



Title	非虚血性機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する弁下処置を追加した僧帽弁置換術の有効性に関する研究
Author(s)	石垣, 隆弘
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14931号
Issue Date	2022-03-24
DOI	10.14943/doctoral.k14931
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/85940
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号 : 2675
File Information	ISHIGAKI_Takahiro.pdf



[Instructions for use](#)

学 位 論 文

非虚血性機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する弁下処置
を追加した僧帽弁置換術の有効性に関する研究

(Studies on the effects of mitral valve replacement
with submitral procedures for non-ischemic functional
mitral valve regurgitation)

2022年3月

北 海 道 大 学

石垣 隆弘

学 位 論 文

非虚血性機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する弁下処置
を追加した僧帽弁置換術の有効性に関する研究

(Studies on the effects of mitral valve replacement
with submitral procedures for non-ischemic functional
mitral valve regurgitation)

2022年3月

北 海 道 大 学

石垣 隆弘

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	3 頁
略語表	6 頁
緒言	7 頁
研究 1 方法	10 頁
研究 1 結果	19 頁
研究 2 方法	29 頁
研究 2 結果	37 頁
考察	44 頁
結論	52 頁
謝辞	54 頁
利益相反	55 頁
引用文献	56 頁

発表論文目録および学会発表目録

研究 1.

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Takahiro Ishigaki, Yasushige Shingu, Nobuyasu Katoh, Satoru Wakasa, Hiroki Katoh, Tomonori Ooka, Suguru Kubota, and Yoshiro Matsui
Perioperative changes of the slope in the preload recruitable stroke work relationship by a single-beat technique after mitral valve surgery in functional mitral regurgitation with non-ischemic dilated cardiomyopathy.
雑誌名 : General Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2020 Jan;68(1):30-37.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 石垣隆弘、新宮康栄、大岡智学、加藤裕貴、橘剛、久保田卓、松居喜郎
高度僧帽弁逆流を伴う非虚血性拡張型心筋症に対する乳頭筋へ介入した MVR 手術 (PMTA) は術後 Slope of preload recruitable stroke work index (Mw) が改善する
第 71 回日本胸部外科学会定期学術集会 ; 2018 年 10 月 3-6 日東京
2. Takahiro Ishigaki, Yasushige Shingu, Nobuyasu Katoh, Hiroki Katoh, Tomonori Ooka, Suguru Kubota, Yoshiro Matsui
Early results of a new method of mitral valve replacement combined with submitral procedures for non-ischemic dilated cardiomyopathy.
2019 Annual Meeting of The Heart Valve Society, Sitges, Spain, 2019. 4. 11-13

研究 2.

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Takahiro Ishigaki, Satoru Wakasa, Yasushige Shingu, Yohei Ohkawa, Akira Yamada, Toshihisa Anzai, and Yoshiro Matsui

Reduction of tethering distance by papillary muscle tugging approximation with mitral valve replacement for non-ischemic functional mitral regurgitation induces left ventricular reverse remodeling.

雑誌名：Journal of Cardiology (accepted for publication)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 石垣隆弘、新宮康栄、加藤伸康、若狭哲、大岡智学、大川洋平、山田陽、高橋順一郎、松居喜郎

機能性僧帽弁逆流に対する置換術式による左室内エネルギー損失の違い –ベクターフローマッピングによる検討–

第 50 回日本心臓血管外科学会学術総会；2020 年 8 月 17-19 日福島

2. 石垣隆弘、若狭哲、新宮康栄、大川洋平、山田陽、松居喜郎

非虚血性機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁置換術において僧帽弁下手技によるアンチテザリング効果の追加が術後左室リバーズリモデリングを誘導する

第 74 回日本胸部外科学会定期学術集会；2021 年 10 月 31 日-11 月 3 日東京

要旨

【背景と目的】

左室心筋障害による左室拡大（リモデリング）が原因で僧帽弁逆流を来す疾患を「機能性僧帽弁閉鎖不全症（FMR）」と呼び、虚血性心筋症に起因する虚血性FMRと非虚血性心筋症に起因する非虚血性FMRに分類される。FMRに対する外科治療では、僧帽弁形成術（MVP）で僧帽弁への治療のみを行っても、左室リモデリングが進行した症例では逆流再発が多く、リモデリングの改善（逆リモデリング）が得られない等の問題があったため、我々は左室リモデリングの進行度に応じて追加介入（乳頭筋接合術や左室形成術[SVR]）を行う治療方針（MVP+SVR）をとってきた。しかし、虚血性FMRと異なり非虚血性FMRに対してその効果は十分ではなく、瘢痕組織の局在が不明瞭な非虚血性FMRでは、SVRによる左室切開がむしろ機能している心筋を障害してしまう影響を危惧した。このため、左室を切開せずに逆リモデリングを得るため、接合した乳頭筋を僧帽弁輪方向に大きく吊り上げる術式（PMTA）に僧帽弁置換術（MVR）を併施する術式（MVR+PMTA）を考案した。本術式の初期成績は良好であったが、従来術式との比較や実際にリモデリングが改善するかについては不明であった。

本研究の目的は、MVR+PMTAが非虚血性FMRに対する有用な治療選択肢となりうるかを検証することである。以下の仮説に基づいて研究を立案した。

（研究1）MVR+PMTAは従来術式であるMVP+SVRに比して、術後生存率ならびに心機能改善効果において優れている。

（研究2）MVRにPMTAを追加することで左室逆リモデリングが得られる。

研究1

【対象と方法】

当院で非虚血性FMRに対して僧帽弁手術を行った連続34例を対象とし、以下の後方視的研究を行った。

1) 非虚血性FMRに対して手術を施行したMVR+PMTA群7例とMVP+SVR群20例の術後生存率を比較した。各群で Kaplan-Meier (KM) 法を用いて術後生存期間を推定し、ログランク検定で群間比較するとともに、内科治療をした場合の予後予測モデル（シアトル心不全モデル：SHFM）を用いて算出した予測生存率と群内比較した。

2) 負荷条件に影響されにくい心機能指標である preload recruitable stroke work relationship の傾き (Mw) の算出式を、僧帽弁手術前後に評価可能なように改良し、その妥当性ならびに正常値を検討した。MVR+SVR 17例で術前 Mw を新たな算

出式および既報の算出式から求め、その相関をピアソンの順位相関係数で検証した。また健常成人 10 例で正常値を検討した。

3) 上記研究対象 27 例中 16 例 (MVR+PMTA 群 6 例、MVP+SVR 群 10 例) を対象に、左室駆出率 (EF) ならびに Mw を評価した。連続変数の経時的変化の検証には一元配置反復測定分散分析検定 (事後解析に Turkey 法) を用いた。

【結果】

1) KM 法で推定される術後生存期間は MVR+PMTA 群で有意に長く ($P=0.020$)、1 年生存率は MVR+PMTA 群 100%、MVP+SVR 群 65%であった。SHFM で算出される予測生存率との比較では、MVP+SVR 群では予測と同等かやや劣っていたが、MVR+PMTA 群では予測よりも良好であった。

2) 2 つの算出式で求められた Mw は互いに良好な正の相関 ($r=0.80$, $P<0.001$) を示し、新算出式を用いることの妥当性が示された。新算出式による Mw の正常値は $89 \pm 7 \text{ erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$ であった。

3) MVR+PMTA 後は Mw (術前 $35 \pm 7 \text{ erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$, 術直後 $26 \pm 6 \text{ erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$, 6 か月後 $42 \pm 11 \text{ erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$ [$P=0.024$])、EF (術前 $23 \pm 8\%$, 術直後 $23 \pm 6\%$, 6 か月後 $31 \pm 2\%$ [$P=0.022$]) とともに術後 6 か月時点で術直後と比較して有意な改善を認めた。一方、MVP+SVR 後にはいずれも有意な変化を認めなかった。

研究 2

【対象と方法】

1) 非虚血性 FMR に対して手術を施行した MVR+PMTA 群 11 例と単独 MVR 群 8 例を後方視的に比較した。術前、術直後、術後遠隔期の各時点においてテザリング長 (TD, 収縮中期の乳頭筋先端と僧帽弁輪までの距離) および左室収縮末期容積 (ESV) を経胸壁心エコーを用いて測定し、その相関を Spearman の順位相関係数で、経時的変化を Friedman 検定 (事後解析に Bonferroni 法) で検証した。

2) PMTA の効果発現機序について検討するため、MVR+PMTA 群 8 例を対象に、ベクターフローマッピング検査を用いて左室内構造と血流動態の相関について検討した。

【結果】

1) 両群間で術前 TD と ESV の値に有意差はなかった。MVR+PMTA 群では TD は術直後に (術前 48mm, 術直後 30mm, 遠隔期 31mm [$P<0.001$])、ESV は遠隔期に (術前 159ml, 術直後 133ml, 遠隔期 82ml [$P<0.001$]) それぞれ有意な低下を認めたが、単独 MVR 群ではいずれも有意な経時的変化を認めなかった。一方、術前から遠隔期

までの TD ならびに ESV の変化量の間には、両群において有意な相関が認められた (MVR+PMTA 群 : $\rho=0.93$, $P<0.001$; 単独 MVR 群 : $\rho=0.71$, $P=0.047$) 。

2) MVR+PMTA 術後 20 (中央値) か月時点において、TD/ESV 比と左室収縮期エネルギー損失/左室一回仕事量比 (左室収縮期エネルギー効率) の間に有意な相関が認められた ($\rho=0.81$, $P=0.015$) 。

【考察】

研究 1. MVR+PMTA 後には、MVP+SVR あるいは内科治療と比較しても長期生存が期待できることが示唆された。また、Mw が収縮能とともに拡張能も反映する指標であることから、MVR+PMTA 後には拡張能が障害されることなく収縮能が改善したと考えられた。

研究 2. TD は左室内構造の計測値であるから ESV の変化に応じて変化すること、結果として両者の変化量に相関を認めることは妥当と考えられる。一方、PMTA は強制的に TD を縮小させる術式であるため、本術式後には TD と ESV の間に相関が失われることが予測された。しかし、TD は術直後に、ESV は遠隔期に有意に低下することで、最終的にその変化量の間には有意な相関が認められた。これらの結果は、PMTA で強制的に TD を縮小することで、遠隔期に左室逆リモデリングが誘導されたことを示唆している。また、MVR+PMTA 後に左室収縮期エネルギー効率と TD/ESV 比との間に正の相関が認められたことから、PMTA で TD を小さくする程エネルギー効率が良好であることが示唆された。

【結論】

非虚血性 FMR に対する MVR+PMTA は従来術式である MVP+SVR に比して、術後生存率および心機能改善効果において優れていた。また MVR に PMTA を追加することで術後遠隔期に左室逆リモデリングが誘導された。MVR+PMTA は今後非虚血性 FMR に対する治療選択肢の一つとして期待される。

略語表

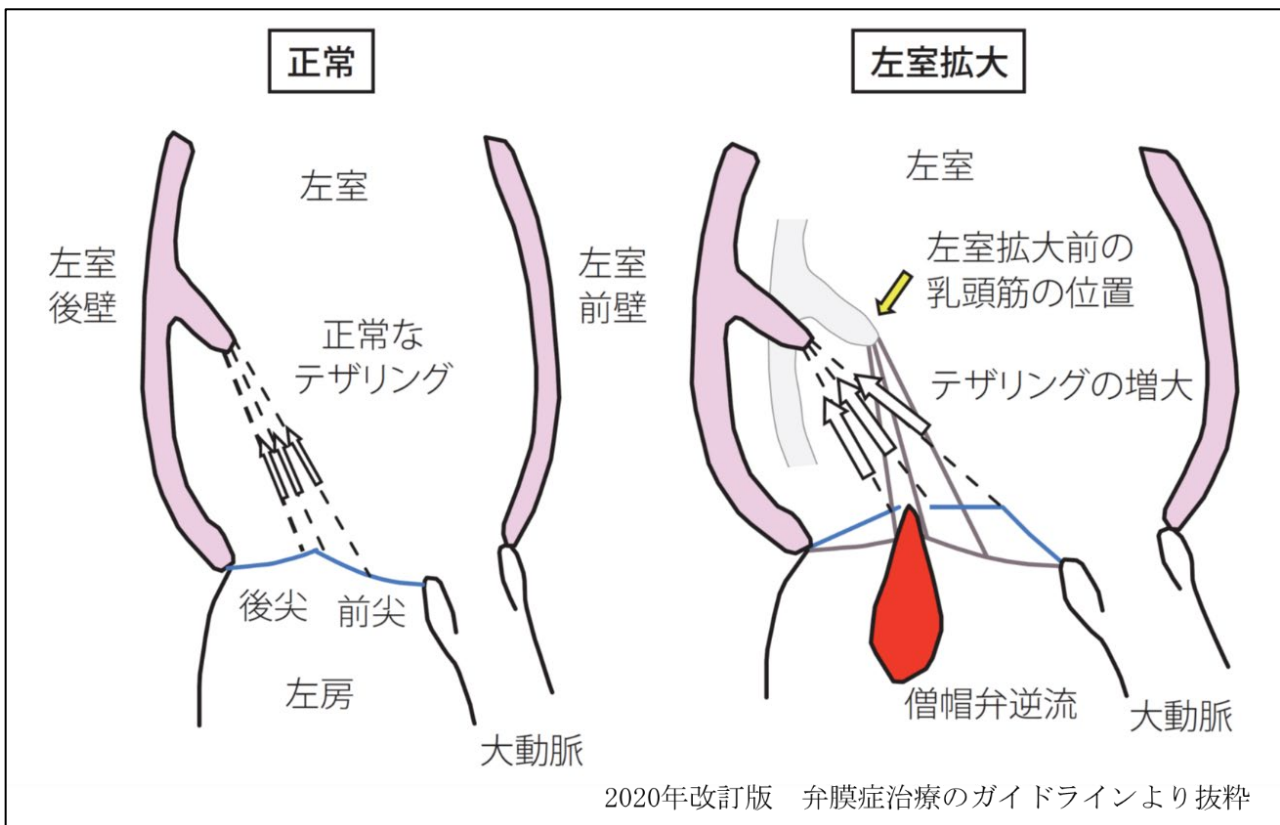
本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

BNP	: brain natriuretic peptide
CABG	: coronary artery bypass grafting
Dd	: left ventricular end-diastolic diameter
EDV	: left ventricular end-diastolic volume
EF	: left ventricular ejection fraction
ESV	: left ventricular end-systolic volume
FMR	: functional mitral regurgitation
KM	: Kaplan-Meier
MVP	: mitral valve plasty
MVR	: mitral valve replacement
Mw	: slope in the preload recruitable stroke work relationship
NA	: not applicable
PMTA	: papillary muscle tugging approximation
RAAS	: renin-angiotensin-aldosterone
SHFM	: Seattle heart failure model
SVR	: surgical ventricular reconstruction
TD	: tethering distance
VFM	: vector flow mapping

緒言

1. 背景

僧帽弁は弁輪に付着した2枚の弁尖（前尖・後尖）が腱索－乳頭筋を介して左室壁に連続し、これらが複雑に作用して弁の閉鎖・開放を行っている。通常の僧帽弁閉鎖不全症は弁そのものの構造変化により起こるが、弁そのものに異常がないにも関わらず、左室の構造・機能異常が原因で弁逆流を来す疾患を「機能的僧帽弁閉鎖不全症（functional mitral regurgitation: FMR）」と呼ぶ。左室の構造・機能異常をきたす原因は、心筋梗塞等の虚血性心疾患を原因とする虚血性心筋症と主に拡張型心筋症などを原因とする非虚血性心筋症に大別される。これらの疾患により左室拡大（リモデリング）が進行すると、乳頭筋が心尖および外側方向へ変位することで前尖・後尖が左室方向に牽引され（テザリング）、弁の接合が弱くなることで FMR の原因と考えられている（図 1）。



1. FMR の機序

特に重症 FMR は虚血性・非虚血性に関わらず心不全患者の予後不良因子とされるが、外科手術が薬物治療を含む内科的治療よりも予後を改善させるというエビデンスは希

薄であり、欧米では重症 FMR 症例は基本的に心移植の適応である。しかし本邦の提供心不足は諸外国に比して深刻であり、移植治療に大きな制限があることから、内科的治療で心不全コントロールが困難な症例において外科手術の果たす役割は小さくない。FMR に対する外科治療は、通常よりも小さな人工弁輪を用いた僧帽弁形成術 (mitral valve plasty: MVP) である僧帽弁輪過縫縮術が標準術式とされてきた (Bach et al., 1998)。しかし、虚血性 FMR に対する MVP 後には僧帽弁逆流の再発を多く認め、またそのような症例では予後が不良であることが報告されている (Serri et al., 2006, Crabtree et al., 2008)。この再発は僧帽弁輪過縫縮術により後尖弁輪を前方方向へ大きく偏位させることで相対的に後方テザリングを増加させることが原因と考えられており (Kawahara et al., 2006)、特に左室リモデリングや僧帽弁テザリングの進行した症例で発生頻度が高いとされる。また、テザリングの増強による術後の機能性僧帽弁狭窄症も問題とされている (Kubota et al., 2010)。こうした僧帽弁逆流再発ならびに機能性僧帽弁狭窄症予防の観点からは僧帽弁置換術 (mitral valve replacement: MVR) が有効であると考えられるが、虚血性 FMR に対する MVP と MVR を比較した無作為化試験では、MVP 後には MVR 後に比べて有意に逆流再発が多いものの、術後 2 年までの生存率に有意差を認めなかった (Goldstein et al., 2016)。虚血性 FMR に対する MVP の成績を検証した別の研究では、術前に左室リモデリングが進行した症例ではそうでない症例に比べて術後生存率が有意に不良で、術後の左室リモデリング改善 (左室逆リモデリング) も得られないことが示された (Braun et al., 2008)。経皮的僧帽弁接合不全修復術 (MitraClip®) の検討でも、左室逆リモデリングが得られなかった症例は得られた症例に比べて術後生存率が有意に低く、術前に左室リモデリングが進行している症例では、術後左室逆リモデリングが期待できないことが示された (Adamo et al., 2019)。これらの報告は、左室リモデリングが進行した症例では僧帽弁のみへの介入では術後に左室逆リモデリングが得られず、ひいては予後改善効果に乏しいことを示唆している。よって、左室リモデリングが進行した症例では僧帽弁のみへの介入には限界があり、左室リモデリングに対する何らかの介入が必要であると考えられてきた。

