

【13】

氏 名	上 間 貴 子 う え ま あ つ こ
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第809号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (医工学)
学位論文題目	Early diastolic mitral regurgitation in left ventricular aneurysm (左室瘤における拡張早期僧帽弁逆流について)
論文審査委員	(主査) 教授 豊 田 茂 (副査) 教授 石 光 俊 彦 教授 杉 村 浩 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

拡張期僧帽弁逆流は、拡張期に左房-左室圧勾配の逆転を引き起こす様々なメカニズムで発生する機能的僧帽弁逆流の一種である。中期～後期拡張期僧帽弁逆流は、重度の大動脈弁逆流および房室ブロックの患者で報告されている。大動脈弁逆流による中期～後期拡張期僧帽弁逆流は、大動脈から左室への過剰な血流増加に続発する左室拡張末期圧の上昇に起因する。左室瘤は、急性心筋梗塞の深刻な機械的合併症である。我々は左室瘤に拡張早期僧帽弁逆流（early diastole mitral regurgitation：EDMR）を合併した4症例を経験し、その4症例が全て3か月以内に心不全死したことを初めて報告した（Clin Cardiol J 2021；5（5）：1-3）。左室瘤は左室拡張末期圧の増加を引き起こす。EDMRは、拡張期左室-左房の圧力勾配が小さいために速度が遅く、その結果、検出が難しい。したがって、左室機能障害に続発するEDMRの報告は限られている。私たちの知る限りでは、左室瘤におけるEDMR発生の根底にあるメカニズムは不明なままである。

【目 的】

この研究の目的は、前壁心筋梗塞症後の左室瘤患者における拡張早期僧帽弁逆流（EDMR）の根底にあるメカニズムを明らかにすることである。

【対象と方法】

研究デザインは、単施設横断的および縦断的研究である。本研究プロトコールは獨協医科大学日光医療センター生命倫理委員会承認された（日光 29006）。研究対象者は、2016年1月から2021

年7月に当院で心エコー検査を受けた前壁心筋梗塞症に左室瘤を合併した連続した23例と、コントロール群として15例の健常者(31±10歳)である。中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症、房室ブロック、心室ペースング、および心房細動症例は除外された。すべての被験者に対して、心エコー検査は、ALOKA ARIETTA 850超音波装置(富士フィルム株式会社)、S121プローブを使用、トランスドューサー周波数1~5MHz、深さ7~9cm、フレームレート40で実行した。心音図を使用して、心音(S2)を検出した。心尖部長軸カラー Doppler 画像より血流の速度ベクトル表示(vector flow mapping: VFM)を取得し、DAS-RS1ソフトウェア(富士フィルム株式会社)を搭載したコンピューターを使用して、フレームごとの解析で拡張早期の心室内圧格差(intraventricular pressure difference: IVPD)と心室左房間圧格差を詳細に分析した。左室瘤を有する患者は、健常者と異なり拡張初期に心尖部拡張を失い、IVPDは、拡張期初期に左心室基部よりも心尖部左室瘤内で高かった。そのあとの左心室基部拡張により、左室基部の圧は左房圧よりも低くなり、その結果、圧反転現象(pressure inversion point: PIP)が左室瘤に現れる。拡張期時間(diastolic time: DT)比は、(II音からPIPまでの時間)/DTで計算された。統計は、JMP-J 14とSPSS 25を使用し、適切にStudent's t検定、分散分析、カイ2乗検定、およびフィッシャーの直接確率検定で行った。DT比と他のパラメーター(E/A、E/E'、log BNP、およびLA拡張インデックス)間の関係は、ピアソンの相関係数で評価した。

【結 果】

前壁心筋梗塞症後の左室瘤の23例のうち7例にEDMRを認めた。EDMR合併左室瘤群は、EDMRのない左室瘤群よりも有意に左室駆出率が低く、血清脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)が高値であった。拡張早期IVPDのVFM分析では、コントロールで左心室心尖部から拡張が開始され基部に伝搬されるが、左心室瘤グループでは、拡張早期に心尖部吸引が失われ、IVPDは心尖部瘤の方が左心室基部よりも高かった。DT比(S2-PIP/DT)は、EDMRのある左室瘤群とない左室瘤群でそれぞれ0.38±0.18と0.14±0.03であった(P<0.001)。Log BNPとDT比は、有意な相関を示した(R=0.46, P=0.034)。

