

僧帽弁閉鎖不全 (Review, Mitral Regurgitation: the Lancet, April 18, 2009)

西伊豆早朝カンファランス 仲田 H21.5

著者：

Prof. Maurice Enriquez-Sarano、メーヨークリニック心臓血管科、米国

Prof. Cary W Akins、ハーバート医科大学心臓外科

Prof. Alec Vahanian、パリ大学 Bichat 病院心臓科

僧帽弁閉鎖不全は米国では 200 万人が罹患している。その原因は先進国では変性 (degenerative with valve prolapsed) と虚血 (冠動脈疾患続発性)、発展途上国ではリウマチ熱がある。心臓は逆流量を左房肥大で代償できるので発症は徐々に起こる。しかし左室負荷増大により左室不全を起こして重症になると予後は不良である。重症度はドップラーエコーでわかる。

50 歳以上では、中等度逆流で年間死亡率 3%、重度逆流で 6% である。

手術が症状を改善し心不全を予防する唯一の治療である。

僧帽弁修復は僧帽弁置換に比べアウトカムを改善させ、重度逆流患者で死亡率を約 70% 減少させる。

最良の短期・長期結果が得られるのは、術後死亡率が少なく (1% 未満) 成功率の高い (80% から 90% 以上) 優れたセンターで、無症状の患者が手術された場合である。

僧帽弁逆流の早期発見、評価が重要な所以である。

1 . Introduction

米国では僧帽弁逆流 (MR) は最も頻度の高い弁疾患であり、ヨーロッパでは手術を要する弁疾患の中で 2 番目に多い。リウマチ熱は減っているが MR は増えている。

米国では 2000 年に 200 万から 250 万人の患者がおり 2030 年には人口の高齢化の為、倍増すると考えられる。発展途上国ではリウマチ熱の為、若年者にも多い。

高齢者では手術が勧められないことも多く、弁修復もあまりされていない。手術のトライアルがあまりないために明らかなエビデンスが少ない。

2 . 病因とメカニズム

病因としては虚血性 (冠動脈疾患に引き続いておこる) と非虚血性がある。

メカニズムとしては機能的 (functional : 僧帽弁自体は正常で心室のリモデリングにより起

こる MR) と、器質的 (organic: 僧帽弁自体に病巣がある) なものがある。

.....

【Carpentier 分類】

弁の動きにより亜型に分類される (Carpentier 分類)。

・器質的 Type I (弁の動きは正常、弁輪拡大や弁穿孔による)

非虚血性のものとして Endocarditis、変性(弁輪石灰化)、先天的 (cleft leaflet)

・器質的 Type II (弁の過剰 (excessive) な動き)

非虚血性のものとして変性 (billowing/flail leaflets)、心内膜炎 (腱索断裂)、外傷 (腱索・乳頭筋断裂)、リウマチ熱、

虚血性のものとして乳頭筋断裂

・器質的 Type IIIa (弁の拡張期の抑制的 (restrictive) な動き)

非虚血性のものとしてリウマチ熱、医原性 (放射線、薬剤)、炎症 (SLE、抗 cardiolipin、好酸球性心内膜炎、endomyocardial fibrosis)

・機能的 Type I (弁の動きは正常) Type IIIb (弁の収縮期の抑制的な動き)

非虚血性のものとして心筋症、心筋炎、左室不全 (原因が何であれ)

虚血性のものとして functional ischemic

.....

西欧諸国で MR の原因は変性 (primary myxomatous disease, primary flail leaflets, annular calcification) が 60 から 70%、虚血性が 20%、心内膜炎が 2 から 5%、リウマチ熱が 2 から 5% と、その他 (心筋症、炎症疾患、薬剤、外傷、先天性) がある。

変性による MR は普通、僧帽弁逸脱 (mitral valve prolapse) と関係し単独の弁輪石灰化と関係するのは稀である。僧帽弁逸脱は収縮期に僧帽弁が弁輪から 2mm 以上左房に動くことを言う。腱索が切れると逸脱は重度となる。

僧帽弁逸脱の主な原因は僧帽弁の myxomatous degeneration (Mitral valve prolaps syndrome または Barlow's disease) や腱索断裂による後尖 (70%) の primary flail leaflets による。