2. これまでにわかっていること、わかっていないこと

我々はこれまで、左室リモデリングや僧帽弁テザリングの程度に応じて虚血性 FMR の進行度を 3 段階に分類し、僧帽弁下手技 (乳頭筋接合術 [papillary muscle approximation: PMA] や吊り上げ術 [papillary muscle suspension: PMS]) や、左室形成術 (surgical ventricular reconstruction: SVR) を MVP に追加する治療戦略を構築してきた。MVP のみでは左室リモデリングの進行度に応じて生命予後が悪化することが予測されるが、MVP に僧帽弁下手技や SVR を追加した虚血性 FMR 自験例

90 例の検討では、3 群間で全死亡率、心臓関連死亡率および僧帽弁逆流再発回避率において有意差を認めなかった (Wakasa et al., 2015)。すなわち、虚血性 FMR においては、左室リモデリングの進行度に応じて上述の手技を追加することで予後が改善する可能性が示された。一方で非虚血性 FMR に関してはその効果は十分とは言えなかった (Shingu et al., 2015, 2018)。SVR は瘢痕組織を切除することで心拍出量を維持しながら左室容積を縮小する術式であり、強制的に左室逆リモデリングを図ることで左室壁ストレスの軽減、神経体液性因子活性の低下、左室収縮の効率化といった効果が期待できる。しかし非虚血性心筋症では虚血性心筋症のように瘢痕組織や無収縮領域の局在が明確ではないことが多いため左室切開部位の設定が難しく、左室切開により機能心筋が障害されうることや、広範囲心筋切除による術後の心拍出量低下の危険性等 (Warwick et al., 2010)、左室切開の欠点が利点を上回ってしまい、手術成績にも影響したものと考えられた。このため、左室を切開することなく逆リモデリングを誘導するために、接合した乳頭筋を僧帽弁輪方向へ大きく牽引し (papillary muscle tugging approximation: PMTA)、僧帽弁置換術 (MVR) で確実な逆流制御を行う術式 (MVR+PMTA, Matsui et al., 2019) を考案し、2015 年 12 月より臨床応用してきた。本術式の初期治療成績は良好であったが、MVR+PMTA が従来の MVP+SVR よりも血行動態や生命予後を改善しうるのか、PMTA を追加することで SVR を行わなくとも術後左室逆リモデリングを誘導しうるかについては明らかではなかった。また FMR に対する僧帽弁下組織への介入の効果を形態学的な変化からのみではなく、左室内エネルギー効率の変化に注目して研究した報告もこれまでに存在しなかった。

3. 本研究で明らかにしようとすること

本研究の目的は非虚血性 FMR に対して行った MVR+PMTA の手術成績を MVP+SVR や単独 MVR の成績と後方視的に比較することで以下の点を明らかにし、同疾患に対する有用な治療選択肢となりうるかを検証することである。

- 1) 術後生存期間および心機能に関する MVR+PMTA の MVP+SVR に対する優位性。
- 2) MVR に PMTA を追加することによる左室逆リモデリング誘導の有無。
- 3) MVR に PMTA を追加することによる左室内エネルギー効率に対する影響。

【研究 1】

方法

以下の仮説に基づき研究を行った。

仮説 1 : MVR+PMTA は従来術式である MVP+SVR に比して、術後生存率ならびに心機能改善効果において優れている。

1. 対象と研究デザイン

北海道大学病院循環器外科で 2006 年から 2017 年の間に非虚血性 FMR に対して外科治療を行った連続 34 例を研究対象とした。術式は MVP+SVR を 2015 年 11 月まで施行し、以降は MVR+PMTA を施行した。全ての患者は内科的治療抵抗性で、年齢制限または希望がないために心移植非適応であった。非虚血性 FMR の病因は 31 例が特発性拡張型心筋症で、3 例が拡張相肥大大型心筋症であった。

1) 術後生存率の比較 (研究①)

FMR に対して僧帽弁手術を施行された連続 34 例のうち、小児症例、緊急手術例、術前経皮的人工心肺補助装置使用例を除外した 27 例 (MVP+SVR 群 20 例、MVR+PMTA 群 7 例) について、以下の検討を行った。

- ① 術前患者背景と経胸壁心エコー所見の比較
- ② 手術結果の比較
- ③ カプランマイヤー (Kaplan-Meier: KM) 法で推定した術後生存期間の群間比較
- ④ KM 法で推定した生存率とシアトル心不全モデル (Seattle heart failure model: SHFM) を用いて算出した予測生存率の群内比較

2) Mw (preload recruitable stroke work relationship の傾き) の新たな算出方法の検証ならびに正常値の検討 (研究②)

僧帽弁手術後には後負荷が大きく変化する。最も一般的な左室収縮能の指標である左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: EF) は後負荷の影響を受けやすいため、本研究では負荷に影響されにくい心機能の指標である Mw を評価指標として加えることとした。一方で、僧帽弁逆流症例で特に僧帽弁手術後

の Mw 算出は従来の方法では困難であるため、新たな Mw の算出法の考案およびその正常値を定義するため、以下の検討を行った。

① 算出方法

新たな Mw 算出式の妥当性を検証するために、MVR+SVR 27 例のうち 17 例で新たな算出式ならびに既知の算出式から Mw を求め、相関を検証した。

② 正常値

上記 34 例以外に、2013 年以降に当院で施行された経胸壁心エコー検査の報告書の中から非心臓手術後で異常所見を指摘されていない成人 10 例（男女 5 人ずつ）を健常群として無作為に選択し、それぞれ新たな算出式を用いて Mw を算出してその平均値を求めた。

3) 心機能変化の比較（研究③）

各群において経胸壁心エコー検査結果の不足例と再手術例（僧帽弁手術の既往）を除外した 16 例（MVP+SVR 群 10 例、MVR+PMTA 群 6 例）について、以下の検討を行った。

① 術前患者背景と経胸壁心エコー所見の比較

② 手術結果の比較

③ Mw ならびに EF の経時的変化

経胸壁心エコー検査で算出される Mw ならびに EF を術前、術直後、術後 6 か月の時点で評価し、その数値を群内比較することで経時的変化を検証した。

以下に研究①～③の対象患者の選択フローチャートを示す（図 2）。

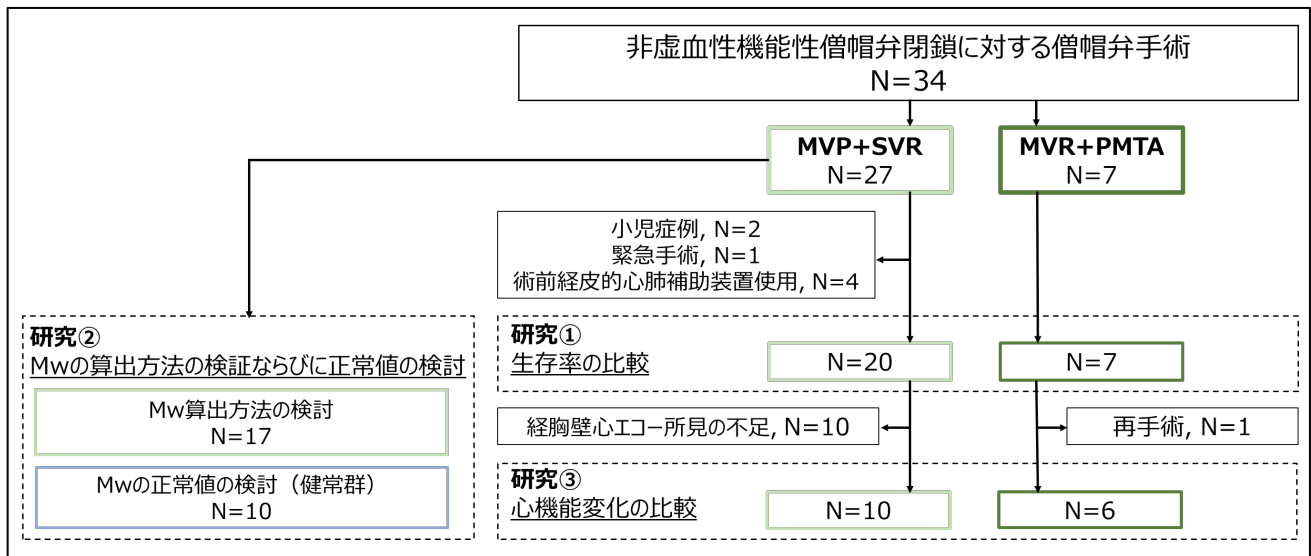


図 2. 研究対象患者の選択フローチャート

MVP, mitral valve plasty; MVR, mitral valve replacement; Mw, slope in preload recruitable stroke work relationship; PMTA, papillary muscle tugging approximation; SVR, surgical ventricular reconstruction

本研究は人体から採取した試料を用いないことから、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）より、必ずしもインフォームドコンセントの取得を必要としないため、当該手続きを省略した。北海道大学病院において自主臨床研究として承認され、後方視的研究として実施された（自主臨床研究番号 自 017-0433、自 020-0396）。研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院ホームページに掲載することで研究対象者又は代理人に拒否をする機会を与えた。

2. 手術術式

すべての手術は北海道大学病院で単独術者によって施行された。全身麻酔下に胸骨正中切開を行い、上行大動脈送血と両大静脈脱血で体外循環を確立した。心筋保護液注入で心停止を得たのちに MVP+SVR あるいは MVR+PMTA を行った（図 3）。また、術前に発作性または永続性心房細動を認めた症例では不整脈手術（メイズ手術等）を、中等度以上の三尖弁閉鎖不全症を指摘された症例や肺高血圧症を合併した症例では人工弁輪を使用した三尖弁輪形成術を追加した。

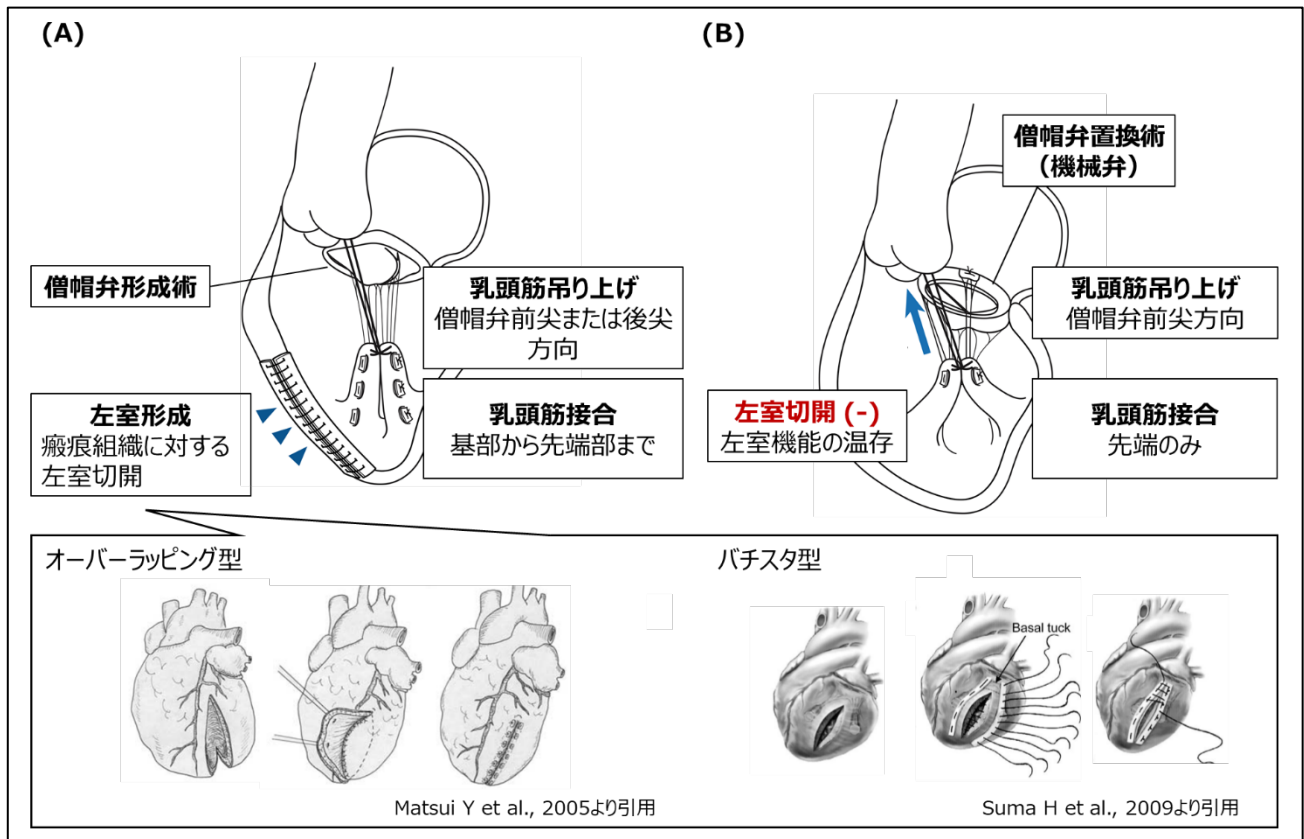


図 3. MVP+SVR (A) ならびに MVR+PMTA (B) の模式図

1) MVP+SVR (図 3A)

術前の経胸壁心エコー検査で左室拡張末期径 (left ventricular end-diastolic diameter: Dd) が 70mm 以上の場合に SVR の適応とした。術前の経胸壁心エコー検査の傍胸骨短軸像の拡張期で前後乳頭筋間距離が 30mm 以上、または心尖部二腔像か四腔像の収縮中期で僧帽弁弁輪レベルから僧帽弁弁尖接合部までの距離 (coaptation height) が 10mm 以上の症例では PMA と PMS を行い、僧帽弁に対しては MVP を行った。以下に術式内容について簡便に記載する。

SVR : 術前画像検査で瘢痕組織や無収縮領域が左室前壁中隔領域主体の場合または不明な場合はオーバーラッピング型 (Matsui et al., 2005) を、後壁領域主体の場合はバチスタ型 (Suma et al., 2009) を選択した。オーバーラッピング型では左室前壁を、冠動脈前下行枝に沿って基部から心尖部まで左室長軸方向に 10 cm 程度切開し、左室前壁を中隔壁に折り込むようにして縫合した後、残った中隔側心筋を側壁側に被せる (オーバーラップする) ようにして縫合した。バチスタ型では前・後乳頭筋間の左室心筋を基部か

ら心尖部まで左室の長軸方向に切開し、心筋を部分切除した後に乳頭筋間
が短縮するように縫合閉鎖した。

PMA：左室切開部を介してポリプロピレン糸によるマットレス縫合で乳頭筋全体
を接合した。

PMS：ゴアテックス糸を用いて、接合した乳頭筋の先端を僧帽弁輪方向に牽引し
た。2007年までの症例では後尖弁輪方向に牽引していたが、拡張期の左室
への流入血流をより生理的にするために2008年以降は前尖弁輪方向に牽引
した(Shingu et al., 2009)。牽引は僧帽弁が逸脱しない程度の長さに調
整した。

MVP：僧帽弁交連間距離や僧帽弁前尖の大きさに合わせ、適正サイズの人工弁輪
を選択し縫着した。

2) MVR+PMTA (図 3B)

僧帽弁前尖を中央部で縦切開して2分割し、それぞれ左右の僧帽弁交連部付近に
縫着した。僧帽弁輪を介して乳頭筋先端のみをポリプロピレン糸で接合し(PMA)、
僧帽弁前尖弁輪方向へゴアテックス糸で牽引した(PMS)。全例で機械弁による僧
帽弁置換術を行った。PMSは、MVPと同時に挙る際よりも大きく牽引した。すなわ
ち、機械弁の弁葉が弁下組織に干渉しない限界の高さまで牽引した(Matsui et
al., 2019)。

3. Mw

Mwは前負荷や後負荷に依存せず拡張能も反映しうる有用な心機能指標であるが、
カテーテルを用いた侵襲的検査が必要な点や僧帽弁逆流を有する症例での解釈が問題
であった。このため本研究では、低侵襲な経胸壁心エコー検査を用いて、僧帽弁逆流
の影響を考慮しつつ僧帽弁手術後にも適用可能なMwの算出方法を考案した。

1) カテーテル検査を用いた算出方法

Glowerらが動物実験からカテーテル検査を用いた算出方法を構築した。前負荷
を変化させて得られた複数の圧容量曲線から抽出した左室仕事量と左室拡張末期
容積(left ventricular end-diastolic volume: EDV)の間には直線的な関係
(preload recruitable stroke work)があり、その傾きがMwと定義される(図
4、Glower et al., 1995)。

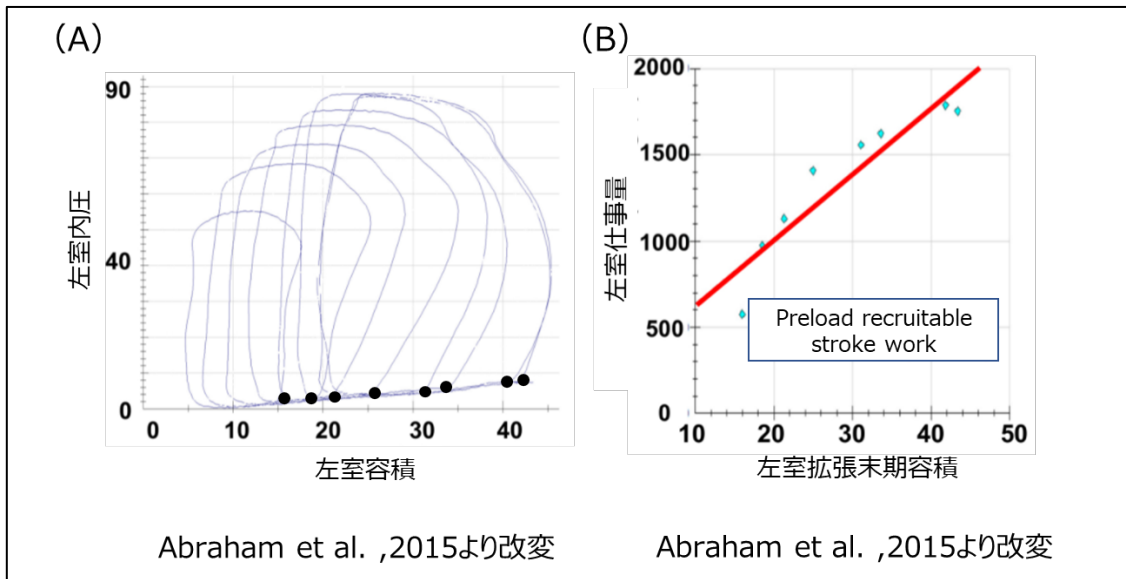


図 4. Mw (preload recruitable stroke work relationship の傾き)

