

博士論文

論文題目 無症状の重度慢性僧帽弁閉鎖不全症に対する早期手術の
長期成績

氏 名 田端 実

目次

略語一覽

第1章. 要旨

第2章. 序文

第3章. 方法

第4章. 結果

第5章. 考察

第6章. 謝辞

第7章. 参考文献

略語一覽

IABP: intraaortic balloon pumping

NA: not applicable

LVEF: left ventricular ejection fraction

LVESD: left ventricular end-systolic dimension

MR: mitral regurgitation

第1章 要旨

1992年から2007年までに早期僧帽弁手術を受けた無症状の重度慢性僧帽弁閉鎖不全症患者212名の長期成績を評価した。10年生存率は97.3%、10年心臓イベント回避率は94.7%、7年僧帽弁閉鎖不全症再発回避率は93.1%であった。無症状でも術前の左室機能低下、心房細動または肺高血圧症がある患者は、これらの成績が悪い傾向が一部に見られたが、統計学的に有意ではなかった。多変量解析においても、それらのリスク因子と長期心臓イベントの発生の関連は有意でなかった。

無症状重度慢性僧帽弁閉鎖不全症に対する早期手術の長期成績は良好であった。無症状患者においては、術前の左室機能、心房細動または肺高血圧症と長期成績の関連は明らかでなかった。

第2章 序文

僧帽弁閉鎖不全症とは

僧帽弁は前尖と後尖のふたつの弁尖が拡張期に開き、収縮期に閉じることで、拡張期に血液を左房から左室に導き、収縮期には血液が左房へ逆流することを防いでいる。ふたつの弁尖は複数の腱索を介して左室壁の一部である乳頭筋とつながっており、この連続性が左室機能に重要な役割を果たしている。

僧帽弁閉鎖不全症 (mitral regurgitation: MR) は、僧帽弁の閉鎖が不十分で血液が左室から左房に逆流している病態である。Carpentier による分類では、弁輪の拡大による I 型、弁尖の逸脱による II 型、弁尖の可動制限による III 型に分けられる。[1] (図 1) 最も頻繁に見られるのは II 型であり、本研究中では、II 型の MR を対象としている。II 型の MR では、腱索の断裂または延長によって僧帽弁弁尖が左房側に逸脱し、僧帽弁の逆流が生じる。僧帽弁の重症度は、心エコーにて逆流量、逆流率、逆流弁口面積を定量評価し、その値により軽度、中等度、重度に分類される。詳細は方法の項で述べる。慢性 MR とは、突然腱索や乳頭筋が断裂することで起こる突発的な急性 MR でないものを指す。

重度の慢性 MR がある状況では、代償的に左室容積の拡大がおこる。左室が拡大することで、トータルの駆出量が増加し、左房への逆流量を差し引いても、正常な前向き駆出量が保たれる。同時に左室・左房容積が増えることで、左房の圧力

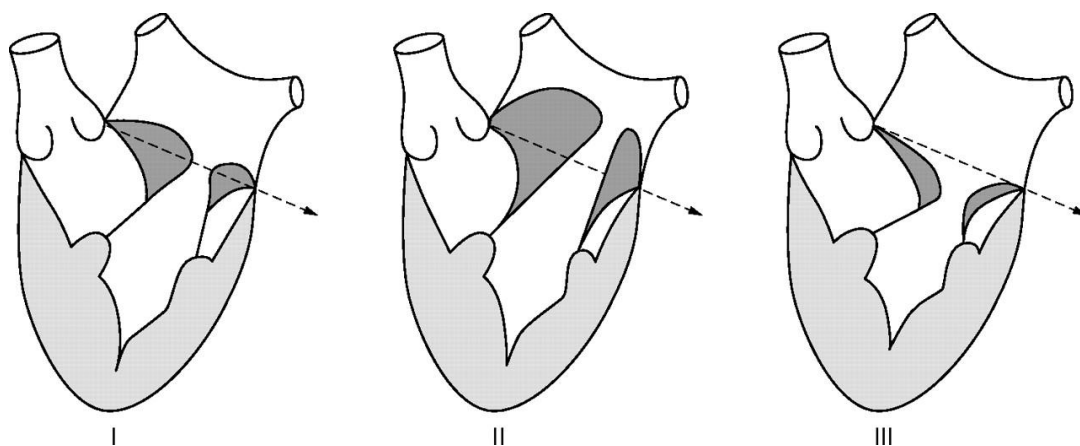
が下がり、肺うっ血が軽減される。ただし、この左室への過剰な容量負荷が長く続くと、左室機能障害が生じる。左室の収縮能が低下してくると、前向きの駆出量が低下し、かつ左室そして左房の圧力が上がり、肺うっ血が進行する。逸脱による僧帽弁逆流は保存的治療で治癒することではなく、左室機能障害が進行する前に、MRを外科的に修復することが望ましい。Lingらは、229人のMR患者の長期フォローアップにおいて、保存的治療を受けた患者の死亡率が年齢・性別をマッチさせたアメリカ国民の死亡率より高いことを示した。また、多変量解析にて僧帽弁手術が死亡率の減少と関連していること（ハザード比 0.29、95%信頼区間 0.15–0.56、 $p<0.001$ ）も示した。[2]

図1 僧帽弁閉鎖不全症の Carpentier 分類 (I 型 : 弁輪拡大による接合不全、II 型 : 弁尖逸脱による接合不全、III 型 : 弁尖の可動制限による接合不全) [3]

点線は弁輪の高さ (左房と左室の境界) を示しており、矢印は経胸壁心エコー長軸像でのエコービームの向きを示している。

(Tuladhar ら、Surgical reconstruction of the mitral valve. Heart 2006;92:1373-1377 より

引用)



MR に対する手術治療

MR に対する手術治療は以下の 3 つのオプションがある。1) 僧帽弁形成術、2) 弁下組織を温存する僧帽弁置換術、3) 弁下組織を切除する僧帽弁置換術。

僧帽弁形成術は、自己弁を温存し人工弁を使用しないため、長期の抗凝固療法によるリスクや人工弁不全を回避できる。加えて、弁下組織（腱索や乳頭筋の連続性）を温存するという利点がある。僧帽弁弁輪と左室壁が弁尖や腱索で連続していることは、左室の正常な形状、容量、機能を保つのに欠かせない構造である。しかし、僧帽弁形成術は僧帽弁置換術と比べて、より高度な手技を要し、時に逆流が残存したり再発することがあるため、僧帽弁形成術の経験豊富な外科チームによって行われる必要がある。

僧帽弁形成術の詳細な術式については後述するが、逸脱による逆流を修復する基本コンセプトには、逸脱部位を切除して残った健全部位を縫合する方法と、逸脱部位の腱索を再建する方法がある。また重度逆流のある僧帽弁は、弁尖の逸脱に加えて僧帽弁輪（弁の輪郭）が拡大かつまたは変形していることが多い。弁輪の拡大や変形があると、逸脱を修復しても前尖と後尖の接合が不十分になる。したがって、弁輪に理想的な形状のリングを縫着し、弁輪を矯正する弁輪形成術を同時に行うことが多い。Gillinov らは、1072 例の僧帽弁形成術を長期フォローアップし、リングを用いた弁輪形成術が僧帽弁再手術のリスクを有意に低下させることを示し

た。[4]

一方、弁下組織を切除する僧帽弁置換術では、両方の弁尖と腱索をすべて切除し、弁輪に人工弁を縫着する。この方法では、弁輪と左室壁の連続性を失うことで左室機能の低下を及ぼすことが知られている。さらに、機械弁の場合はワーファリンによる永久的な抗凝固療法が必要になり、出血等の副作用リスクがある。生体弁は抗凝固療法が不要であるが、僧帽弁位においては人工弁の変性が進行し、早期に正常な弁機能が失われることがある。弁下組織を温存する僧帽弁置換術では、腱索を介して乳頭筋とつながったままの弁尖の一部または全部を弁輪に縫着し、そこに人工弁を縫着する。弁輪と左室壁の連続性は保たれ、弁下組織を切除する僧帽弁置換術に比べて術後の心機能がより良好になることが示されている。[5] しかし、人工弁置換術である以上、長期的な抗凝固療法による副作用リスクや人工弁不全によるリスクは避けられない。

僧帽弁形成術は僧帽弁置換術に比べて、術後の短期そして長期予後を改善することが明らかにされている。[6-10] Enriquez-Sarano らは、409名のMR患者（僧帽弁形成術195名、僧帽弁置換術214名）の長期フォローアップを行い、10年生存率が68%（形成術群）と52%（置換術群）であったと報告した。また、多変量解析にて僧帽弁形成術が手術死亡（オッズ比0.27）と長期死亡（ハザード比0.39）を減少させる独立因子であることを示した。[8]

American Heart AssociationとAmerican College of Cardiologyの合同ガイドラインにおいては、僧帽弁形成術がMRに対する手術の第一選択と明記されている。[11]

無症状MR に対する僧帽弁手術

術前に息切れなどの心不全症状があると、MR の術後アウトカムに対して悪影響を及ぼすことが知られている。[12,13] Tribouilloy らは、478 名の MR 手術患者を、術前の心不全症状軽度群（New York Heart Association 分類 I 度または II 度）と重度群（New York Heart Association 分類 III 度または IV 度）に分けて、比較した。（New York Heart Association 分類を表 1 に示した。）10 年生存率は軽度群で 76%、重度群で 48%（P 値 < 0.0001）であった。また、多変量解析においても術前症状と長期生存の有意な関連を示した。[12] これらの所見は、MR 患者が、症状の出現前あるいは増悪前に手術を受けることで、より大きな手術の恩恵を受けられることを示唆している。

Enriquez-Sarano らは、無症状 MR 患者 456 名を前向きにフォローアップしたところ、224 人が内科的治療のみでフォローアップされ、232 人が内科的フォローアップの後に手術を受けた。232 人の手術患者のうち、94 人は症状が出現したことにより手術適応となり、91 人は左室拡大または心房細動があることで手術適応となった。無症状のままかつ左室拡大や心房細動もなく手術適応となったのは 47 人であった。多変量解析において、年齢・性別・糖尿病・心房細動・術前エコーによる有効逆流弁口面積・左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）・Charlson comorbidity index を調整したうえで、手術が死亡率の減少と有意に関連（ハザード

比 0.35、95%信頼区間 0.18-0.68) していることを示した。[14] (有効逆流弁口面積とは僧帽弁の逆流量の指標であり、LVEF は心臓(左室)の収縮能の指標である。

Charlson comorbidity index は術前の併存疾患による 10 年後の予測死亡率であり、詳細を表 2 に示した。) また、手術と有効逆流弁口面積の相互作用について多変量解析を行ったところ、手術の死亡率減少効果は、有効逆流弁口面積が大きいほど(僧帽弁逆流が重度であるほど)大きいことを示した。[14] つまり重度の MR において手術の効果が大きいということである。

左室機能低下や心房細動の出現、肺高血圧症は MR による左室機能障害の兆候であり、無症状であっても手術により機能障害の進行を防ぐのが望ましい。近年の研究によると、左室機能低下のない無症状僧帽弁閉鎖不全症に対しても、早期の僧帽弁形成術は長期アウトカムを改善することが示されている。[15,16]

American Heart Association と American College of Cardiology の合同ガイドライン [11] によると、慢性重度 MR に対する手術推奨基準は図 2 の通りであり、そこから無症状の慢性重度 MR に対する手術推奨基準を表 3 にまとめた。

