

## 学位論文題名

大動脈弁狭窄症の心エコー法による重症度評価と  
その病態との関係

## 学位論文内容の要旨

## [要 旨]

超高齢化が進むわが国をはじめ先進諸国では、大動脈弁狭窄症 (AS) に罹患する患者の増大が著しい。大動脈弁は心臓 4 弁中で最も加齢変性を生じやすく、その石灰化を主体とする弁変性が弁の開放制限をもたらすためである。AS 患者の経過観察や高度 AS の診断の主役は、今日では、非侵襲的で極めて豊富な診断情報が得られる心エコー検査である。また、その標準的治療は、大動脈弁置換術などの手術であり、その適応判定の骨子は、心エコーによる高度 AS の証明とそれによる自覚症状の存在である。

かつての AS 患者は比較的若年であり、AS による自覚症状の判定は比較的容易であったと思われる。しかし、高齢化が進んだ今日の AS 患者では、他の心疾患や他臓器疾患による心負荷の合併が心症状をもたらす可能性も大きい。そこで本研究では AS 患者における心症状の有無と合併症との関係を検討した。

対象は、2008 年 12 月 1 日から 2011 年 3 月 31 日までに北海道大学病院心エコー室において心エコー検査を実施し、連続の式を用いて計測した大動脈弁口面積 (AVA) が  $2.0\text{cm}^2$  以下であった重複のない AS 患者連続 149 例 (年齢  $72 \pm 12$  歳、男 68 例、女 81 例) である。病歴から、心不全症状、狭心痛および失神の有無を調査した。病歴と心エコー所見から、上記の心症状を呈しうる合併症 (心臓性および全身性) の有無を判定した。AS の重症度は、AVA の値により、AS 重症度を、軽度 ( $AVA > 1.5\text{cm}^2$ )、中等度 ( $1.5\text{cm}^2 \geq AVA > 1.0\text{cm}^2$ )、高度 ( $AVA \leq 1.0\text{cm}^2$ ) に分類した。また、左室駆出分画 40% 以下を高度左室収縮障害、経僧帽弁血流速度波形が偽正常化ないし拘束型を呈したものを高度左室拡張障害と定義した。

その結果、AS 149 例 (軽度 41 例、中等度 58 例、高度 50 例) 中、心症状を 78 例 (52%) に認め、心不全症状が 62 例、胸痛が 34 例、失神が 4 例であった。149 例中 96 例 (64%) に心・全身合併症を認め、心合併症は 70 例に、全身合併症は 41 例にみられた。有症状の AS 78 例中 62 例 (79%) が合併症を伴い、うち 39 例 (50%) は AS が中等度以下にとどまった。有症状軽度 AS の 18 例中 16 例 (89%) に、また、有症状中等度 AS の 28 例中 23 例 (82%) に合併症を認めた。有症状高度 AS の 32 例中 23 例 (72%) に合併症があり、うち 8 例 (35%) は高度左室収縮障害を、6 例 (26%) は高度左室拡張障害を有し、これらのいずれかを有し

た 11 例 (48%) は、合併症に基づく左室機能障害が心症状に関係した可能性が高いと考えられた。胸痛があった全 34 例中 17 例 (50%) が冠動脈病変に基づくものと判断された。また、失神 4 例中 2 例が神経調節性失神、1 例が徐脈性不整脈によるものと判断された。

このように、今日の AS 例には合併症が 64% と高頻度にみられ、有症状例の少なくとも半数は、合併症に起因すると考えられた。合併症は有症状高度 AS の 70% 以上にみられ、AS の手術適応検討時の心症状の有無の判定にあたっては、合併症の影響に十分注意を払う必要があると考えられた。

AS 患者の手術適応判定のもう一方の柱は、心エコーによる高度 AS の証明である。AS の重症度評価には、かつては侵襲的な心カテーテル法が使われたが、今日ではもっぱら非侵襲的な心エコー検査が用いられる。しかし、その診断精度を損なう問題点のひとつが圧回復現象である。そこで、AS 重症度と AS による左室肥大との関係を分析することにより、両者の齟齬の原因として合併心疾患や圧回復現象が関与するかどうかを検討した。