Myxomatous degeneration は僧帽弁の海綿層を増加させ水分含量を増やし厚くする。

これらは X 染色体を介して遺伝することがある。変性による MR は最も手術修復が可能な疾患であるので初期の念入りな評価が重要である。

虚血が原因のMRは乳頭筋断裂などによることはほとんどなく急性であることも稀である。弁自体は正常で、左心室障害によってMRが起こる機能的なものである。

虚血により左心室のリモデリングが起こり心尖部や乳頭筋下部が偏位して機能的なMRを起こす。腱索は伸びない(non-extensible)ので乳頭筋が偏位すると僧帽弁が引かれてMRを起こす。僧帽弁は心尖方向へ引っ張られる(tenting)。下壁梗塞による局所癒痕で僧帽弁のasymmetric tentingが起こりMRを起こす。

リウマチ熱や炎症(SLEなど)、放射線によるMRは腱索や弁の収縮(retraction)により起こり弁輪拡大で更に増幅される。この場合は手術(repair)が難しい。

心内膜炎によるMRは腱索の断裂、穿孔により、また弁輪拡大も多い。

原因が何であれ弁輪拡大は多く、とくに弁輪後部に多く手術は弁輪形成術(annuloplasty)を要する。

3. 病態生理と疾患進行

MRの重症度はERO(effective regurgitant orifice) areaとRvol(regurgitant volume)で計測されるが左室収縮期圧と左房コンプライアンスにも影響される。

駆出率が正常下限(50から60%)であっても左室不全のことがある。収縮末期の心室が拡大している場合、左室不全を疑うべきである。

弁輪形成術(annuloplasty)後のMR再発は弁輪の拡大とはあまり関係なく、心室のリモデリングによる弁のtentingと関係する。

4. 評価

重症MRの理学所見としては心尖拍動の偏位、収縮期スリル、大きな収縮期雑音、第3音、初期拡張期ランブル、X線で心拡大と左房拡大、心房細動などがある。

MRの主評価法はドップラーエコーである。経食道エコーは術中の病変部位確認や術後結果を見るのに用い、外来ではめったに行われない。

a) 軽症MRのドップラー所見

特徴的所見として

- ・ small central jet < 4 平方 cm または 左房の 10% 未満
- ・ vena contracta 幅 (jet が逆流口から出た直後の最も狭い幅の部分) 0.3cm 以下
- ・ flow convergence がないかわずか

傍証として

- ・ 肺静脈の systolic dominant flow

- ・ mitral inflow で E 波より A 波優位
- ・ low-density doppler MR signal
- ・ 左室サイズが正常

計測値

- ・ Rvol (ml per beat) :30 未満
- ・ RF (regurgitant fraction) :30% 未満
- ・ ERO (effective regurgitant orifice) area: 0.20 平方 cm 未満

b) 中等度 MR のドップラー所見

計測値

- ・ Rvol (ml per beat) :30 から 59
- ・ RF (regurgitant fraction) :30 から 49%
- ・ ERO (effective regurgitant orifice) area: 0.20 から 0.39 平方 cm

MR の原因が虚血である場合、Rvol が比較的小さく (30ml 以上) ERO area も比較的小さくても (0.20 平方 cm 以上) 結果は大変悪い。従って重症度は原因にもよる。

c) 重症 MR のドップラー所見

特徴的所見として

- ・ vena contracta 幅 0.7cm 以上で central MR jet が広い (左房の 40% 以上の面積)
- ・ どんなサイズであれ wall-impinging jet
- ・ large flow convergence
- ・ 肺静脈で systolic reversal
- ・ flail leaflet あるいは乳頭筋断裂

傍証として

- ・ 濃い三角形の doppler MR signal
- ・ A 波より E 波が dominant (1.2 m/秒以上)
- ・ 左室拡大、左房拡大 (特に左室機能正常で)

計測値として

- ・ Rvol 60ml per beat 以上
- ・ RF (regurgitant fraction) : 50% 以上
- ・ ERO (effective regurgitant orifice) : 0.40 平方 cm 以上

