

左室容量負荷弁膜疾患の弁置換術前後における 左室拡張能と心筋微細構造との関係

— 心プールシンチグラフィによる検討 —

岡山大学医学部第二外科学教室 (指導: 寺本 滋教授)

岡 田 富 朗

(平成 5 年 2 月 23 日受稿)

Key words: 左室容量負荷弁膜疾患, 左室拡張能, 左室心筋微細構造,
心プールシンチグラフィ

緒 言

心プールシンチグラフィは、非観血的かつ簡便に心機能を測定できる上、左右心室の収縮能のみならず拡張能の評価も同時に可能である¹⁻⁵⁾。虚血性心疾患、拡張型心筋症、高血圧心などの多くの心疾患では、左室拡張能が収縮能に先行して障害され、拡張期指標が左室機能障害のより鋭敏な指標となりうることが指摘されつつある⁶⁻⁹⁾。一方心臓弁膜疾患の手術前後における心機能の推移に関しては、主に左室収縮能についての報告であり¹⁰⁻¹¹⁾、拡張能に重点を置いた報告は少ない。われわれは、左室容量負荷弁膜疾患である大動脈弁閉鎖不全症 (以下 AR) および僧帽弁閉鎖不全症 (以下 MR) の手術前後における左室機能、特に拡張能を、^{99m}Tc 平衡時マルチゲート心プールシンチグラフィ (以下心プールシンチグラフィ) により評価した。さらに開心術時に左室心尖部より左室心筋を採取し、光顕的および電顕的に左室心筋の変性度を評価し、左室機能、特に拡張能との相関を検討した。

対 象 と 方 法

対象は、大動脈弁置換術を施行した AR 手術症例 23 例 (以下 AR 群) および僧帽弁置換術を施行した MR 手術症例 22 例 (以下 MR 群) の計 45 例である。なお有意な冠動脈病変を合併し

た症例は含まれていない。内訳は、AR 群は男 12 例、女 11 例、平均年齢 50.7 ± 15.0 歳、一方 MR 群は、男 10 例、女 12 例、平均年齢 54.0 ± 11.7 歳であった。AR 群および MR 群に対して、術前および術後早期 (平均 46.8 ± 27.0 日) に心プールシンチグラフィを施行した。さらに AR 群 9 例、MR 群 14 例に対して、術後遠隔期 (平均 29.4 ± 16.5 ヶ月) に、心プールシンチグラフィを施行した。病理組織学的検討では、AR 群ではリウマチ性 10 例、非リウマチ性 13 例、一方 MR 群ではリウマチ性 7 例、非リウマチ性 15 例であった。術前の New York Heart Association (以下 NYHA) 心機能分類は、AR 群では平均 2.5 ± 0.5 度、また MR 群では平均 2.6 ± 0.4 度であり両群間に有意差はなかった。心筋保護法は全症例同一であり、modified St. Thomas solution によって心停止を得た後に、ice slush による topical cooling を併用した。大動脈遮断時間は、AR 群では平均 77.4 ± 20.6 分、また MR 群では平均 80.3 ± 22.4 分であり両群間に有意差はなかった。使用した人工弁の種類は、AR 群においては St. Jude Medical 弁 11 例、Omni-science 弁 10 例および Omnicarbon 弁 2 例であり、MR 群においては St. Jude Medical 弁 16 例、Björk-Shiley 弁 5 例および Carpentier-Edwards 弁 1 例であった。また健常ボランティア 10 例および心疾患を有しない肺癌の術前患者 5 例の計 15 例 (男 8 例、女 7 例、平均年齢 $46.2 \pm$

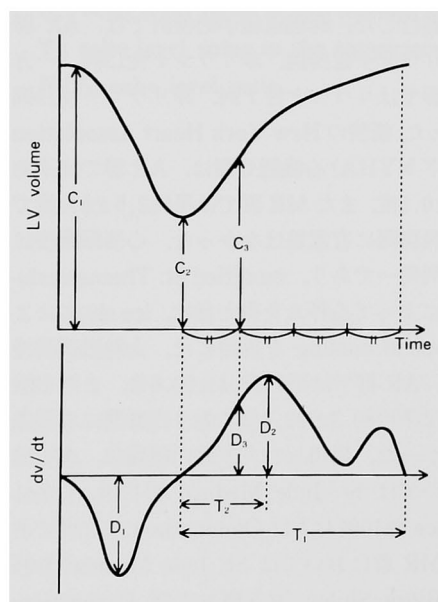
11.2歳)を対照群とした。

全例に ^{99m}Tc 平衡時マルチゲート心プーリングシンチグラフィを施行した。 ^{99m}Tc 740MBqにて*in vivo* 赤血球標識を行なった後被験者を仰臥位にし、左右心室の分離が最も良好な modified left anterior oblique 30~45°の方向から、1心拍を18~24 framesに分割するマルチゲート法によりデータ収集を行なった。データ収集は低エネルギー汎用型コリメーターを装着したシンチカメラ (Siemens 社製 ZLC-7500) にて行ない、核医学データ処理装置 (島津社製 Scintipac 2400) にて解析を行なった。運動負荷は、自転車エルゴメーターを用いて25Wから3分間ごとに25Wずつ増加する多段階漸増法とし、end pointは胸痛、呼吸困難および下肢疲労感等の自覚症状の出現時とした。以下に用いた運動負荷時のデータはすべて最大負荷時のものである。なお1心拍におけるR-R間隔のばらつきを補正するために、最頻心拍のR-R間隔の前後10%以上逸脱した心拍はデータ収集より除外した。

左室拡張能の指標として、最大充填速度 peak filling rate (以下 PFR)、最大充填速度/最大駆

出速度 peak filling rate/peak ejection rate (以下 PFR/PER)、拡張早期1/4 充填速度1/4 filling rate (以下1/4 FR)、拡張早期1/4 充填率1/4 filling fraction (以下1/4 FF)、PFRに至る時間 time to peak filling rate (以下 TPFR)、PFRに至る時間/拡張期時間 time to peak filling rate/diastolic time (以下 TPFR/DT)を用いた。また左室収縮能の指標として、駆出分画 ejection fraction (以下 EF)、最大駆出速度 peak ejection rate (以下 PER)、運動負荷による駆出分画変化率% Δ ejection fraction (以下% Δ EF)を用いた。さらにカウントベース法にて拡張末期容量 (LVEDV) および収縮末期容量 (LVESV)を算出し¹²⁾、体表面積で除して拡張末期容量係数 (LVEDVI) および収縮末期容量係数 (LVESVI)を求めた (図1)。

左室心筋標本は、開心術中に、cardioplegia 施行直前に biopsy needleを用いて左室心尖部より採取し、Epon 樹脂にて包埋して作成した。次いで Ultramicrotome (LKB 社製2088)を用いて semithin section (1~2 μm)を作り、黒滝法に準じた三重染色¹³⁾を施行した後撮像した光