表 1 . New York Heart Association 分類

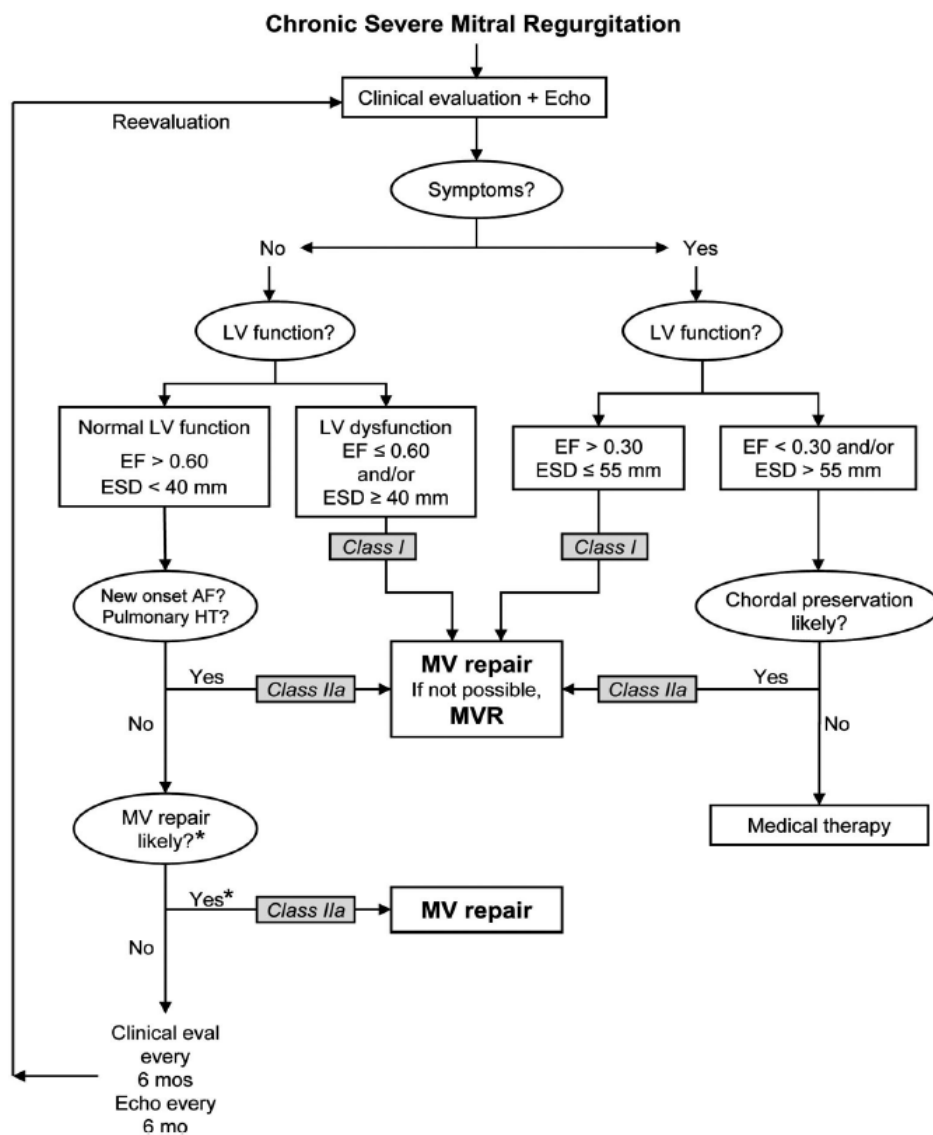
分類	状態
I 度	心疾患はあるが、通常の身体活動では症状なし
II 度	通常の身体活動で、疲労・呼吸困難などの心不全症状が出現し、通常の身体活動がある程度制限される
III 度	通常以下の軽度な身体活動で心不全症状が出現し、通常の身体活動が高度に制限される
IV 度	安静時にも心不全症状が出現する

表 2. Charlson comorbidity index : 以下の併存疾患が存在する場合、それぞれの点数を合計して求める。点数が高いほど手術のリスクが高いことを示す。

点数	併存疾患
1	心筋梗塞 うっ血性心不全 末梢血管病変 脳血管障害 認知症 慢性閉塞性呼吸障害 消化管潰瘍 軽度の肝臓病 糖尿病
2	片麻痺 中等度から重度の腎臓病 臓器障害を伴う糖尿病 悪性腫瘍 白血病 悪性リンパ腫
3	中等度から重度の肝臓病
6	AIDS 転移性悪性腫瘍

図2 American Heart Association と American College of Cardiology の合同ガイドラ

インにおける慢性重度 MR に対する手術適応 [11]



*Mitral valve (MV) repair may be performed in asymptomatic patients with normal left ventricular (LV) function if performed by an experienced surgical team and if the likelihood of successful MV repair is greater than 90%.

表3. American Heart Association と American College of Cardiology の合同ガイドラインにおける無症状の慢性重度 MR に対する手術適応

推奨クラス	条件
<p>クラス I(ベネフィットがリスクを大きく上回り治療を行うべきである)</p>	<p>・左室機能の低下を伴う場合 (左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) 60%以下あるいは左室収縮末期径 (left ventricular end-systolic diameter: LVESD) 40 mm以上の場合)</p>
<p>クラス IIa (ベネフィットがリスクを上回るが、目的を絞った追加的な試験が必要である。治療を行うことは妥当である。)</p>	<p>・新たな心房細動の出現あるいは肺高血圧症がある場合</p> <p>・左室機能低下や心房細動、肺高血圧がなくとも、僧帽弁形成術が 90%以上の確率で成功すると見込める場合</p>

MR: mitral regurgitation

僧帽弁手術のリスクファクター

術前の左室機能低下、心房細動、肺高血圧症は、それぞれ僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁手術後の不良アウトカムの予測因子として知られている。[17-24]

Enriquez-Sarano らは、術前の LVEF が 60% 超の MR 患者群は、60% 以下の患者群に比べて、術後の長期生存率が有意に良好であることを示した。僧帽弁形成術後のサブグループでも僧帽弁置換術後のサブグループにおいても同様の差が見られた。また、多変量解析にて術前 LVEF は長期生存に対する最も強力な予測因子であることを示した。[17]

Tribouilloy らは、術前の左室収縮末期径 (left ventricular end-systolic diameter: LVESD) が 40 mm 以上の患者群は、40 mm 未満の患者群に比して、術後の長期生存が有意に低いことを示した。手術ではなく保存的治療を行った MR 患者においても、同様のことを示した。EF を含めた他の交絡因子を調整したところ、LVESD が長期生存に対する有意な予測因子であることが明らかになった。[20]

榊原記念病院の研究グループが以前発表した研究結果では、術前の心房細動が慢性僧帽弁閉鎖不全症の弁形成後の僧帽弁逆流再発の独立した予測因子であることが示された。[21] そのほかにも複数の研究が、術前の心房細動が術後のアウトカムに悪影響を及ぼすことを示している。[22,23] 早期の心房細動は手術により洞調律に戻ることが多く、したがって新たに心房細動が出現した時点が、手術のタ

イメージのひとつであると考えることができる。

術前の肺高血圧症は、僧帽弁閉鎖不全症の手術患者、非手術患者のどちらにおいても、不良アウトカム予測因子であることが示されている。[24]

このように術前の左室機能、心房細動、肺高血圧症は MR 患者の手術においてリスクファクターになることが知られているが、これらが無症状の MR 患者においても術後長期アウトカムに悪影響を及ぼすかどうかは知られていない。

当研究の目的と倫理委員会での承認

榊原記念病院では、無症状の重度慢性僧帽弁閉鎖不全症に対して、以前より早期手術を第一選択治療として適用しており、全例に対して僧帽弁形成術を試みている。早期手術を第一選択としているなかでの、無症状 MR に対する長期成績はこれまで報告されていない。また、前述したように、術前の左室機能低下、心房細動または肺高血圧症は僧帽弁閉鎖不全症に対する手術後の不良アウトカムと関連していることが知られているが、無症状患者においても同様の関連があるかどうかは明らかにされていない。

当研究では、無症状 MR に対する早期手術の短期・長期アウトカムを評価した。また、術前の左室機能低下、心房細動または肺高血圧症がある患者群とない患者群のアウトカムを比較し、術前の左室機能低下、心房細動または肺高血圧症が術後長期アウトカムに影響を及ぼすかについても検討した。

当研究は、2011年3月2日に榊原記念病院倫理委員会にて承認された。

第3章 方法

データと研究デザイン

この研究は後ろ向きコホート研究である。1992年1月から2007年12月に、無症状の重度慢性MRの212名が、榊原記念病院にて早期僧帽弁手術を受けた。心エコーによる診断時に手術の方針となり、12カ月以内に行われた手術を早期手術と定義した。心エコーの技術や読映によるバイアスを最小化するために、榊原記念病院での心エコーによる診断を起点とした。榊原記念病院では他院で診断がつけ紹介されたMR患者全員に受診時に改めて心エコーを施行している。診断時に内科的フォローアップの方針とされ最終的に手術となった患者は、たとえ手術時に無症状であってもこの研究からは除外された。手術前に症状が出現した患者もこの研究からは除外された。急性MR、機能的MR、リウマチ性弁膜症、活動性の感染性心内膜炎、非待機手術は除外された。急性MRと慢性MRの区別については、急性MRとは突然起こるMRであり、突然重度のMRが起こった場合に無症状であることは考えにくいいため、無症状で重度MRが発見された場合は慢性と考えるのが妥当である。対象となった212名の周術期データと術後フォローアップデータを解析した。全ての患者に術前と術後に経胸壁心エコー検査を施行した。

データは患者の病歴記録や榊原記念病院のデータベースから収集した。周術期データの定義は、日本成人心臓血管外科手術データベースの定義に沿っている。手

術死亡の予測スコアとして logistic EuroSCORE を使用した。Logistic EuroSCORE の計算に用いる因子は、EuroSCORE の定義に基づいて決定した。計算法は以下のとおりであり、因子とそれぞれの回帰係数を表 4 に示した。[25]

$$\text{予測死亡率 (logistic EuroSCORE)} = \frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}$$

ただし

$$e = 2.718281828\dots$$

$$\beta_0 = -4.789594$$

β_i はロジスティック回帰式中の因子 X_i の回帰係数であり、表 4 に示されている。

アウトカム指標は、手術死亡率、手術合併症率、長期生存率、長期心臓イベント回避率、長期 MR 再発回避率とした。手術死亡は、術後 30 日以内または入院中の死亡と定義した。心臓イベントは、心臓関連死亡、僧帽弁再手術またはうっ血心不全による入院と定義した。MR 再発は、経胸壁心エコー検査により、中等度あるいは重度の僧帽弁逆流が認められた場合と定義した。術前の左室機能低下は、術前 LVEF 60%以下または LVESD 40mm 以上がある場合と定義した。術前心房細動は、術前の心電図にて 1 回でも心房細動が記録された場合と定義した。肺高血圧症は、ドップラー心エコーの推定値にて収縮期肺動脈圧が 50mmHg 超と定義した。[24]

術後のフォローアップ外来は原則年 1 回行い、イベントや症状が見られた場合はよ

り頻回に行った。平均フォローアップ期間は 82 ± 36 月であった。心エコーフォローアップは原則年 1 回行い、MR の残存や再発が見られた場合は 3~6 カ月毎に行った。平均心エコーフォローアップ期間は 47 ± 35 月であった。