(A) 圧容量曲線。下大静脈径を変化（前負荷を変化）させることで複数の閉曲線が得られる。黒丸はEDVを示す。閉曲線内の面積が左室仕事量となる。

(B) (A) のグラフで得られ EDV と左室仕事量をプロットしたものが preload recruitable stroke work であり、その近似直線（赤線）の傾きが Mw となる。

2) 心エコー検査を用いた算出方法

Lee らは経胸壁心エコーを用い、以下の式から非侵襲的に Mw を算出する方法を提唱した。

$$Mw = \frac{\text{左室総仕事量 (総心拍出量} \times \text{平均血圧)}}{\text{EDV} - \kappa \times \text{EDV} + [1 - \kappa] \times \text{左室壁厚}} \dots \textcircled{1}$$

総心拍出量 = 一回心拍出量* × 心拍数

EDV = 一回心拍出量* / EF (Teichholz 法)

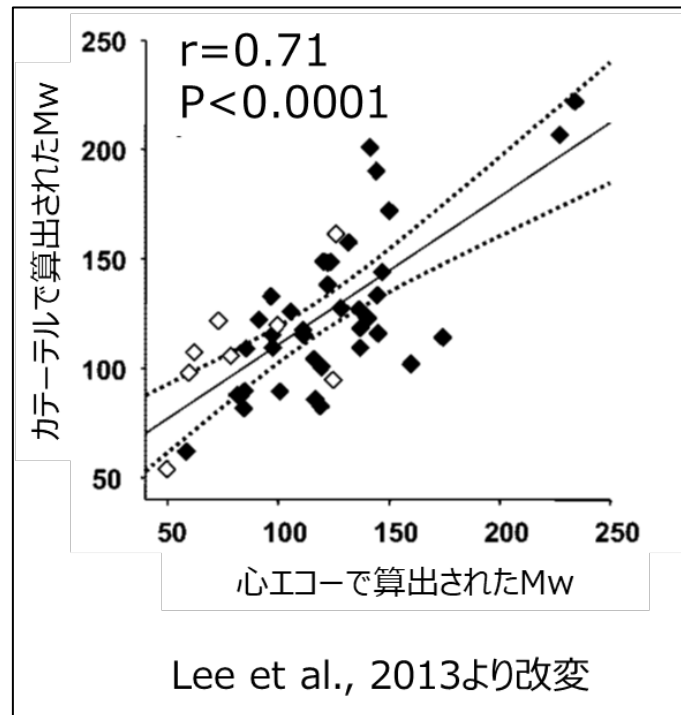
*一回心拍出量はパルスドップラ法で算出

$\kappa = 0.0004 \times \text{左室心筋重量} + 0.6408$

左室壁厚 = 左室心筋重量 / 1.05

左室心筋重量 = $(Dd + \text{後壁厚} + \text{中隔厚})^3 - (Dd)^3$

また、上記式を用いて経胸壁心エコー検査から求めた Mw と侵襲的なカテーテル検査から得られた Mw との間に良好な相関があることを報告した (図 5、Lee et al., 2003)。



5. カテーテル検査と心エコー検査で算出した Mw の相関

Mw, slope in the preload recruitable stroke work relationship

3) 僧帽弁逆流の影響

Lee らの算出式では僧帽弁逆流による影響が考慮されていない。Shingu らは、僧帽弁逆流がある場合には総心拍出量は僧帽弁逆流量の、血圧は左房圧の上昇を考慮する必要があるとし、

$$\text{左室総仕事量} = (\text{前方拍出量} + \text{僧帽弁逆流量}) \times (\text{収縮期血圧} - \text{左房圧}) \cdots \textcircled{2}$$

で算出されるとした (Shingu et al., 2012)。さらに動物実験で経胸壁心エコー検査計測値を式②に代入して得られた左室総仕事量とカテーテル検査で得られた左室仕事量を比較し、両者は線形回帰分析で良好な正の相関を示したことを報告した ($y=1.28x-1.25$, $r=0.898$, $p<0.001$; Shingu et al., 2015)。また、

Shingu らは EDV を Teichholz 法 [(前方拍出量 + 僧帽弁逆流量) / EF] で求め、式①にこれらを代入して Mw を算出した。

4) 僧帽弁手術の影響

Shingu らの算出式では左房圧の算出に僧帽弁逆流速度を用いており、僧帽弁手術後には逆流が消失するために左房圧が算出されず Mw の評価はできないことが問題であった。また、重症の僧帽弁閉鎖不全症を伴う症例や無収縮領域が広範囲な症例では Teichholz 法による EDV の推定は不正確になりやすいことが知られている。そこで、Lee らの原法 (式①) と同様に (収縮期血圧 - 左房圧) を平均血圧に変更し、modified Simpson 法で算出した EDV を用いる新たな算出式を考案した。

$$Mw = \frac{\text{左室総仕事量} \left([\text{前方拍出量} + \text{僧帽弁逆流量}] \times \text{平均血圧} \right)}{\text{EDV} - \kappa \times \text{EDV} + [1 - \kappa] \times \text{左室壁厚}}$$

4. シアトル心不全モデル

FMR に対する外科手術が薬物治療を含む内科的治療よりも予後を改善させるという大規模無作為化比較試験は存在しない。そのため、MVP+SVR ならびに MVR+PMTA が内科的治療よりも予後を改善するか検討するために、術後生存率をシアトル心不全モデルから算出した予測生存率と比較した。シアトル心不全モデルは 4 つの心不全の大規模臨床研究をもとに Levy らが 2006 年に発表した、慢性心不全患者の内科的治療による予測予後を算出するモデルである (Levy et al., 2006)。

下記計算式から SHFM score が算出される。

$$\begin{aligned} \text{SHFM score} = & (\text{年齢}/10) \times \ln(1.09) + (\text{男性}) \times \ln(1.089) + (\text{NYHA}[\text{New York Heart Association}] \text{心機能分類}) \times \ln(1.60) + (100/\text{EF}) \times \ln(1.03) + (\text{虚血性心筋症}) \times \ln(1.354) \\ & + (\text{収縮期血圧}/10) \times \ln(0.877) + (\text{アンジオテンシン変換酵素阻害薬}) \times \ln(0.77) + (\text{利尿剤使用量}/\text{体重}) \times \ln(1.178) + (\text{血清ナトリウム濃度}-136) \times \ln(1.05) \\ & + (\text{ヘモグロビン値}-12.5) \times \ln(1.124) + (\text{リンパ球分画}/5) \times \ln(0.897) + (\text{血清尿酸値}) \times \ln(1.604) + (100/\text{血清コレステロール値}) \times \ln(2.206) \end{aligned}$$

さらに SHFM score を下記計算式に代入することで、予測生存率が算出される。

$$\text{Survival (t)} = e^{(-\lambda t)e^{(\text{SHFM score})}} \quad (t, \text{time}; \lambda = -0.0405)$$

日本人の心不全コホートによる検証試験では、SHFM が 1 年生存率を良好に予測しえたと報告されている (Shiraishi et al., 2019)。

5. 経胸壁心エコー検査

機種は Vivid 7 または 9 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)、Aplio XG あるいは Aplio Artida (Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan)、Sonos 5500 または iE33 (Philips Ultrasound, Bothell WA, USA) のいずれかを用いた。傍胸骨長軸像で Dd を測定した。また、modified Simpson 法を用いて EDV と左室収縮末期容積 (left ventricular end-systolic volume: ESV)、EF を算出した。また僧帽弁逆流の重症度に関して、僧帽弁逆流量は volumetric 法または PISA 法で算出し、重症度は米国心エコー図学会の提唱に従い 4 段階 (1+, 軽度; 2+, 中等度; 3+, 中等度~高度; 4+, 高度) で評価した。心房細動の患者では、先行する 2 つの R-R 間隔がほぼ等しくなる心拍において計測した (Tabata et al., 2001)。

6. 統計解析

カテゴリー変数は頻度 (%) で、連続変数は平均値 ± 標準偏差で表した。群間比較はカテゴリー変数についてはカイ 2 乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を、連続変数については 2 群ではスチューデント t 検定を、3 群では一元配置分散分析を用いた (事後解析に Turkey 法を用いた)。同じ群内の術前・術後・術後 6 か月値の比較には一元配置反復測定分散分析を用いた (事後解析に Turkey 法を用いた)。連続変数の相関の検証には、ピアソンの順位相関係数を用いた。P 値は <0.05 を有意と判断した。統計解析には SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いた。

結果

1. 術後生存率の比較

1) 術前患者背景と経胸壁心エコー所見の比較

MVP+SVR 群(7例)とMVR+PMTA群(20例)の比較では、術前患者背景因子と経胸壁心エコー測定値の各項目に2群間で有意差を認めなかった(表1)

表1. 術前患者背景および経胸壁心エコー所見

	MVP+SVR 群 20例	MVR+PMTA 群 7例	P 値
基礎患者情報			
年齢, 歳	61±11	60±11	0.89
男性, n(%)	15 (75)	3 (43)	0.18
併存症			
心房細動, n(%)	10 (50)	2 (29)	0.41
糖尿病, n(%)	8 (40)	0 (0)	0.07
慢性腎不全, n(%) (血清クレアチニン値>1.3mg/dL)	8 (40)	2 (29)	0.68
心不全状態			
術前カテコラミン使用, n(%)	5 (30)	4 (57)	0.18
NYHA 心機能分類, n(%)			0.38
III 度	14 (70)	3 (43)	
IV 度	6 (30)	4 (57)	
血液検査所見			
血清クレアチニン値, mg/dL	1.2±0.5	1.1±0.3	0.74
血清ナトリウム値, mEq/L	135±4	137±2	0.08
血清BNP値, pg/dL	1208±1059	675±461	0.89
心保護薬			
RAAS系阻害薬, n(%)	17 (85)	5 (71)	0.58
β遮断薬, n(%)	15 (75)	6 (86)	1.00
抗アルドステロン薬, n(%)	14 (70)	6 (86)	0.63
心臓再同期療法, n(%)	5 (30)	1 (14)	1.00
経胸壁心エコー所見			
Dd, mm	77±8	70±9	0.06

EDV, ml	283±89	232±84	0.89
ESV, ml	211±71	179±73	0.33
EF, %	27±7	24±7	0.29
僧帽弁逆流重症度, n(%)			0.17
≤1+	0 (0)	0 (0)	
2+	1 (5)	1 (14)	
3+	0 (0)	1 (14)	
4+	19 (95)	5 (72)	

BNP, brain natriuretic peptide; Dd, left ventricular end-diastolic diameter; EDV, left ventricular end-diastolic volume; EF, left ventricular ejection fraction; ESV, left ventricular end-systolic volume; MVP, mitral valve plasty; MVR, mitral valve replacement; NYHA, New York Heart Association; PMTA, papillary muscle tugging approximation; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone; SVR, surgical ventricular reconstruction

2) 手術結果の比較

MVR+PMTA 群は MVP+SVR 群に比べて有意に人工心肺時間、大動脈遮断時間が短かった。併施手術は 2 群間で有意差がなかった (表 2)。

表 2. 手術結果

	MVP+SVR 群 20 例	MVR+PMTA 群 7 例	P 値
手術時間, 分	404±86	346±105	0.16
人工心肺時間, 分	232±62	165±16	0.010
大動脈遮断時間, 分	113±25	87±15	0.015
人工弁輪サイズ (MVP), mm	28±2		
人工弁サイズ (MVR), mm		28±2	
左室形成術術式, n (%)			
オーバーラッピング型	17 (87)		
バチスタ型	3 (13)		
乳頭筋接合術, n (%)	20 (100)	7 (100)	1.00
乳頭筋吊り上げ術, n (%)	19 (95)	7 (100)	1.00
前尖弁輪方向, n (%)	16 (84)	7 (100)	0.54
後尖弁輪方向, n (%)	3 (16)	0 (0)	0.54
併施手術, n (%)			
三尖弁輪形成術	18 (90)	7 (100)	1.00
不整脈手術	8 (40)	2 (29)	0.68
機械的循環補助, n (%)			
術前 IABP	1 (5)	0 (0)	1.00
術前 PCPS	0 (0)	0 (0)	1.00
術後 IABP	2 (10)	0 (0)	1.00
術後 PCPS	1 (5)	0 (0)	1.00

IABP, intra-aortic balloon pumping; MVP, mitral valve plasty; MVR, mitral valve regurgitation; PCPS, percutaneous cardiopulmonary support; PMTA, papillary muscle tugging approximation; SVR, surgical ventricular reconstruction

3) KM 法で推定した術後生存期間の群間比較

観察期間は MVR+PMTA 群 36±12 か月、MVP+SVR 群 40±45 か月であった。フォローアップ率は MVR+PMTA 群と MVP+SVR 群でそれぞれ 1 年時 100%と 100%、2 年時 96%と 99%であった。30 日死亡は両群ともに認めなかった。在院死亡は MVR+PMTA 群で認めず、MVP+SVR 群で 8 例に認めた。術後 2 年までに MVR+PMTA 群では死亡例を認めなかった。MVP+SVR 群で 9 例の死亡例を認め、死因の内訳は 8 例が心関連死亡、1 例が感染症であった。KM 法で推定される術後生存期間は MVR+PMTA 群で有意に長く (図 6、P=0.020)、1 年生存率は MVR+PMTA 群 100%、MVP+SVR 群 65%であった。

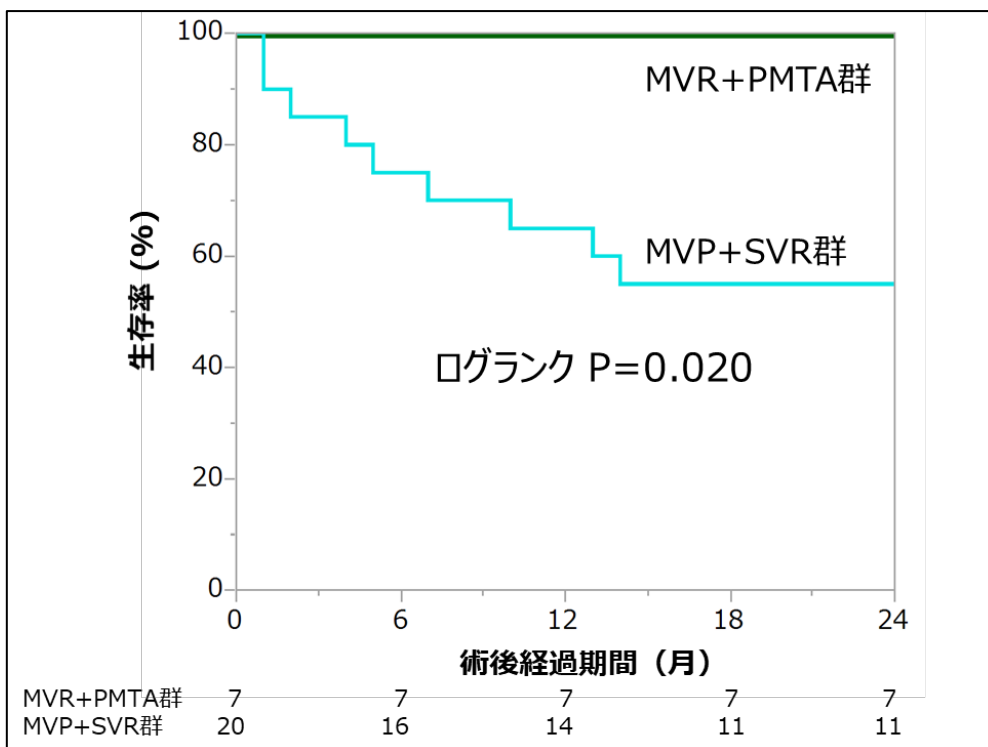


図 6. KM 法による術後生存率の比較

MVP, mitral valve plasty; MVR, mitral valve replacement; PMTA, papillary muscle tugging approximation; SVR, surgical ventricular reconstruction

4) KM 法で推定した生存率と SHFM を用いて算出した予測生存率の群内比較

MVP+SVR 群では KM 法で推定した生存率は SHFM から推定される予測生存率と比較して同等かやや劣る結果であったのに対して、MVR+PMTA 群では良好と言える結果であった (図 7)。

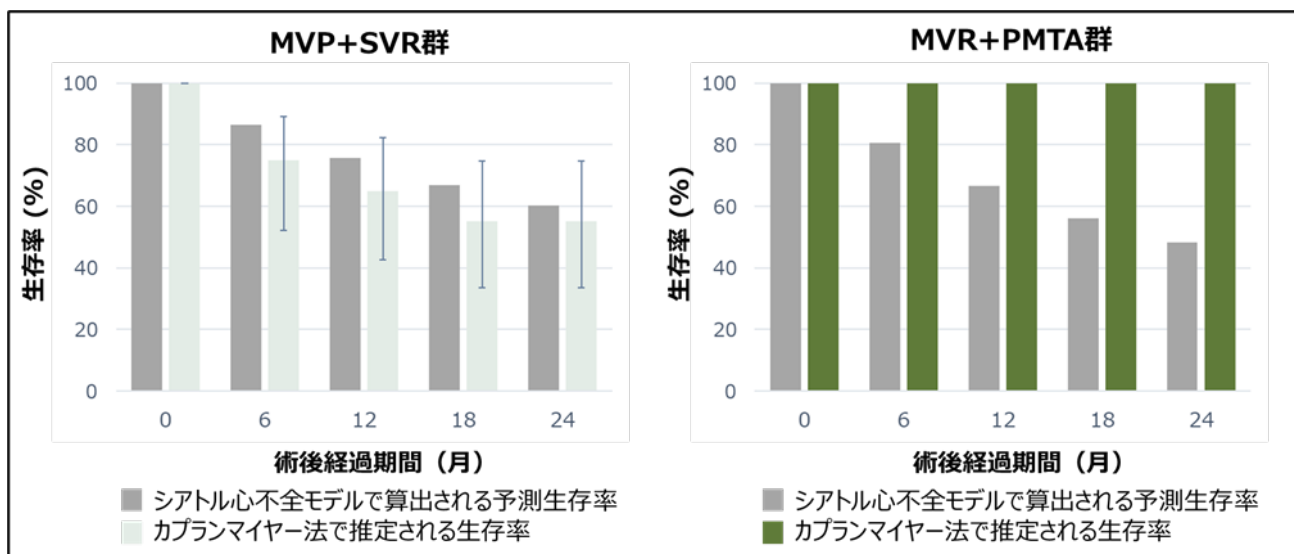


図 7. KM 法で推定される生存率と SHFM で算出される予測生存率の群内比較

MVP, mitral valve plasty; MVR, mitral valve replacement; PMTA, papillary muscle tugging approximation; SVR, surgical ventricular reconstruction
 バーは 95% 信頼区間を示す。