左室拡張能指標

$$\text{最大充填速度 (PFR)} = \frac{D_2}{C_1} \quad (\text{EDC/s})$$

$$\text{最大充填速度/最大駆出速度 (PFR/PER)} = \frac{D_2}{D_1} \times 100 (\%)$$

$$\text{拡張早期1/4 充填速度 (1/4 FR)} = \frac{D_1}{C_1} \quad (\text{EDC/s})$$

$$\text{拡張早期1/4 充填率 (1/4 FF)} = \frac{C_3 - C_2}{C_1 - C_2} \times 100 (\%)$$

$$\text{最大充填速度に至る時間 (TPFR)} = T_2 \quad (\text{msec})$$

$$\text{最大充填速度に至る時間/拡張期時間 (TPFR/DT)} = \frac{T_2}{T_1} (\%)$$

左室収縮能指標

$$\text{駆出分画 (EF)} = \frac{C_1 - C_2}{C_1} \times 100 (\%)$$

$$\text{最大駆出速度 (PER)} = \frac{D_1}{C_1} \quad (\text{EDC/s})$$

$$\text{駆出分画変化率 (\% \Delta \text{EF})} = \frac{\text{EF-ex} - \text{EF-rest}}{\text{EF-rest}} \times 100 (\%)$$

左室容量指標

$$\text{左室拡張末期容量係数 (LVEDVI)} = \frac{\text{LVEDV}}{\text{BSA}} \quad (\text{ml/m}^2)$$

$$\text{左室収縮末期容量係数 (LVESVI)} = \frac{\text{LVESV}}{\text{BSA}} \quad (\text{ml/m}^2)$$

図1 心プーリングシンチグラフィによる各種心機能指標の算出法

EF-rest: 安静時駆出分画, EF-ex: 最大負荷時駆出分画, BSA: 体表面積

顕写真(×100倍)より、Σ5画像解析システム(Sony Microcomputer SMC-70G および Graphic 社製 MITABLET-Degitizer)を用いて心筋細胞横径(以下 Diameter)を求めた。さらに NEXAS-6400画像解析処理システム(柏木研究所製)を用いて、心筋間質の線維化度(以下%Fibrosis)を求めた。次いで心筋縦断ブロックより ultrathin section (400~1000 Å)を作り、透過型電子顕微鏡(日立社製 H-300)にて電顕写真を5000~10000倍にて撮像した。そして当科にて従来より用いている関口の方法¹⁴⁾に準じて、①myofibrilsの断裂、過少化、②mitochondriaの変化(膨化、クリスタの破壊)、③細胞内浮腫、④間入板の開大、⑤毛細血管内皮細胞の腫大、⑥変性物質の高度沈着、以上の6項目をスコア化し、その合計点を電顕スコア(以下 EM-score)とした。

測定結果はすべて平均値±標準偏差で表示し、統計的処理は、術前後の比較には paired t-test を、また2群間の比較には non-paired t-test を

行ない、 $p<0.05$ を有意と判定した。さらに本研究における正常域の設定は、対照群の平均値±標準偏差とした。

結 果

1. 手術前後における左室拡張能の変化

1) 最大充満速度 (PFR) (図2上段左)

AR 群では、PFRは術前には 2.18 ± 0.46 EDC/sと、対照群(3.35 ± 0.46 EDC/s)に比して有意($p<0.001$)に低値であり、術後早期には 2.80 ± 0.67 EDC/s、術後遠隔期には 2.75 ± 0.25 EDC/sと、術前に比して有意($p<0.01$)に増加したが、正常域にまでは改善しなかった。MR 群では、PFRは術前 3.11 ± 0.83 EDC/sと、対照群に比して有意($p<0.05$)に低値であり、術後早期には 2.59 ± 0.85 EDC/sと、術前に比してさらに有意($p<0.01$)に低下し、術後遠隔期には 2.67 ± 0.48 EDC/sとやや改善したもの、なお対照群に比して有意($p<0.001$)に低下しており、正常域にまでは改善しなかった。

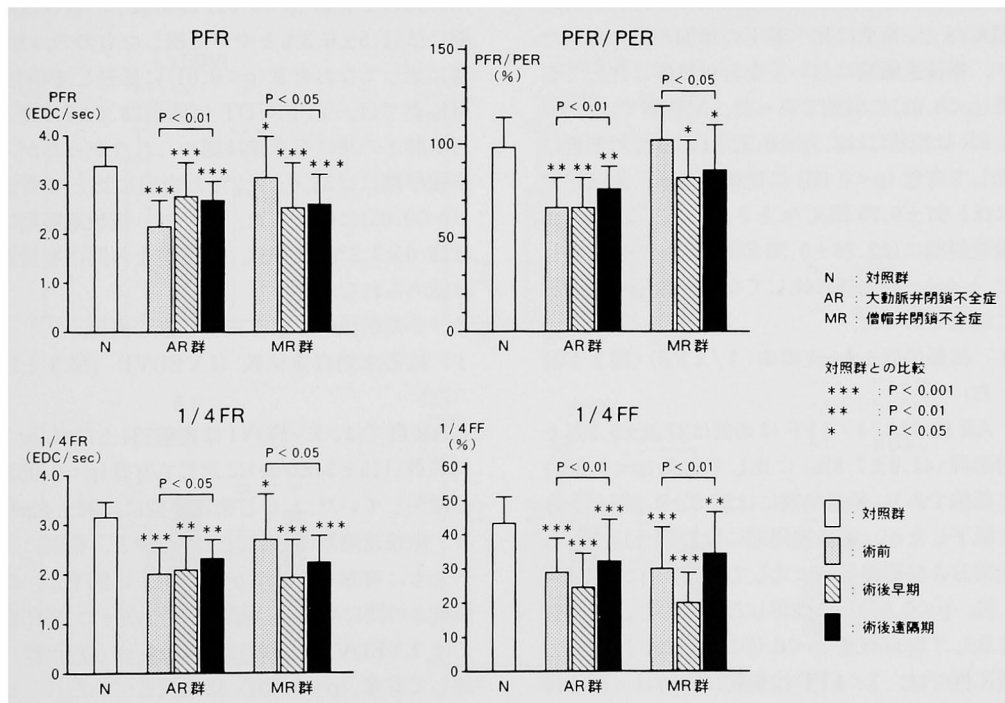


図2 AR および MR の手術前後における左室拡張能の変化

PFR: 最大充満速度, PFR/PER: 最大充満速度/最大駆出速度, 1/4 FR: 拡張早期 1/4 充満速度, 1/4 FF: 拡張早期 1/4 充満率

2) 最大充填速度/最大駆出速度 (PFR/PER)

(図2上段右)

AR群では、PFR/PERは術前には $70.8 \pm 18.7\%$ と対照群($95.7 \pm 14.2\%$)に比して有意($p < 0.01$)に低値であり、術後早期には $72.3 \pm 17.8\%$ と術前に比べて不変であったものの、術後遠隔期には $82.5 \pm 14.5\%$ と術前に比して有意($p < 0.01$)に増加したが、なお対照群に比して有意($p < 0.01$)に低下しており、正常域にまでは改善しなかった。MR群では、PFR/PERは術前 $117.3 \pm 27.3\%$ と対照群との間に有意差は認められなかったが、術後早期には $79.7 \pm 24.1\%$ と、術前に比して有意($p < 0.001$)に低下し術後遠隔期には $90.0 \pm 21.4\%$ と改善がみられたが、なお対照群に比べ有意($p < 0.05$)に低値であった。