212 名の患者を 2 群に分けた。LVEF 60%以下、LVESD 40mm 以上、術前心房細動、あるいは肺高血圧症のある 111 名を A 群とし、いずれの所見もない 101 名を B 群とした。LVEF が 30%以下の超低心機能患者はいなかった。当研究では、それらの術前因子が無症状 MR 患者に対する早期手術の不良アウトカムに関連していると仮説を立てた。

表 4. Logistic EuroSCORE の因子と回帰係数

因子	回帰係数
年齢	0.0666354
性別（女性）	0.3304052
慢性閉塞性肺疾患	0.4931341
末梢血管病変	0.6558917
神経機能障害	0.841626
心臓手術の既往	1.002625
血清クレアチニン値（術前 200μmol/L 超）	0.6521653
活動性感染性心内膜炎	1.101265
術前の心室頻拍、心室細動、心臓マッサージ、 人工呼吸、カテコラミン薬によるサポート、IABP または急性腎不全（1 時間に尿量 10ml 未満）	0.9058132
不安定狭心症	0.5677075
左室機能低下	LVEF 30-50% 0.4191643 LVEF < 30% 1.094443
90 日以内の心筋梗塞	0.5460218
肺高血圧症	0.7676924
緊急手術	0.7127953
単独冠動脈バイパス術以外の心臓手術	0.5420364
胸部大動脈手術	1.159787
心筋梗塞後心筋中隔穿孔	1.462009

IABP: intraaortic balloon pumping, LVEF: left ventricular ejection fraction

手術テクニック

全症例において僧帽弁形成術が試みられた。手術は胸骨正中切開アプローチで行った。人工心肺は、上行大動脈に送血管を留置し、上下大静脈に脱血管を留置し確立した。全ての症例において心停止下で手術を行った。大動脈遮断を行い、間歇的に順行性・逆行性心筋保護液を投与して、心停止・心筋保護を得た。僧帽弁へのアクセスは主に経中隔・左房天井切開アプローチを用いた。はじめに弁輪糸をかけ、その後に左室内に生理食塩水を充満させ、僧帽弁の逆流部位や逸脱を確認した。

後尖逸脱病変は、主に弁尖切除あるいは人工腱索、あるいはその両方にて形成した。スライディング形成術は後尖が長い場合、必要に応じて追加した。前尖逸脱病変は、主に人工腱索にて形成した。弁輪形成リングを全例にて使用した。形成後の僧帽弁は、術中経食道心エコーにて評価をした。術中経食道心エコーにて有意な残存僧帽弁逆流を認めた場合、その場で再形成または僧帽弁置換術を行った。

弁輪形成術は、僧帽弁弁輪に円周状にかけた 2-0 polyester 糸を適切なサイズのリングに通し、リングを弁輪に固定することで、拡大または変形した弁輪を矯正する方法である。(図 3) 弁輪リングは多くの種類が存在し、年代や外科医の好みによって各症例で選択された。当シリーズにおいて主に使用されたリングは、カーペンターエドワーズフィジオリング (Edwards Lifesciences, Irvine, CA)、コスグローブエドワーズ人工弁輪 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA)、カーペンターエドワーズリ

ング (Edwards Lifesciences, Irvine, CA)、SJM テイラー弁輪形成リング (St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN) などであった。

弁尖切除術は、逸脱した弁尖を三角形または矩形に切除し、残存弁尖 (健全な腱索で支持された弁尖) を縫合することで逸脱を修復する方法である。(図 4, 5) 切除を三角形にするか矩形にするかは逸脱範囲や外科医の好みによる。

スライディング形成術は、僧帽弁後尖が非常に大きい場合に、弁尖の三角または矩形切除に追加して行う手技であり、弁尖の弁輪側を切除し、後尖を小さくする効果がある。(図 6)

人工腱索植え込みは、polytetrafluoroethylene 糸を乳頭筋に固定し、さらに逸脱した弁尖に固定することで断裂した腱索を再現し、逸脱を修復する方法である。(図 7) 人工腱索には、ゴアテックススーチャー CV5 (W.L. Gore & Associates, Inc., Newark, DE)を用いた。逸脱範囲が広い場合は、複数本の人工腱索を立てた。人工腱索を仮固定したうえで、左室に生理食塩水を充満させ、弁尖の形状と逆流の有無を見ながら、最適な長さを決定し固定した。人工腱索の長さは極めて重要であり、長さが不適切であると弁尖の逸脱や可動制限が生じ、逆流が残存する。(図 8)

僧帽弁置換術は、僧帽弁形成術を試みて術中エコーで最終的に軽度以上の逆流が残存した場合に弁下組織を温存する方法で行った。弁輪形成リングを取り外したのち、前尖は腱索とつながったまま切除して弁輪に縫合し、後尖は切除せずに弁尖

を折り込むように弁輪に固定したうえで、ポリエステル糸で人工弁を弁輪に固定した。(図9)

図3 弁輪形成術 (a: 弁輪に糸をかける。b: 弁輪形成リング縫着後) [26]

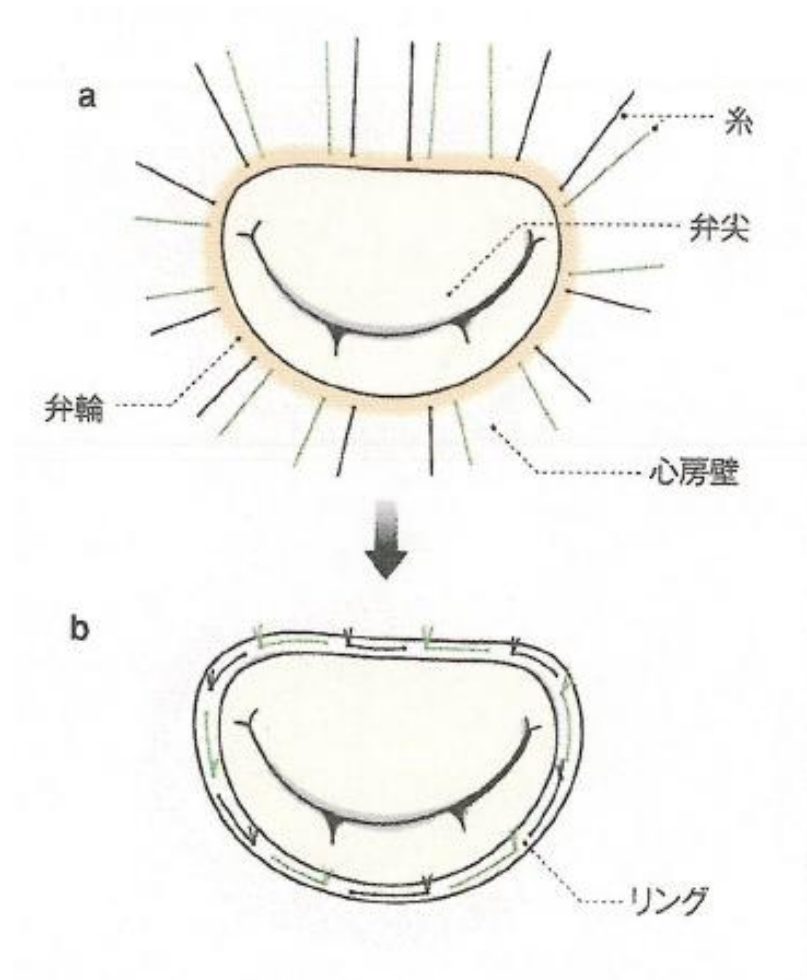


図4 後尖逸脱病変に対する三角切除術（赤点線が切除ライン） [26]

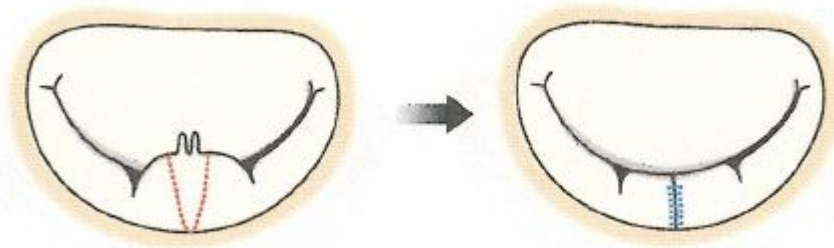


図5 後尖逸脱病変に対する矩形切除術（赤点線が切除ライン） [26]

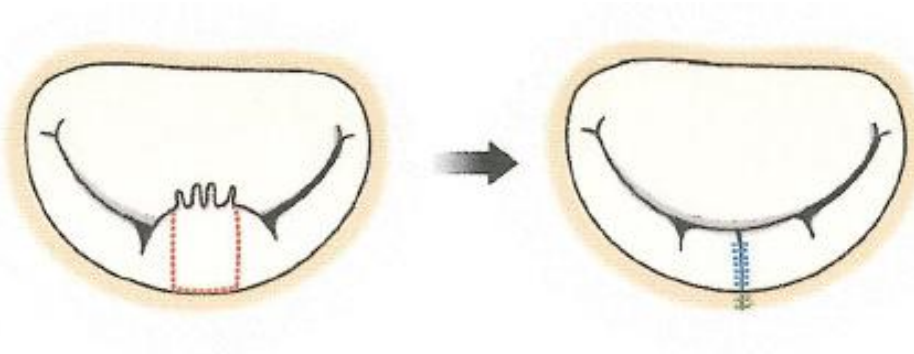


図6 後尖に対するスライディング形成術（赤点線がスライディング切除ライン）

[26]

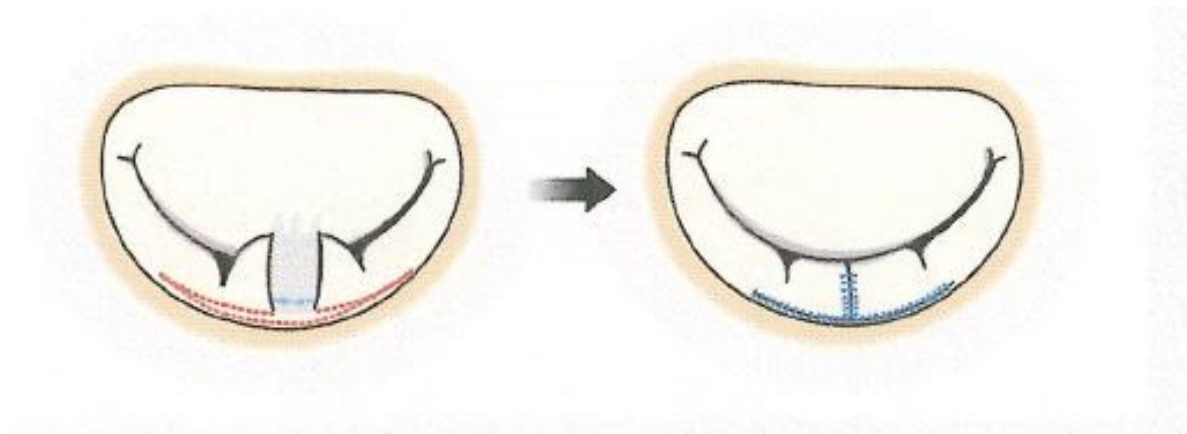


図7 人工腱索再建術 [26]