2. Mw の新たな算出方法の検証ならびに正常値の検討

1) 算出方法

新たな算出式と Shingu らの算出式で求めた Mw の間には $r=0.80$, $P<0.001$ と有意な正の相関を認めた (図 8)。新たな算出式では左房圧の計算が不要であるため、術後僧帽弁逆流が消失した条件下でも適用可能であり、本研究の心機能変化の評価方法として採用することは妥当であると考えられた。

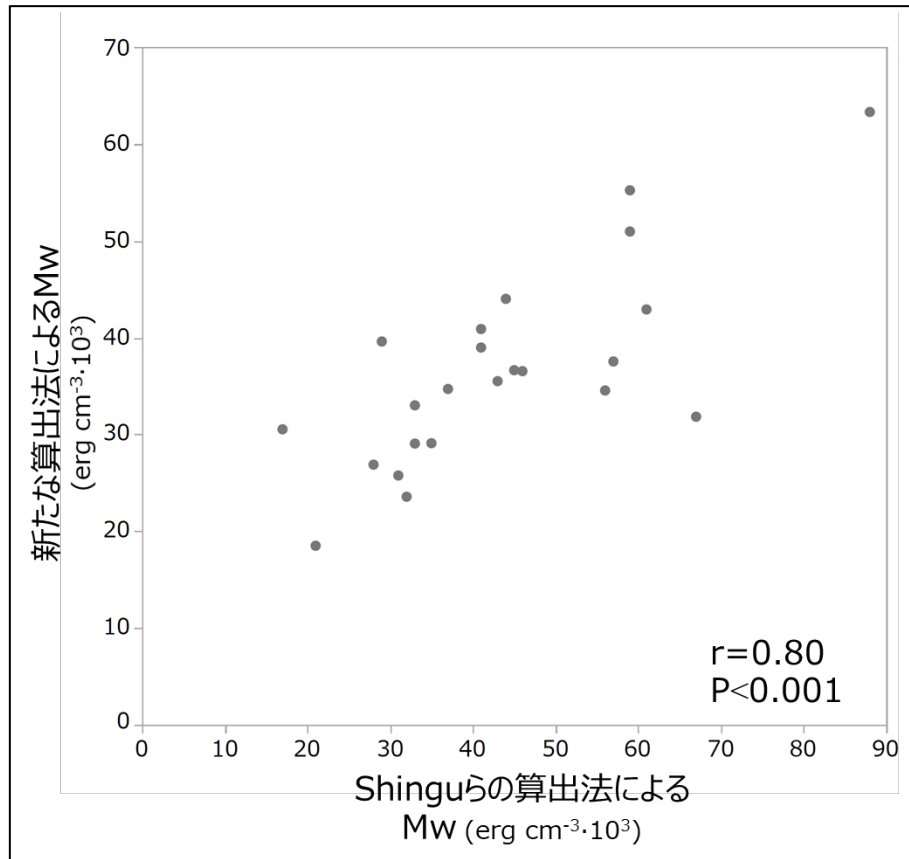


図 8. 新たな算出法による Mw と Shingu らの算出法による Mw の相関
Mw, slope in preload recruitable stroke work relationship

2) 正常値

健常群の平均年齢は 59 ± 6 歳で平均 Dd、EF はそれぞれ $47 \pm 3\text{mm}$ 、 $62 \pm 3\%$ であった。健常群の Mw の平均値は $89 \pm 15 \text{ erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$ であり、これを新たな算出式で求めた Mw の正常値とした。

3. 心機能変化の比較

1) 術前患者背景と経胸壁心エコー所見の比較

MVP+SVR 群(10 例)と MVR+PMTA 群 (6 例) の比較では、男性が MVR+PMTA 群で有意に多かった他は、術前患者背景因子と経胸壁心エコー測定値に 2 群間で有意差は認めなかった (表 3)。

表 3. 術前患者背景および経胸壁心エコー所見

	MVP+SVR 群 10 例	MVR+PMTA 群 6 例	P 値
基礎患者情報			
年齢, 歳	60±10	60±12	0.95
男性, n(%)	9 (90)	2 (33)	0.036
併存症			
心房細動, n(%)	7 (70)	1 (17)	0.12
糖尿病, n(%)	4 (40)	0 (0)	0.23
慢性腎不全, n(%) (血清クレアチニン値>1.3mg/dL)	1 (10)	0 (0)	1.00
心不全状態			
術前カテコラミン使用, n(%)	5 (50)	4 (67)	0.63
NYHA 心機能分類, n(%)			0.12
III 度	8 (80)	2 (33)	
IV 度	2 (20)	4 (67)	
血液検査所見			
血清クレアチニン値, mg/dL	1.2±0.3	1.1±0.3	0.66
血清ナトリウム値, mEq/L	135±5	137±2	0.13
血清 BNP 値, pg/dL	1041±671	522±310	0.10
心保護薬			
RAAS 系阻害薬, n(%)	7 (70)	6 (100)	0.25
β 遮断薬, n(%)	8 (80)	3 (50)	0.30
抗アルドステロン薬, n(%)			
心臓再同期療法, n(%)	5 (50)	1 (17)	0.31
経胸壁心エコー所見			
Dd, mm	78±8	71±11	0.15
EDV, ml	283±97	225±72	0.23
ESV, ml	210±84	176±67	0.42
EF, %	26±6	23±8	0.40
僧帽弁逆流重症度, n(%)			0.13
≤1+	0 (0)	0 (0)	
2+	0 (0)	0 (0)	
3+	0 (0)	2 (33)	
4+	10 (100)	4 (67)	

BNP, brain natriuretic peptide; Dd, left ventricular end-diastolic diameter; EDV, left ventricular end-diastolic volume; EF, left

ventricular ejection fraction; ESV, left ventricular end-systolic volume; MVP, mitral valve plasty; MVR, mitral valve replacement; NYHA, New York Heart Association; PMTA, papillary muscle tugging approximation; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone; SVR, surgical ventricular reconstruction

2) 手術結果の比較

MVR+PMTA 群は MVP+SVR 群に比べて有意に手術時間、人工心肺時間、大動脈遮断時間が短かった。併施手術は 2 群間で有意差がなかった (表 4)。

表 4. 手術結果

	MVP+SVR 群 10 例	MVR+PMTA 群 6 例	P 値
手術時間, 分	440 ± 22	308 ± 29	0.0030
人工心肺時間, 分	251 ± 67	160 ± 11	0.0060
大動脈遮断時間, 分	129 ± 21	84 ± 14	0.0004
人工弁輪サイズ (MVP), mm	29 ± 2		
人工弁サイズ (MVR), mm		28 ± 2	
左室形成術術式, n (%)			
オーバーラッピング型	8 (80)		
バチスタ型	2 (20)		
乳頭筋接合術, n (%)	10 (100)	6 (100)	1.00
乳頭筋吊り上げ術, n (%)	9 (90)	6 (100)	1.00
前尖弁輪方向, n (%)	7 (70)	6 (100)	0.49
後尖弁輪方向, n (%)	2 (20)	0 (0)	0.49
併施手術, n (%)			
三尖弁輪形成術	9 (90)	6 (100)	1.00
不整脈手術	7 (70)	2 (33)	0.30
機械的循環補助, n (%)			
術前 IABP	0 (0)	0 (0)	1.00
術前 PCPS	0 (0)	0 (0)	1.00
術後 IABP	0 (0)	0 (0)	1.00
術後 PCPS	0 (0)	0 (0)	1.00

IABP, intra-aortic balloon pumping; MVP, mitral valve plasty; MVR, mitral valve regurgitation; PCPS, percutaneous cardiopulmonary support

3) Mw ならびに EF の経時的変化

① Mw (図 9A)

術前値の比較では、MVP+SVR 群と MVR+PMTA 群、健常群の 3 群間に有意差を認め ($P < 0.001$)、事後解析では健常群が MVP+SVR 群と MVR+PMTA 群に比べて有意に高値であった ($P < 0.001$ vs. MVP+SVR; $P < 0.001$ vs. MVR+PMTA)。各時点で MVP+SVR 群と MVR+PMTA 群の 2 群間に有意差はなかった。術前、術直後、術後 6 か月値の比較では、MVR+PMTA 群で有意差を認めたが (術前 35 ± 7 $\text{erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$, 術直後 26 ± 6 $\text{erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$, 6 か月後 42 ± 11 $\text{erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$ [$P = 0.024$])、MVP+SVR 群では有意な変化は認めなかった ($P = 0.23$)。MVR+PMTA 群の事後解析では術後 6 か月が術直後 ($P = 0.020$) に比べて有意に高値であった。

② EF (図 9B)

術前値の比較では、MVP+SVR 群、MVR+PMTA 群、健常群の 3 群間に有意差を認め ($P < 0.001$)、事後解析では健常群が MVP+SVR 群と MVR+PMTA 群に比べて有意に高値であった ($P < 0.001$ vs. MVP+SVR; $P < 0.001$ vs. MVR+PMTA)。各時点で MVP+SVR 群と MVR+PMTA 群の 2 群間に有意差はなかった。術前、術直後、術後 6 か月値の比較では、MVR+PMTA 群で有意差を認めたが (術前 $23 \pm 8\%$, 術直後 $23 \pm 6\%$, 6 か月後 $31 \pm 2\%$ [$P = 0.022$])、MVP+SVR 群では有意な変化は認めなかった ($P = 0.48$)。MVR+PMTA 群の事後解析では術後 6 か月が術前 ($P = 0.005$)、術直後 ($P = 0.004$) に比べて有意に高値であった。

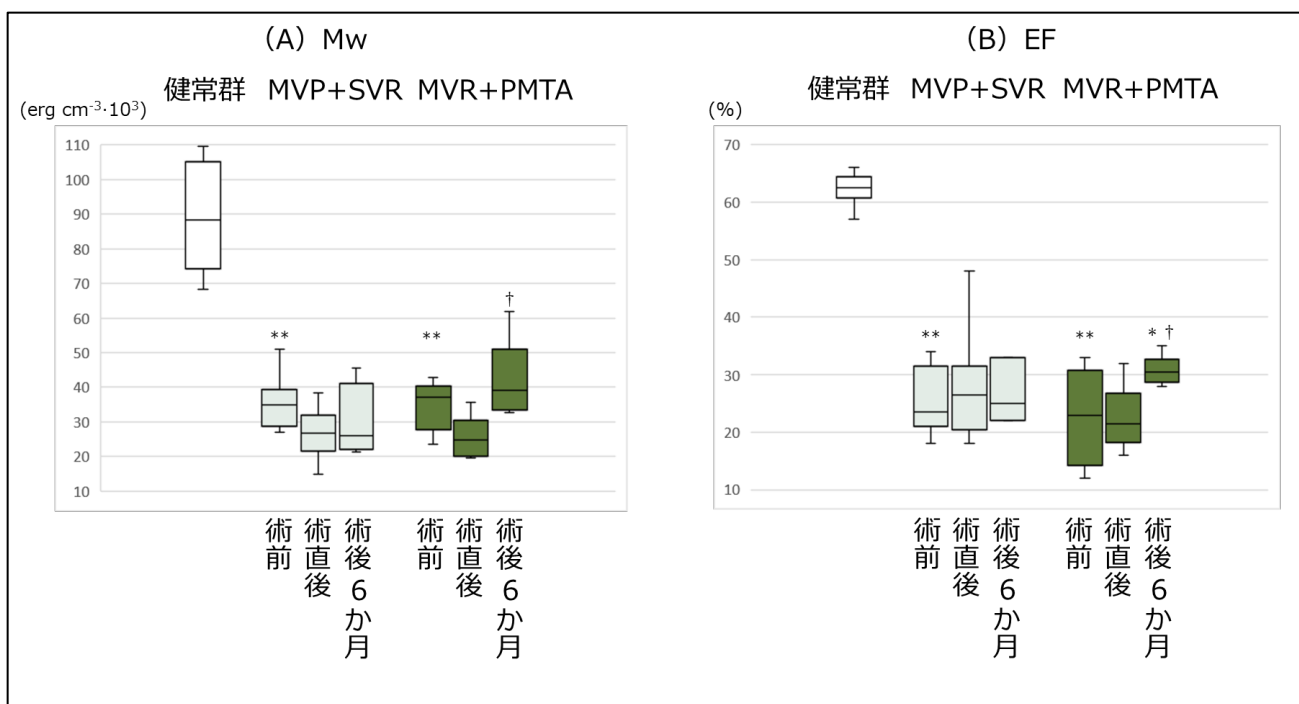


図 9. M_w (A)ならびに EF(B)の経時的変化

EF, left ventricular ejection fraction; MVP, mitral valve plasty; MVR, mitral valve replacement; M_w , slope in preload recruitable stroke work relationship; PMTA, papillary muscle tugging approximation; SVR, surgical ventricular reconstruction

* $P < 0.05$ vs. 術前. † $P < 0.05$ vs. 術直後. ** $P < 0.05$ vs. 健常群 (術前のみ比較)

【研究 2】

方法

以下の仮説に基づき研究を行った。

仮説 2 : MVR に PMTA を追加することで左室逆リモデリングが得られる。

1. 対象と研究デザイン

北海道大学病院循環器外科およびその関連 4 施設で 2015 年から 2019 年の間に FMR に対して外科的治療を行った 50 例を対象とした。全ての患者は内科的治療抵抗性で、年齢制限または希望がないために心移植非適応であった。虚血性心筋症や再手術症例、活動期感染性心内膜炎、フォローアップ時に中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症があった症例、術後 1 年以上のエコー所見のない症例を除いた非虚血性 FMR 19 例（MVR+PMTA 群 11 例、単独 MVR 群 8 例）を本研究の対象とした。非虚血性 FMR の病因は 18 例が特発性拡張型心筋症で、1 例が拡張相肥大型心筋症であった。

1) 左室逆リモデリングの評価

MVR+PMTA 11 例と単独 MVR 8 例で以下の検討を行った。

- ① 術前患者背景と経胸壁心エコー所見の比較
- ② 手術結果の比較
- ③ 左室リモデリングと僧帽弁テザリングの経時的変化

ESV、Dd、EF、テザリング長（tethering distance: TD）を術前、術直後、遠隔期の時点で評価し、その数値を群内比較することで経時的変化を検証した。

- ④ 各群の各時点における TD と ESV の相関

TD は左室内構造の計測値であり、左室リモデリングの程度（ESV）と相関すると予想される。一方、PMTA は強制的に TD を縮小する術式であるため、術後にはこの関係が成立しない可能性がある。そこで各群の各時点において TD と ESV の相関を検証した。

- ⑤ 各群の TD 変化量と ESV 変化量の相関

PMTAによる強制的なTD縮小が左室逆リモデリングを誘導するかを検証するため、術前から遠隔期までのTDの変化量（遠隔期TD－術前TD： Δ TD）とESVの変化率（ $[(\text{遠隔期ESV} - \text{術前ESV}) / \text{術前ESV}] \times 100$ ： Δ ESV%）の相関を検証した。

2) ベクターフローマッピング (vector flow mapping: VFM) 検査による血流解析

PMTAは乳頭筋を吊り上げて僧帽弁下構造を変化させる術式である。この構造変化が左室内血流動態に何らかの影響を与え、ひいては左室逆リモデリングに対しても効果を発揮するものと考えた。そこでMVR+PMTA群11例のうち同意が得られた8例でVFM検査を用いた血流解析を追加で実施し、以下について検討した。

- ① 渦とエネルギーロス
- ② 左室収縮期エネルギー効率とTD/ESVの相関

PMTAにおけるテザリング補正効果と左室収縮期エネルギー効率の関係を調べるため、乳頭筋吊り上げの程度としてESVに対するTDの比(TD/ESV)を設定し、左室収縮期エネルギー効率との相関を検証した。

以下に研究2の対象患者の選択フローチャートを示す(図10)。

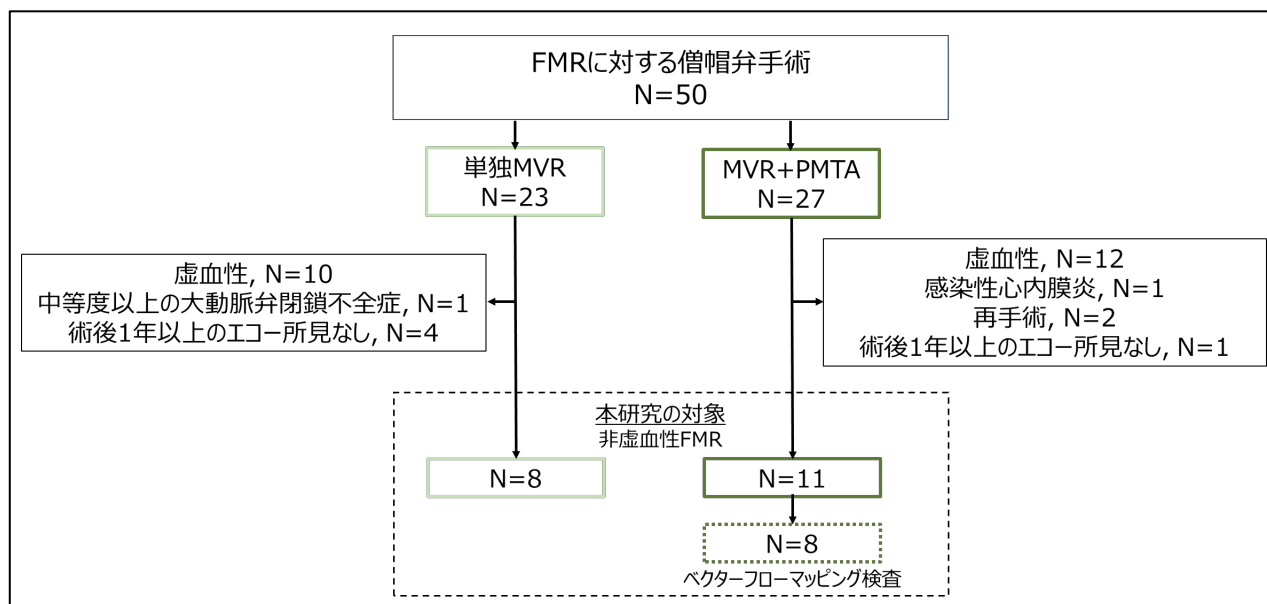


図10. 研究対象患者の選択フローチャート

FMR, functional mitral regurgitation; MVR, mitral valve replacement; PMTA, papillary muscle tugging approximation

