁後尖が僧帽弁の閉鎖に寄与しておらず、MRの再発の原因になっていると考えられている。また、このような症例では僧帽弁後尖が短縮しているように見えることも、本症例の特徴である。おそらくこれは心房細動により相対的に短縮した僧帽弁後尖が、弁の接合に寄与しないことがMRに再発の原因であると考えられる。このような症例では、僧帽弁後尖の弁尖拡大法による僧帽弁形成術などの追加の術式が必要になる。よって、心房細動に合併したMRにおける、3D-TEEによる僧帽弁（特に僧帽弁後尖のサイズ）の詳細な評価は、本症例の治療法の決定に関しても重要である可能性が本研究により示唆された。

【結語】

心房細動患者では僧帽弁輪拡大のみならず、僧帽弁後尖の相対的短縮がMRの発生に深く関与していた。本研究の結果から、心房細動に合併したMRにおいては、3D経食道心エコー図を用いた、僧帽弁面積の評価、特に僧帽弁後尖面積の評価が治療法の決定に重要であり、外科手術の術式決定に影響を与える可能性がある。

| 論文審査の結果の要旨 | | | |
|----------------------------------|--|-----|---------|
| 受 付 番 号 | 甲 第 2940 号 | 氏 名 | 高 田 裕 基 |
| 論文題目 Title of Dissertation | Association of Relatively Short Posterior Mitral Leaflet With Mitral Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation 心房細動が僧帽弁形態に及ぼす影響と僧帽弁閉鎖不全症との関連について | | |
| 審 査 委 員 Examiner | 主 査 河野 誠司 Chief Examiner 副 査 村上 卓道 Vice-examiner 副 査 岡田 健江 Vice-examiner | | |

(要旨は1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度)

【背景】臨床上有意な器質的心疾患を認めない心房細動（孤立性心房細動）では、しばしば僧帽弁閉鎖不全症（MR）を合併する。心房細動（Af）に罹患すると左心房が拡大することにより、僧帽弁輪も拡大する。そのために僧帽弁（前尖と後尖）の接合が不良となり、MR が発生する。さらに、孤立性 Af に合併した MR により心不全を発症した症例においては、内科的治療が奏功せず外科的手術が必要な例もしばしば経験する。孤立性 Af における MR の主原因は僧帽弁輪の拡大と考えられており、Carpentier 分類のタイプ I に分類されている。しかしながら、孤立性 Af における MR の原因が、実際に僧帽弁輪の拡大のみで発生しているかは不明であり、Af による僧帽弁複合体（僧帽弁、僧帽弁輪など）の詳細な変化は不明である。近年の経食道三次元心エコー図検査（3D-TEE）は、ハード・ソフトの進歩により、3D 探触子で volume data を短時間に収集、再構築することができるようになった。さらに、3D-TEE では立体構築画像が得られ、特に、僧帽弁葉の面積、長さ、僧帽弁輪の面積などの客観的視覚的定量評価が可能である。本研究の目的は、3D-TEE が施行された孤立性 Af 患者において、僧帽弁複合体の詳細な評価を行い、Af における MR の原因を調べることである。

【方法】2016 年 2 月から 2017 年 9 月まで、当院で Af に対するカテーテルアブレーションまたは電気的除細動が予定され、左心耳内血栓の評価のために経食道心エコー図検査（3D-TEE を含む）が施行された Af 患者 96 例を対象とした。全例経胸壁心エコー図検査も施行された。左室駆出率が低下している症例（50%未満）、開心術の既往がある症例、重度の腎機能障害を認める症例（GFR<30mL/min/1.73m²）、コントロール不良な高血圧症例（>180/100mmHg）、中等度以上の大動脈弁疾患を有する症例、Carpentier 分類の Type I 以外の要因が主原因である MR 症例は本研究から除外した。経胸壁心エコー図検査を用いて、米国心エコー図学会の基準に従って MR を定量評価し、重症度を mild、moderate、severe と分類し、moderate 以上を有意な MR と定義した。なお、経食道心エコー図検査は全例 SIEMENS 社製の ACUSON SC2000 を用いて行い、3D データベースの解析は同社 eSie Valves valve-modeling software を使用した。僧帽弁の 3D 解析として、僧帽弁輪面積、前尖面積、後尖面積を測定した。また相対的前尖面積（僧帽弁前尖面積/僧帽弁輪面積）と相対の後尖面積（僧帽弁後尖面積/僧帽弁輪面積）も計測した。

