

心房細動性房室弁逆流を病理学及び multimodality を用いて病態解明する

大阪市立大学大学院医学研究科 心臓血管外科
高橋 洋介

【背景】

近年、AF に合併した機能性僧帽弁逆流 (FMR) の機序や特徴について報告例が散見されるようになった [1-3]. 我々は AF に合併した FMR 症例の僧帽弁の形態学的特徴と同症例に対する僧帽弁形成術後の遠隔早期成績を発表してきた [1-3]. FMR を合併した AF 患者は、機能性三尖弁閉鎖不全症 (FTR) も合併していることが多く積極的に我々は三尖弁形成術を併施してきた [1, 4]. AF に合併した MR を atrial FMR と定義される。機序として左房拡大により弁輪拡大が生じ前尖と後尖の間に gap が生じ逆流が生じる。Zhou らは、Lone AF 症例では僧帽弁輪、三尖弁輪共に拡大するがより三尖弁輪が拡大し、逆流を生じやすいと報告している [5]. 弁輪が異常に左房よりに変位している現象を disjunction と定義され病理学的に証明されている。AF 症例では両心房拡大が高度であり、病理解剖学的に弁輪がどこに位置するのか? disjunction が存在するのではないか? と考えるに至った。

【方法】

- (1) H29 より僧帽弁閉鎖不全症にたいして、僧帽弁形成術、三尖弁形成術を行なった連続 111 例の術前 CT にて僧帽弁輪を同定し、disjunction の有無を調べた。僧帽弁逆流を認めない症例 100 例と disjunction の有無について比較検討した。また、AF の有無で disjunction の有無に差があるか検討した。
- (2) H31 年より病理解剖が行われた病理解剖心を用いて三尖弁輪を同定した。肉眼的三尖弁輪を 12 等分したポイント (A1, A2, A3, A-P, P1, P2, P3, S1, S2, S3, A-S) で病理学的三尖弁輪を検討した (Figure 1)。

【結果】

- (1) MR 群 111 例中 38 例が disjunction を認めた (34%)。非 MR 群 100 例中 45 例で disjunction を認めた (45%)。両群間で有意差は認めなかった。また、心房細動症例 46 例と非心房細動症例 165 例に分け disjunction の有無を比較検討すると、有意差を持って非心房細動症例で disjunction を合併していた ($P=0.0155$) また、LAVI $100\text{ml}/\text{m}^2$ 以上群 13 例と LAVI $100\text{ml}/\text{m}^2$ 未満群 198 例で disjunction の頻度に有意差があるか検討した。LAVI $100\text{ml}/\text{m}^2$ 以上群は全 13 例 (100%) 心房細動を合併しており、 $100\text{ml}/\text{m}^2$ 未満群は 33 例 (17%) 合併して

いた. LAVI 100 ml/m² 以上群は全例 disjunction を認めなかった (p=0.0029).

(2) 8 例の病理解剖標本において三尖弁弁輪の各ポイントで病理学的検討を行なった。8 例全例で僧帽弁弁輪に特徴的な弾性線維の塊 (Figure 2) は認めなかった。そこで、心房筋と心室筋間の距離 (atrioventricular junction distance: AVD) を測定した (Figure 3)。各部位での平均 AVD は、A1: 2749 μm, A2: 2496 μm, A3: 2263 μm, A-P: 2968 μm, P1: 3747 μm, P2: 3674 μm, P3: 3517 μm, S1: 1257 μm, S2: 1585 μm, S3: 2916 μm, S-A: 11008 μm であった。それぞれの検体で前尖側と後尖側の AVD を比較検討すると有意差を持って後尖側が拡大していた (p<0.05)。

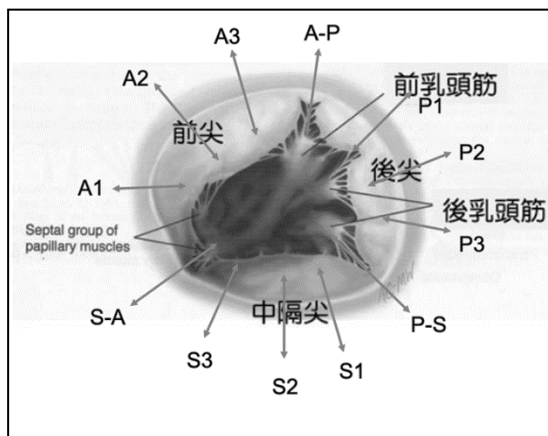


Figure 1. 三尖弁を示す.