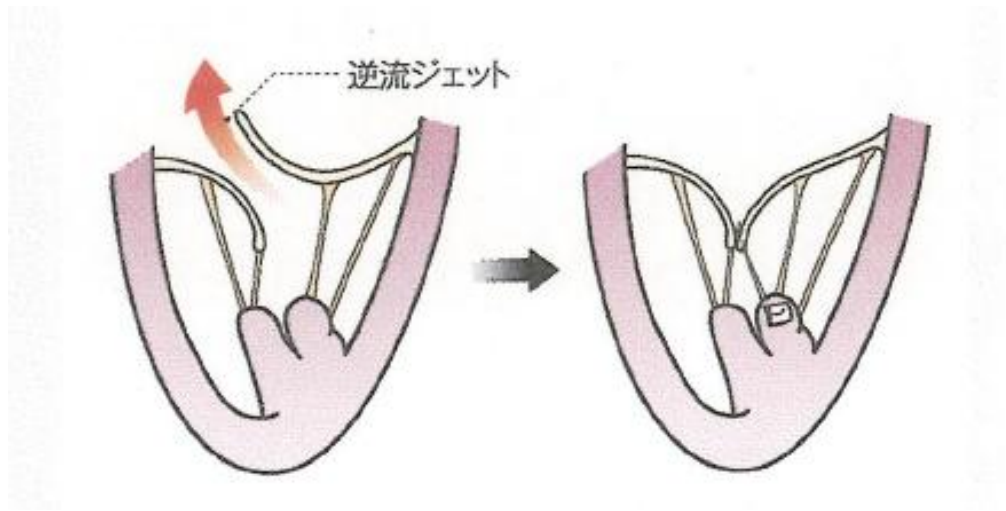


図8 不適切な長さの人工腱索による逆流残存 (a: 人工腱索が長すぎて弁尖の逸脱が残存している。b: 人工腱索が短すぎて弁尖の可動制限が生じている) [26]

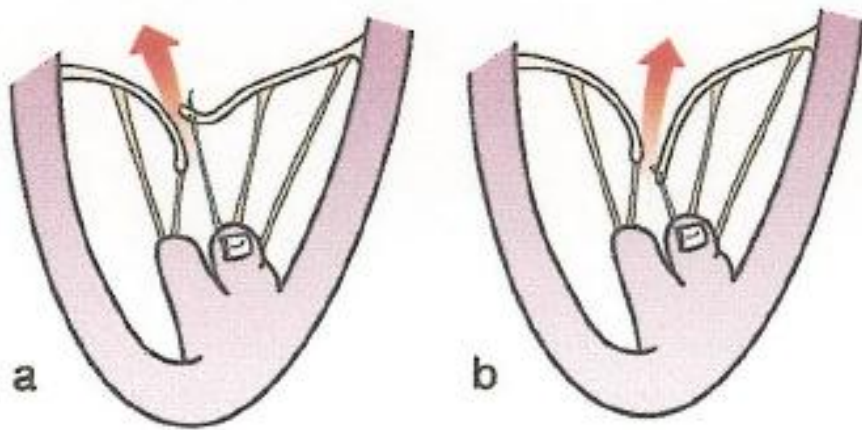
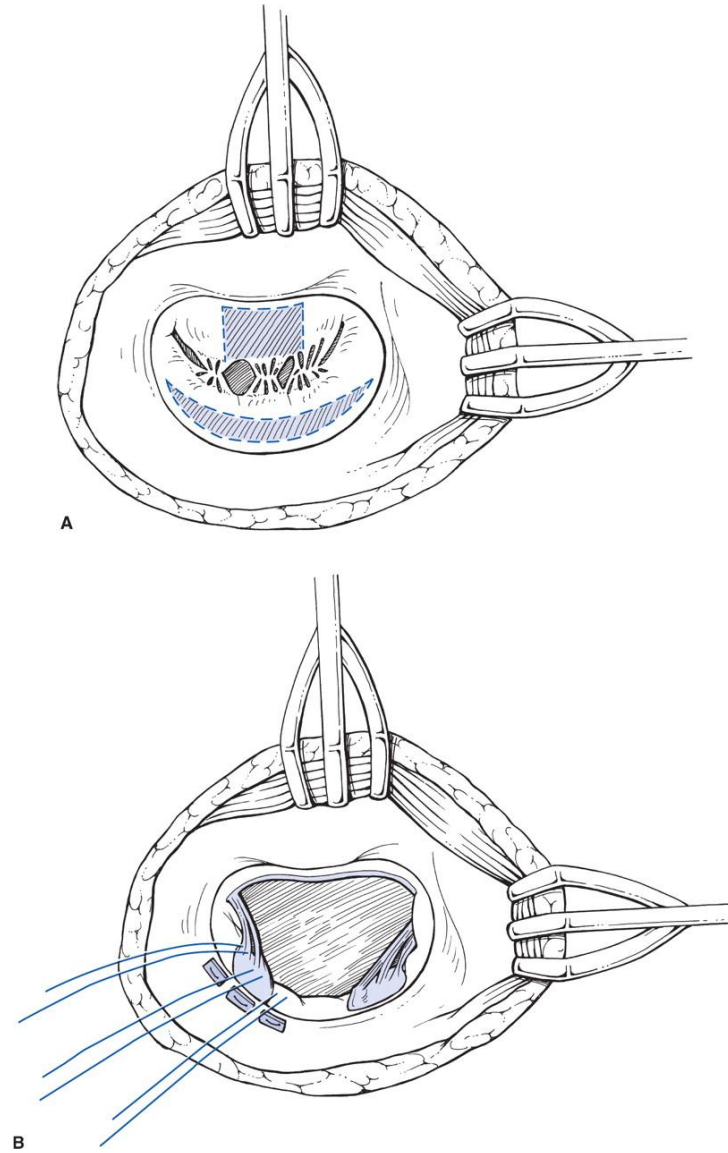


図9 僧帽弁置換術における腱索温存の方法（腱索と連続した弁尖を残し、弁輪に固定している） [27]

（Gudbjartsson ら、Mitral Valve Replacement. Cohn LH, ed. Cardiac Surgery in the Adult, McGraw-Hill 2008 より引用）



心エコー検査

経胸壁心エコーを術前、術後退院前と術後フォローアップ期間中に行った。LVEFは、心尖部二腔像および四腔像の2断面から左室長軸に対して垂直な左室内腔面積の総和として左室容積を計算し（二層シンプソン法）、拡張期容積と収縮期容積の差を拡張期容積で割って算出した。（図10）[28] LVESDは二次元傍胸骨長軸像にて収縮末期の左室内最大径を計測した。（図11）

有効逆流弁口面積と逆流量は近位等速表面面積法 [29] を用いて計算した。カラードップラー法で、逆流弁口の真上に吸い込み血流を観察し、吸い込み血流が半円となった時点の流速下限値と半円の径 r (cm) から、瞬間逆流量を以下のように算出した。吸い込み血流と r について図12に示した。[30]

$$\text{瞬間逆流量 (ml/s)} = 2\pi r^2 \times \text{流速下限値 (cm/s)}$$

連続波ドップラー法にて逆流の血流速波形を記録し、最大流速と時間速度積分値を計測し、有効逆流弁口面積と逆流量を次のように算出した。

$$\text{有効逆流弁口面積 (cm}^2\text{)} = \text{瞬間逆流量 (ml/s)} / \text{最大流速 (cm/s)}$$

$$\text{逆流量 (ml)} = \text{有効逆流弁口面積 (cm}^2\text{)} \times \text{時間速度積分値 (cm)}$$

僧帽弁逆流の重症度は、ガイドラインに従って定量的に決定した。重症度別の計測値範囲を表に示した。(表5) [11] 僧帽弁逆流の量的評価が不可能な場合は、逆流口径や逆流ジェット面積などの準定量的指標を用いて逆流グレードを決定した。(表6) [31] 定量的・準定量的測定ともに、どれか一つの計測値が重度に該当した場合に重度 MR と診断した。収縮期肺動脈圧は、ドップラー法にて最大三尖弁逆流速度を測定し、簡易ベルヌーイ式を用いて右室収縮期圧を次のように推定し代用した。右房圧は 10 mmHg として計算した。

$$\text{右室収縮期圧 (mmHg)} = 4 (\text{最大三尖弁逆流速度 (m/s)})^2 + 10 \text{ mmHg}$$

図 10. 心エコー検査による左室駆出率 (LVEF) の算出法 [28]

拡張期 (図左側) と収縮期 (図右側) それぞれにおいて、四腔断面 (図上段) と二腔断面 (図下段) の左室内腔を長径に対し垂直にスライスしたディスクの積み重ねとして容積を算出し、拡張期容積と収縮期容積の差を拡張期容積で割って求める。

