

学位論文題名

重症左心不全患者に対する左室形成術の
心筋酸素代謝効率からみた治療効果の検討

学位論文内容の要旨

【背景と目的】重症左心不全症例に対してわれわれは左室形成術(SVR)や僧帽弁複合体再建術(MCR)を行い臨床症状の改善を得ている。しかし臨床症状の改善と左室駆出率(EF)などの収縮機能の指標とは必ずしも一致せず、臨床症状改善のメカニズムは不明である。

SVRは左室容積を減少させ、左室形態を楕円形に整えることで心筋酸素代謝効率を改善すると期待できる術式である。SVRは拡張型心筋症(DCM)や虚血性心筋症(ICM)による心不全患者において、その予後を改善するとされる。

当科では重症心不全症例に対しSVRを積極的に施行し比較的良好な成績を得てきた。そこで、当科で外科的に重症左心不全症例に対してSVRを施行した前後で ^{11}C -酢酸PETおよび心エコーを用いて非侵襲的かつ定量的に心筋代謝効率を評価し、SVRによる臨床症状改善のメカニズムを検討した。

【方法】2006年9月から2008年8月までに北海道大学病院で手術を施行したEF40%未満のDCM症例5例、ICM症例5例を研究対象とし、正常心機能MR症例7例を比較対象とした。平均年齢 62.8 ± 10.9 歳、男性12例、女性5例。手術術式は症例により必要な術式を選択した。その内容として、SVR群(DCM, ICM症例)に対してはSVR10例、MVP10例を施行した。併施手術としてICM症例に対する冠動脈バイパス(CABG)5例、MAZE手術6例、三尖弁形成術(TAP)10例を施行した。また、MVP単独施行群(MR症例)に対してはMVP7例を施行し、併施手術としてCABG2例、MAZE手術5例、TAP4例を施行した。対象症例に対して手術前後で経胸壁心エコーによりEDV、ESV、SV、EFを測定した。また、MRを治療したことを考慮し手術前後でのforward EF ($\text{forward EF} = \text{SV} / \text{EDV}$)を評価した。

【心筋酸素代謝： ^{11}C -酢酸PET】PETにより計測できる ^{11}C -酢酸の洗い出し速度を計測することでTCA回路の機能を評価し、非侵襲的かつ定量的に心筋全体や局所心筋での心筋酸素代謝を評価することができる。

【心筋酸素代謝効率：Work Metabolic Index (WMI)】心筋酸素代謝効率を定量的に評価するためにWork Metabolic Index (WMI)を求めた。WMIは ^{11}C -酢酸PETを用いて計測した酢酸の代謝速度定数(k_{mono})を用い次式で算出した。 $\text{WMI} = \text{SVI} \times \text{HR} \times \text{SBP} / k_{\text{mono}}$

【結果】

・SVR施行群

手術死亡例はなかった。NYHA分類は 3.1 ± 0.6 から 1.2 ± 0.4 ($P < 0.01$)と有意に改善した。HR (/min)は 70 ± 11 から 84 ± 18 ($P < 0.05$)と有意に増加した。また、収縮期血圧mmHgは 103 ± 18 から 96 ± 13 ($P < 0.05$)と有意に減少した。rate pressure product (RPP: $\text{HR} \times \text{SBP}$ mmHg/min)は $7,194 \pm 1,524$ から $7,964 \pm 1,470$ ($P = 0.09$)と増加する傾向があった。EF(%)は 24.8 ± 7.1 から 30.2 ± 5.9 ($P = 0.07$)と改善する傾向があった。forward EF(%)は 18.9 ± 6.8 から 35.6 ± 12.2 ($P < 0.01$)と有意に改善した。ESVI (ml / m^2)は 108.1 ± 29.2 から 66.4 ± 26.5 ($P < 0.01$)と有意に減少した。SV_{lvot}(ml)は 42.2 ± 7.4 から 49.0 ± 14.0