3) 拡張早期1/4充填速度(1/4FR)(図2下段左)

AR群では、1/4FRは術前には 2.07 ± 0.45 EDC/sと対照群(3.11 ± 0.33 EDC/s)に比して有意($p < 0.001$)に低値であり、術後早期には 2.15 ± 0.76 EDC/s、術後遠隔期には 2.27 ± 0.28 EDC/sと、術前に比べ若干の増加が認められたが、術後遠隔期においてなお対照群に比して有意($p < 0.01$)に低値であった。MR群では、1/4FRは術前には 2.72 ± 0.92 EDC/sと対照群に比して有意($p < 0.05$)に低値であり、術後早期には 1.97 ± 0.75 EDC/sとさらに低下したが、術後遠隔期には 2.36 ± 0.50 EDC/sとやや改善した。しかし、対照群に比してなお有意($p < 0.001$)に低値であった。

4) 拡張早期1/4充填率(1/4FF)(図2下段右)

AR群では、1/4FFは術前には $27.0 \pm 9.2\%$ と対照群($41.9 \pm 7.8\%$)に比して有意($p < 0.001$)に低値であり、術後早期には $22.7 \pm 9.3\%$ とさらに低下したが、術後遠隔期には $32.4 \pm 11.3\%$ と術前および術後早期に比して有意(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.001$)に改善した。しかし、対照群に比してなお有意($p < 0.001$)に低値であった。MR群では、1/4FFは術前には $29.1 \pm 12.8\%$ と対照群に比して有意($p < 0.001$)に低値であり、術後早期には $19.3 \pm 8.7\%$ とさらに低下したが、術後遠隔期には $35.3 \pm 11.9\%$ と術前および

術後早期に比して有意(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.001$)に改善した。しかし対照群に比べなお有意($p < 0.01$)に低値であった。

5) PFRに至る時間(TPFR)

AR群では、TPFRは術前には 144 ± 30 msecと対照群(146 ± 17 msec)との間に有意差は認められなかったが、術後早期には 162 ± 41 msecと術前に比して有意($p < 0.05$)に延長し、術後遠隔期には 175 ± 28 msecとさらに延長し、対照群に比して有意($p < 0.05$)に延長していた。MR群ではTPFRは術前 124 ± 31 msecと対照群に比べ有意($p < 0.05$)に短縮していたが、術後早期には 142 ± 42 msecと術前に比して有意($p < 0.05$)に延長し、術後遠隔期には 162 ± 29 msecとさらに延長し、対照群に比して有意($p < 0.05$)に延長していた。

6) PFRに至る時間/拡張期時間(TPFR/DT)

AR群では、TPFR/DTは術前 $26.2 \pm 5.2\%$ と対照群($27.1 \pm 4.7\%$)との間に有意差は認められなかったが、術後早期には $34.8 \pm 6.1\%$ と術前に比して有意($p < 0.01$)に延長し、術後遠隔期には $31.5 \pm 6.3\%$ とやや短縮したものの、対照群に比してなお有意($p < 0.01$)に延長していた。MR群では、TPFR/DTは術前 $28.4 \pm 7.8\%$ と対照群との間に有意差は認められなかったが、術後早期には $35.6 \pm 9.2\%$ と術前に比して有意($p < 0.05$)に延長した。しかし、術後遠隔期には $28.6 \pm 7.3\%$ と短縮し、対照群との間に有意差は認められなかった。

2. 手術前後における左室容量の変化

1) 拡張末期容量係数(LVEDVI)(図3上段左)

AR群では、LVEDVIは術前 231 ± 77 ml/m²と対照群(115 ± 34 ml/m²)に比して有意($p < 0.001$)に増大していた。しかし術後早期には 96 ± 40 ml/m²、術後遠隔期には 122 ± 28 ml/m²と、術前に比べともに有意(ともに $p < 0.001$)に低下し、対照群との間に有意差は認められなかった。MR群ではLVEDVIは術前 181 ± 79 ml/m²と対照群に比して有意($p < 0.001$)に増大していた。しかし術後早期には 100 ± 65 ml/m²、術後遠隔期には 105 ± 38 ml/m²と、術前に比してともに有意(ともに $p < 0.001$)に低下し、対照群との間に有意

差は認められなかった。

2) 収縮末期容量係数(LVESVI) (図3上段右)

AR 群では、LVESVI は術前には $93 \pm 44 \text{ ml/m}^2$ と対照群 ($32 \pm 16 \text{ ml/m}^2$) に比して有意 ($p < 0.001$)に増大していた。しかし術後早期には $34 \pm 28 \text{ ml/m}^2$ 、術後遠隔期には $35 \pm 17 \text{ ml/m}^2$ と、術前に比してともに有意(ともに $p < 0.001$)に低下し、対照群との間に有意差は認められなかった。MR 群では LVESVI は術前 $82 \pm 44 \text{ ml/m}^2$ と対照群に比して有意 ($p < 0.001$) に増大していた。しかし術後早期には $51 \pm 63 \text{ ml/m}^2$ 、術後遠隔期には $34 \pm 21 \text{ ml/m}^2$ と、術前に比してともに有意(ともに $p < 0.001$)に低下し、対照群との間に有意差が認められなくなった。

3. 手術前後における左室収縮能の変化

1) 駆出分画 (EF) (図3下段左)

AR 群では、EF は術前 $55.8 \pm 8.6\%$ と対照群 ($64.6 \pm 5.5\%$)に比して低値であったが有意ではなかった。術後早期には $58.2 \pm 12.7\%$ と術前に比べてわずかに増加したものの有意ではなかったが、術後遠隔期には $66.1 \pm 6.9\%$ と、術前に

比して有意($p < 0.01$)に増加した。MR 群では、EF は術前 $53.6 \pm 11.7\%$ と対照群に比して低値であったが有意ではなかった。術後早期には $54.6 \pm 16.1\%$ と術前に比して不変であったものの、術後遠隔期には $61.7 \pm 9.4\%$ と術前に比して有意 ($p < 0.01$)に増加した。

2) 最大駆出速度 (PER) (図3下段右)

AR 群では、PER は術前には $3.17 \pm 0.60 \text{ EDC/s}$ と対照群 ($3.54 \pm 0.54 \text{ EDC/s}$)に比して低値であったが有意ではなかった。術後早期には $4.01 \pm 1.01 \text{ EDC/s}$ 、術後遠隔期には $3.40 \pm 0.57 \text{ EDC/s}$ と、ともに対照群との間に有意差を認めなかった。MR 群では、PER は術前 $2.71 \pm 0.73 \text{ EDC/s}$ と対照群に比して有意 ($p < 0.05$)に低値であった。しかし術後早期には $3.43 \pm 12.9 \text{ EDC/s}$ 、術後遠隔期には $3.10 \pm 0.88 \text{ EDC/s}$ と、術前に比してともに有意(ともに $p < 0.01$)に増加し、ともに対照群との間に有意差を認めなくなり正常域にまで改善した¹⁾。