【結果】本研究の全対象患者 96 例の平均年齢は 66±10 歳、左室駆出率は平均 63±6%であり、持続性 Af 患者が 47 例、一過性 Af 患者が 49 例であった。MR 群 11 例、非 MR 群 85 例に分類された。MR 群と非 MR 群での患者背景の比較では、MR 群で体格が有意に小さく（体表面積：1.49±0.21m² vs. 1.74±0.19 m², P=0.001）、持続性 Af 患者が多く（100% vs. 42%、P<0.001；CHADS2 スコア：2.2±1.6 vs. 1.3±1.2、P=0.04）、CHADS2 スコアが高値であった（2.2±1.6 vs. 1.3±1.2、P=0.04）。経胸壁心エコー図検査結果の比較では、左室は MR 群で有意に大きく、（左室拡張末期径：51.4±7.9mm vs. 46.0±5.2mm、P=0.004；左室収縮末期径：37.2±7.6mm vs. 29.6±4.7mm、P=0.008）、左房も MR 群で有意に大であった（左房容積係数：110.4±57.5mL/m² vs. 43.3±16.8mL/m²、P<0.0001）。経食道心エコー

図検査での3D解析では、僧帽弁輪面積はMR群で有意に大きく ($10.6 \pm 1.8 \text{ cm}^2$ vs. $8.2 \pm 1.5 \text{ cm}^2$, $P < 0.0001$)、前尖面積と後尖面積もMR群で有意に大であった (前尖面積: $5.8 \pm 1.1 \text{ cm}^2$ vs. $4.4 \pm 0.9 \text{ cm}^2$, $P < 0.0001$; 後尖面積: $5.3 \pm 1.0 \text{ cm}^2$ vs. $4.6 \pm 1.9 \text{ cm}^2$, $P = 0.04$)。また、相対的後尖面積はMR群で有意に小さくなっていたが (0.51 ± 0.06 vs. 0.57 ± 0.01 , $P = 0.002$)、相対的前尖面積には有意差を認めなかった (0.56 ± 0.08 vs. 0.54 ± 0.07 , $P = 0.65$)。

有意なMR (Moderate以上)の発生に関与する因子を多変量解析で検討したところ、左房容積係数とともに相対的後尖面積が有意なMRの発生に寄与する独立した因子であった。また、逐次投入法による多変量ロジスティック回帰解析では、年齢、性別、左室駆出率を入れたモデル ($\chi^2 = 4.5$)に左房容積係数を加えることで有意なMRの規定因子となり ($\chi^2 = 38.1$, $P < 0.001$)、さらに僧帽弁輪面積を加えるとその精度が上昇した ($\chi^2 = 44.6$, $P = 0.01$)。そして、相対的後尖面積を加えることでその精度がさらに向上した ($\chi^2 = 64.6$, $P < 0.001$)。

【考察】Afに合併したCarpentier分類のType IのMRでは、拡大した僧帽弁輪を矯正する手術として、僧帽弁輪縫縮術が一般的に行われ、良好な成績が報告されているが、人工弁輪を使用した僧帽弁輪縫縮術のみでは術後のMR再発がしばしば経験される。このような症例では、僧帽弁前尖のみで僧帽弁の閉鎖が行われており、僧帽弁後尖が僧帽弁の閉鎖に寄与しておらず、MRの再発の原因になっていると考えられている。また、このような症例では僧帽弁後尖が短縮しているように見えることも特徴的であり、僧帽弁後尖が、弁の接合に寄与しないことがMRに再発の原因であると考えられる。このような症例では、僧帽弁後尖の弁尖拡大法による僧帽弁形成術などの追加の術式が必要になる。よって、Afに合併したMRにおける、3D-TEEによる僧帽弁（特に僧帽弁後尖のサイズ）の詳細な評価は、本症例の治療法の決定に関しても重要である可能性がある。

【結語】

Af患者では僧帽弁輪拡大のみならず、僧帽弁後尖の相対的短縮がMRの発生に深く関与していた。本研究の結果から、Afに合併したMRにおいては、3D経食道心エコー図を用いた、僧帽弁面積の評価、特に僧帽弁後尖面積の評価が外科手術の術式決定に有用である可能性がある。本研究は、Afに合併したMRの病態を最先端の3D経食道超音波法にて立体的に解析し、僧帽弁後尖の相対的短縮を明らかにした重要な研究である。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。