本研究は北海道大学病院において自主臨床研究として承認された（自主臨床研究番号 自 017-0433）。対象症例の情報取得に際しては、本研究に関する各参加施設の倫理委員会での承認を受け、各参加施設から診療情報の提供を受けた。本研究は人体から採取した試料を用いないことから、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）よりインフォームドコンセントを必要としないため、当該手続きを省略した。研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院ホームページに掲載することで研究対象者又は代理人に拒否をする機会を与えた。VFM 検査は通常の術後検査に含まれないため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）に従ってインフォームドコンセントを十分に行い、研究に同意した者のみを対象とした。

2. 手術術式

単独 MVR は関連施設において複数の術者によって施行された。MVR+PMTA は北海道大学病院および関連施設で 2 名の術者によって施行された。右開胸で行った単独 MVR 1 例を除いて胸骨正中切開を行い、上行大動脈送血と両大静脈脱血で体外循環を確立した。心筋保護液注入で心停止を得たのちに単独 MVR あるいは MVR+PMTA を行った（図 11）。また、術前に発作性または永続性心房細動を認めた症例では不整脈手術（メイズ手術等）を、中等度以上の三尖弁閉鎖不全症を指摘された症例や肺高血圧症を合併した症例では人工弁輪を使用した三尖弁輪形成術を追加した。

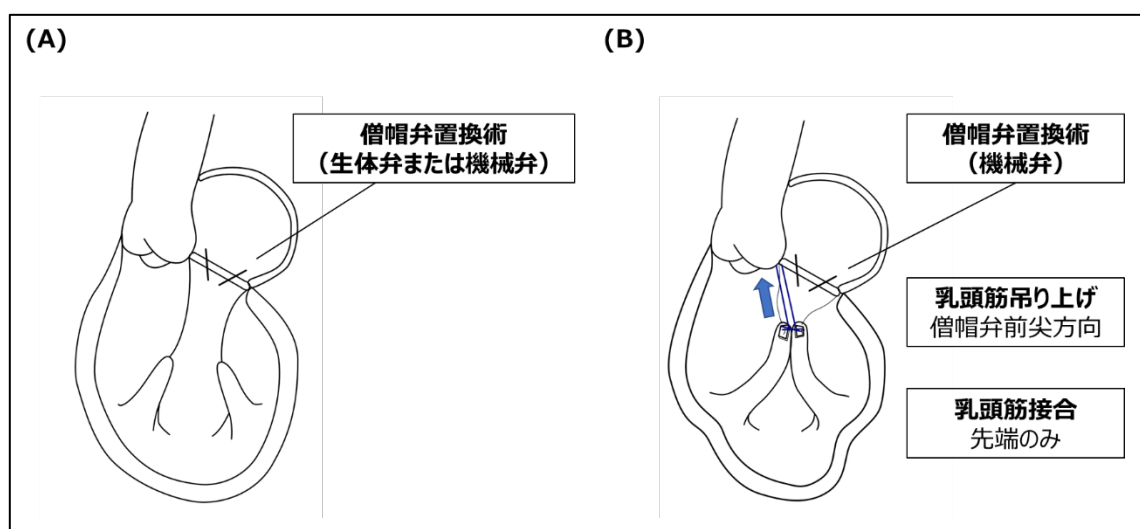


図 11. 単独 MVR (A) ならびに MVR+PMTA (B) の模式図

1) 単独 MVR (図 11A)

僧帽弁と弁下組織の連続性を保つことで僧帽弁置換術後の重篤な合併症である左室破裂の予防効果や心機能温存効果が期待できるため、特に低左心機能症例では弁尖を温存した弁置換術が推奨されるが、一方で弁尖組織を余剰に温存すると人工弁と弁下組織の干渉が懸念される。僧帽弁後尖のみ温存するか、あるいは両尖とも温存するかの選択は各術者により決定された。生体弁と機械弁では、耐久性や抗凝固療法の必要性に差異がある。弁の選択はガイドライン等に準じて年齢などの患者背景を基に各術者によって決定された。

2) MVR+PMTA (図 11B)

研究 1 と同様の手順で行った。術前検査で偶発的に冠動脈狭窄を指摘された 1 例に対して冠動脈バイパス術を追加したが、この狭窄の病因への関与は小さい（虚血性心筋症ではない）と判断した。

3. 左室リモデリングならびに僧帽弁テザリングの重症度評価

1) 左室リモデリング

左室リモデリング重症度の評価として、ESV、Dd、EF 等が一般的に用いられる。本研究では、術後に ESV、Dd が縮小した場合、また EF が増加した場合に逆リモデリングが得られたと判断した。

2) 僧帽弁テザリング

僧帽弁のテザリングが FMR の原因と考えられているが、テザリングの重症度の評価には TD や coaptation height、papillary muscle angle、papillary muscle depth などが用いられる (図 12, Matsunaga et al., 2004)。

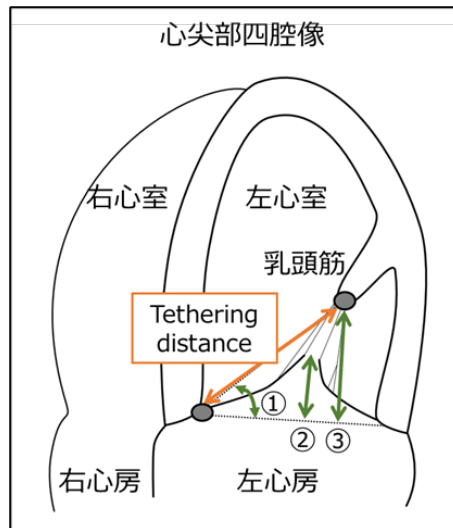


図 12. テザリング評価項目

①papillary muscle angle, ②coaptation height, ③papillary muscle depth
 PMTA の特徴は接合した乳頭筋を僧帽弁前尖弁輪方向に大きく牽引することであり、TD がその程度を最も反映する評価項目であると考えられたため、本研究ではテザリングの変化を TD の変化量で評価した。

4. 経胸壁心エコー検査

機種は Vivid 7 または 9 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)、Aplio XG あるいは Aplio Artida (Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan)、ProSound F75 (Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan) のいずれかを用いた。傍胸骨長軸像で Dd を測定した。ESV と EF は modified Simpson 法を用いて算出した。TD は心尖部四腔像の拡張中期で乳頭筋先端から前尖弁輪までの距離を測定した。僧帽弁閉鎖不全症の重症度は逆流ジェットの高さ (vena contracta) 幅や逆流量、有効弁口面積から米国心エコー図学会の提唱に従い 4 段階 (1+, 軽度; 2+, 中等度; 3+, 中等度~高度; 4+, 高度) で評価した。心房細動の患者では、先行する 2 つの R-R 間隔がほぼ等しくなる心拍において計測した。

5. VFM 検査

VFM は、経胸壁心エコーを用いて心臓や血管内の血流を可視化する手法の一つである (Itatani et al., 2013)。経胸壁心エコー検査 [ProSound F75 (Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan) を使用] で得られた画像情報を VFM 解析ソフトウェア (DAR-RS1, Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan) を用いて解析し、下記計測値を取得した。値はいず

れも連続3心拍の平均値を採用した。心房細動の患者では、先行する2つのR-R間隔がほぼ等しくなる心拍において計測した。

1) 渦の評価

僧帽弁を通過した血流は左室内で渦を形成することが知られている。渦について、下記項目を評価した。

① 渦方向

心尖部三腔像において、拡張期に流入した血流が初めに左室後面に向かい、その後心室中隔方向に向かって渦を形成すれば時計方向、その逆であれば反時計方向と定義される（図13A）。

② 渦面積

拡張期に形成される渦の最大面積を渦面積とした（図13B）。

③ 循環

血流速度ベクトル毎に存在する渦中心に対する角速度を渦度と表現するが、循環は渦ごとの渦度の空間積分値を表す。

④ 渦強度

循環を渦面積で除した値。渦の強さの指標として用いられる。

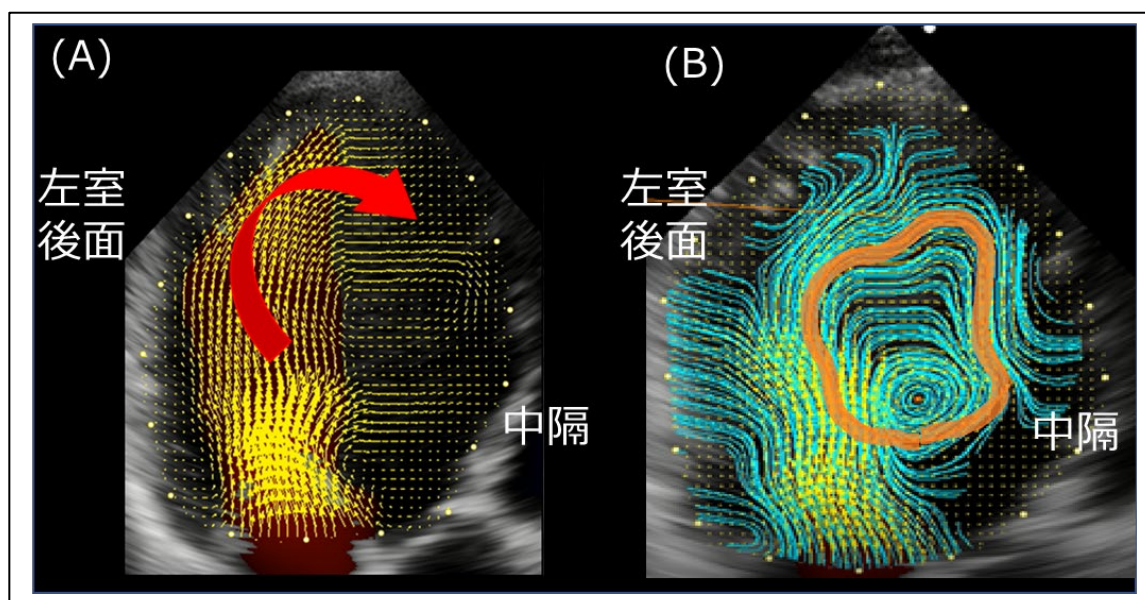


図13. 渦の評価

(A) 渦方向。図は時計方向の渦となる。

(B) 渦面積。橙線で囲まれた面積が渦面積となる。

2) エナジーロス

血流には粘性があるため乱流等が発生する部位では粘性に伴い摩擦熱（エネルギー）を生ずる。VFM 検査でこの摩擦エネルギーはエナジーロスと表現され、下記計算式から算出される。

$$\text{Energy loss (J/[m}\cdot\text{s])} = \int \mu \left\{ 2 \left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)^2 + 2 \left(\frac{\partial v}{\partial y} \right)^2 + \left(\frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \right)^2 \right\} dA$$

u, v : ベクトルの x, y 方向の速度成分

μ : 血液粘性係数

A : ピクセルの面積

左室内腔をあらかじめトレースしておくことで、左室内のエナジーロスの総和を算出することが可能である（図 14）。本研究では収縮期と拡張期に分けてエナジーロスを算出した。

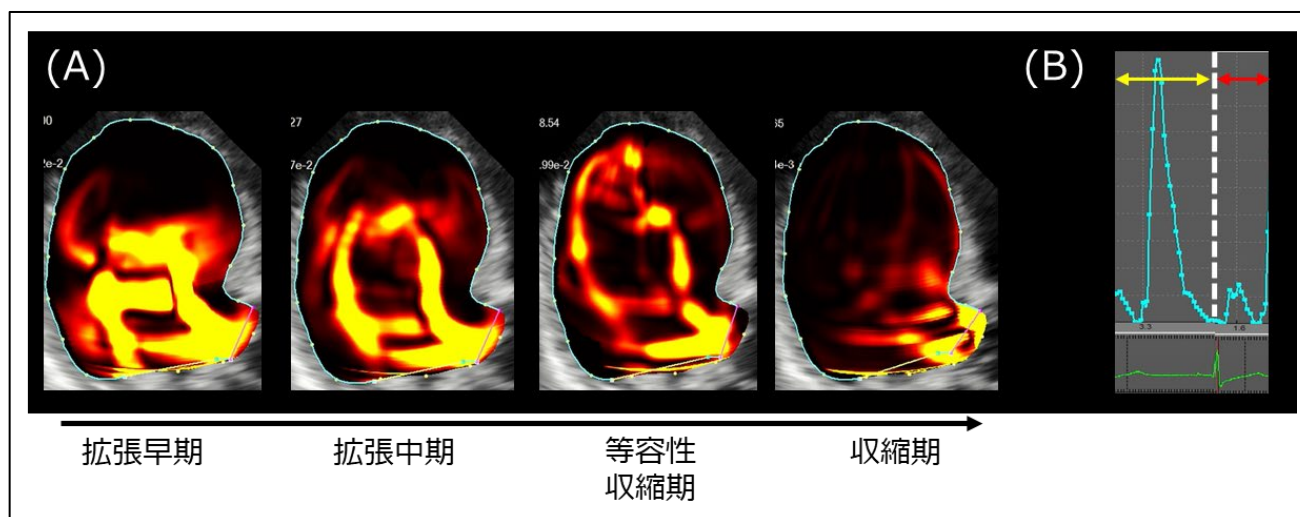


図 14. エナジーロス

- (A) MVR 後の 1 心周期におけるエナジーロスの変化。拡張期には僧帽弁を通過した血流周囲にエナジーロスが発生し、収縮期には左室流出路周囲にエナジーロスが主に発生する。
- (B) 1 心周期のエナジーロスのグラフ。黄矢印が拡張期で赤矢印が収縮期であり、折れ線下の面積がエナジーロスの総和となる。

3) 左室収縮期エネルギー効率

収縮期のエネルギーロスの増加は仕事効率の低下につながる。そのため収縮期のエネルギーロスを左室仕事量で除した値を左室収縮期エネルギー効率の指標として設定した。

$$\text{左室収縮期エネルギー効率} = \frac{\text{左室収縮期エネルギーロス}}{\text{左室仕事量}}$$

$$\text{*左室仕事量} = (\text{左室流出路面積} \times \text{左室速度時間積分値}) \times \text{平均血圧}$$

左室流出路面積は傍胸骨長軸像で計測した左室流出路徑から算出し、左室速度時間積分値は心尖部三腔像でパルスドプラ法を用いて算出した。

6. 統計学的分析方法

カテゴリー変数は頻度 (%) で、連続変数は中央値 (四分位範囲) で表した。群間比較はカテゴリー変数についてはカイ二乗検定または Fischer の正確確率検定、連続変数については Mann-Whitney の U 検定を用いた。群内における連続変数の経時的変化の検証には Friedman 検定を用いた (事後解析に Bonferroni 法を用いた)。連続変数の 2 変数間の相関の検証には、Spearman の順位相関係数を用いた。P 値は <0.05 を有意と判断した。統計解析は SPSS version 24 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) を用いた。

結果

1. 左室逆リモデリングの評価

1) 術前患者背景と経胸壁心エコー所見の比較

年齢中央値は 66 歳で 12 人 (63%) が男性であった。14 人 (74%) が NYHA III 度または IV 度であった。単独 MVR 群に高血圧患者を有意に多く認めた。MVR+PMTA 群の 5 人 (45%) は術前カテコラミン依存状態であった。術前の TD、Dd、ESV、EF は 2 群間で有意差は認めなかった (表 5)。

表 5. 術前患者背景および経胸壁心エコー所見

	単独 MVR 群 8 例	MVR+PMTA 群 11 例	P 値
基礎患者情報			
年齢, 歳	63 (47, 73)	66 (56, 78)	0.72
男性, n (%)	7 (88)	5 (45)	0.15
併存症			
糖尿病, n (%)	3 (38)	1 (10)	0.26
高血圧, n (%)	4 (50)	0 (0)	0.018
慢性腎不全, n (%) (血清クレアチニン値 > 1.3mg/dL)	3 (38)	2 (18)	0.60
透析, n (%)	1 (13)	0 (0)	0.42
心房細動, n (%)	2 (25)	4 (36)	1.00
心室粗動の既往, n (%)	3 (38)	2 (18)	0.60
心臓再同期療法, n (%)	0 (0)	1 (10)	1.00
心保護薬			
β 遮断薬, n (%)	4 (50)	8 (73)	0.38
RAAS 系阻害薬, n (%)	3 (38)	7 (64)	0.37
抗アルドステロン薬, n (%)	3 (38)	8 (73)	0.18
心不全状態			
術前カテコラミン使用, n (%)	0 (0)	5 (45)	0.045
NYHA 心機能分類, n (%)			0.14
I 度	0 (0)	0 (0)	
II 度	4 (50)	1 (10)	

III 度	3 (38)	5 (45)	
IV 度	1 (12)	5 (45)	
経胸壁心エコー所見			
TD, mm	50 (43, 56)	48 (46, 50)	0.49
Dd, mm	68 (63, 70)	67 (63, 73)	0.84
ESV, ml	152 (98, 210)	159 (144, 210)	0.66
EF, %	34 (23, 36)	24 (20, 29)	0.06
僧帽弁逆流重症度, n(%)			0.46
≤1+	0 (0)	0 (0)	
2+	2 (25)	1 (10)	
3+	2 (25)	1 (10)	
4+	4 (50)	9 (80)	

Dd, left ventricular end-diastolic diameter; EF, left ventricular ejection fraction; ESV, left ventricular end-systolic volume; MVR, mitral valve replacement; NYHA, New York Heart Association; PMTA, papillary muscle tugging approximation; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; TD, tethering distance