3) 運動負荷による駆出分画変化率(% Δ EF)

AR 群では、% Δ EF は術前 $-2.4 \pm 12.4\%$ と

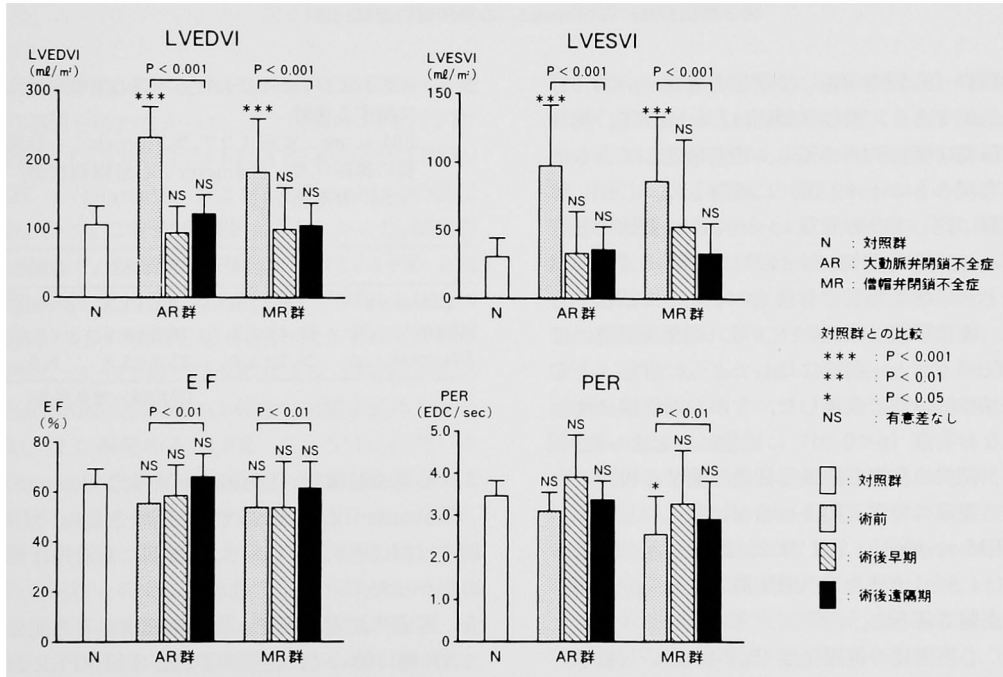


図3 AR および MR の手術前後における左室容量および左室収縮能の変化

LVEDVI: 左室拡張末期容量係数, LVESVI: 左室収縮末期容量係数, EF: 駆出分画, PER: 最大駆出速度

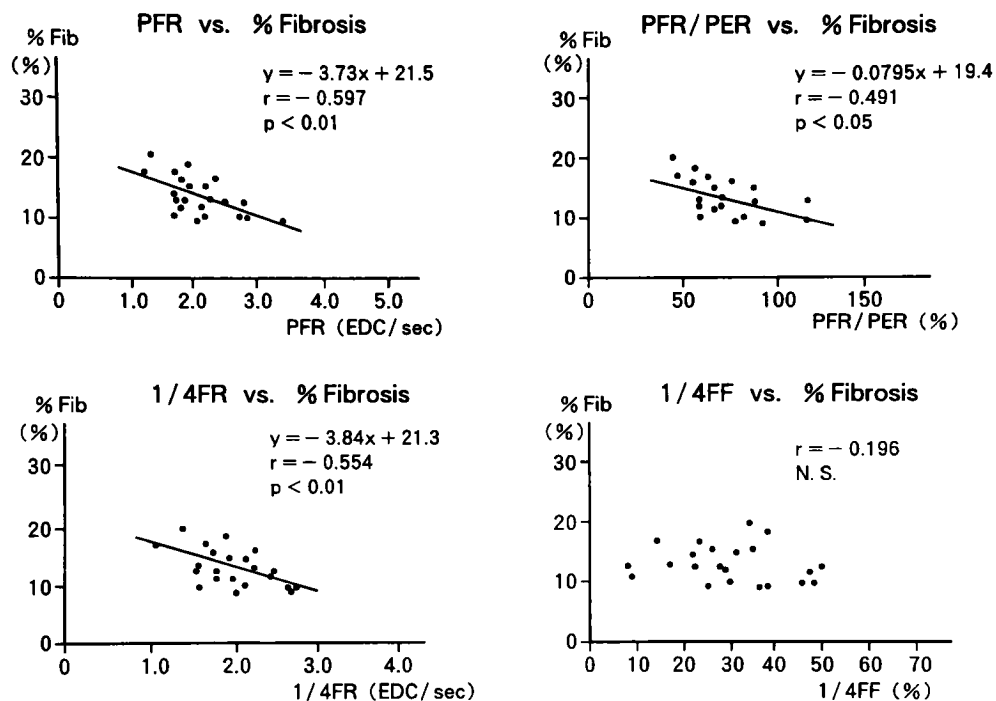


図4 ARにおける術前の左室拡張能と左室心筋微細構造との関係
 図2脚注参照, %Fibrosis: 心筋間質の線維化度

対照群 ($9.4 \pm 6.8\%$) に比して有意 ($p < 0.01$) に低値であり, 術後早期には $2.6 \pm 8.6\%$, 術後遠隔期には $1.5 \pm 5.5\%$ と, 術前に比してともに有意 (ともに $p < 0.05$) に改善した。しかし対照群に比してなお有意 ($p < 0.01$) に低値にとどまった。MR 群では, % Δ EF は術前 $-4.7 \pm 13.3\%$ と対照群に比して有意 ($p < 0.01$) に低値であり, 術後早期には $1.6 \pm 6.6\%$, 術後遠隔期には $1.5 \pm 6.7\%$ と, 術前に比してともに有意 (ともに $p < 0.01$) に改善した。しかし対照群に比してなお有意 ($p < 0.01$) に低値にとどまった。

4. 術前の左室心筋微細構造に関する検討

1) 電顕スコア (EM-score) (表1)

EM-score は, AR 群では 3.7 ± 1.6 , MR 群では 4.5 ± 1.8 であり, MR 群で有意 ($p < 0.05$) に高値であった。

2) 心筋間質の線維化度 (%Fibrosis) (表1)

%Fibrosis は, AR 群では $13.4 \pm 3.3\%$, MR 群では $16.5 \pm 4.0\%$ であり, MR 群で有意 ($p < 0.05$) に高値であった。

表1 AR および MR における左室心筋微細構造に関する検討

EM-score: 電顕スコア, %Fibrosis: 心筋間質の線維化度, Diameter: 心筋細胞横径, N.S.: 有意差なし

	AR (n=23)	MR (n=22)	有意差
EM-score	3.7 ± 1.6	4.5 ± 1.8	$p < 0.05$
%Fibrosis (%)	13.4 ± 3.3	16.5 ± 4.0	$p < 0.05$
Diameter (μ m)	26.3 ± 3.6	23.3 ± 3.8	N.S.

