HOKKAIDO UNIVERSITY

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［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	石垣, 隆弘
Description	配架番号：2675
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14931号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85758
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ISHIGAKI_Takahiro_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏名　石　垣　隆　弘

学 位 論 文 題 名

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)

【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】

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。各群でカプランマイヤー(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）二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±7 $erg \cdot cm^{-3} \cdot 10^3$ であった。

３）MVR+PMTA 後は Mw（術前 35±7 $erg \cdot cm^{-3} \cdot 10^3$, 術直後 26±6 $erg \cdot cm^{-3} \cdot 10^3$, 6 か月後 42±11 $erg \cdot cm^{-3} \cdot 10^3$ [P=0.024]）、EF（術前 23±8%, 術直後 23±6%, 6 か月後 31±2% [P=0.022]）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：ρ=0.93, P<0.001；単独 MVR 群：ρ=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（ρ=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。