2) 手術結果の比較

MVR+PMTA 群では全例で機械弁が使用されたが、単独 MVR 群の多くでは生体弁が使用された。前尖腱索温存は MVR+PMTA 群の全例で行われたが、単独 MVR 群では 1 例のみであった。三尖弁輪形成術は MVR+PMTA 群では全例で施行されたが、単独 MVR では半数であった(表 6)。MVR+PMTA 群の 1 例が術後 27 か月に心不全のため死亡した。

表 6. 手術結果

	単独 MVR 群 8 例	MVR+PMTA 群 11 例	P 値
手術時間, 分	327 (298, 543)	335 (290, 384)	0.90
人工心肺時間, 分	173 (145, 290)	166 (151, 193)	0.84
大動脈遮断時間, 分	124 (95, 218)	92 (70, 105)	0.051
人工弁の種類, n(%)			0.001
生体弁	6 (75)	0 (0)	
機械弁	2 (25)	11 (100)	
人工弁サイズ, mm	27 (27, 30)	27 (27, 31)	0.90
腱索温存, n(%)			

前尖腱索	1 (13)	11 (100)	<0.001
後尖腱索	8 (100)	11 (100)	NA
併施手術, n(%)			
三尖弁輪形成術	4 (50)	11 (100)	0.018
不整脈手術	2 (25)	4 (36)	1.00
CABG	0 (0)	1 (10)	1.00

CABG, coronary artery bypass grafting; MVR, mitral valve replacement; PMTA, papillary muscle tugging approximation

3) 左室リモデリングと僧帽弁テザリングの経時的変化

経胸壁心エコー検査は術前（単独 MVR 群 20 [5-34] 日前、MVR+PMTA 群 9 [4-23] 日前、 $P=0.46$ ）、術直後（単独 MVR 群 18 [14-27] 日後、MVR+PMTA 群 16 [13-20] 日後、 $P=0.62$ ）、遠隔期（単独 MVR 群 43 [26-52] か月後、MVR+PMTA 群 29 [18-43] か月後、 $P=0.13$ ）に施行され、いずれの施行時期も 2 群間で有意差を認めなかった。各群内における TD、Dd、ESV、EF の術前値、術直後値、遠隔期値の比較では、単独 MVR 群ではいずれの計測値においても有意な経時的変化を認めなかった。MVR+PMTA 群では TD（術前 48mm, 術直後 30mm, 遠隔期 31mm [$P<0.001$])、ESV（術前 159ml, 術直後 133ml, 遠隔期 82ml [$P<0.001$])、Dd（術前 67mm, 術直後 66mm, 遠隔期 58mm [$P=0.018$])、EF（術前 24%, 術直後 24%, 遠隔期 41% [$P=0.0060$]) といずれも有意な変化を認めた。MVR+PMTA 群の事後解析では TD は術直後に有意に縮小し ($P=0.015$ vs. 術前)、この変化は遠隔期にも維持された ($P=0.015$ vs. 術前)。一方で ESV や Dd は遠隔期に有意に縮小し (ESV, $P=0.015$ vs. 術前; Dd, $P=0.017$ vs. 術前)、EF は遠隔期に有意に上昇した ($P=0.026$ vs. 術前) (図 15)。

これらの結果は、MVR+PMTA 術直後に僧帽弁テザリングが有意に改善し、術後遠隔期に左室逆リモデリングが認められたことを示している。一方で単独 MVR 後には僧帽弁テザリングの変化はほとんど認められず、また左室リモデリングについては経時的な改善傾向はあるものの有意な変化は認められなかった。

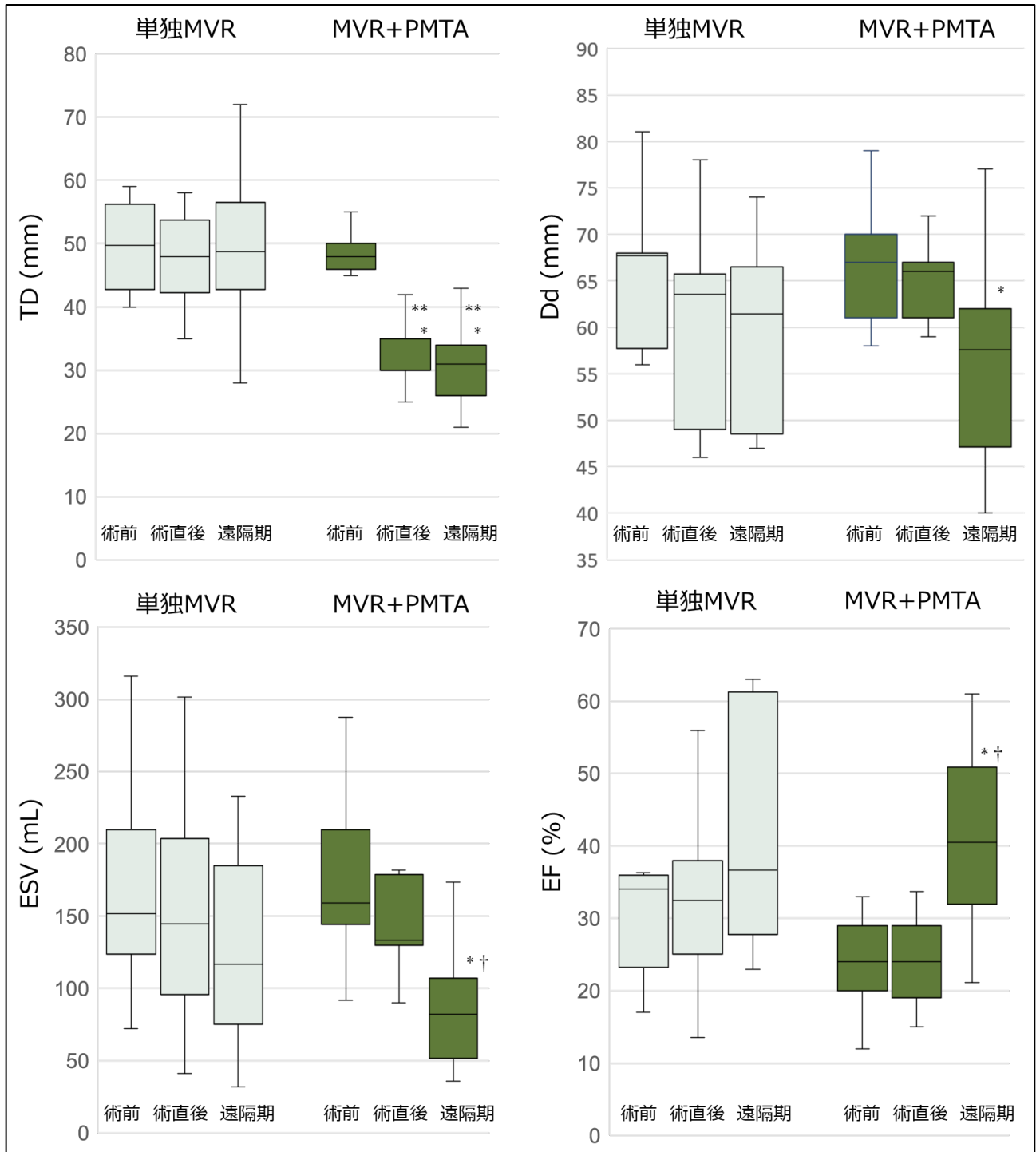


図 15. 左室リモデリングと僧帽弁テザリングの経時的変化

Dd, left ventricular end-diastolic diameter; EF, left ventricular ejection fraction; ESV, left ventricular end-systolic volume; MVR, mitral valve replacement; PMTA, papillary muscle tugging approximation; TD, tethering distance

*P<0.05 vs. 術前. †P<0.05 vs. 術直後. ** P<0.05 vs. 単独 MVR 群の同時点.

4) 各群の各時点における TD と ESV の相関

両群ともに、いずれの時点においても TD と ESV の間には有意な正の相関が認められた (図 16)。MVR+PMTA 術直後には相関係数の低下が認められたが、依然有意な相関を示した。

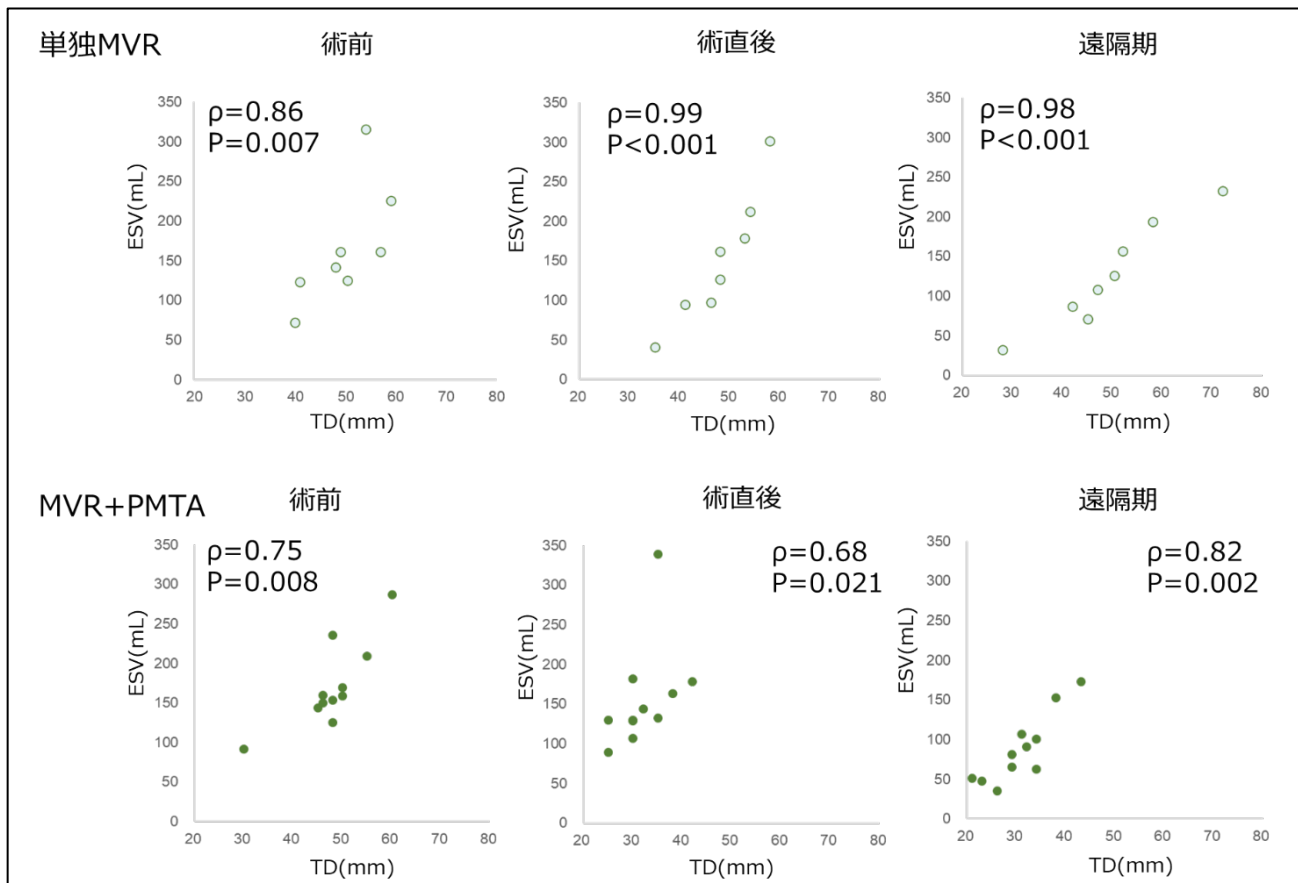


図 16. 各群の各時点における TD と ESV の相関

ESV, left ventricular end-systolic volume; MVR, mitral valve replacement; PMTA, papillary muscle tugging approximation; TD, tethering distance

5) 各群の TD 変化量と ESV 変化量の相関

単独 MVR、MVR+PMTA 両群ともに、 Δ TD と Δ ESV%の間には有意な正の相関を認めた (図 17)。特に MVR+PMTA 後には TD と ESV の低下するタイミングが異なり、TD が術直後に、ESV は遠隔期に有意な低下を示したが (図 15)、最終的に両者の遠隔期までの変化量の間には強い相関が認められた。

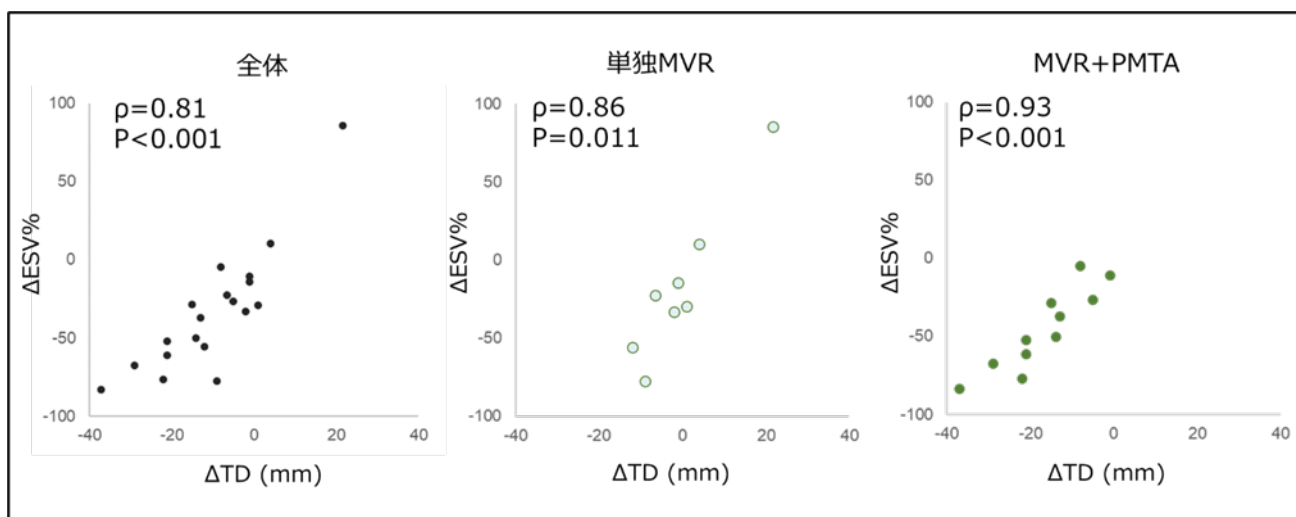


図 17. TD 変化量と ESV 変化量の相関

$\Delta \text{ESV}\% = ([\text{術前 ESV} - \text{遠隔期 ESV}] / \text{術前 ESV}) \times 100$; $\Delta \text{TD} = \text{術前 TD} - \text{遠隔期 TD}$; ESV, left ventricular end-systolic volume; MVR, mitral valve replacement; PMTA, papillary muscle tugging approximation; TD, tethering distance

2. VFM 検査による血流解析

1) 渦とエネルギーロス

VFM 検査は術後 20 (15-30) か月時点で行われた。VFM 検査結果および関連する項目を表 7 に示す。

表 7. VFM 検査結果および関連する項目

	測定値
心拍数, 回/分	67 (52, 80)
平均血圧, mmHg	78 (66, 82)
左室仕事量, mL·mmHg	4471 (4209, 5717)
渦方向, n(%)	
時計	2 (25)
反時計	6 (75)
最大渦面積, mm ²	
拡張期	1104 (822, 1403)
収縮期	969 (741, 1412)
循環, m ² /s	
拡張期	26 (17, 36)
収縮期	16 (11, 28)
渦強度, 10 ⁻¹ ·s ⁻¹	

拡張期	0.23 (0.17, 0.27)
収縮期	0.22 (0.14, 0.22)
エネルギーロス, J/(m·s)	
拡張期	0.25 (0.22, 0.51)
収縮期	0.04 (0.03, 0.06)

2) 左室収縮期エネルギー効率と TD/ESV の相関

TD/ESV は左室収縮期エネルギー効率（収縮期エネルギーロス/左室仕事量）と有意な正の相関を示した（図 18）。

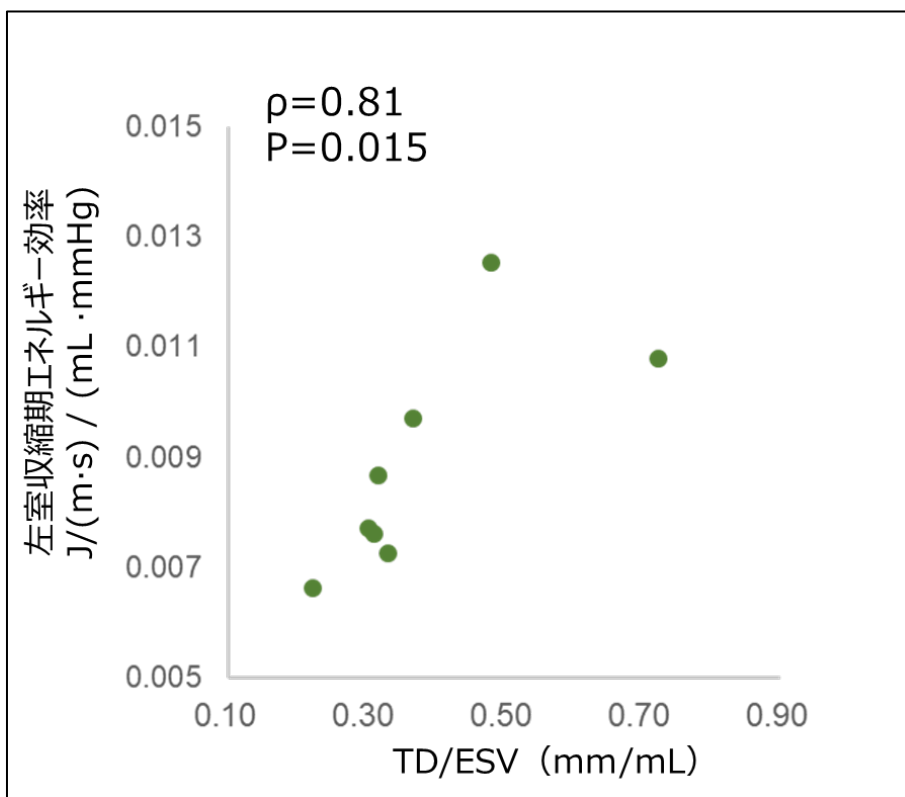


図 18. TD/ESV と左室収縮期エネルギー効率の相関

ESV, left ventricular end-systolic volume; TD, tethering distance

考察

1. 研究1の考察

1) 研究1で得られた新知見

- ① 非虚血性 FMR に対する MVR+PMTA は MVP+SVR よりも術後生存率において優れている。
- ② MVR+PMTA は MVP+SVR よりも心機能改善効果が大きい。