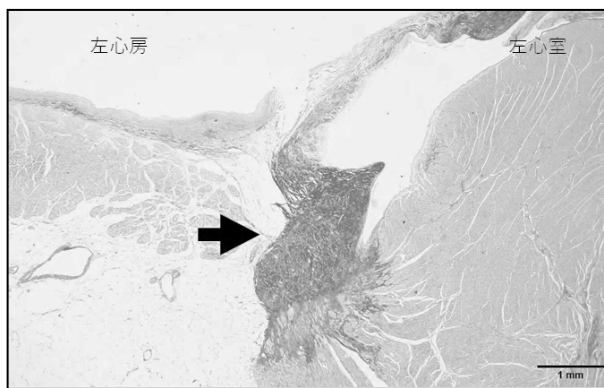


Figure 2. 僧帽弁輪周囲の Masson trichrome 染色による標本を示す。矢印が僧帽弁輪を示す。

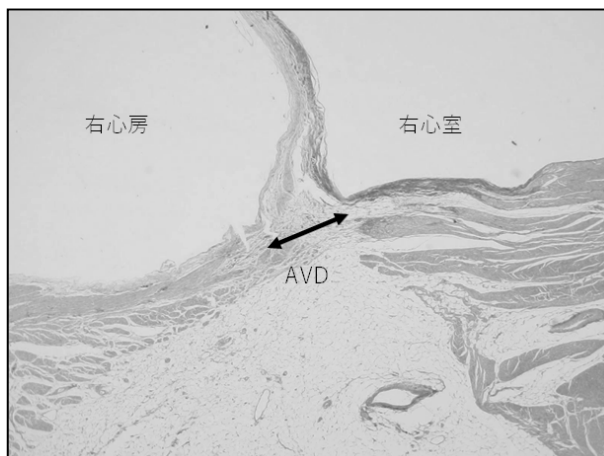


Figure 3. 三尖弁輪周囲の Masson trichrome 染色の標本を示す。矢印間の距離が atrioventricular junction distance (AVD) を示す。

【結論】

- (1) 心房細動症例では心房拡大が高度となるが僧帽弁輪の disjunction の合併との関連は認められなかった。
- (2) 弾性繊維で示される明確な三尖弁輪は認められなかった。AVD は前尖より後尖でより広くなり中隔尖において距離は非常に短かいことがわかった。

【References】

1. Takahashi Y, Abe Y, Sasaki Y, Bito Y, Morisaki A, Nishimura S, et al. Mitral valve repair for atrial functional mitral regurgitation in patients with chronic atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 21: 163-8.
2. Abe Y, Akamatsu K, Ito K, Matsumura Y, Shimeno K, Naruko T, et al. Prevalence and prognostic significance of functional mitral and tricuspid regurgitation despite preserved left ventricular ejection fraction in atrial fibrillation patients. *Circ J.* 2018; 82: 1451-8.
3. Ito K, Abe Y, Takahashi Y, Shimada Y, Fukumoto H, Matsumura Y, et al. Mechanism of atrial functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: a study using three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Cardiol.* 2017; 70: 584-90.
4. Mid-term results of valve repairs for atrial functional mitral and tricuspid regurgitations. Takahashi Y, Abe Y, Takashi M, Fujii H, Morisaki A, Nishimura S, Sakon Y, Ito K, Shintani A, Shibata T. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 May;68(5):467-476. doi: 10.1007/s11748-019-01203-6. Epub 2019 Sep 16.
5. Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, Yuasa T, Zhang H, Takasaki K, et al. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ J.* 2002; 66: 913-6.