先の検討と同様の AS 患者連続 149 例を対象として、患者診療録から患者の心合併症や前身合併症の有無を調査した。心合併症は、左室心筋障害、左室負荷あるいは左室壁厚の増大をきたしうる AS 以外の心疾患であり、虚血性心疾患、心筋症および AS 以外の高度の弁膜症などが含まれた。心エコー検査では、左室拡張末期径 (LVDd, mm)、心室中隔厚 (IVST, mm)、左室後壁厚 (LVPWT, mm)、左房径 (LAD, mm) を計測し、左室平均壁厚 (MWT, mm)、左室相対的壁厚 (RWT)、左室心筋重量、左室心筋重量係数 (LVMI,  $g/m^2$ ) と左室駆出率 (LVEF) を算出した。AS の指標として、大動脈弁口部の平均圧較差 (MPG, mmHg)、大動脈弁口面積 (AVA,  $cm^2$ ) および大動脈弁口面積係数 (AVAI,  $cm^2/m^2$ ) を計算した。AS の指標として、エネルギー損失係数 (ELCo,  $cm^2$ )、補正エネルギー損失係数 (ELI,  $cm^2/m^2$ ) および補正 MPG (CMPG, mmHg) を求めた。また、ELCo と AVA との差を ELCo で、また ELI と AVAI の差を ELI で除して圧回復の程度の指標とした。本研究では、高度 AS を AVAI $<0.6 cm^2/m^2$ 、有意 LVH を男性 132 $g/m^2$  以上、女性 109 $g/m^2$  と定義し、対象を、軽中等度 AS・非有意 LVH 群 (A 群) 55 例、軽中等度 AS・有意 LVH 群 (B 群) 58 例、高度 AS・非有意 LVH 群 (C 群) 7 例および高度 AS・有意 LVH 群 (D 群) 29 例の 4 群に分けた。

その結果、全 149 例において LVMI は AVAI と有意に相関しなかった ( $r=-0.149, p=0.07$ )。B 群では 29 例 (50%) に心合併症を認め、A 群の 10 例 (18%) より有意に多かった ( $p=0.0003$ )。B 群は A 群に比べ、PPG、MPG、LVDd、LAD、IVST、LVPWT および MWT が有意に大きく、LVEF は有意に小さかった。C 群では D 群に比べ、PPG、MPG および MWT が有意に小さく、ELCo と (ELI-AVAI) / ELI は有意に大きかった。心合併症例を除外した 100 例において、LVMI と圧回復現象による影響を補正した AS 重症度指標 (ELI, CMPG) との関係それぞれ再検討した結果、LVMI と ELI との間には有意の負相関を認め ( $r=-0.399, p<0.0001$ )、LVMI と CMPG ( $r=0.716, p<0.0001$ ) との間には有意の正相関を認めた。

このように、軽中等度 AS にみられた中等度または高度の LVH は主に心合併症によるものであり、高度 AS にもかかわらず有意 LVH がない例では、圧回復現象により AS の重症度を過大評価している可能性があると考えられた。臨床例において AS 重症度と LVH の程度とが一致しない場合には、心合併症や圧回復現象による AS 重症度の誤認に注意を払う必要があると考えられた。

以上、本研究は、AS の手術適応判定に重要な、高度 AS の診断と自覚症状の有無判定の両者につき、その問題点を指摘するとともに、臨床上どのような注意が必要かを示唆する成績を示したと考える。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 清 一  
副 査 教 授 石 津 明 洋  
副 査 教 授 三 神 大 世

学位論文題名

## 大動脈弁狭窄症の心エコー法による重症度評価と その病態との関係

わが国をはじめとする先進諸国では、リウマチ熱の激減によりリウマチ性弁膜症は減少の一途をたどっているにもかかわらず、大動脈弁狭窄症 (AS) の患者の増加が著しい。大動脈弁は、心臓 4 弁の中で最も加齢変性を生じやすく、その石灰化を主体とする弁変性が AS をもたらす。AS は、単に弁膜症の最も重要な病型というだけでなく、今や最も注目すべき心疾患のひとつとなっている。このように、AS の成因や罹患年齢が大きく変化しつつあり、その病態や診療に関する臨床研究が国内外で活発に行われているが、解決を要する課題は非常に多い。

現状では、AS の軽減ないし伸展予防あるいは患者予後の改善に直結する薬物はない。その標準的な治療法は、大動脈弁置換術などの手術である。AS は進行性の疾患なので、経過観察を的確に行い、適切な時期を逃さず手術を行うことによってのみ、患者の予後は改善される。一般に、その絶対的な手術適応として、AS が高度であり、かつ、AS による自覚症状を有するという 2 条件が、どのガイドラインにも最初に記載されている。