2) 新知見に至った根拠

上記新知見の根拠と解釈を以下に述べる。

- ① MVR+PMTA と従来の MVP+SVR の比較では、術前患者背景に有意差を認めなかったものの、KM 法による術後生存期間は MVR+PMTA 後が MVP+SVR 後よりも有意に長かった。一方で、手術成績に影響があるとされる術前 Dd や ESV は MVP+SVR 群で有意差はないものの大きい傾向にあり、僧帽弁逆流重症度も最重症の 4+度は MVP+SVR 群の方が多かった。本研究は後方視的研究であるために両群の患者背景を完全に揃えることはできず、選択バイアスの結果への影響が排除できていない可能性がある。そこで慢性心不全患者の内科的治療による予後予測モデルである SHFM を用いて各群の予測生存率を算出し、KM 法で推定される術後生存率と比較を行った。結果、統計学的な比較はできないものの、MVP+SVR 群の生存率は SHFM による予測生存率と同等かやや劣る結果であったが、MVR+PMTA 群は予測よりも良好であると推察された。これらの結果から非虚血性 FMR に対する MVR+PMTA は MVP+SVR よりも術後生存率において優れ、また内科的治療と比較しても予後改善効果があることが示唆された。
- ② EF は左室収縮能の評価方法として一般的であるが、後負荷に依存しやすく拡張能を反映しないという欠点がある。僧帽弁手術では術後に逆流量の減少により後負荷が大きく変化するため、EF は左室収縮能を正確に反映しない可能性がある。さらに、重症心不全患者では左室収縮能とともに拡張能も低下していることも多いため、本研究が対象とした重症心不全患者の周術期の左心機能評価には EF のみでは不十分な可能性がある。一方、Mw は前負荷や後負荷への依存が小さく、拡張能も反映するといわれているため (Morita et al., 2018)、本研究では心機能の評価方法として EF に加え Mw を用いた。従来の MVP+SVR では、EF、Mw とともに術後に回復しなかったのに対して、MVR+PMTA で

は EF、Mw とともに術直後に比べて術後 6 か月で有意な改善が認められた。EF、Mw どちらも同じ傾向を示したことから、MVR+PMTA 後には拡張能を障害することなく収縮能が改善したと考えられた。

2. 研究 2 の考察

1) 研究 2 で得られた新知見

- ① MVR に PMTA を追加することで、術後遠隔期に左室逆リモデリングが誘導される。
- ② MVR+PMTA 後は ESV に比して TD が小さいほど左室収縮期エネルギー効率が良い。

2) 新知見に至った根拠

上記新知見の根拠と解釈を以下に述べる。

- ① MVR+PMTA、単独 MVR のいずれにおいても、術前から遠隔期までの TD および ESV の変化量の間には有意な相関を認めた。TD は左室内構造の計測値であるから ESV の変化に応じて変化すること、結果として両者の変化量に相関を認めることは妥当と考えられる。一方、PMTA は強制的に TD を縮小させる術式であることから、本術式後の TD と ESV の変化量の間には相関が失われることが予測された。しかし、MVR+PMTA 後には TD の有意な縮小は術直後に、ESV の有意な縮小は遠隔期に認められ、最終的にその変化量の間には有意な相関が認められた。これらの結果は、PMTA により加えられた TD の変化に応じて ESV が遠隔期に変化したことを示しており、PMTA の追加によって遠隔期に左室逆リモデリングが誘導されたことが示唆された。
- ② エネルギーロスは主に乱流によって発生する余分な熱エネルギーであり、左室仕事量に対する左室収縮期エネルギーロスは左室収縮期エネルギー効率と考えることができる。TD/ESV と左室収縮期エネルギー効率は正の相関を示したことから、ESV に比して TD が小さい程、エネルギー効率が良好であることが示唆された。

3. 文献的考察

1) 乳頭筋吊り上げの効果

FMR は左室障害を原因とするため、左室リモデリングが進行した症例では、僧帽弁のみへの介入による予後改善効果は限定的である (Braun et al., 2008)。正常心では前負荷 (= 容量負荷) が増えれば心収縮力が増加し仕事量も増加する (Frank-Starling 機序) が、不全心では前負荷が増加してある一定以上心筋が伸展すると心筋収縮と仕事量はむしろ低下してしまう (図 19、Holubarsch et al., 1998)。

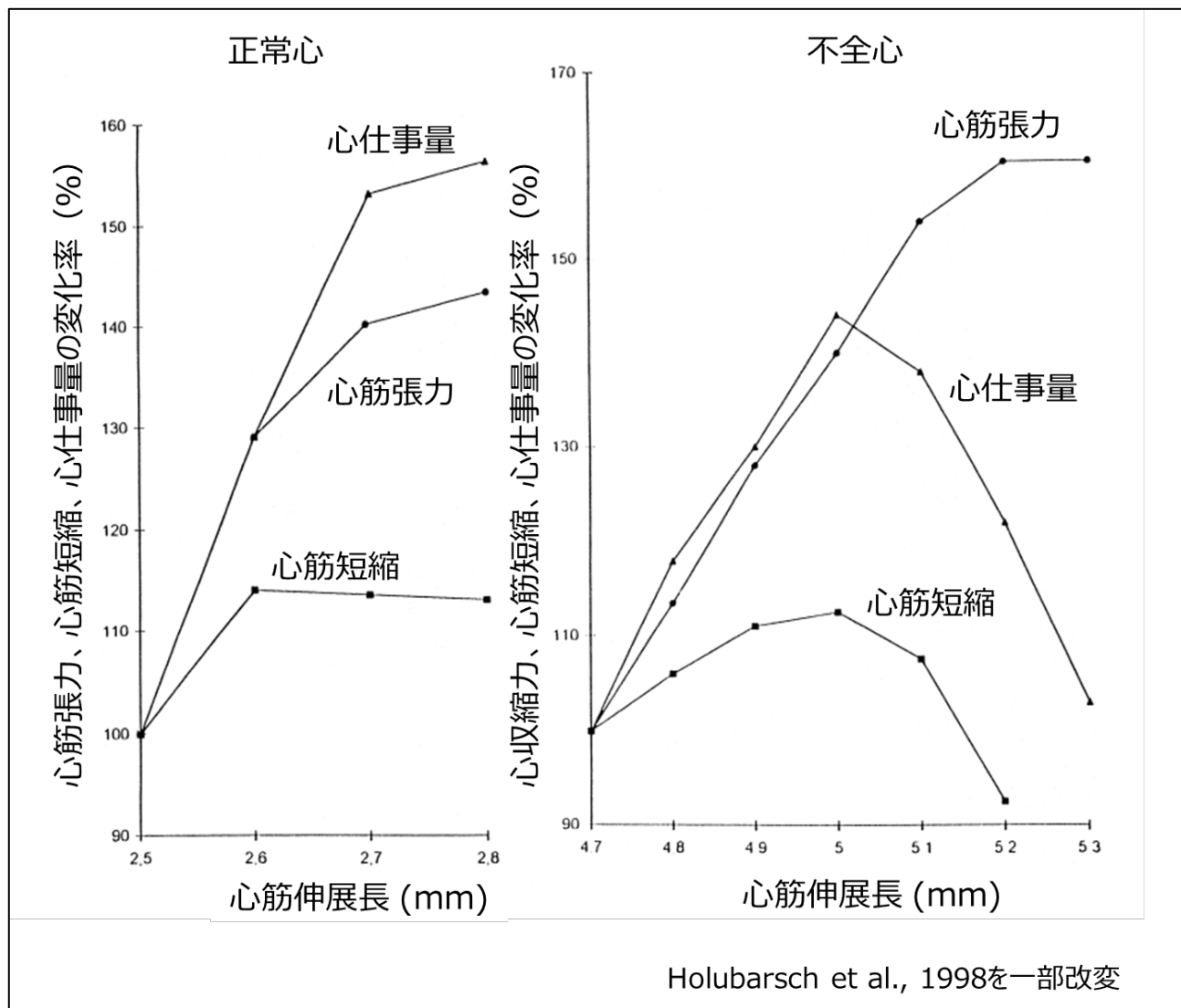


図 19. 正常心と不全心における心筋前負荷と出力の関係

本研究では、MVR+PTMA 後に ESV に比して TD が小さいほど左室収縮期エネルギー効率が良好であることが示された。本術式では PMTA が乳頭筋を僧帽弁輪方向に強く牽引することで左室の拡張期の過伸展を抑制する「アンカー」の役割を果たし、前負荷が適度な量に減少して左室が機能的に縮小することで不全心筋の能力を有効に使うことができ、結果として仕事効率が改善する可能性が考えられる (図

20)。このように、不全心では前負荷を適正化することが心筋の残余能力を引き出すうえで重要と考えられる。

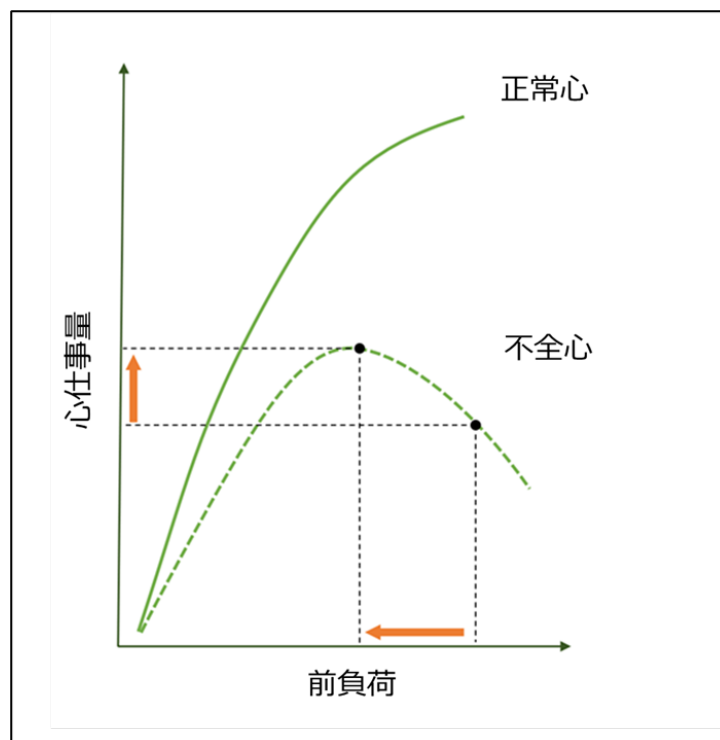


図 20. 正常心と不全心における前負荷と心仕事量の関係

不全心では前負荷が適度に減少すると心仕事量は増加する。

一方、左室形成術後にも左室周径が縮小するが、これは左室心筋そのものが切除されることによる物理的な縮小であり、個々の心筋レベルでは過伸展は抑制され得ないため、前負荷は適正化されず仕事効率も改善しない。したがって、MVR+PMTA 後と MVP+SVR 後の間に生じうるこうした左室仕事効率の差が、両術式の心機能改善効果や生存期間の差に影響した可能性があると思われる。

一方、PMTA により乳頭筋を僧帽弁輪側に牽引しすぎると、僧帽弁逸脱を引き起こし僧帽弁逆流がむしろ悪化する可能性がある。したがって、TD/ESV を十分縮小させるためには、僧帽弁を温存する MVP よりも MVR との組み合わせが妥当であると考えられる。

2) 機械弁置換術の併施について

MVR+PMTA 群では全例で機械弁が使用された。人工弁には生体弁と機械弁があるが、耐久性と血栓塞栓症の問題から本邦のガイドラインでは 65 歳未満に機械弁を、70 歳以上に生体弁を推奨している（日本循環器学会 弁膜症治療のガイドライン

2020年改訂版)。MVR+PMTA群では患者年齢中央値が66歳であり、本来は生体弁が推奨されるべき症例も多いが、以下の理由から全例で機械弁を選択した。

① PMTAで吊り上げた乳頭筋や腱索と人工弁との干渉の予防

僧帽弁前尖温存生体弁置換後遠隔期に、温存した前尖と生体弁の干渉により生体弁劣化が進行し再手術が必要となるとの報告もある (Robertson et al., 2008)。PMTAでは通常よりもさらに弁化組織を吊り上げることから、術後遠隔期のみならず早期にも人工弁と弁下組織の物理的干渉が問題になる危険性が高いと考えられる。一方で、機械弁は生体弁に比べて弁高が低く、PMTAで牽引される弁下組織と干渉する可能性が小さい。

② 機械弁は生体弁と比較して有効弁口面積が広い

同じサイズで比較した場合、機械弁は生体弁よりも有効弁口面積が広いために僧帽弁通過速度が小さく、運動時の機能性僧帽弁狭窄症の予防が期待できる。Finoらは虚血性FMRに対する生体弁と機械弁による僧帽弁置換術後の血行動態の比較を行い、機械弁置換後は生体弁置換後よりも有意に肺動脈圧が低く6分間歩行試験で歩行可能距離が長かったことから機能性FMR患者における機械弁の生体弁に対する優位性を主張している (Fino et al., 2018)。

③ 機械弁は生体弁と比較して弁通過逆流が少ない

機械弁、生体弁いずれの置換後もわずかに人工弁中央部からの逆流が残存するが、生体弁でより多い傾向がある。我々は虚血性FMRに対する生体弁置換後に遺残した弁通過逆流のために心不全状態が改善しなかった患者に対して、機械弁再置換を行うことで弁通過逆流が減少し心不全状態の改善も得られた症例を経験した (Seki et al., 2019)。そのため低左心機能患者では弁通過逆流を考慮した弁選択も重要であると考えられる。

一方で、機械弁置換後は血栓塞栓症予防のため生涯にわたる抗凝固療法が必要で、脳梗塞や臓器出血など抗凝固療法関連有害事象が抗凝固療法の不要な生体弁置換後に比べて有意に多いことが問題点である (Bernard et al., 2021)。しかし低左心機能患者では心房細動の合併がなくても血栓塞栓症が多いことから (Freudenberger et al., 2007)、生体弁置換術後または形成術後であっても抗凝固療法が必要なことも多い。以上のことより、現状本術式においては機械弁置換術の併施が最も理にかなっていると考えられる。

3) 非虚血性 FMR に対する他の僧帽弁手術との比較

非虚血性 FMR に対する単独僧帽弁手術の成績の報告は非常に少ない。拡張型心筋症患者 193 例に対して単独僧帽弁手術または僧帽弁手術に加えて心臓形状矯正ネット (Acorn CorCap cardiac support device) を使用した ACORN 試験 (MVP 155 例、MVR 29 例、僧帽弁手術非施行 9 例) では、全体の全死亡回避生存率は 1 年 86.5%、2 年 85.2% と報告されているが (Acker et al., 2011)、強心薬依存患者が除外されているなど本研究とは患者背景が異なるため単純に比較することはできない。僧帽弁手術を必要とする FMR 患者は低左心機能で臓器不全を伴っていることも多く手術危険性が高いことが多い。近年、低侵襲なカテーテル治療による MVP (経皮的僧帽弁接合不全修復術 [本邦で認可されたデバイスは MitraClip® のみ]) が認可され、急激にその実施件数が増加している。経皮的僧帽弁接合不全修復術は、Alfieri らが報告した前尖および後尖の中央部を接合する MVP の一つの術式である edge-to-edge repair (Alfieri et al., 2001) をカテーテル治療で再現したものであり、簡便かつ低侵襲であるものの遠隔期に逆流再発が多いとされている (De Bonis et al., 2014)。また FMR に対する経皮的僧帽弁接合不全修復術後には、退院時に僧帽弁逆流がなくとも経時的に逆流量が増加するという報告や (De Bonis et al., 2016)、左室リモデリングが進行した症例では術後に左室逆リモデリングが得られないとする報告もある (Adamo et al., 2019)。カテーテルによる僧帽弁置換術も報告されており (Muller et al., 2017)、逆流制御の点では経皮的僧帽弁接合不全修復術よりも優れていると予想されるが、これらカテーテル治療の長期成績は明らかではない。よって、本研究の結果と直接比較できる僧帽弁手術成績の報告は乏しいのが現状である。

4. 本研究の問題点

1) 症例数

研究 1 は 27 例 (心機能評価は 16 例)、研究 2 は 19 例と小規模の研究である。しかし、年齢制限または希望がないために心移植非適応で、かつ内科的治療が限界である重症心不全患者を対象としていることから症例数も限定的である。また研究 1 では MVP+SVR 群のうち心エコー所見の残っている 10 例で心機能評価を行ったため、選択バイアスの影響が懸念される。しかし、除外された 10 例と対象の 10 例では患者背景および生存率に差はなかった。今後より大規模な研究が望まれる。

2) 術式の差

研究 1 では MVR+PMTA と従来の MVP+SVR を比較したが、この 2 つの術式では僧帽弁への介入方法に加えて左室切開の有無も異なるため、PMTA 単独の効果を検証することは難しい。また、手術施行時期も MVP+SVR は 2015 年 11 月までであるのに対して MVR+PMTA はそれ以降であるなど両群間で異なる。しかし、いずれも心移植非適応患者を対象とし術前の内科的治療内容にも差異がなく、単一術者で、術後管理にも研究期間内で大きな変革がないことから手術施行時期が本研究の結論に及ぼす影響は小さいと考える。

研究 2 では、MVR+PMTA では全症例で前尖、後尖ともに温存したが、単独 MVR 群では 1 例を除いて後尖のみ温存した。器質性僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁置換術では、両尖温存はどちらか一方の温存よりも術後リモデリングの改善（心機能の回復、左室容積の縮小）の点で優れるという報告があり（Yun et al., 2002）、本研究においても前尖温存の有無が結果に影響した可能性がある。しかし、本研究の結論は TD に対して人工的に加えた変化が ESV の変化を誘導するというものであり、術式の違いそのものにはあまり影響され得ない。PMTA を追加しても TD の変化が小さければ ESV の変化も僅かであり、一方で仮に前尖温存により TD が大きく変化すれば逆リモデリングが誘導されるかもしれない。すなわちリモデリングへの影響は、ある術式を追加することによる一定の効果ではなく、あくまで術式追加による TD の変化の程度に依存すると我々は結論付けた。なお、症例数が少ないため統計学的な検討には至らないが、単独 MVR 群で両尖温存した 1 例と後尖のみ温存した 7 例の術後の Dd、ESV および EF の変化は同様であった。また、単独 MVR 群では機械弁 2 例、生体弁 6 例で、MVR+PMTA 群は全例機械弁であるため人工弁種類の差がバイアスとなる可能性も否定できないが、上記と同様にこの点が本研究の結論に及ぼす影響も小さいと考える。