(平均値 $\pm$ 標準偏差)

3) 心筋細胞横径 (Diameter) (表1)

Diameter は, AR 群では $26.3 \pm 3.6 \mu$ m, MR 群では $23.3 \pm 3.8 \mu$ m であり, 両群間に有意差は認めなかった。

5. 術前の左室拡張能と心筋微細構造との関係

AR 群において, 術前の PFR, PFR/PER および 1/4FR と %Fibrosis との間には有意 (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$ および $p < 0.01$) の負の相関を認めたが (図4), 1/4FF, TPFR お

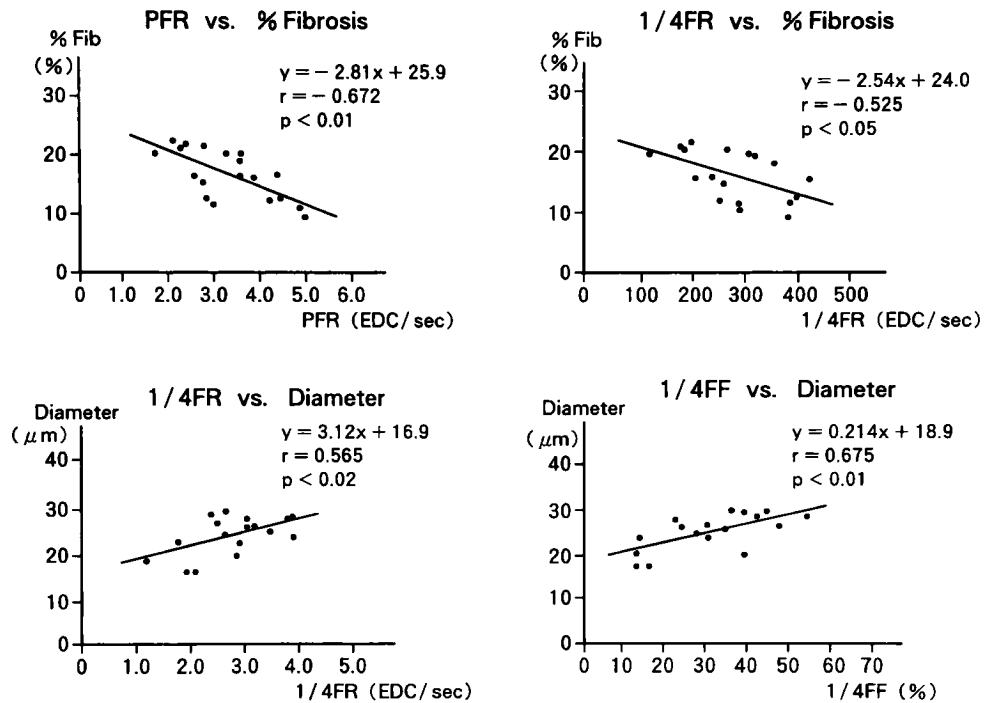


図5 MRにおける術前の左室拡張能と左室心筋微細構造との関係
 図2脚注参照, %Fibrosis: 心筋間質の線維化度

よび TPFR/DT と %Fibrosis との間には有意の相関を認めなかった。また術前の PFR, PFR/PER, 1/4FR, 1/4FF, TPFR および TPFR/DT と Diameter および EM-score との間には、すべてに有意の相関は認めなかった。MR 群において、術前の PFR および 1/4FR と %Fibrosis との間には有意 ($p < 0.05$ および $p < 0.05$) の負の相関を認めたが(図5上段), PFR/PER, 1/4FF, TPFR および TPFR/DT と %Fibrosis との間には有意の相関を認めなかった。また術前の 1/4FR および 1/4FF と Diameter との間には有意 ($p < 0.05$ および $p < 0.05$) の正の相関を認めたが(図5下段), PFR, PFR/PER, TPFR および TPFR/DT と %Fibrosis との間には有意の相関を認めなかった。また術前の PFR, PFR/PER, 1/4FR, 1/4FF, TPFR および TPFR/DT と EM-score との間には、すべてに有意の相関は認められなかった。

6. 術前の左室収縮能と心筋微細構造との関係

AR 群において、術前の % Δ EF と %Fibrosis との間には有意 ($p < 0.05$) の負の相関を認めたが、EF および PER と %Fibrosis との間には有意の相関を認めなかった。また術前の EF, PER および % Δ EF と Diameter および EM-score との間にはすべてに有意の相関は認められなかった。MR 群において、術前の EF, PER および % Δ EF と %Fibrosis, Diameter および EM-score との間にはすべてにおいて有意の相関は認められなかった。

7. 術前の左室容量と心筋微細構造との関係

AR 群および MR 群における術前の左室容量と %Fibrosis, Diameter および EM-score との間には有意の相関は認められなかった。

8. 術後遠隔期の左室拡張能と心筋微細構造との関係

AR 群では術後遠隔期における PFR および 1/4FR と %Fibrosis との間にも有意 (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$) の負の相関を認めた

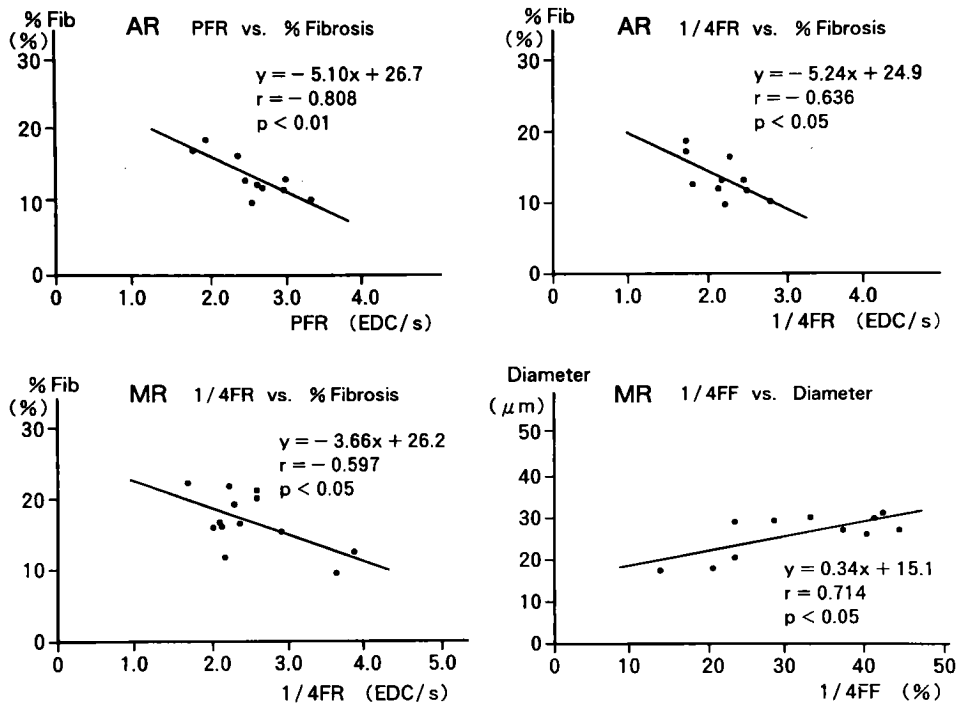


図6 AR および MR における術後遠隔期の左室拡張能と術前の左室心筋微細構造との関係
図2 脚注参照, %Fibrosis: 心筋間質の線維化度, Diameter: 心筋細胞横径