($P=0.10$) と有意な変化は認めなかった。 $k_{\text{mono}}(\text{/min})$ は術前は 0.046 ± 0.005 と当院における基準値 0.059 より有意に低値($P<0.01$)であり、術後は 0.048 ± 0.005 ($P=0.28$)と変化しなかった。 $\text{WMI}(\text{mmHg} \cdot \text{ml}/\text{m}^2)$ は $(4.04 \pm 1.30) \times 10^6$ から $(5.09 \pm 0.99) \times 10^6$ ($P<0.05$)と有意に増加した。また、 k_{mono} については前下行枝領域、回旋枝領域、右冠動脈領域での領域別の変化を解析したが、いずれも有意な変化を認めなかった。また、DCM群とICM群での各数値の変化について解析したが、いずれの数値もDCM群とICM群で手術前後での変化量については有意差を認めなかった。

・MVP単独施行群

MR症例では $\text{ESVI}(\text{ml}/\text{m}^2)$ は 26.4 ± 13.5 から 23.7 ± 5.8 ($P=0.64$)、 $\text{SV}_{\text{LVOT}}(\text{ml})$ は 62.3 ± 10.2 から 50.6 ± 11.2 ($P=0.14$)といずれも有意な変化は認めなかった。 $\text{EF}(\%)$ は 64.1 ± 9.4 から 53.7 ± 5.9 ($P<0.05$)と有意に低下した。 $\text{RPP mmHg}/\text{min}$ は $6,963 \pm 1,428$ から $8,872 \pm 1,480$ ($P<0.001$)と有意に増加した。 $\text{Forward EF}(\%)$ は 48.0 ± 18.7 から 60.7 ± 9.5 ($P=0.27$)と変化は認めなかった。 $k_{\text{mono}}(\text{/min})$ は 0.060 ± 0.009 と当院における基準値と有意差はなく、術後は 0.054 ± 0.008 ($P<0.01$)と有意に減少した。 $\text{WMI}(\text{mmHg} \cdot \text{ml}/\text{m}^2)$ は $(4.53 \pm 1.40) \times 10^6$ から $(5.25 \pm 0.85) \times 10^6$ ($P=0.36$)と変化は認めなかった。

【考察】本研究においてMR群ではMVPにより k_{mono} は有意に減少した。これは左室容量負荷により増大した k_{mono} が低下したものと考えられる。すなわちMR例でのMVPの効果は、亢進していた酸素代謝を低下させることにあると思われた。

DCM, ICM症例に対しては左室縮小手術を施行しているため有意に左室容量は減少した。また、これにも関わらずSVが増加する傾向にあったことは、オーバーラッピング型の左室形成術で左室の形態を整えることにより循環動態が改善し SV_{LVOT} の増加につながったと考えられた。

今回の検討ではSVR群では術前 k_{mono} 値は基準値より低い数値を示していたが、手術後の k_{mono} は術前と有意な変化を認めなかった。両群ともMRを術前に合併しており、MRを修正し左室容量負荷が減少したことで心筋酸素代謝は減少することになるが、それと相殺するように左室形成術により術前から低下していた心筋酸素代謝が増加するものと考えられた。虚血心筋に対する血行再建でも心筋酸素代謝が増加するが、本研究においてDCM群とICM群ではその変化に違いは認められなかったことから、拡大した左室容量を減少させ、左室の形態を整えることが心筋酸素代謝を増加させることにつながるものと考えられた。

SVR施行群では、Simpson法でのEFでは有意差はないが改善する傾向にあり、また、forward EFは有意に改善したことから、SVRにより循環動態が改善したことを示していると考えられ、臨床症状の改善を示していると考えられた。

本研究において、正常心機能のMR症例では術後に k_{mono} が減少し、WMIは変化しなかったが、DCM, ICM症例では術後に k_{mono} が変化せず、WMIが増加した。このことより、MCRを伴う左室形成術の効果はMRを修正することによるものとは異なり、心筋酸素代謝を変化させることなく、心筋代謝効率を増加させることによるものと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 松 居 喜 郎
副 査 教 授 玉 木 長 良
副 査 教 授 筒 井 裕 之

学 位 論 文 題 名

重症左心不全患者に対する左室形成術の 心筋酸素代謝効率からみた治療効果の検討

本研究の目的は、重症左心不全患者に対する左室形成術および僧帽弁形成術の治療効果が心筋酸素代謝や心筋代謝効率に対してどのような変化を及ぼすかについて検討することである。