このように、AS 患者における自覚症状の有無は、その手術適応判定に重要な役割を担っている。リウマチ性弁膜症が多かったかつては、患者が比較的若年であり、AS による自覚症状の判定は比較的容易であったと思われる。しかし、高齢化が進んだ今日の AS 患者では、他の心疾患や他臓器疾患の合併が心症状をもたらす可能性が増えてきていると推定される。そこで、本研究では、まず、AS 患者の自覚症状と AS に合併する心疾患や全身疾患との関係を検討することに焦点をあて、北海道大学病院の最近の AS 連続 149 例を対象に、病歴から、心不全症状、胸痛および失神などの自覚症状、および、AS に合併する弁膜症、心筋症および虚血性心疾患などの心合併症、腎不全、人工透析、内分泌疾患および膠原病などの全身疾患の有無を調査している。心エコーにより大動脈弁口面積 (AVA) を求め、AS 重症度を、軽度 ( $AVA > 1.5 \text{ cm}^2$ )、中等度 ( $1.5 \text{ cm}^2 \geq AVA > 1.0 \text{ cm}^2$ )、高度 ( $AVA \leq 1.0 \text{ cm}^2$ ) に分類すると、今回の AS 例には有症状例が 52%、合併症が 64% と高頻度にみられた。有症状軽度 AS の 89% に、また有症状中等度 AS の 82% に合併症を認め、これらの症状は主に合併症に起因すると考えられた。有症状高度 AS にも 72% に合併症があり、その 48% に高度の左室収縮障害や拡張障害を認め、それらが心症状に関与した可能性が高いと考えられた。以上より、AS の手術適応検討時の心症状の有無の判定にあたっては、他の心疾患や他臓器合併症の影響に十分注意を払う必要があると考察している。

AS 患者の手術適応判定には、高度 AS の証明も重要である。AS の重症度評価には、かつては侵襲的な心カテーテル法が使われたが、今日ではもっぱら非侵襲的な心エコー検査が用いられる。

AS 患者数が増え、その臨床研究が進むとともに AS 重症度評価に関するいくつかの問題点が明らかになってきた。そのうち心エコー検査に固有の問題点として、圧回復現象による AS 重症度の過大評価が挙げられる。本研究では、同じく北海道大学病院の AS 連続 149 例において、AS 重症度と AS による左室肥大 (LVH) との関係を分析し、両者の齟齬に合併心疾患と圧回復現象がどのように関与するかを検討している。病歴から、心不全歴、腎不全歴および高血圧歴の有無と、心合併症の有無を調査し、また、基本的心エコー計測に加え、AS の重症度指標として AVAI を、また、LVH の程度指標として左室心筋重量係数 (LVMI) を求めた。さらに、圧回復を修正した AS 重症度指標として補正エネルギー損失係数 (ELI) を、また、圧回復の程度の指標として、 $(ELI-AVAI)/ELI$  を算出した。AVAI と LVMI との間には、有意の相関はみられなかった。そこで、両者の乖離の原因を探るために、AVAI の値 (境界値;  $0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) から高度 AS と軽中等度 AS に、また、LVMI の値 (境界値; 男性  $132\text{g}/\text{m}^2$ 、女性  $109\text{g}/\text{m}^2$ ) から有意 LVH と非有意 LVH とに分割し、対象を 4 群に分類した。軽中等度 AS・有意 LVH 群は、軽中等度 AS・非有意 LVH 群より、心合併症の頻度が有意に高頻度であり、軽中等度 AS にみられた LVH は合併症に基づくことが考えられた。また、高度 AS・非有意 LVH 群では、高度 AS・有意 LVH 群より、 $(ELI-AVAI)/ELI$  が有意に大であったことから、有意 LVH がない心エコー上の「高度 AS」例では、圧回復現象のために AS 重症度が過大評価されている可能性が示唆された。心合併症例を除外した対象において、ELI と LVMI との間には有意の負相関が確認できた。以上より、心エコー上の AS 重症度と LVH の程度とが一致しない場合には、心合併症や圧回復現象による病態の誤認に注意を払う必要があると結論づけている。

以上、本論文は、AS の手術適応判定に重要な役割を果たす自覚症状の有無判定と心エコー上の AS 重症度評価の両者について、その問題点を指摘するとともに、実際にいかなる注意が必要かを示唆する臨床的に極めて有用な研究成果を提供していると考えられる。よって著者は、北海道大学博士 (保健科学) の学位を授与される資格があるものと認める。