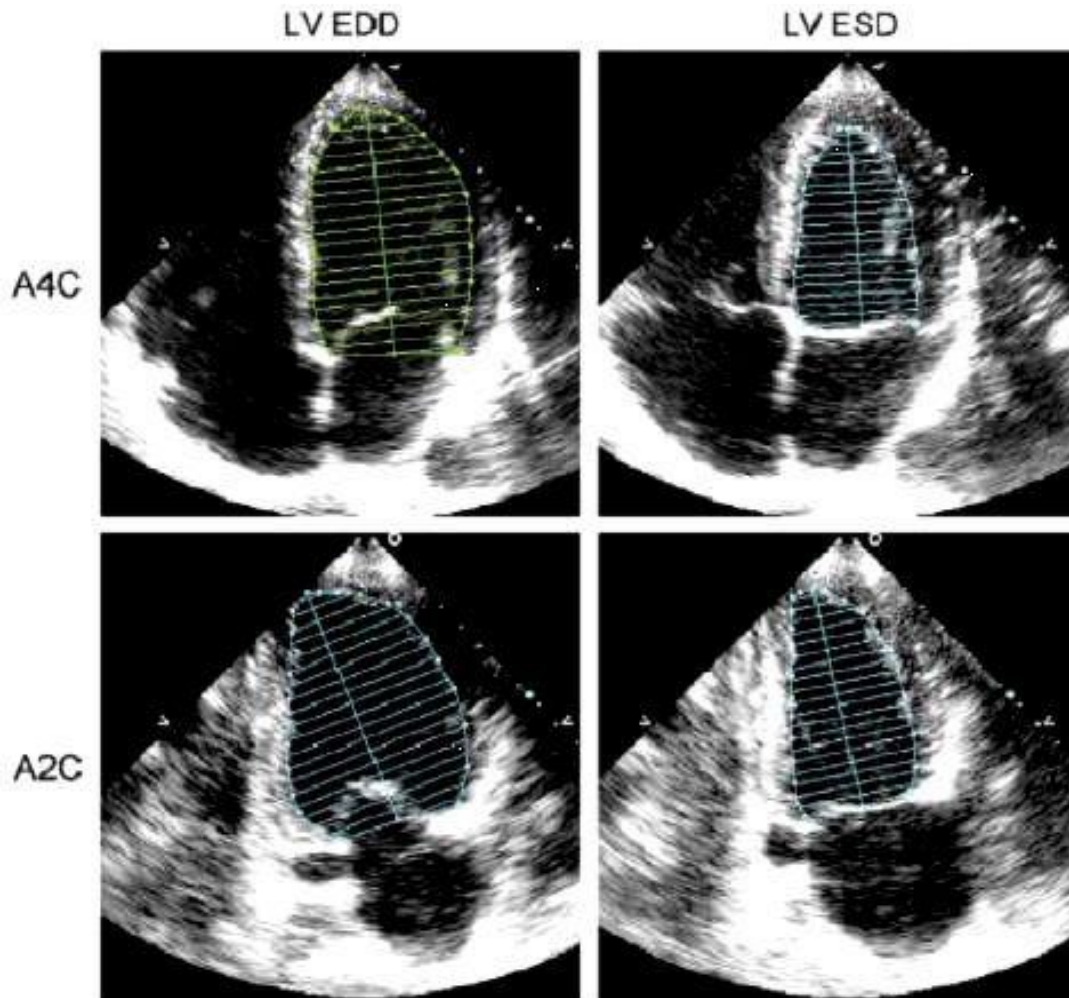
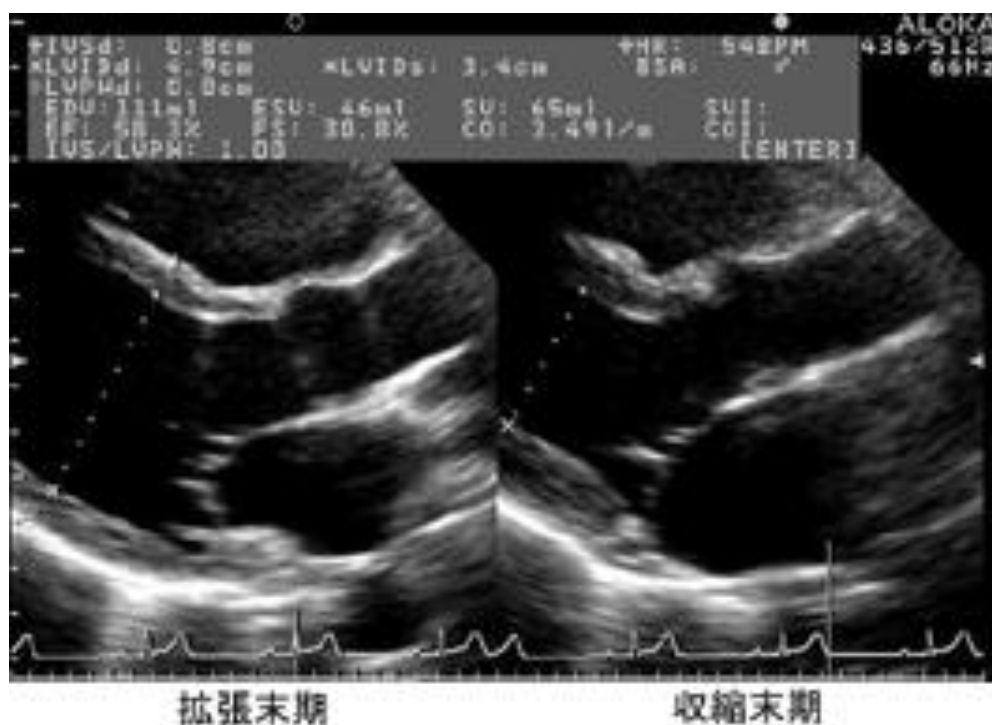


図 11. 心エコー検査による収縮期左室径 (LVESD) の計測 [32]
収縮末期 (図右) において二腔長軸像で左心室の内腔長を計測する。(図右の点線)



)

図 12. 近位等速表面面積法における吸い込み血流と半円径 [30]

矢印の方向に血液が僧帽弁を逆流しているとき、半円状の吸い込み血流が観察される。その径が r である。

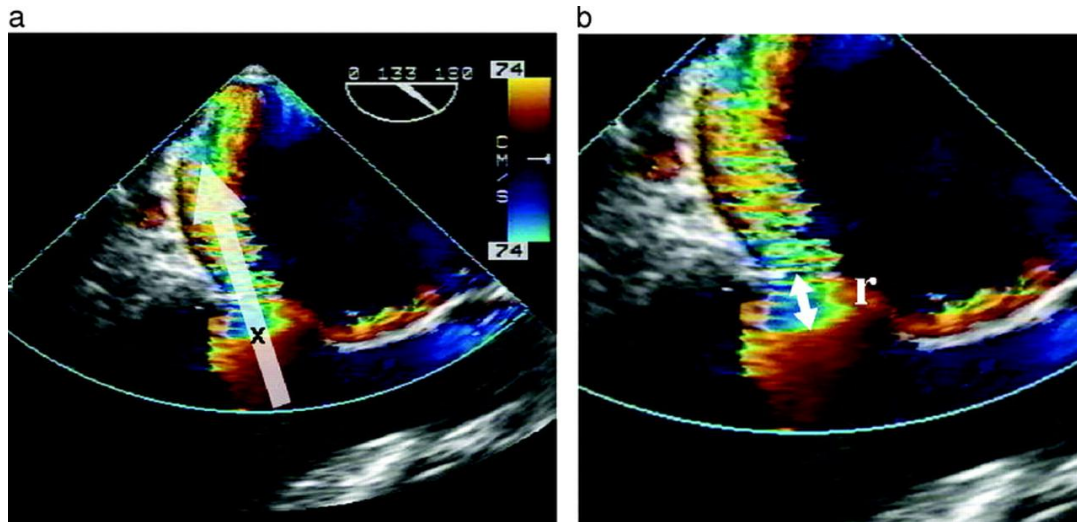


表5. 心エコーによる僧帽弁逆流の重症度評価（定量評価法）[11]

	軽度 (mild)	中等度 (moderate)	重度 (severe)
逆流量	< 30 ml	30~59 ml	≥ 60 ml
逆流率	< 30 %	30~49 %	≥ 50 %
有効逆流 弁口面積	< 0.2 cm ²	0.2~0.39 cm ²	≥ 0.4 cm ²

表6. 心エコーによる僧帽弁逆流の重症度評価（準定量評価法）[31]

	軽度 (mild)	中等度 (moderate)	重度 (severe)
カラードップラー	< 4 cm ²		
逆流ジェット面積	左房面積の 20%未満	軽度でも重度で もないもの	左房面積の 40% 以上
逆流ジェットの弁口 部における幅	< 0.3 cm	0.3~0.69 cm	≥ 0.7 cm

統計分析

連続変数は、正規分布に従う場合は平均値と標準偏差を用いて示し、それ以外は中央値で示した。連続変数の比較は、正規分布に従う場合は Student T 検定を用いて、それ以外は Mann-Whitney U 検定を用いた。カテゴリカル変数は Fisher 正確検定で比較した。生存率、心臓イベント回避率、MR 再発回避率は、Kaplan-Meier 法にて推定し、Log-rank 検定にて比較した。コックス回帰モデルにて、術前の左室機能低下、心房細動または肺高血圧症が心臓関連イベント発生に関連しているかどうかを評価した。さらに、同モデルにて術前の左室機能低下が心臓関連イベント発生に関連しているかを評価した。ハザード比と 95%信頼区間を推定した。調整因子として、年齢、女性、logistic EuroSCORE、前尖または両尖逸脱をモデルに投入した。年齢、性別、logistic EuroSCORE は長期予後に影響を及ぼすと知られている。[33]両尖または前尖病変は、形成後の MR 再発、僧帽弁再手術の予測因子のひとつとして知られているため [34,35]、モデルの調整因子に含めた。

当研究では、全ての比較があらかじめ予定され、検定は両側で行われた。P 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。全ての統計分析は PASW 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)を用いて行った。

第4章 結果

術前因子

全ての患者はNYHA クラスIであった。平均年齢は 50 ± 15 歳で、51名(24.1%)が女性であった。66名(31.1%)が術前左室機能低下(LVEF $\leq 60\%$ またはLVESD $\geq 40\text{mm}$)があり、45名(21.2%)が左室機能低下を伴わない心房細動または肺高血圧症を有していた。101名(47.6%)は左室機能低下、心房細動、肺高血圧症のいずれもなかった。診断から手術までの時間の中央値は3カ月(範囲1から12カ月)であった。各群の術前患者因子を表7に示した。女性の割合は、統計的に有意差はなかったが、A群がB群よりも高い傾向にあった。平均logistic EuroSCOREはA群がB群よりも有意に高かった。診断から手術までの時間の中央値は、統計的有意差はなかったが、A群がB群よりも短い傾向にあった。

表7 患者の術前因子

因子	全体 (n=212)	A 群 (n=111)	B 群 (n=101)	P 値
平均年齢 (歳)	50.4±15.2	51.1±16.1	49.5±14.3	0.452
女性	51 (24.1%)	33 (29.7%)	18 (17.8%)	0.053
平均 logistic EuroSCORE (%)	2.3±1.3	2.5±1.5	2.0±1.1	0.009
平均 LVEF (%)	65.1±9.0	62.6±8.9	68.8±5.0	<0.001
平均 LVESD (mm)	35.4±4.9	37.1±5.4	33.5±3.5	<0.001
心房細動	33 (15.6%)	33 (29.7%)	0 (0%)	NA
肺高血圧症	46 (21.7%)	46 (41.4%)	0 (0%)	NA
後尖逸脱	108 (50.9%)	53 (47.7%)	55 (54.5%)	0.339
前尖逸脱	41 (19.3%)	26 (23.4%)	15 (14.9%)	0.121
両尖逸脱	63 (29.7%)	32 (28.8%)	31 (30.7%)	0.880
診断から手術までの期間 (中央値、月)	3	2	3	0.060

LVEF: left ventricular ejection fraction, LVESD: left ventricular end-systolic dimension,

NA: not applicable.

手術結果

手術データを表 8 に示した。211 名 (99.5%) において、術中心エコーで残存僧帽弁逆流がなしまたは **trivial** であり、僧帽弁形成術が成功に終わった。1 名 (0.5%) において、形成術が成功せず弁下組織温存の僧帽弁置換術に変更された。44 名 (18.9%) が同時に僧帽弁以外の手術を受けた。単独僧帽弁手術の割合は、A 群が B 群より有意に低かった。手術死亡率は 0.5% (1/212) であった。脳梗塞の既往がある 68 歳の女性が術後 8 日目に新たな脳梗塞を発症し、術後 16 日目に死亡した。脳梗塞、縦隔炎、永久ペースメーカー植え込みの頻度はそれぞれ、0.9% (2/212)、0.9% (2/212)、0.5% (1/212) であった。2 群間に手術死亡率、合併症率の有意差は見られなかった。(表 8)