【考 察】

本結果は、左室瘤患者は拡張早期に左室基部よりも左室心尖部において長期にわたる比較的高い圧力が、左房室圧勾配の逆転および乳頭筋を広げることによる僧帽弁開放につながる可能性があることを示した。村山ら(Circ J 2020; 84: 2036)は、EDMRを伴う虚血性心筋症1例において、VFMを用いて拡張早期の渦流を解析した。収縮期中に僧帽弁前尖の下に時計回りの渦が存在するのに対し、大動脈弁が閉鎖した瞬間の拡張早期には大動脈弁のすぐ下に反時計回りの渦が発生し、僧帽弁前部に向かって血流が発生することを示した。さらに、彼らは、左室吸引が喪失または減弱していることも示唆している。彼らの調査結果は、私たちのデータと矛盾しない。私たちのごく最近のケースシリーズレポート(n=4)では、前壁心筋梗塞症後左室瘤を併発し、EDMRを発生しているすべての患者が低左室駆出率(<33%)を示し、心エコー検査後6か月以内に心不全で死亡した。かかる4例は、高い肺動脈楔入圧(>25mm Hg)にもかかわらず僧帽弁流入パターンは、全てE波が低く(2例は

E波を示さなかった)、E波よりA波が高い弛緩パターンであった。EDMRを認めた7例中5例が心臓カテーテル検査を受け、すべての患者の肺動脈楔入圧は18mm Hg以上であった。私たちの調査結果は、肺動脈楔入圧が高値にも関わらず僧帽弁流入パターンが弛緩障害パターン ($E/A < 1$) であるメカニズムとして、左室心尖部瘤内の拡張早期の相対的に高い圧が長く続くことによるEDMRが影響していることを示唆している。本研究結果は、これまでの概念である「 $E/A < 1$ であれば肺動脈楔入圧は高くない」を覆すものである。

研究限界は、研究症例数が限定していることと、塞栓症の合併症を避けるために心臓カテーテル検査中に左心室圧と肺動脈楔入圧を同時測定しなかったことである。

【結 論】

VFMで拡張早期IVPDを観察することにより、左室瘤患者におけるEDMRの発生メカニズムは、DT比の延長であることが明らかとなった。僧帽弁流入パターンによる左室拡張末期圧の推定は、特にEDMRを認める左室瘤の場合には困難であろう。EDMRやDT比の臨床的な意義、つまりこれらが心室瘤患者の予後予測に有益化かを検証するには、さらに大規模なコホート研究が必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

拡張期僧帽弁逆流は、拡張期に左室-左房圧勾配の逆転というメカニズムで発生する機能的僧帽弁逆流の一種で、重度の大動脈弁逆流および房室ブロックの患者で報告されている。我々は前壁心筋梗塞後の左室瘤に合併するearly diastolic mitral regurgitation (EDMR) を4症例経験し、その4症例が全て3か月以内に心不全死したことを初めて報告した。EDMRは、拡張期左室-左房の圧力勾配が小さいために速度が遅く、検出が難しい。したがって、左室機能障害に続発するEDMRの報告は極めて限られており、左室瘤におけるEDMR発生の根底にあるメカニズムは不明なままである。この研究の目的は、前壁心筋梗塞後の左室瘤患者におけるEDMRの根底にあるメカニズムを明らかにすることである。