2006年9月から2008年8月までに北海道大学病院で手術を施行したEF40%未満のDCM症例5例、ICM症例5例を研究対象とし、SVR群とした。また、正常心機能MR症例7例を比較対象とし、MVP単独施行群とした。平均年齢 62.8 ± 10.9 歳。手術術式は症例により必要な術式を選択した。対象症例に対して手術前後で経胸壁心エコーによりEDV, ESV, SV, EFを測定した。また、MRを治療したことを考慮し手術前後でのforward EF (forward EF=SV/EDV)を評価した。

心筋酸素代謝はPETにより計測できる ^{11}C -酢酸の洗い出し速度を計測することでTCA回路の機能を評価し、非侵襲的かつ定量的に心筋全体や局所心筋で評価することができる。

心筋酸素代謝効率を定量的に評価するためにWork Metabolic Index (WMI)を求めた。WMIは ^{11}C -酢酸PETを用いて計測した酢酸の代謝速度定数(k_{mono})を用い次式で算出した。
$$\text{WMI} = \text{SVI} \times \text{HR} \times \text{SBP} / k_{\text{mono}}$$

手術施行全例において手術死亡例はなかった。SVR群ではNYHA分類は有意に改善した。HRは有意に増加した。また、収縮期血圧は有意に減少した。rate pressure productは増加する傾向があった。EFは改善する傾向があった。forward EFは有意に改善した。ESVIは有意に減少した。SV_{LvOT}は有意な変化は認めなかった。 k_{mono} は術前は当院における基準値より有意に低値であり、術後は変化しなかった。WMIは有意に増加した。

MVP単独施行群ではESVI, SV_{LvOT}はいずれも有意な変化は認めなかった。EFは有意に低下した。RPPは有意に増加した。Forward EFに変化は認めなかった。 k_{mono} は当院における基準値と有意差はなく、術後は有意に減少した。WMIは変化は認めなかった。

本研究においてMVP単独施行群では k_{mono} は有意に減少したことから、左室容量負荷により増大した k_{mono} が低下したものと考えられる。すなわちMR例でのMVPの効果は、亢進していた酸素代謝を低下させることにあると考えられた。

SVR群に対しては左室縮小手術を施行しているため有意に左室容量は減少した。また、これに関わらずSVが増加する傾向にあったことは、オーバーラッピング型の左室形成術で左室の形態を整えることにより循環動態が改善しSV_{LvOT}の増加につながったと考え

られた。今回の検討では SVR 群では術前 k_{mono} 値は基準値より低い数値を示していたが、手術後の k_{mono} は術前と有意な変化を認めなかった。本研究において DCM 群と ICM 群ではその変化に違いは認められなかったことから、拡大した左室容量を減少させ、左室の形態を整えることが心筋酸素代謝を増加させることにつながるものと考えられた。

SVR 施行群では、Simpson 法での EF では有意差はないが改善する傾向にあり、また、forward EF は有意に改善したことから、SVR により循環動態が改善したことを示していると考えられ、臨床症状の改善を示していると考えられた。

本研究において、正常心機能の MR 症例では術後に k_{mono} が減少し、WMI は変化しなかったが、DCM, ICM 症例では術後に k_{mono} が変化せず、WMI が増加した。このことより、MCR を伴う左室形成術の効果は MR を修正することによるものとは異なり、心筋酸素代謝を変化させることなく、心筋代謝効率を増加させることによると考えられた。

公開発表では、副査の筒井教授から WMI と術前、術後での変化の臨床的な規定因子、臨床症状との関連、心機能との関連に関して、玉木教授から WMI の意義について、MVP 単独施行群で術後の WMI が増加しないことに関して、主査の松居教授から WMI と予後の関係、本研究に正常心筋である MVP 症例も同時に施行した理由について等、質問がなされた。これらの質問に対し、申請者は自らの研究の結果、この分野に関する文献などを基に、誠実にかつ妥当な回答を成しえた。

本研究は SVR による心筋酸素代謝からみた治療効果、臨床症状を改善する機序解明の一端を担ったものであり、心筋症に対する治療の適応やその予後の評価に関して重要な寄与をしようるものと評価される。

審査員一同は、申請者の学識に合わせて、この研究が関連領域研究と臨床成績の進展に成果を評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。