表8 手術因子とアウトカム

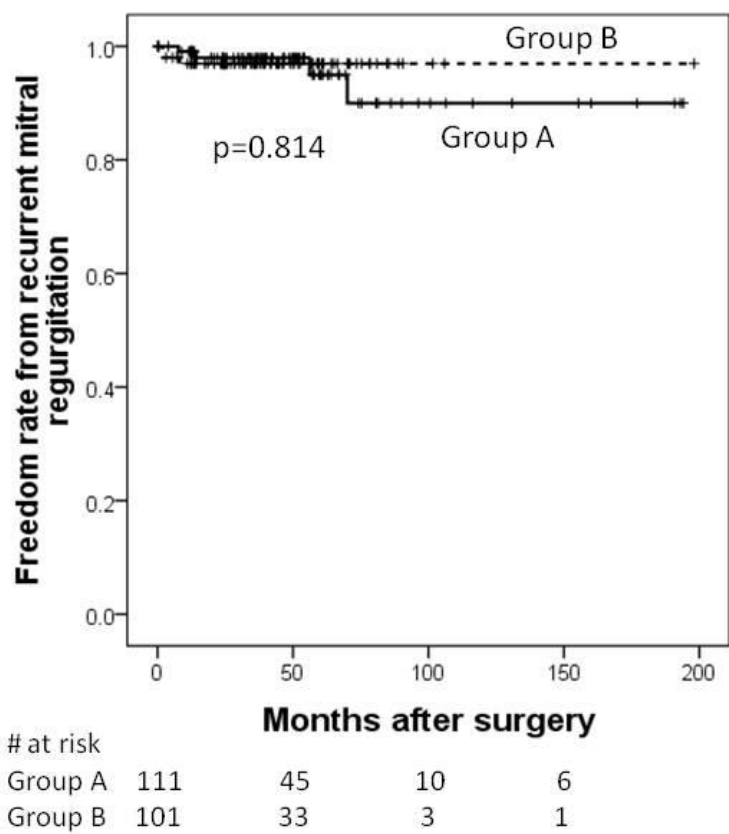
因子	全体 (n=212)	A 群 (n=111)	B 群 (n=101)	P 値
僧帽弁置換術	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0.476
同時手術	40 (18.9%)	31 (27.9%)	9 (8.9%)	<0.001
メイズ手術	18	18	0	
三尖弁形成術	10	8	2	
冠動脈バイパス術	5	3	2	
その他	10	5	5	
手術死亡	1 (0.5%)	1 (0.9%)	0	0.476
脳梗塞	2 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	1.000
縦隔炎	2 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	1.000
ペースメーカー植え込み	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0.476

心エコー検査所見

全ての患者に術後退院前の経胸壁心エコー検査を施行した。8名(3.7%)において、軽度の僧帽弁逆流を認めた。中等度以上の僧帽弁逆流はどの患者にも見られなかった。術後軽度僧帽弁逆流の頻度は、A群で2.7%、B群で5.0%であった($p=0.198$)。残存僧帽弁逆流のあった8名全員に対して、連続したフォローアップ心エコー検査を行った。フォローアップ期間中に、2名では僧帽弁逆流がゼロまたはtrivial(軽度に満たないごく少量)に改善し、4名では軽度のまま経過し、2名では、中等度または重度に増悪した。

フォローアップ経胸壁心エコー検査は208名の患者(98.1%)に施行された。フォローアップ期間中、7名に中等度または重度の僧帽弁逆流が見られ、僧帽弁逆流再発までの時間の中央値は8カ月(範囲2から70カ月)であった。中等度以上のMR再発回避率は、3年で97.5%、5年で96.0%、7年で93.1%であった。2群間でMR再発率に有意差は見られなかった。(図13)

図 13 Kaplan-Meier 法による僧帽弁逆流再発回避率曲線



長期生存率と心臓関連イベント回避率

Kaplan-Meier 法による生存率は、5年で98.6%、7年で98.6%、10年で97.3%であった。フォローアップ期間中に4名の死亡が確認された。死亡患者はすべてA群であり、B群の10年生存率は100%であった。統計的に有意ではなかったが、A群はB群より生存率が低い傾向にあった。(p=0.064, 図14) 心臓関連イベント回避率は、5年で97.9%、7年で95.9%、10年で94.7%であった。フォローアップ期間中に6名が僧帽弁再手術を受けた。再手術の理由は、感染性心内膜炎(3名)、弁尖逸脱による重度僧帽弁逆流(2名)、弁輪リングの離脱による溶血(1名)であった。フォローアップ期間中に4名がうっ血性心不全により入院した。入院を要したうっ血性心不全の原因は、僧帽弁閉鎖不全症再発(2名)、収縮性心膜炎(1名)、頻脈(1名)であった。A群の心臓関連イベント回避率は、5年で96.9%、7年で92.7%、10年で92.7%であった。B群の心臓関連イベント回避率は、5年で99.0%、7年で99.0%、10年で96.2%であった。統計的有意差は見られなかった。(p=0.182, 図15). コックス回帰分析では、術前の左室機能低下、心房細動または肺高血圧症の心臓関連イベント発生に対するハザード比は2.1であったが、統計学的に有意ではなかった。(95%信頼区間: 0.4 to 10.8, p=0.392) また、別のコックス回帰分析モデルで、術前の左室機能低下単独(心房細動や肺高血圧のみを除いた)と心臓関連イベント発生の関連を検討したところ、同じく統計的に有意ではなかった。(ハザー

odds ratio: 2.7, 95% confidence interval: 0.6 to 12.6, $p=0.197$)

図 14 Kaplan-Meier 法による生存率曲線

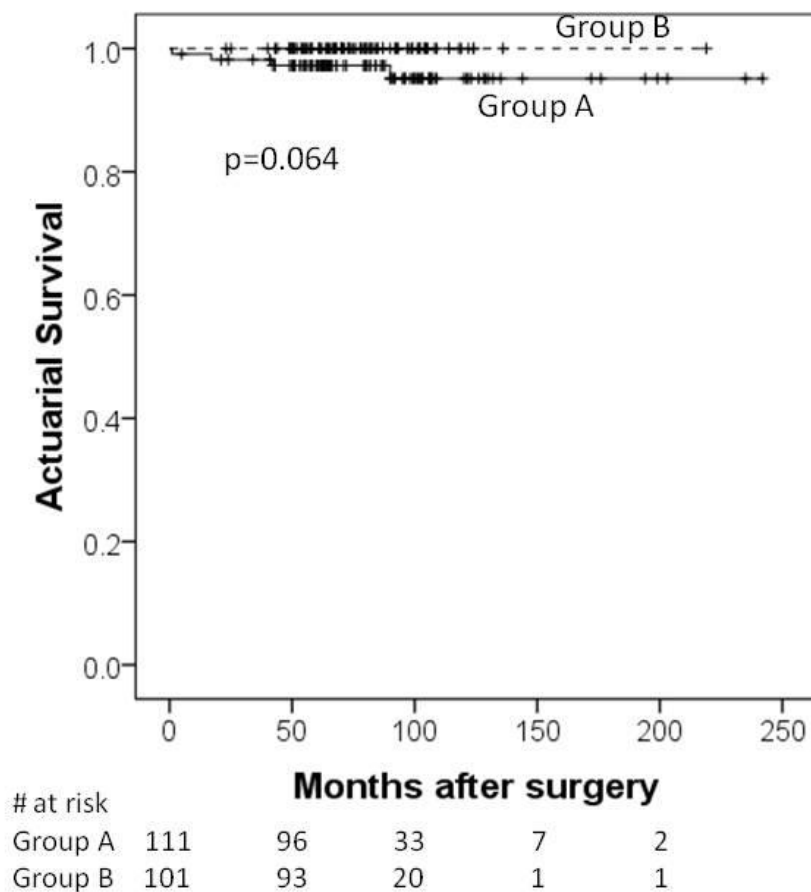
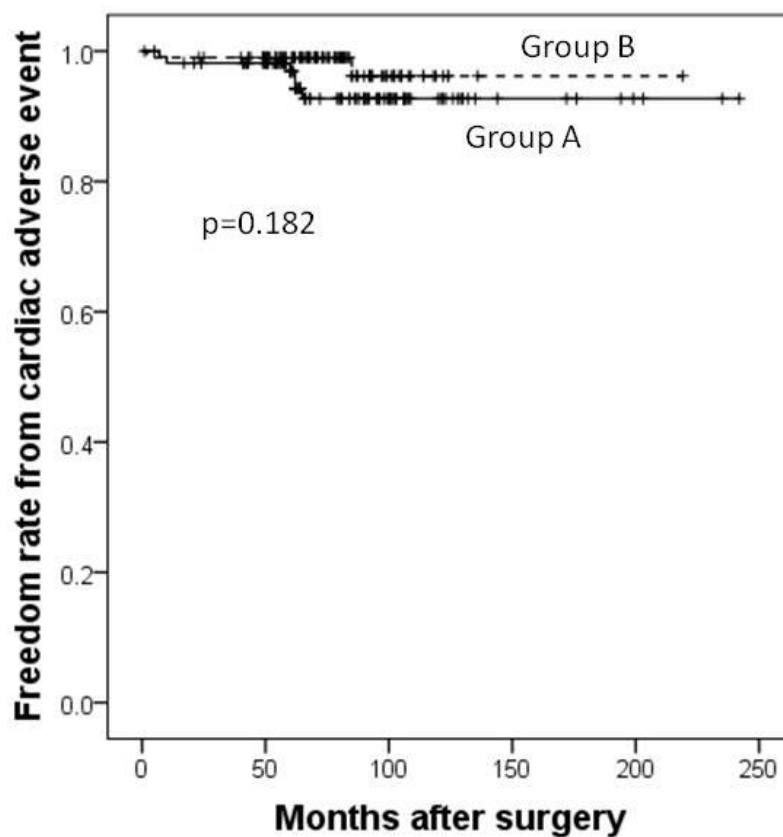


図 15 Kaplan-Meier 法による心臓関連イベント回避率曲線



# at risk	0	50	100	150	200	250
Group A	111	95	32	7	3	
Group B	101	91	19	1	1	

第5章 考察

当研究のサマリー

当研究のコホートでは、弁形成率は99.5%で、手術死亡率は0.5%であった。フォローアップ期間中に心臓関連死は見られなかった。7年の生存率、心臓関連イベント回避率、僧帽弁閉鎖不全症再発回避率は、それぞれ98.6%、95.9%、93.1%と良好であった。術前の左室機能低下、心房細動または肺高血圧症がある群もない群も短期・長期成績は良好であった。また、術前の左室機能低下、心房細動または肺高血圧症と長期の心臓関連イベント発生には、統計的有意な関連は見られなかった（ハザード比 2.1、95%信頼区間 0.4 to 10.8）。

早期手術を支持する他の研究

Montant らは、無症状の重度慢性僧帽弁不全症患者 192 名（クラス I の手術適応となる LVEF < 60%、または LVESD > 45mm の症例は除外）の後向き研究において、早期手術が従来の経過観察アプローチよりも長期生存率を改善することを示した。125 名の早期手術群と 67 名の経過観察群を比較したところ、術前因子を調整しない 10 年生存率は 86%（早期手術）vs 50%（経過観察）であった。また、術前因子を調整した多変量解析では、経過観察アプローチの死亡に対するハザード比は 5.84（95%信頼区間 2.85 -11.9）であった。[15]

Kang らは、無症状の重度慢性僧帽弁不全症患者 447 名（LVEF < 60%、LVESD > 45mm、心房細動または収縮期肺動脈圧 > 50mmHg の症例は除外）の後向き研究において、早期手術を受けた患者 161 名と従来の経過観察アプローチで治療された患者 286 名を比較して、前者の 7 年死亡率がより低く (0% vs 5%)、7 年イベント回避生存率 がより高い(99% vs 85%) ことを示した。また、propensity score でマッチさせた 127 ペアの比較においても、早期手術群の 7 年死亡率が有意に低いことを示した。(99% vs 85%) [16]

重要なことは、当研究の結果同様、Montant らと Kang ら両方の研究グループが非常に高い弁形成率と良好な形成後弁の長期耐久性（低い MR 再発率）を示していたことである。早期手術の長期予後に対する利点は、これらが達成されたときに限