(図6上段)が, PFR/PER, 1/4 FF, TPFR および TPFR/DT と%Fibrosis との間には有意の相関は認めなかった。また術後遠隔期における PFR, PFR/PER, 1/4 FR, 1/4 FF, TPFR および TPFR/DT と Diameter および EM-score との間にはすべてに有意の相関は認められなかった。MR 群では術後遠隔期における 1/4 FR と%Fibrosis との間には有意 ($p < 0.05$) の負の相関を認めたが(図6下段左), PFR, PFR/PER, 1/4 FF, TPFR および TPFR/DT と%Fibrosis との間には有意の相関を認めなかった。また術後遠隔期における 1/4 FF と Diameter との間には有意 ($p < 0.05$) の正の相関を認めた(図6下段右)が, PFR, PFR/PER, 1/4 FR, TPFR および TPFR/DT と%Fibrosis との間には有意の相関を認めなかった。また術後遠隔期における PFR, PFR/PER, 1/4 FR, 1/4 FF, TPFR および TPFR/DT と EM-score との間には有意の相関は認められなかった。

9. 術後遠隔期の左室収縮能と心筋微細構造との関係

AR 群および MR 群における術後遠隔期の EF, PER および% ΔEF と%Fibrosis, Diameter および EM-score との間にはすべてに有意の相関は認められなかった。

10. 術後遠隔期の左室容量と心筋微細構造との関係

AR 群および MR 群における術後遠隔期の LVEDVI および LVESVI と%Fibrosis, Diameter および EM-score との間にはすべてに有意の相関は認められなかった。

考 察

左室容量負荷疾患では, その代償力の大きさは予後に有効に作用すると同時に, 至適手術時期を逸する原因となることがあり, 至適手術時期決定の立場からも, 手術前後における心機能の推移については多くの報告がなされてきた。しかしいづれも心臓超音波法あるいは左室造影

法による、主に左室収縮能についての検討であり¹⁰⁾¹¹⁾、従来のこれらの方法では左室拡張能の正確な測定が困難であったため、左室拡張能に重点を置いた報告は少ない。

^{99m}Tc 平衡時マルチゲート心プールシンチグラフィは、左室容量の経時的変化を正確に測定し、かつ左右心室の収縮能のみならず拡張能の評価も可能である。本法を用いた検討により、左室拡張能が収縮能に先行して障害されることが知られており、拡張期指標が心疾患における左室機能障害のより鋭敏な指標となり得ることが報告されている⁶⁻⁹⁾。同種心臓移植後の拒絶反応の早期予知に本法による左室拡張能の指標の変化が有用であったとの報告もある¹⁶⁾。

そこで著者は、左室容量負荷弁膜疾患である AR および MR の手術前、手術直後および術後遠隔期における左室機能とくに拡張能の推移を、^{99m}Tc 平衡時マルチゲート心プールシンチグラフィにより評価した。

左室拡張能の指標として、従来より左室拡張中期指標として用いられてきた最大充填速度 (PFR) および PFR を最大駆出速度 (PER) で補正した最大充填速度/最大駆出速度 (PFR/PER) を用いた。また左室拡張早期指標として新たに、拡張早期 1/4 充填速度 (1/4 FR) および拡張早期 1/4 充填率 (1/4 FF) を考案した。従来より左室拡張早期指標としては 1/3 FR および 1/3 FF よく用いられてきたが、左室機能低下例では、diastolic time の前半 1/3 の時相が TPFR よりも遅延することがしばしばあり、われわれの検討でも、弁膜疾患症例の 86%、健常例の 37% に遅延が認められた。この場合、1/3 FR では過小評価され、逆に 1/3 FF では過大評価されることがあり、拡張早期指標としては両者とも不適当であると考えられた。そこで著者は、1/4 FR および 1/4 FF を考察したが、これは diastolic time の前半 1/4 の時相が TPFR より遅延することがほとんどなく、かつ TPFR に近接しており、左室拡張早期指標として、より優れていると考えたからである。さらに拡張期時間指標として、PFR に至る時間 (TPFR) および TPFR を diastolic time で補正した TPFR/DT を用いた。また左室収縮

能の指標として、駆出分画 (EF)、最大駆出速度 (PER) および運動負荷による駆出分画増加率 (%ΔEF) を用いた。なお心プールシンチグラフィにおいては、運動負荷時における左室拡張期指標は、心拍数の変動や加齢による差異などにより、その信頼性に疑問があるとの報告もあり¹⁷⁾、今回の検討には加えなかった。

その結果、AR 群および MR 群ともに、術前の左室収縮能の低下は比較的軽度であったのに対し、左室拡張能は対照群に比して有意に低下しており、特に AR 群においては、左室拡張早期指標 (1/4 FR, 1/4 FF) の低下が顕著であった。この結果は虚血性心疾患や拡張型心筋症では、左室拡張能が収縮能に先行して障害され、低下するという報告⁶⁻⁹⁾と一致する。この原因として小西ら⁷⁾は、虚血性心疾患では、左室拡張能は心筋の線維化および左室コンプライアンスの低下によって障害され、さらに左室拡張能には左室収縮能におけるような代償機構が存在しないのではないかと推定している。左室容量負荷弁膜疾患に関する著者らの結果もこれらの報告と一致した結果が得られたが、本研究においては、AR 群では左室拡張能障害のうちでも早期拡張能がより早く障害されることが示唆された。

術後の心機能の推移に関して、AR 群では、術前低下していた左室拡張能は術後早期にはやや改善したが、術後遠隔期においても正常域にまでは改善しなかった。MR 群では、術前の左室拡張能の障害は AR 群に比して軽度であったが、左室拡張能は術後早期には術前に比して有意に低下し、術後遠隔期においても正常域にまでは改善しなかった。一方、左室収縮能は AR 群および MR 群ともに術前軽度に低下していたが、術後はほぼ正常域にまで改善した。これらの結果より、AR および MR においては、術後遠隔期においても改善がみられない不可逆的な左室拡張能の障害が存在すると考えられた。そしてその原因として、心筋の線維化などの心筋微細構造の障害が、術後遠隔期においてもなお残存しているためであろうと推定された。弁膜疾患における心機能と心筋変性との関連について、これまでに種々の報告がなされてきた¹⁸⁻²²⁾。