左室駆出率が 0.6 未満あるいは左室の収縮期末幅が 40 から 45mm ある時は左室不全がある

と考える。左房容積は左房負荷の指標であり（40ml/平米）心房細動発生を予想するものである。

HANP は MR に特異性はない。MR の重症度とは関係なく不整脈で強く活性化される。BNP の方が、MR 患者には有用である。BNP は逆流の重症度よりも左房拡大、リズム、左室機能で決定され BNP 高値の場合、予後が悪く注意すべきである。

5 . 自然歴と臨床アウトカム

エコーが利用される以前の古いスタディでは5年生存率は27%から97%と広いレンジに及ぶ。突然死は全体平均で年率1.8%、NYHA III と IV では12.0%から、無症状で駆出率正常、洞調律の場合は0.8%と幅広い。50歳以下の若年者では重症 MR であっても死亡率は低い。

50歳以上の高齢者で重症の器質的 MR（ERO area が40mm 平方以上）では死亡率が高く中等度 MR で3%、重症 MR で6%になる。

内科治療下での生存率減少の予測因子は、NYHA III（安静時無症状。歩行・日常生活以下の労作で症状出現）または IV（軽度活動で症状出現）、駆出率減少、ERO area 40mm 平方以上などがある。

心臓イベント発生の予測因子は心房細動、左房の40から50mm以上の拡大、flail leaflet、大きな ERO area、運動時の低酸素血症、右室不全などである。

MR手術後の初期死亡率は年齢に大きく影響される。65歳以下での手術死亡リスクは1%、65歳から75歳で2%、75歳以上で4から5%である。手術リスクは術前の症状の重症度、心不全とも関連するが駆出率とはあまり関係ない。

術前の駆出率が50%未満の場合、術後死亡率は高い。

僧帽弁修復（valve repair）と弁置換（valve replacement）を比較したトライアルはない。しかし観察では、長期結果が優れているのは弁修復である。特に変性による器質的 MR では弁修復が広く推奨されている。

虚血による MR で乳頭筋断裂は急速に致命的になる。

もう一つの重要なコンセプトは、虚血による MR の場合、軽度の逆流であっても実質的死亡率は高いという点である。

虚血による MR では、MR のない虚血性心疾患に比べ、ERO area が20mm 平方以上の場

合、死亡率は2倍にもなる。

RvolよりERO areaの方がより予後予測価値がある理由は、ERO areaとfilling pressureと強い相関があるためであろう。

機能的MR(虚血による)の手術成績はまだ最善なものではない。手術の進歩にも関わらず手術死亡はまだ高い。長期死亡も心不全発生も高い。これが手術適応のindicationを難しくしている。

僧帽弁修復(repair)と僧帽弁置換(replacement)との選択もよく議論になる。

弁修復後も、心室リモデリングが進行してMRが再発することはよくある。

6. 治療

a) 内科的治療

心内膜炎の場合は感染合併症で突然のMR発症を起こさないように留意する。

重症MR患者で利尿剤により症状は一過性に軽快するが依然ハイリスクであり直ちに手術評価が必要である。器質的僧帽弁逆流で急性悪化した場合vaodilatorが有用である。

一方、機能的僧帽弁逆流(虚血で心室がリモデリングすることによる)の場合、ベータ拮抗剤(アーチスト、セロケン、ロプレソール)とACEiはこれを改善する。

これらの薬剤は左室機能不全を改善するので、これらの治療を最大限行ったのち、手術適応を考える。

b) インターベンション

Alfieriらによるvalvular edge-to-edge attachmentは僧坊弁の前尖と後尖の真ん中を結合させるもので疑似手術である。経皮的にカテを入れ中隔を介してクリップか縫合により行う。結果は勇気づけられるものであり8割は、軽症MRとなって退院する。

この方法の欠点は、僧坊弁中心部の逸脱にしか使えないことと弁輪拡大には対処できないことである。

弁輪形成術(annuloplasty)は研究段階であるが、coronary sinus cinching(しめつけ)で行う。デバイスをcoronary sinusにアンカーさせ支持組織を締めつけて弁輪縮小を図る。