って生きてくると考えられる。American Heart Association と American College of Cardiology の合同ガイドラインは、無症状の重度慢性僧帽弁閉鎖不全症で術前の左室機能低下、心房細動、肺高血圧症のいずれも伴わない場合、90%超の弁形成成功率が見込める場合に手術を推奨している（クラス IIa）。しかし、弁形成成功の定義はガイドラインで明らかにされていない。形成術直後の MR 消失・減少に加えて、長期耐久性をもって弁形成成功とするべきことは明らかである。

無症状MRの保存的治療について

Rosenhek らは、左室機能低下を伴わない無症状の重度慢性僧帽弁閉鎖不全症に対して、慎重な内科的フォローアップを行い、その長期アウトカムを報告した。[36] 彼らは、3 か月、6 か月あるいは12 か月毎に心エコー検査を含めて患者を評価し、症状が出現するか次のうちひとつでも所見が生じると（LVESD ≥ 45 mm or LVESD index (LVESD を体表面積で割ったもの) ≥ 26 mm/m², LVEF $< 60\%$, 収縮期肺動脈圧 > 50 mmHg, あるいは繰り返す心房細動)、外科に患者を紹介した。フォローアップ期間中（中央値 69.2 か月）に、132 名中 38 名がその手術基準の少なくともひとつを満たし、そのうち症状を生じたのは 24 名であった。手術クライテリア出現の回避率は、4 年で 78%、8 年で 55%であった。8 年生存率が 91%と良好であり、これは彼らの国の年齢・性別をマッチさせた集団と同等であった。

しかし、Rosenhek らの研究には潜在的な参加者バイアスを含めていくつかの制限がある。[37] 一般の臨床現場では、新たに出現した症状を即座に発見したり、日常生活の機能的制限を同定することは簡単ではない。[37] 彼らのようにハイスタンダードな内科的フォローアップを行うことは、典型的な地方の病院や診療所では困難かもしれない。Montant らは、前述した研究の経過観察アプローチの患者群を、定期的にフォローアップされていたグループと不定期フォローアップされていたまたはフォローアップされていなかったグループに分けてサブ解析を行った。そ

の結果、10年生存率は前者が後者に比べて有意に良好であり（66% vs 24%）、フォローアップの質が予後に影響することを示した。[15] 経過観察アプローチでは、手術同様に経過観察の質が重要であるが、どのようにフォローアップするかという経過観察の過程は標準化されておらず、その質評価も困難である。

一方、無症状の重度 MR に対して、可及的早期に僧帽弁形成術を行う早期手術アプローチの過程は明確であり、そのアウトカムも客観的に評価することができる。

僧帽弁形成術の成功とは

僧帽弁形成術は僧帽弁置換術に比べて生存率のメリットがあり、僧帽弁閉鎖不全症の治療における質を評価するうえで、僧帽弁形成術の成功は主な評価基準となるべきである。しかし、僧帽弁形成術の割合は施設ごとに大きく異なり、僧帽弁形成術は多くの施設で十分に行われていない。[38] したがって僧帽弁形成術は、低い手術死亡率と高い弁形成率、そして高い形成後弁の耐久性を提供できる弁形成センターにおいて、弁形成術の経験豊富な外科医によって行われるべきである。[39]

形成術直後の評価は、まず術中の経食道心エコーにてなされるべきである。[40,41] 榊原記念病院ではすべての僧帽弁形成術において、心エコーを専門とする循環器内科医が経食道心エコーを行っている。彼らが、形成後弁の形状と残存 MR の有無などを評価し、良好な弁尖の接合とゼロまたは trivial（生理的範囲の極少量の）MR を確認したところで、形成術を完了することになっている。また、人工心肺が回っている状態では、残存 MR が過小評価されることがあるため、人工心肺を離脱した状態で僧帽弁を評価している。術中の経食道心エコーにて弁尖逸脱の残存や trivial を超える MR が確認された場合は、その場で再度人工心肺を回し、心停止下で再弁形成または弁置換術を行っている。軽度の MR は許容範囲内と考える外科医や内科医がいるかもしれないが、軽度であっても残存 MR は中等度以上 MR の再発に強く関連しているため [42]、術中に軽度 MR を確認した際はその場で再形成術

を試みるべきである。

また、術後の心エコーによる MR 評価は必須である。榊原記念病院では、退院前に経胸壁心エコーと経食道心エコーの両方を行い弁形成の結果を評価している。退院前心エコーで中等度以上の MR が見られることは極めて稀(当研究のコホート内にはなし)であるが、その場合は人工腱索の断裂や弁尖縫合の裂開などが原因であり、入院中に再手術を行い解決することが多い。術中エコーで MR が trivial 以下であっても、退院前心エコーで軽度の MR が見られることは稀にあり、当研究のコホートでは 3.7%の患者に見られた。

短期的な弁形成成功に加えて、長期的な弁形成成功を評価しなくてはならない。多くのスタディで僧帽弁の再手術回避率が僧帽弁形成の耐久性を示す指標として用いられているが [9,34,43,44]、これには注意を要する。例えば、重度 MR を再発した患者が、その時点で手術リスクが高すぎて再手術にならなかったとしても、再手術を回避したことになる。また、本来手術すべき重度 MR 再発を医師の判断で保存的に経過観察している場合も考えられる。McClure らの僧帽弁形成術の長期成績報告では、15 年の僧帽弁再手術回避率が 90%である一方、10 年の重度 MR 再発回避率が 69%と再手術回避率と大きな開きがある。[45]

したがって、再手術回避率は適切な指標とは言えず、フォローアップ心エコー検査での MR 再発回避率を僧帽弁形成術の耐久性を示す指標として使用するべき

である。弁形成後の長期心エコーフォローアップ成績を示している主な報告を表9にまとめた。[35,45-47] 報告されている中等度以上 MR 再発回避率には 65 から 85%と幅があるが、手術の質以外に術前の僧帽弁の状態やフォローアップ率が関係していると思われる。手術から時間が経つと、症状や軽度 MR がある患者に比べて、症状や僧帽弁逆流の全くない患者は、心エコーでフォローアップされない傾向にあり、フォローアップされる長期の MR 再発回避率は実際の回避率よりも低くなる可能性がある。当研究の無症状 MR 患者においては、7年の中等度以上 MR 再発回避率が 93%と極めて良好であった。僧帽弁の変性が進行する前に早期手術を行うことが、僧帽弁形成術の長期耐久性を向上させる可能性が示唆される。

表 9. 僧帽弁形成後の長期心エコーフォローアップの報告

著者、発表年度	患者数	アウトカム指標	成績
David ら、2005 [35]	815	12 年中等度以上の MR 再発回避率	73%
McClure ら、2013 [45]	1000	10 年中等度以上の MR 再発回避率	69%
Flameng ら、2008 [46]	348	10 年中等度以上の MR 再発回避率	65%
Nardi ら、2011 [47]	261	10 年中等度以上の MR 再発回避率	85%

MR: mitral regurgitation

低侵襲アプローチの可能性

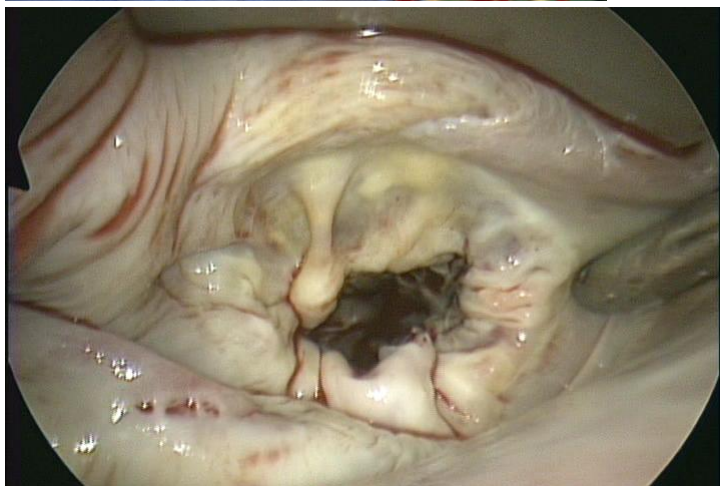
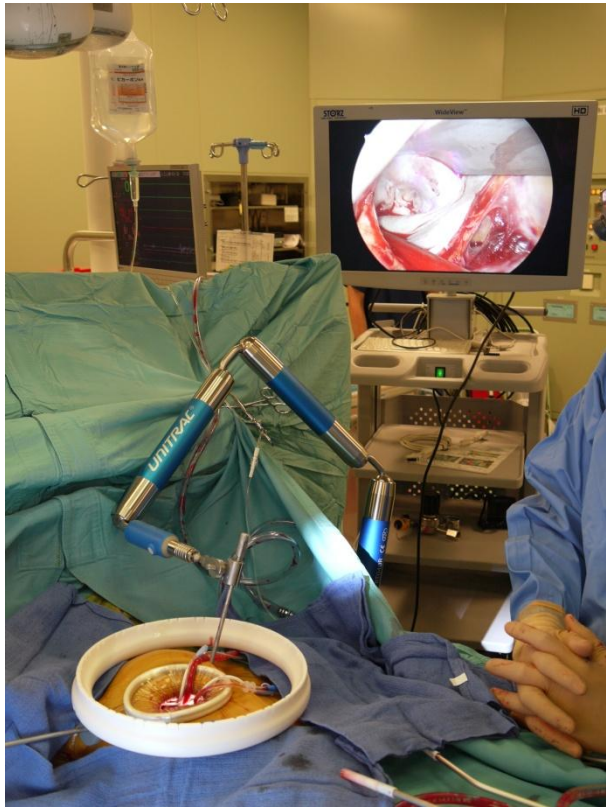
当研究に含まれた期間はすべて胸骨正中切開アプローチにて手術を行ったが、榊原記念病院では 2009 年より胸骨を切らない右小開胸アプローチも行っている。現在では開胸器を用いず、肋骨間を強制的に開くことなく、胸腔鏡下で手術を行っている。(図 16、17) 右小開胸アプローチは胸骨正中切開に比べて、術後疼痛を小さく、術後入院日数を短縮することが示されている。[48-52] また手術ロボットを用いた僧帽弁手術の報告でも、良好な成績と同様の効果が示されており、今後の発展が期待できる。[53,54]

これらの低侵襲手術の技術が進歩することにより、僧帽弁手術のアウトカムが向上し、無症状 MR に対する早期手術の敷居がより低くなると考えられる。

図 16 右小開胸アプローチによる僧帽弁手術患者の手術創



図 17 右小開胸アプローチによる僧帽弁手術の術野（上：体外からの術野の様子、
下：胸腔鏡モニターに映る僧帽弁）



まとめ

当研究では、無症状患者の早期手術後においても術前の左室機能低下、心房細動、または肺高血圧症が不良アウトカムに関連していると仮説を立てた。もしこの仮説が正しければ、無症状 MR の中でも、左室機能低下、心房細動または肺高血圧症が出現する前のほうが出現後よりも手術成績が良いことになり、より早期の診断とより早期の手術治療の重要性が支持され、これらの所見が出現するまで保存的治療を行うという Rosenhek らの主張が成り立たないことになる。当研究の解析ではこの仮説が証明されなかったが、一部にその傾向は見られ、サンプル数が増加すれば仮説の証明が可能かもしれない。逆に、当研究の有意差がないという結果の解釈として、無症状の重度 MR 患者に対して左室機能低下、心房細動または肺高血圧症が出現するまで手術を延期しても手術アウトカムは変わらない、という解釈は誤っている。当研究のコホートの全ての患者は早期手術（診断から手術までの期間の中央値は 3 カ月）を受けており、当研究の結果は手術を遅延したケースには応用すべきではないからである。