肺高血圧症における右室リモデリング推測手段の新規構築を目指す探索的研究

国立循環器病研究センター 肺高血圧症先端医学研究部

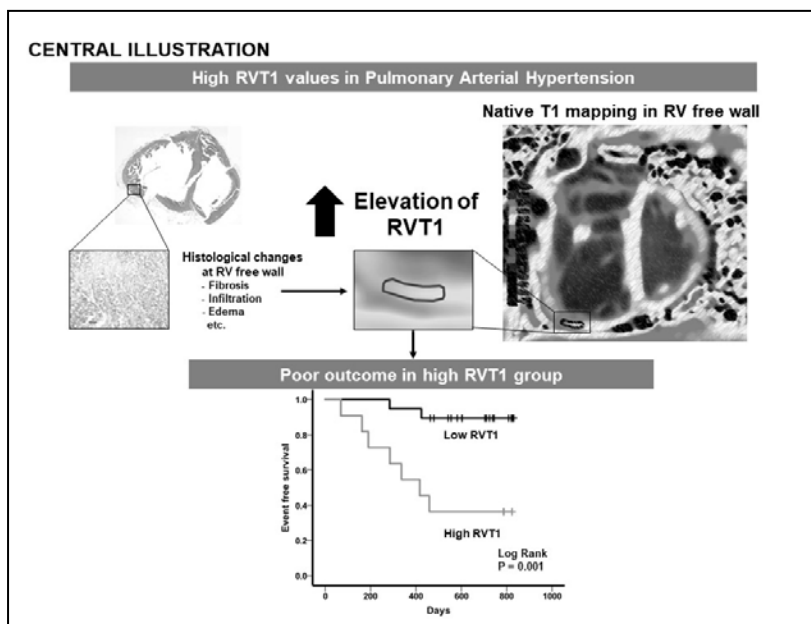
浅野 遼太郎

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は様々な要因により肺血管抵抗と肺動脈圧上昇をきたす疾患で、それらが右心負荷となり、右心不全をきたし死に至る難治性希少疾患である。右心機能は、肺高血圧症の予後に強い影響を及ぼすことが報告されているが、右心機能の経過は様々で、後負荷軽減で著明に改善する場合もあれば、改善せず重篤な転帰を辿る場合もある。そこには右室リモデリングが関与していると考えられるが、その程度を推測する検査手段はない。リモデリングの程度を評価することができれば、将来の右心不全や死亡などを予測でき、患者のリスク層別化につながるため、非侵襲的な評価法の確立は急務である。右室リモデリングには通常局所的な置換性線維化と異なりびまん性線維化が関与していると考えられるが、非侵襲的に検出できる検査手段はない。心内膜下生検は肺高血圧症患者では非常に侵襲的で、心臓 MRI 検査の遅延造影法では PAH で特徴的なびまん性線維化を検出することはできない。一方、心臓 MRI 検査の T1 mapping 法は左室心筋組織性状を評価できる新規検査法でびまん性変化を検出できる可能性があるが、右室に応用した報告は非常に少ない。そこで本研究では、T1 mapping 法を右室自由壁に応用し、新たなイメージングバイオマーカーとして PAH の重症度及び予後予測における有用性を明らかにすることを目的とした。

PAH 患者を対象に、心臓 MRI 検査（容量解析、RV-T1 mapping 法、Phase contrast 法）と心臓カテーテル検査を施行し、血漿・血清サンプル、画像データなどの集積を開始し、肺高血圧症患者 30 例がエントリーした。また対照群として、健常者 7 例についても心臓 MRI 検査を施行した。まず肺高血圧症患者と健常者の右室 T1 値を比較したところ、右室 T1 値は肺高血圧症患者で有意に上昇していた（ 1384 ± 74 vs. 1217 ± 57 ms, $P < 0.001$ ）さらに右室 T1 値と血行動態指標（平均肺動脈圧、肺血管抵抗値、右房圧、心係数など）や心不全重症度指標（BNP、NYHA 分類、6 分間歩行距離など）との関連を探索した結果、右室 T1 値は血行動態指標とは相関しなかったが、BNP 値と正に相関（ $R=0.394$, $P=0.034$ ）し、右室収縮末期 elastance と負に相関（ $R=-0.533$, $P=0.003$ ）していた。ROC 解析では、右室 T1 値は 12 ヶ月後の右室駆出率（RVEF）低下の予測に有用であった（ $AUC=0.875$, $P=0.026$ ）。さらに多変量解析では、右室 T1 値は複合イベント発生の独立した関連因子であり（ $HR 1.025$, $P=0.021$ ）、右室 T1 値が高い群ではイベント発生が有意に多かった（ $P < 0.001$ ）。