研究デザインは、単施設横断的および縦断的研究。研究対象者は、2016年1月から2021年7月に当院で心エコー検査を受けた前壁心筋梗塞症に左室瘤を合併した23例と、コントロール群として15例の健常人 (31 ± 10 歳)。Ⅲ度以上の大動脈弁閉鎖不全症、収縮期僧帽弁閉鎖不全症、房室ブロック、心室ペースキング、及び心房細動症例は除外された。機器：ALOKA ARIETTA 850超音波装置（富士フィルム株式会社）を用いて心尖部長軸カラードップラ画像より血流の速度ベクトル表示（vector flow mapping：VFM）を取得し、DAS-RS1ソフトウェア（富士フィルム株式会社）を搭載したコンピューターを使用して、フレームごとの解析で拡張早期の心室内圧格差（intraventricular pressure difference：IVPD）と心室左房間圧較差を詳細に分析した。左室瘤を有する患者は、健常者と異なり拡張初期に心尖部拡張を失い、IVPDは、拡張期初期に左心室基部よりも心尖部左室瘤内で高かった。そのあとの左心室基部拡張により、左室基部の圧は左房圧よりも低くなり、その結果、圧反転（pressure inversion point：PIP）が左室瘤に現れた。diastolic time（DT）比は、（II音から

PIPまでの時間)/DTで計算された。統計はJMP-J 14とSPSS 25を使用し、適切にStudent's t検定、分散分析、カイ2乗検定およびフィッシャーの直接確率検定で行った。またDT比と他のパラメーター (peak velocity of early-diastolic mitral flow/peak atrial velocity ratio (E/A)、peak velocity of early-diastolic mitral flow/mean early diastolic annular velocity ratio (E/E')、log brain natriuretic peptide (BNP)、左房拡張インデックス) 間の関係をピアソンの相関係数で評価した。

その結果、前壁心筋梗塞症後の左室瘤の23例のうち7例にEDMRを認めた。EDMR合併左室瘤群は、EDMRのない左室瘤群 (n=16) よりも有意に左室駆出率が低く、BNPが高値であった。拡張早期IVPDのVFM分析では、コントロールで左心室心尖部から拡張が開始され基部に伝搬されるが、左心室瘤グループでは、拡張早期に心尖部吸引が失われ、IVPDでは心尖部瘤内の方が左心室基部よりも高かった。DT比 (S2-pressure inversion point/diastolic time : S2-PIP/DT) は、EDMRのある左室瘤群とない左室瘤群でそれぞれ 0.38 ± 0.18 と 0.14 ± 0.03 であった ($P < 0.001$)。log BNPとDT比は、有意な相関を示した ($R=0.46$, $P=0.034$)。本結果は、左室瘤患者は拡張早期に左室基部よりも左室心尖部において相対的に少し圧が高くEDMR合併左室瘤群ではその現象がより長く続いた。拡張早期のリアルタイムの左室-左房圧勾配は、僧帽弁開放時に乳頭筋を含めた僧帽弁複合体を押し広げてEDMR発生につながる可能性が示唆された。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、臨床の中で生じた疑問に対して探求したものであり、拡張早期の小さい左室-左房圧勾配を検出するために、VFMという新たな技術を使用して機序の解明に臨んだ。またデータの客観性を担保するために、除外条件を除いて、エコー室で検査を受けた前壁心筋梗塞で左室瘤を合併した23症例を解析した。本研究は、検査方法、統計解析、結果、考察ともに妥当である。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文は前壁心筋梗塞合併後の左室瘤におけるEDMRが起こるメカニズムを初めて報告した研究で、かつ肺動脈楔入圧が高値にも関わらず僧帽弁流入パターンが弛緩障害パターン ($E/A < 1.0$) であるメカニズムとして、左室心尖部瘤内の拡張早期の相対的に高い圧が長く続くことによるEDMRが影響していることを示唆した。本研究結果はこれまでの概念である「 $E/A < 1.0$ であれば肺動脈楔入圧は高くない」を覆すもので独創的である。

【結論の妥当性】

申請論文では、確立された統計解析を用いて、各パラメーターとDT比の相関を求めた。そこから導きだされた結論は、論理的に矛盾するものではなく、関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文は超音波領域において比較的新しい技術であるVFMを用いた研究で、ドップラ法では解明されなかったEDMRのメカニズムを解明し、特にDT比は新たな予後予測因子となる可能性がある研究である。

【申請者の研究能力】

申請者は、生理学、臨床循環器学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の専門誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Heart and Vessels

(37 : 683-690, 2022)