AR, MR などの左室容量負荷弁膜疾患においては、弁の機械的障害により容量負荷を生じ、それに対する代償として心筋肥大をきたすと考えられている¹⁸⁾。この報告においては、左室容量負荷弁膜疾患においては、心筋肥大の結果として心筋細胞の相対的虚血を生じ、さらに進行すると心筋細胞の破壊に至り、特徴的なことは心内膜下心筋に細小の癍痕 (microscar) を生じ、心筋のコンプライアンスの低下、ひいては心機能の障害を引き起こすと推定している¹⁸⁾。一方、リウマチ性弁膜疾患における心機能と心筋微細構造との関連について砂盛ら¹⁹⁾ は、術前よりの rheumatic myocarditis による心筋変性、特に小動脈にみられる chronic rheumatic vasculitis とともに、開心術中における心筋の虚血性変化の後遺症としての心筋線維間の diffuse fibrosis が、術後遠隔期における左室心筋変性の残存の原因となると指摘した。心機能と心筋の線維化との関連に関して Oldershaw ら²⁰⁾ は、AR においては心筋の fibrosis の程度が予後に影響を及ぼすと指摘した。Fukuda ら²¹⁾ は、MR においては心筋の fibrosis が MS に比して高度であったと報告している。また、電顕的心筋微細構造の変性に関して Maron ら²²⁾ は、大動脈弁膜疾患においては、筋原線維の融解、筋形質小胞体の増殖および基底膜の肥厚などが、左室収縮能の低下の原因であると指摘している。著者は、左室容量負荷弁膜疾患 (AR, MR) における術前後の左室拡張能の障害の原因を病理組織学的に検討すべく、開心術時に左室心尖部より左室心筋を採取し、従来より当教室で用いられてきた方法¹⁵⁾ により、光顕的および電顕的に左室心筋微細構造の変性度を求めた。関口ら¹⁴⁾ は特発性心筋症において、心内膜生検法によって得られた心筋の電顕像から超微細形態的心筋収縮不全度を算出し、これが左心機能と相関しており、かつ予後判定に役立つと述べている。著者は、この評価法を弁膜疾患に応用して EM-score を求めた。一方、黒滝¹²⁾ は Epon 樹脂包埋組織の光学顕微鏡観察のための三重染色法を考察した。これは、従来の電顕標本作成のための単染色法と異なり、種々の細胞成分を色分けして染色する方法で、広範囲の微細病変を検索

するのに有利であり、これにより同一標本での光顕像と電顕像の観察が可能となった。著者らはこの染色法を用いて、術前の左室心筋の心筋間質の線維化度 (%Fibrosis) および心筋細胞横径 (Diameter) を求めた。その結果、電顕的左室心筋微細構造の変性度の指標である EM-score および %Fibrosis とともに、AR 群に比して MR 群は有意に高値であり、心筋微細構造の荒廃がより高度に進行していると推定された。さらに有意差はないものの MR 群における心筋線維の代償性肥大の障害の存在が推定された。次に、AR および MR の心筋微細構造の変性度と左室機能、特に拡張能との相関を検討した。AR 群においては術前の左室拡張能の指標である PFR, PFR/PER および $1/4$ FR と %Fibrosis との間には有意の負の相関 (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$ および $p < 0.01$) を認めた。このことから、AR においては、左室拡張能の障害と心筋間質の線維化との関連が示唆された。一方 MR 群においては、術前の左室拡張能の指標である PFR および $1/4$ FR と %Fibrosis との間には有意の負の相関 (それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.05$) を認めた。また MR 群における術前の $1/4$ FR および $1/4$ FF と、Diameter との間には有意の正の相関 (それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.05$) を認めた。このことから MR においては、左室拡張能の障害には心筋間質の線維化とともに心筋線維の代償性肥大の障害が関与していると推定された。また術後の左室機能と術前的心筋変性度との関連の検討では、AR 群の術後遠隔期において、左室拡張能の指標である PFR および $1/4$ FR と %Fibrosis との間には、有意の負の相関 (それぞれ $p < 0.01$ および $p < 0.05$) を認めた。一方、MR 群の術後遠隔期において、左室拡張能の指標である $1/4$ FR と %Fibrosis との間には、有意の負の相関 ($p < 0.05$) を認めた。また MR 群における術後遠隔期の $1/4$ FF と Diameter との間には有意の正の相関 ($p < 0.05$) を認めた。

これらの結果より、AR, MR とともに、術前の左室心筋の微細構造の障害の程度が高度な症例では、術後遠隔期においても左室拡張能の障害が不可逆性に残存するものと推測された。AR,

MR ともに、長期間無症状に経過することが多く、症状が悪化した時点で手術を行っても術後に良好な心機能の改善が得られない症例も存在する²³⁾。そのため、従来より手術時期を決定するための心機能指標が、種々の方法を用いて求められてきた¹⁰⁾²⁴⁾。本研究の結果から、心プールシンチグラフィにより得られた左室拡張能の指標は、術前の左室心筋の微細構造の障害の程度と良い相関を示しており、その障害の程度を事前にかつ早期に予知する指標として有用であると考えた。また術前の左室心筋の微細構造の障害の程度が高度な症例では、術後遠隔期においても左室拡張能の障害が不可逆性に残存すると考えられることから、正常な左室拡張能が保持されているうちの早期の手術が望ましいと考えられた。

結 論

1. 左室容量負荷弁膜疾患である大動脈弁閉鎖不全症 (AR) および僧帽弁閉鎖不全症 (MR) の手術前後における左室機能、特に拡張能を、^{99m}Tc 平衡時マルチゲート心プールシンチグラフィにより評価し、さらに左室心筋変性度との相関を検討した。

2. AR 群、MR 群ともに術前の左室拡張能は、収縮能に先行して障害されることが示唆された。特に AR 群においては、左室早期拡張能の障害が顕著であった。

3. AR 群、MR 群ともに術後遠隔期におけ

る左室拡張能の改善は、収縮能の改善に比べ不十分であった。

4. AR における左室拡張能の障害には、左室心筋間質の線維化が関与していることが示唆された。

5. MR における左室拡張能の障害には、左室心筋間質の線維化および心筋線維の代償性肥大の障害が関与していることが示唆された。

6. AR および MR においては、術後遠隔期においても改善がみられない不可逆的な左室拡張能の障害が存在すると考えられ、その原因として、術前の心筋の線維化等の心筋微細構造の障害が術後遠隔期においてもなお残存しているためと推定された。

7. AR および MR においては、心プールシンチグラフィにより得られた左室拡張能の指標は、術前の左室心筋の微細構造の障害の程度との間に良い相関を示し、その障害の程度を術前に予知する指標として有用であった。

稿を終えるにあたり、終始御指導御校閲を賜りました恩師寺本 滋教授に深謝すると共に、直接御指導いただいた妹尾嘉昌助教授 (心臓血管外科)、紀幸一助手に感謝致します。また、研究に御協力下さった教室諸兄並びに清水光春助手 (放射線科)、永谷伊佐雄技師 (中央放射線部) に感謝の意を捧げます。