以上から、右室 T1 値は BNP や右室収縮性指標と関連し、フォローアップ時の RVEF 低下の

予測に有用であった。さらに複合イベント発生とも有意に関連しており、PAH 診療において非常に有用なモダリティである可能性が明らかとなった。



骨格筋・異所性脂肪が非虚血性心不全患者の経過に及ぼす影響の検討

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器内科学

柴田 敦

【はじめに】

拡張型心筋症をはじめとする非虚血性心筋症の予後に関しては明確に評価した研究は非常に少なく十分な情報はない。β遮断薬が使用されるようになり、非虚血性心筋症の予後は大幅に改善されたが、その一方で多くの症例が不良な経過をたどり死亡や心移植といった結果に至ることも事実である。そのため、病態の解明や進展予測因子の解明、予後予測因子の解明は非常に重要であり、そういった研究から新たな治療法を見出していくことが求められる。

【背景】

近年骨格筋委縮は慢性心不全患者の予後の独立した危険因子であることが報告され (BMJ 2009;339:b3292.)、サルコペニアの概念が着目されている。最新の欧州でのサルコペニアのガイドラインでは筋量のみでなく筋肉の質についてもその重要性が指摘されている。筋肉の質を決める要素として筋肉内脂肪の存在があり、運動耐容能の低下において筋肉内脂肪の関与が報告されているが、明確にはされていない (J Am Coll Cardiol 2016;67:659-70.)。本研究は非虚血性心筋症患者の各種臨床検査データを包括的に取得・解析し、再入院や生命予後等との関連性を後ろ向き及び前向きに多目的に明らかにするコホート研究であるが、このような背景の中で、特に筋量や筋肉内脂肪などの異所性脂肪など運動耐容能に関わる臨床指標について評価することで心不全再入院の減少、予後改善へ繋げていくことを目的とした研究である。

【方法】

2017年9月以降、非虚血性心筋症の精査・加療目的に入院となり、同意が得られた患者でCTによる骨格筋および脂肪に関するデータの評価と退院前の安定期に心肺運動負荷試験による運動耐容能の評価を行った。CTにて大腿四頭筋断面積 (SMA) 及び筋肉内脂肪面積 (IMF) を測定し、筋肉内脂肪割合 (%IMF) を算出し、筋肉の質の指標とした。

【筋肉の質の指標としての筋肉内脂肪の有用性】

2018年8月までに本コホート研究に登録された39名の検討で、SMAは握力 ($r=0.74, p<0.001$) および心肺運動負荷試験における最大負荷量 ($r=0.83, p<0.001$)、最大酸素摂取量 (peakVO₂) ($r=0.33, p=0.049$) と有意な正の相関を認めた。対して%IMFは、peakVO₂ とは有意な相関を認めなかったものの、嫌気性代謝閾値 (AT 値) ($r=-0.37, p=0.030$)・握力 ($r=-0.51, p=0.001$)・膝伸展筋力 ($r=-0.64, p<0.001$)・SPPB ($r=-0.42, p=0.009$)・10m 歩行速度 ($r=-0.37, p=0.024$) と有意な負の相関を認め、基本チェックリスト ($r=0.41, p=0.013$) と有意な正の相関を認め

た。%IMFはSMAと比較して、運動パフォーマンスやフレイルに強く関連することが示された。

【筋肉内脂肪の非虚血性心筋症の経過に及ぼす影響についての検討】

2019年10月までに本コホート研究に登録された101名のうち左室収縮能(EF)40%未満であった73名について前向きに検討を行った。主要評価項目は予定外の再入院とした。イベント群と非イベント群では%IMFはイベント群で有意に多かった(5.57 ± 5.70、3.02 ± 2.44 %; $p < 0.01$)。Kaplan-Meier解析では%IMF高値群でイベント発生率が高く、多変量解析でも%IMFが独立した予後規定因子となったとして抽出された(hazard ratio 1.545; 95% confidential interval 1.151-2.087; $p = 0.004$)。以上より大腿部の%IMFは左室収縮能の低下した非虚血性心筋症患者の独立した予後を規定する可能性が予測因子あることが示唆された(図1)。