c) 手術治療

MRの確実な唯一の治療は手術である。しかし死亡率、心イベント減少のランダムトライアルはない。手術は、弁、弁下方、弁輪の3つに対する一連の操作である。

僧帽弁逸脱に対しては逸脱した後尖の中心部を三角形に切除して端端縫合する。前尖の処

置は稀である。

弁下方の支持組織に対しては、腱索短縮よりは腱索移動、人工腱索を使用する。

弁輪形成は annular band や ring を用いてルーチンに行われる。

優れた外科センターでは、MR の手術治癒率は 80 から 90% である。

一方、機能的 MR (虚血での心室リモデリングによる) に対しては、手術は弁輪形成術のみが行われるが再発率は 20 から 30% である。

弁修復術後の再手術率が、弁置換術後よりも多いということはない。

弁修復の方が、弁置換よりも死亡率、罹患率で優れていることから弁修復の方が好まれる。

弁置換は biological または mechanical prosthesis が使われる。

生体弁 (Bioprosthetic valve) は塞栓のリスクは低いが長持ちしない。

機械弁 (Mechanical valve) は塞栓のリスクが高くワーファリンによる出血の合併症が起こり易いが長持ちする。

65 歳以上では bioprosthesis が適応である。

7 . 治療ガイドライン

ハイリスクな器質的 MR 患者で即座に手術が必要なのは

・ NYHA III (安静時無症状。歩行・日常生活以下の労作で症状出現)

・ NYHA IV (軽度活動で症状出現)

・ 明らかな左室不全 (駆出率 60% 未満または収縮期末幅 40 から 45mm 以上)

の場合である。重症 MR では心不全、左室不全が進行していても手術禁忌は稀である。

しかし MR 晩期では死亡率も上昇する。従って MR では早期発見と評価が重要である。

機能的 MR では無症状の場合はまず手術適応にならない。冠動脈バイパス手術を行う時に弁手術を考えればよい。器質的 MR では術前無症状の患者は手術により寿命も延びる。

手術センターの要件は

・ 無症状の患者では手術リスクが 1% 以下であること。

・ MR の非侵襲的評価が十分に行えること。

・ 治癒率が 80% 以上であること。

このようなセンターであってこそガイドラインで無症候 MR に対しても手術が勧められる。

僧帽弁逆流」最重要点

- 1 . MR の原因は機能的と器質的の 2 つ。
- 2 . 機能的 MR は虚血などの心室リモデリングによる。
- 3 . 器質的 MR は僧帽弁自体の異常による。
- 4 . 僧帽弁逸脱は弁が弁輪から 2mm 以上左房側に動く。
- 5 . 僧帽弁逸脱は弁変性（粘液腫性変性、腱索断裂）による。

- 6 . 僧帽弁逸脱は手術の良い適応。
- 7 . 心室リモデリングによる MR は弁が心室側に引かれる（tenting）。
- 8 . MR の重症度は ERO area と Rvol で計測する。
- 9 . 重症は vena contracta 0.7cm 以上、A 波 < E 波、Rvol > 60ml、ERO > 0.40 平方 cm
- 10 . EF 0.6 未満、左室拡張期末幅 40 から 45 以上は左室不全。

- 11 . 左房拡大は心房細動を起こす。
- 12 . BNP は左房拡大、リズム、左室機能で決定、BNP 高値で予後悪い。
- 13 . 50 歳以上、ERO area 40 mm 平方以上、NYHA III、IV、EF < 50 は予後悪い。
- 14 . 僧帽弁逸脱（弁変性による器質的 MR）は弁修復術を推奨。
- 15 . 虚血による機能的 MR は逆流軽度でも予後悪い。

- 16 . 機能的 MR はアーチスト、ACEi を最大限使ってから手術も考えよ。

- 17 . 前尖と後尖の真ん中を結合する Alfieri の経皮・経中隔的手技がある。
- 18 . 弁修復術は後尖の真ん中を三角に切って端々縫合し弁輪形成術も。
- 19 . 弁置換より弁修復術の方が成績が良い。
- 20 . 生体弁は塞栓は少ないが長持ちせず 65 歳以上で適応。

- 21 . 機械弁は塞栓多いが長持ち。ワーファリンによる出血多い。
- 22 . NYHA III と IV、EF 60 未満、収縮期末幅 40 から 45 以上は即手術適応。
- 23 . ただし重症は死亡リスクも高い。
- 24 . 良い手術センターは手術リスク 1% 以下、治癒率 80% 以上。
- 25 . 無症候 MR を良いセンターで手術を（リスク 1% 以下）。