なお、本論文の要旨の一部は、第31回日本核医学学会総会 (松山)、および第22回日本心臓血管外科学会学術総会 (仙台) において発表した。

文 献

- 1) Borer JS, Kent KM, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Seides SF, Epstein SE and Johnston GS : Sensitivity, specificity and predictive accuracy of radionuclide cineangiography during exercise in patients with coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. *Circulation* (1979) **60**, 572—580.
- 2) Slutsky R, Karliner J, Ricci D, Schuler G, Pfisterer M, Peterson K and Ashburn W : Response of left ventricular volume to exercise in man assessed by radionuclide equilibrium angiography. *Circulation* (1979) **60**, 565—571.
- 3) Dehmer GJ, Lewis SE, Hillis LD, Twieg D, Folkoff M, Parkey RW and Willerson JT : Nongeometric determination of left ventricular volumes from equilibrium blood pool scans. *Am J Cardiol* (1980) **45**, 293—300.
- 4) Schoolmeester WL, Simpson AG, Sauerbrunn BJ and Fletcher RD : Radionuclide angiographic

- assessment of left ventricular function during exercise in patients with a severely reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* (1981) **47**, 804—809.
- 5) Plotnic GD, Becker LC and Fisher ML : Changes in left ventricular function during recovery from upright bicycle exercise in normal persons and patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* (1986) **58**, 247—251.
 - 6) Lavine SJ, Follansbee WP, Shreiner DP, Krishnaswami V, Reddy PS and Mckee KS : Pattern of left ventricular diastolic filling in chronic aortic regurgitation : A gated blood pool assessment. *Am J Cardiol* (1985) **55**, 127—132.
 - 7) 小西得司, 市川毅彦 : 左心機能 — Gated blood pool scintigraphy による左室機能のデータ —. ニュータウンカンファレンス (1983) **6**, 82—90.
 - 8) 成田充啓, 栗原 正, 村野謙一, 宇佐美暢久, 本田 稔, 金尾啓右 : 心プールのイメージングより求めた Diastolic Phase Index の有用性 — 虚血性心疾患における検討 —. *核医学* (1982) **19**, 1147—1157.
 - 9) 森下清文, 数井暉久, 渡辺 敦, 荒木英司, 瓜田雷己, 田宮幸彦, 菊地誠哉, 山本直樹, 田中利明, 小松作蔵 : 拡張機能よりみた A-C バイパス術の評価. *日胸外会誌* (1989) **37**, 1353—1358.
 - 10) 前田 肇, 今脇節朗, 白石恭史, 吉鷹秀範, 田中 聡 : 大動脈弁閉鎖不全症と僧帽弁閉鎖不全症における Loading condition の相違. *胸部外科* (1990) **43**, 428—437.
 - 11) 尾崎謙一 : 弁膜疾患における心筋超微形態学的変化と心機能 — 術中生検心筋所見とシネアングิโอグラフィ — との対比 —. *日胸外会誌* (1985) **33**, 147—160.
 - 12) Hiraki Y, Yanagi H, Nagaya I, Shimizu M, Joja I and Aono K : Studies of left ventricular volume estimation from gated blood pool scan with the use of regression equations. *Radioisotopes* (1987) **36**, 512—518.
 - 13) 黒滝光明 : Epon 樹脂包埋組織の光学顕微鏡観察のための重染色法について. *解剖学雑誌* (1972) **47**, 237—250.
 - 14) 関口守衛 : 心内膜心筋生検法による生検心筋の電顕的診断の基準とその定量化試案. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査班 昭和52年度研究報告集 (1978) pp 94—107.
 - 15) 米花正晴 : 弁膜症における心機能及び心予備能と心筋変性度との関連に関する研究. *日胸外会誌* (1986) **34**, 1937—1953.
 - 16) Tatum JL, Thompson JA, Prasad U, Burke TS and Quint RI : Radionuclide detection of abnormal ventricular filling patterns in rejecting human allografts. *Clin Nucl Med* (1989) **14**, 175—178.
 - 17) 成田充啓 : 心プール (心機能) — Global 指標のデータ解析 —. ニュータウンカンファレンス (1984) **8**, 31—34.
 - 18) 井上啓造 : 特発性心筋症および僧帽弁狭窄症における生検心筋の電子顕微鏡的研究. *Jpn Circ J* (1971) **35**, 1309—1342.
 - 19) 砂盛 誠, 鈴木章夫 : 開心術後遠隔期にみられる左室心筋の形態変化. *日外会誌* (1981) **82**, 337—341.
 - 20) Oldershaw PJ, Brooksby IAB, Davies MJ, Coltart DJ, Jenkins BS and Webbeploe MM : Correlations of fibrosis in endomyocardial biopsies from patients with aortic valve disease. *Br Heart J* (1980) **44**, 609—611.
 - 21) Fukuda K and Okada R : Histopathological studies on the myocardial fibrosis and vascular lesion of rheumatic valvular disease. *Jpn Circ J* (1981) **45**, 1421—1425.
 - 22) Maron BJ, Ferrans VJ and Roberts WC : Myocardial ultrastructure in patients with chronic aortic valve disease. *Am J Cardiol* (1975) **35**, 725—739.
 - 23) Rapaport E : Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol* (1975) **35**, 221—227.
 - 24) 妹尾嘉昌, 青木 淳, 黒住 要, 七条 健, 柳 英清, 米花正晴 : 慢性僧帽弁閉鎖不全症外科治療の左室へ

の効果とその予知, 日胸外会誌 (1989) **37**, 1163—1168.

**Correlation between left ventricular diastolic function
before and after valve replacement surgery and
myocardial ultrastructural changes in patients with left
ventricular volume-overloaded valvular heart diseases :
Evaluation with gated blood pool scintigraphy using ^{99m}Tc**

Tomiro OKADA

**Second Department of Surgery,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan
(Director : Prof. S. Teramoto)**

Left ventricular (LV) diastolic functions in 23 patients with aortic regurgitation (AR) and 22 patients with mitral regurgitation (MR) were evaluated by gated pool scintigraphy. LV myocardial biopsy was performed during open heart surgery, and LV myocardial ultrastructural changes were evaluated by electron microscope. Correlation between LV diastolic function and myocardial ultrastructural change was examined. It was suggested that preoperative LV diastolic dysfunction occurred earlier than LV systolic dysfunction in patients with AR and MR. LV early diastolic dysfunction was especially significant in patients with AR. LV systolic function was significantly improved postoperatively compared with LV diastolic function in patients with AR and MR. It was suggested that LV interstitial fibrosis caused LV diastolic dysfunction in patients with AR and MR, and insufficiency of myocardial thickening as compensation in patients with MR. It was presumed that LV diastolic dysfunction was irreversible in patients with AR and MR in the distant postoperative period due to persistence of the preoperative myocardial ultrastructural change, e.g, interstitial fibrosis. these LV diastolic indices measured by gated pool scintigraphy were useful in predicting LV ultrastructural changes and postoperative LV dysfunction in patients with LV volume-overloaded valvular heart disease.