当研究にはいくつかの制限がある。まず前述したように、統計学的に有意な結果が出なかったことは、サンプルサイズが小さいことによる可能性がある。今後症例数・フォローアップ期間を拡大して解析することが望ましい。

当研究では早期手術と内科的フォローアップのアウトカムを比較しなかったた

め、早期手術の優位性を示す内容ではなかった。比較をしなかった理由としては、榊原記念病院では無症状の重度 MR 患者に対して早期手術が第一選択であったため、その比較は相当なバイアスを含むことになるからである。

定量的な MR の重症度評価ができなかった患者において、準定量的な評価を行った。このことはアウトカム測定の客観性に影響を及ぼすかもしれない。しかし、この研究期間の初期はガイドラインでも定量的評価が推奨されておらず、榊原記念病院でもルーチンで行われていなかったため、やむを得ない制限であった。

結論として、無症状の重度 MR に対する早期手術の短期・長期アウトカムは良好であった。MR 患者全般において、術前の左室機能低下、心房細動または肺高血圧症が術後の不良アウトカムと関連していることが知られている。当研究では、それらのリスクファクターを伴う無症状重度 MR 患者は、それらのない無症状重度 MR 患者よりも生存率や心臓イベント回避率が低かったが、統計学的有意差は見られなかった。結論として、無症状の重度 MR に対する早期手術の短期・長期アウトカムは良好であり、今後の標準的治療指針の一つとなるべく、さらに検討を加えたい。

第6章 謝辞

本研究を遂行するに当たりご指導ご鞭撻を賜りました、東京大学医学系研究科外科学専攻心臓外科の小野稔教授に深謝いたします。

本研究に必要なデータを提供していただき、ご助言ご助力を頂きました榊原記念病院心臓血管外科の加瀬川均先生、高梨秀一郎先生、福井寿啓先生に深謝いたします。加えて、データの抽出・解析にご助力くださった榊原記念病院心臓血管外科（当時）の鈴木智之先生と榊原記念病院循環器内科（当時）の渡辺弘之先生に厚くお礼申し上げます。

第7章 参考文献

1. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Relland J, Lessana A, D'Allaines C, Blondeau P, Piwnica A, Dubost C. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg*;79:338-48, 1980.
2. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, Frye RL. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Eng J Med*;335:1417-23, 1996.
3. Tuladhar SM, Punjabi PP. Surgical reconstruction of the mitral valve. *Heart* 2006;92:1373-1377
4. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, Diaz R, Arnold JH, Lytle BW, Smedira NG, Sabik JF, McCarthy PM, Loop FD. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*;116:734-43, 1998.
5. David TE, Burns RJ, Bacchus CM, Druck MN. Mitral valve replacement for mitral regurgitation with and without preservation of chordate tendineae. *J Thorac Cardiovasc Surg*;88:718-25, 1984.
6. Goldman ME, Mora F, Guarino T, Fuster V, Mindich BP. Mitral valvuloplasty is superior to valve replacement for preservation of left ventricular function: an intraoperative two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*;10:568-75, 1987.
7. Tischler MD, Cooper KA, Rowen M, LeWinter MM. Mitral valve replacement versus mitral valve repair: a Doppler and quantitative stress echocardiographic study. *Circulation*;89:132-7, 1994.
8. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation: a multivariate analysis. *Circulation*;91:1022-8, 1995.
9. Gillinov AM, Blackstone EH, Nowicki ER, Slisatkorn W, Al-Dossari G, Johnston DR, George KM, Houghtaling PL, Griffin B, Sabik JF 3rd, Svensson LG. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*;135:885-93, 2008.
10. Daneshmand MA, Milano CA, Rankin JS, Honeycutt EF, Swaminathan M, Shaw LK, Smith PK, Glower DD. Mitral valve repair for degenerative disease: a 20-year experience. *Ann Thorac Surg*;88:1828-37, 2009.

11. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*;48:e1-148, 2006.
12. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation*;99:400-405, 1999.
13. Gillinov AM, Mihaljevic T, Blackstone EH, George K, Svensson LG, Nowicki ER, Sabik JF 3rd, Houghtaling PL, Griffin B. Should patients with severe degenerative mitral regurgitation delay surgery until symptoms develop? *Ann Thorac Surg*;90:481-8, 2010.
14. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Eng J Med*;352:875-83, 2005.
15. Montant P, Chenot F, Robert A, Vancraeynest D, Pasquet A, Gerber B, Noirhomme P, El Khoury G, Vanoverschelde JL. Long-term survival in asymptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation: A propensity score-based comparison between and early surgical strategy and a conservative treatment approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*;138:1339-48, 2009.
16. Kang DH, Kim JH, Rim JH, Kim MJ, Yun SC, Song JM, Song H, Choi KJ, Song JK, Lee JW. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*;119:797-804, 2009.
17. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*;90:830-7, 1994.
18. Lee EM, Shapiro LM, Wells FC. Mortality and morbidity after mitral valve repair: the importance of left ventricular dysfunction. *J Heart Valve Dis*;4:460-8, 1995.

19. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, Sundt TM, Daly RC, Mullany CJ, Enriquez-Sarano M, Orszulak TA. Recovery of left ventricular function after surgical correction of mitral regurgitation caused by leaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg*;137:1071-6, 2009.
20. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, Ferlito M, Tafanelli L, Bursi F, Trojette F, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M; MIDA Investigators. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol*;54:1961-8, 2009.
21. Shimokawa T, Kasegawa H, Katayama Y, Matsuyama S, Manabe S, Tabata M, Fukui T, Takanashi S. Mechanisms of recurrent regurgitation after valve repair for prolapsed mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*;91:1433-8, 2011.
22. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL, Enriquez-Sarano M. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*;40: 84-92, 2002.
23. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W, Charman S, Barlow JB, Wells FC. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation*; 104: 159-63, 2001.
24. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena HI, Rusinaru D, Szymansky C, Russo A, Suri R, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Modena MG, Enriquez-Sarano M; Mitral Regurgitation International DATabase (MIDA) Investigators. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J*;32:751-9, 2011.
25. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*;24:881-2, 2003.
26. 田端実、高梨秀一郎、弁膜症の主要な外科手術手技. *心エコーハンドブック心臓弁膜症*. 金芳堂. 107-112 ページ
27. Gallegos RP, Gudbjartsson T, Aranki S. Mitral Valve Replacement. Cohn LH, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*, McGraw-Hill 2008
28. Ciampi Q, Villari B. Role of echocardiography in diagnosis and risk stratification in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc Ultrasound*;5:34, 2007.

29. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, Recusani F, Raisaro A, De Servi S, Valdes-Cruz LM, Montemartini C. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation*;84:1481-9, 1991.
30. Lambert AS. Proximal isovelocity surface area should be routinely measured in evaluating mitral regurgitation: a core review. *Anesth Analg*;105:940-3 2007.
31. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*;16:777-802, 2003.
32. 超音波検査法セミナー、Chapter 2 計測をマスターする Bモード計測、
<http://www.us-kensahou-seminar.net/muse4/ch2/sub3/index.html>
33. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Toumpoulis SK, DeRose JJ Jr, Swistel DG. EuroSCORE predicts long-term mortality after heart valve surgery. *Ann Thorac Surg*;79:1902-8, 2005.
34. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, Avierinos JF, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation*;104(12 Suppl 1):I1-I7, 2001.
35. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Christie D, Rakowski H. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg*;130:1242-9, 2005.
36. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*;113:2238-44, 2006.
37. Topilsky Y, Suri R, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. When to intervene for asymptomatic mitral valve regurgitation. *Semin Thoracic Surg*;22:216-224, 2010.
38. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Ferguson TB, Peterson ED. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation. *Circulation*;115:881-7, 2007.
39. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J*;31:1958-66, 2010.

40. Reichert SL, Visser CA, Moulijn AC, Suttorp MJ, vd Brink RB, Koolen JJ, Jaarsma W, Vermeulen F, Dunning AJ. Intraoperative transesophageal color-coded Doppler echocardiography for evaluation of residual regurgitation after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*;100:756-61, 1990.
41. Freeman WK, Schaff HV, Khandheria BK, Oh JK, Orszulak TA, Abel MD, Seward JB, Tajik AJ. Intraoperative evaluation of mitral valve regurgitation and repair by transesophageal echocardiography: incidence and significance of systolic anterior motion. *J Am Coll Cardiol*;20:599-609, 1992.
42. Saiki Y, Kasegawa H, Kawase M, Osada H, Ootaki E. Intraoperative TEE during mitral valve repair: does it predict early and late postoperative mitral valve dysfunction? *Ann Thorac Surg*;66:1277-81, 1998.
43. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, Abdallah F, Celestin JA, Meimoun P, Chatellier G, Chauvaud S, Fabiani JN, Carpentier A. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*;104(12 suppl 1):I8-11, 2001.
44. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, Sundt TM 3rd, Daly RC, Mullany CJ, Enriquez-Sarano M, Orszulak TA. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *Ann Thorac Surg*;82:819-26, 2006.
45. McClure RS, Athanasopoulos LV, McGurk S, Davidson MJ, Couper GS, Cohn LH. One thousand minimally invasive mitral valve operations: Early outcomes, late outcomes, and echocardiographic follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*;145:1199-206, 2013.
46. Flameng W, Meuris B, Herijgers P, Herregods MC. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*;135:274-82, 2008.
47. Nardi P, Pellegrino A, Scafuri A, Olevano C, Bassano C, Zeitani J, Chiariello L. Survival and durability of mitral valve repair surgery for degenerative mitral valve disease. *J Card Surg*;26:360-6, 2011.
48. Grossi EA, Galloway AC, Ribakove GH, Zakow PK, Derivaux CC, Baumann G, Schwesinger D, Colvin SB. Impact of minimally invasive valvular heart surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg*;71:807-10, 2001.
49. Walther T, Falk V, Metz S, Diegeler A, Battellini R, Autschbach R, Mohr FW. Pain and quality of life after minimally invasive versus conventional cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*;67:1643-7, 1999.
50. Iribarne A, Easterwood R, Russo MJ, Chan EY, Smith CR, Argenziano M.

- Comparative effectiveness of minimally invasive versus traditional sternotomy mitral valve surgery in elderly patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*;143(4 Suppl):S86-90, 2012.
51. Ryan WH, Brinkman WT, Dewey TM, Mack MJ, Prince SL, Herbert MA. Mitral valve surgery: comparison of outcomes in matched sternotomy and port access groups. *J Heart Valve Dis*;19:51-8, 2010.
52. Svensson LG, Atik FA, Cosgrove DM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Jin U, Gillinov AM, Griffin B, Navia JL, Mihaljevic T, Lytle BW. Minimally invasive versus conventional mitral valve surgery: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg*;139:926-32, 2010.
53. Folliguet T, Vanhuyse F, Constantino X, Realli M, Laborde F. Mitral valve repair robotic versus sternotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*;29:363-6, 2006.
54. Mihaljevic T, Jarrett CM, Gillinov AM, Williams SJ, DeVilliers PA, Stewart WJ, Svensson LG, Sabik JF 3rd, Blackstone EH. Robotic repair of posterior mitral valve prolapse versus conventional approaches: potential realized. *J Thorac Cardiovasc Surg*;141:72-80, 2011.