3) 左室拡張能評価

PMTA は強制的に乳頭筋を僧帽弁前尖方向に吊り上げる術式であるため、過度に吊り上げた場合に左室拡張障害をきたす可能性がある。研究 1 では心機能評価に Mw を用いた。Mw は収縮能と拡張能の両方を反映するとされているが、拡張能のみの評価はできない。また、研究 2 では単独 MVR 群の経胸壁心エコー検査値に不足があり、Mw の比較検討はしえなかった。経胸壁心エコーによる拡張能の評価方法には僧帽弁輪運動速度や僧帽弁流入血流速度の測定が推奨されているが、これらは僧帽弁置換術後には測定困難である（日本循環器学会 循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン 2021 年改訂版）。そのため TD の縮小が拡張能に与える影響については、今後カテテル検査や MRI 検査など他の評価方法で検証が必要と考える。

4) 経胸壁エコー評価時期

研究2では遠隔期の経胸壁心エコー評価までの期間が、有意差はないものの単独MVR群で長い傾向にあった。FMRは進行性の左室障害を原因とすることから術後期間が長いほど心機能が低下する可能性があり、本研究の結果に影響した可能性がある。

5) 乳頭筋接合術の効果

PMTAはPMAとPMSを合わせた術式である。研究2ではPMSの効果はTDで評価し、術後の逆リモデリングの誘導に影響することを示した。PMAの効果は経胸壁心エコー所見の収集が十分に行えなかったことから評価できていないが、弁尖温存と同様、TDとESVの関係に着目した研究2の結論には大きく影響しないと考える。

結論

1. 本研究で得られた新知見

- 1) 非虚血性 FMR に対する MVR+PMTA は MVP+SVR よりも術後生存率ならびに心機能改善効果の点で優れている。
- 2) MVR に PMTA を追加することで、術後遠隔期に左室逆リモデリングが誘導され、MVR+PMTA 後の左室では ESV に比して TD が小さいほどエネルギー効率に優れている。

2. 本研究で得られた新知見の意義

内科的治療が限界な非虚血性 FMR 患者に対する究極の治療は心移植であるが、臓器提供者不足が深刻な本邦においては補助人工心臓の適応も限られ、心不全制御目的に僧帽弁手術が選択されることも少なくない一方で、その成績は不明であった。また左室リモデリングの進行した症例における僧帽弁のみへの介入は治療効果が限定的であるが、これに代わる有効な術式は示されておらず、その開発は喫緊の問題であった。今回我々は MVP+SVR の限界を示すとともに、MVR+PMTA が単独 MVR よりも術後逆リモデリングを誘導する点で優れていることを示し、MVR+PMTA は左室リモデリングが進行した症例で選択肢の一つになりうることを示した。

現時点で我々が考える左室リモデリングの進行度を考慮した非虚血性 FMR に対する治療戦略を示す (図 21)。

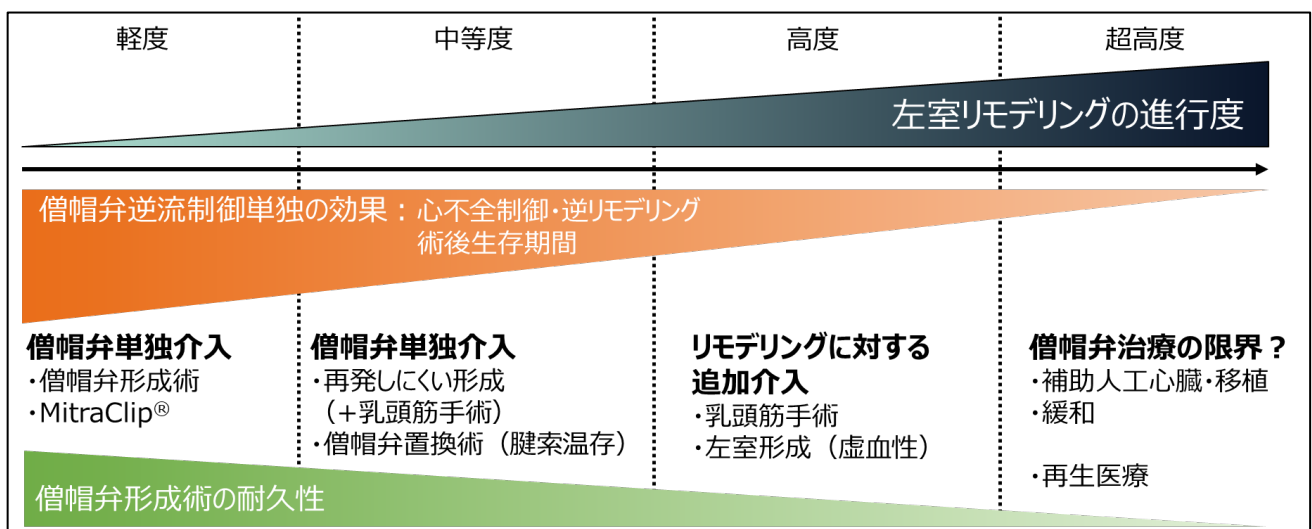


図 21. 左室リモデリングの進行度に応じた治療戦略

左室リモデリングの進行が軽度な症例では外科的または経カテーテルでの MVP 単独でも一定の心不全制御効果を見込めるが、左室リモデリングが進行した症例では僧帽弁逆流再発のリスクが上昇するために MVR がより望ましい。さらに左室リモデリングが進行した症例では弁下組織や左室への介入を検討する必要があるが、外科治療にも限界はあり、高度にリモデリングが進行した症例では補助人工心臓や心移植、緩和医療も重要な選択肢である。

3. 新知見から展開しうる今後の研究

左室リモデリングが高度に進行した症例では MVR+PMTA の効果にも限界はあると考えられるが、現時点でその限界点は不明である。術後に逆リモデリングが得られるかどうかには術前心筋障害の程度も影響すると考えられるが、既存の検査法を用いて心機能障害の程度を正確に評価することは困難であり今後の発展が望まれる。さらに、適正な乳頭筋吊り上げの程度についても検討が必要である。研究 2 では、ESV に対して TD が小さいほど左室収縮期エネルギー効率が良好であることが示された一方で、弁下組織との干渉や拡張能障害の懸念から TD の縮小にも限界があると考えられ、その適正值の検討が必要である。今後症例数を増やして検討することで明らかになることが期待される。

4. 今後の課題

本研究の知見から、MVR+PMTA が左室リモデリングの進行した非虚血性 FMR に有効であることが示唆された。しかし非虚血 FMR においては、虚血性と異なり単独 MVP の成績や、MVP に加えて弁下組織に介入した場合の成績に関する知見が十分ではない。これらが明らかになることで、カテーテル治療による MVP の限界や MVR+PMTA を選択すべき基準がより明確になると考える。一方で、非虚血性 FMR 症例は数が少ないために単施設で大規模な研究を行うことは困難であることから、我々は全国データベースを用いた多施設共同研究を立案し 2021 年 8 月から開始している。本年度中にデータ収集が終了し、データ解析を開始する予定である。

謝辞

本研究にあたり、研究計画の立案、臨床データの解析、学会発表、論文作成を通して懇切なるご指導とご鞭撻を賜り、北海道大学大学院医学研究院 循環器・呼吸器外科部門 若狭 哲教授に深く感謝いたします。

本研究全体の遂行にあたり、研究計画の立案・研究方法、学会発表、論文作成を通して多大なるご意見とご指導・ご協力を賜りました北海道大学大学院医学研究院 循環器呼吸器外科部門 新宮 康栄講師に深く感謝いたします。

本研究全体の遂行にあたり、データの収集、学会発表、論文作成を通して多大なるご意見とご指導・ご協力を賜りました大野記念病院 心臓血管外科 大川 洋平先生および手稲溪仁会病院 心臓血管外科 山田 陽先生、華岡青洲記念病院 心臓血管外科 松居 喜郎先生に深く感謝いたします。

最後に、研究期間中に臨床面の仕事で多大なるサポートを頂きました北海道大学大学院医学研究院 循環器呼吸器外科部門スタッフの皆様に、この場をお借りして深く感謝いたします。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Acker, M. A., Jessup, M., Bolling, S. F., Oh, J., Starling, R. C., Mann, D. L., Sabbah, H. N., Shemin, R., Kirklin, J., and Kubo, S. H. (2011) Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *142*, 569-574.

Adamo, M., Godino, C., Giannini, C., Scotti, A., Liga, R., Curello, S., Fiorina, C., Chiari, E., Chizzola, G., Abbenante, A., et al. (2019). Left ventricular reverse remodelling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *Eur. J. Heart Fail.* *21*, 196-204.

Alfieri, O., Maisano, F., De Bonis, M., Stefano, P. L., Torracca, L., Oppizzi, M., and La Canna, G. (2001) The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *122*, 674-681.

Bach D.S., and Bolling S.F. (1995). Early improvement in congestive heart failure after correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy. *Am. Heart J.* *129*, 1165-1170.

Bernard, J., Kalavrouziotis, D., Marzouk, M., Nader, J., Bernier, M., Pibarot, P., and Mohammadi, S. (2021) Prosthetic choice in mitral valve replacement for severe chronic ischemic mitral regurgitation: Long-term follow-up. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Feb 3, [Online ahead of print].

Braun, J., van de Veire, N.R., Klautz, R.J., Versteegh, M.I., Holman, E.R., Westenberg, J.J., Boersma, E., van der Wall, E.E., Bax, J.J., and Dion, R.A. (2008). Restrictive mitral annuloplasty cures ischemic mitral regurgitation and heart failure. *Ann. Thorac. Surg.* *85*, 430-436.

Crabtree, T.D., Bailey, M.S, Moon, M.R., Munfakh, N., Pasque, M.K., Lawton, J.S., Moazami, N., Aubuchon, K.A., Al-Dadah, A.S., and Damiano, R.J.Jr. (2008). Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann. Thorac. Surg.* *85*, 1537-1542.

De Bonis, M., Lapenna, E., Maisano, F., Barili, F., La Canna, G., Buzzatti, N., Pappalardo, F., Calabrese, M., Nisi, T., and Alfieri, O. (2014) Long-term results (≤ 18 years) of the edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty in degenerative mitral regurgitation: implications for the percutaneous approach. *Circulation* *130*, 19-24.

De Bonis, M., Lapenna, E., Buzzatti, N., La Canna, G., Denti, P., Pappalardo, F., Schiavi, D., Pozzoli, A., Cioni, M., Di Giannuario, G., et al. (2016) Optimal results immediately after MitraClip therapy or surgical edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation: are they really stable at 4 years? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* *50*, 488-494.

Fino, C., Iacovoni, A., Pibarot, P., Pepper, J. R., Ferrero, P., Merlo, M., Galletti, L., Caputo, M., Ferrazzi, P., Anagnostopoulos, C., et al. (2018) Exercise hemodynamic and functional capacity after mitral valve replacement in patients with ischemic mitral regurgitation: a comparison of mechanical versus biological prostheses. *Circ. Heart Fail.* *11*, e004056.

Freudenberger, R. S., Hellkamp, A. S., Halperin, J. L., Poole, J., Anderson, J., Johnson, G., Mark, D. B., Lee, K. L., and Bardy, G. H. (2007) Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* *115*, 2637-2641.

Glower, D. D., Spratt, J. A., Snow, N. D., Kabas, J. S., Davis, J. W., Olsen, C. O., Tyson, G. S., Sabiston, D. C., Jr., and Rankin, J. S. (1985) Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation* *71*, 994-1009.

Goldstein, D., Moskowitz, A.J., Gelijns, A.C., Ailawadi, G., Parides, M.K., Perrault, L.P., Hung, J.W., Voisine, P., Dagenais, F., Gillinov, A.M., et al. (2016). Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N. Engl. J. Med.* *374*, 344-353.

Holubarsch, C., Lüdemann, J., Wiessner, S., Ruf, T., Schulte-Baukloh, H., Schmidt-Schweda, S., Pieske, B., Posival, H., and Just, H. (1998) Shortening versus isometric contractions in isolated human failing and non-failing left ventricular myocardium: dependency of external work and force on muscle length, heart rate and inotropic stimulation. *Cardiovasc. Res.* *37*, 46-57.

Itatani, K., Okada, T., Uejima, T., Tanaka, T., Ono, M., Miyaji, K., and Takenaka, K. (2013). Intraventricular Flow Velocity Vector Visualization Based on the Continuity Equation and Measurements of Vorticity and Wall Shear Stress. *Japanese Journal of Applied Physics* *52*, 07HF16.

Kubota, K., Otsuji, Y., Ueno, T., Koriyama, C., Levine, R.A., Sakata, R., and Tei, C. (2010). 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.* *140*, 617-623.

Kuwahara, E., Otsuji, Y., Iguro, Y., Ueno, T., Zhu, F., Mizukami, N., Kubota, K., Nakashiki, K., Yuasa, T., Yu, B., et al. (2006). Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering. *Circulation* *114*, 1529-1534.

Lee, W.S., Huang, W.P., Yu, W.C., Chiou, K.R., Ding, P.Y., and Chen, C.H. (2003) Estimation of preload recruitable stroke work relationship by a single-beat technique in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* *284*, 744-750.

Levy, W. C., Mozaffarian, D., Linker, D. T., Sutradhar, S. C., Anker, S. D., Cropp, A. B., Anand, I., Maggioni, A., Burton, P., Sullivan, M. D., et al. (2006) The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* *113*, 1424-1433.

Matsui, Y., Fukada, Y., Naito, Y., Sasaki, S., and Yasuda, K. (2005). A surgical approach to severe congestive heart failure--overlapping ventriculoplasty. *J. Card. Surg.* *20*, 29-34

Matsui, Y., Shingu, Y., Wakasa, S., Ooka, T., and Kubota, S. (2019). Papillary Muscle Tugging Approximation for Functional Mitral Regurgitation. *Ann. Thorac. Surg.* *107*, 427-429

Morita, S. (2018) Is there a crystal ball for predicting the outcome of cardiomyopathy surgery? Preload recruitable stroke work, may be a possible candidate. *J. Cardiol.* *71*, 325-326.

Muller, D. W. M., Farivar, R. S., Jansz, P., Bae, R., Walters, D., Clarke, A., Grayburn, P. A., Stoler, R. C., Dahle, G., Rein, K. A., et al. (2017) Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation: a global feasibility trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* *69*, 381-391.

Robertson, J. O., Durrani, A. K., and Mihaljevic, T. (2008) Early failure of bioprostheses caused by adhesion of preserved leaflets after chordal-sparing mitral valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *135*, 1180-1181.

Seki, T., Shingu, Y., Wakasa, S., Katoh, H., Ooka, T., Tachibana, T., Kubota, S., and Matsui, Y. (2019) Re-do mitral valve replacement for a bioprosthetic valve with central transvalvular leakage in a patient with ischemic cardiomyopathy: a case report. *J. Artif. Organs* *22*, 177-180.

Serri, K., Bouchard, D., Demers, P., Coutu, M., Pellerin, M., Carrier, M., Perrault, L. P., Cartier, R., Page, P., Cossette, M., et al. (2006).

Is a good perioperative echocardiographic result predictive of durability in ischemic mitral valve repair? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *131*, 565-573.

Shingu, Y., Yamada, S., Ooka, T., Tachibana, T., Kubota, S., Tsutsui, H., and Matsui Y. (2009). Papillary muscle suspension concomitant with approximation for functional mitral regurgitation. *Circ. J.* *73*, 2061-2067.

Shingu, Y., and Matsui Y. (2012). Did we misunderstand how to calculate total stroke work in mitral regurgitation by echocardiography. *Circ. J.* *76*, 1533-1534.

Shingu, Y., Kubota, S., Wakasa, S., Ooka, T., Kato, H., Tachibana, T., and Matsui, Y. (2015). Slope in preload recruitable stroke work relationship predicts survival after left ventriculoplasty and mitral repair in patients with idiopathic cardiomyopathy. *J. Cardiol.* *65*, 157-163.

Shingu, Y., Ooka, T., Katoh, H., Tachibana, T., Kubota, S., and Matsui, Y. (2018). Feasibility and limitations of mitral valve repair, with or without left ventricular reconstruction in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J. Cardiol.* *71*, 329-335.

Shiraishi, Y., Kohsaka, S., Nagai, T., Goda, A., Mizuno, A., Nagatomo, Y., Sujino, Y., Fukuoka, R., Sawano, M., Kohno, T., et al. (2019). Validation and recalibration of Seattle heart failure model in Japanese acute heart failure patients. *J. Cardiac. Fail.* *25*, 561-567.

Suma, H. (2009) Partial left ventriculectomy. *Circ. J.* *73*, 19-22.

Tabata, T., Grimm, R. A., Greenberg, N. L., Agler, D. A., Mowrey, K. A., Wallick, D. W., Zhang, Y., Zhuang, S., Mazgalev, T. N., and Thomas, J. D. (2001). Assessment of LV systolic function in atrial fibrillation

using an index of preceding cardiac cycles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* *281*, 573-580.

Wakasa, S., Shingu, Y., Ooka, T., Katoh, H., Tachibana, T., and Matsui, Y. (2015). Surgical strategy for ischemic mitral regurgitation adopting subvalvular and ventricular procedures. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *21*, 370-377

Warwick, R., Pullan, M., and Poullis, M. (2010). Mathematical modelling to identify patients who should not undergo left ventricle remodelling surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* *10*, 661-665

Yun, K. L., Sintek, C. F., Miller, D. C., Pfeffer, T. A., Kochamba, G. S., Khonsari, S., and Zile, M. R. (2002) Randomized trial comparing partial versus complete chordal-sparing mitral valve replacement: effects on left ventricular volume and function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *123*, 707-714

日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)

日本循環器学会ガイドライン 循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2021年改訂版)