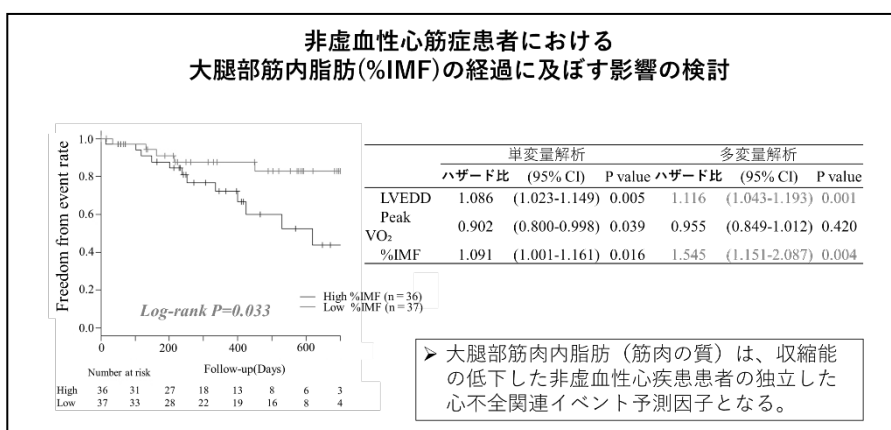


図1

【非虚血性心筋症におけるHFrEFとHFpEFでの異所性脂肪の分布の違い】

2019年11月までに本コホート研究に登録された105名のうちEF40%未満であったHFrEF群77名と40%以上であったHFpEF群28名で比較検討を行った。心肺運動負荷試験の指標はHFrEF群とHFpEF群で有意差は見られなかった。また、筋肉量(SMAおよび腸腰筋面積)にも両群間で有意差は見られなかったが、HFpEF群では異所性脂肪である%IMF($p=0.032$)、腹部内臓脂肪($p=0.029$)および心臓周囲脂肪($p=0.043$)はいずれもHFpEF群で有意に多い結果であった(図2)。また、HFpEF群において%IMFはAT値と負の相関を認めた($r=-0.65$, $p=0.01$)。以上より、HFpEFとHFrEFでは異所性脂肪の分布パターンが異なり、両病態における運動耐容能に影響を与えている可能性が示唆された。

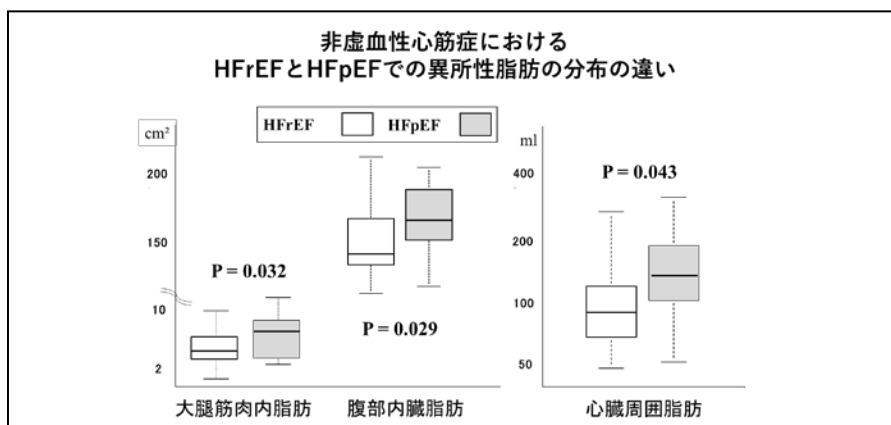


図2

【まとめ】

本研究は非虚血性心筋症における骨格筋・異所性脂肪の経過に及ぼす影響を明らかにすることを目的としている。本報告書に示した通り、現在までに大腿部の筋肉内脂肪で評価される筋肉の質が心機能の低下した非虚血性心筋症の経過に深く関係することが示唆された。更に、異所性脂肪はHFrEFとHFpEFでは分布が異なり、病態により役割が異なる可能性も示唆された。また、現在①心臓 MRI 所見と骨格筋および異所性脂肪の関連性を評価することで、骨格筋および異所性脂肪の心筋バイアビリティに与える影響や、②心筋生検施行症例における病理組織所見の評価から、心筋病理所見と心臓周囲脂肪などの異所性脂肪との関連を評価し、異所性脂肪の存在が心筋のリモデリング・逆リモデリングへ及ぼす影響を検討しており、今後報告していく予定である。