

リウマチ性僧帽弁狭窄症における
弁口面積と凝血学的背景との関連

**Relationship of Mitral Valve Area to
Hemostatic Condition in Rheumatic
Mitral Stenosis**

片岡 一
矢野 庄司*
御厨 美昭*

Hajime KATAOKA
Shoji YANO*
Yoshiaki MIKURIYA*

Abstract

The influence of mitral valve area (MVA) on hemostatic conditions was assessed in patients with rheumatic mitral stenosis (MS) without atrial thrombus who underwent percutaneous mitral valvuloplasty (PMV). The Doppler-derived MVA and hemostatic variables were obtained before and 2-3 months after PMV. Hemostatic tests included measurements of β -thromboglobulin and platelet factor 4 levels as indexes of platelet activation, fibrinopeptide A and thrombin-antithrombin complex as markers of fibrin generation, and D-dimer and plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex as indexes of active fibrinolysis.

Thirty-three measurements in 17 MS patients were subdivided into three groups: group A, 16 samples when MVA was $< 1.5 \text{ cm}^2$, group B, 12 samples obtained when MVA was $1.5-2.0 \text{ cm}^2$, and group C, 5 samples obtained when MVA was $\geq 2.0 \text{ cm}^2$. The mean level of β -thromboglobulin was significantly lower in group C ($43.6 \pm 32.4 \text{ ng/ml}$) than in group A ($142.5 \pm 132.5 \text{ ng/ml}$) or B ($163.8 \pm 179.8 \text{ ng/ml}$) ($p < 0.05$). The incidence of abnormal β -thromboglobulin was also significantly lower in group C (20%) than in group A (67%) or B (73%) ($p < 0.05$). Other mean values or incidence of abnormal values of other hemostatic parameters did not differ between the groups.

The hemostatic change induced by PMV was examined in 15 MS patients with no change in cardiac rhythm after PMV therapy. The patients were divided into suboptimal (MVA widening $< 0.5 \text{ cm}^2$, $n=7$) and optimal ($\geq 0.5 \text{ cm}^2$, $n=8$) groups. No favorable hemostatic changes were achieved by PMV in the suboptimal group. However, the optimal group showed decreased platelet-specific protein levels and decreased mean levels of platelet factor 4 and β -thromboglobulin from 38.5 ± 22.2 to $8.13 \pm 5.08 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.01$) and from 132.5 ± 78.6 to $38.8 \pm 19.5 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.02$). Mitral valve stenosis affects hemostatic activation in patients with rheumatic MS, presumably by creating blood stasis in the atrium or pulmonary circulation. Our present findings indicate the use of platelet inhibitor in conjunction with warfarin for improving the hemostatic condition in MS. PMV should attain an MVA of 2 cm^2 or more to obtain hemostatic improvement.

Key Words

rheumatic mitral stenosis, mitral valve area, hemostatic condition

はじめに

リウマチ性心臓病, 中でも僧帽弁狭窄症は, 高率 (報告により 9-49%, 平均 15-20%) に全身の塞栓症をきたすが, とりわけ脳塞栓症の合併頻度が高く (20-70%, 平均 40%), しばしば致死的となるか重篤な後遺症

を残す¹⁻⁵⁾. この塞栓症の再発率は無治療では極めて高く (30-75%), 再発作の予後は初回発作時に比べ, さらに不良となる¹⁾. そこで僧帽弁狭窄症患者においては, 心不全治療とともに塞栓源となる左房内血栓の予防が治療上の戦略として重要となる. このため従来から薬物的な抗血栓治療とともに, 外科的手段として血

慈恵会西田病院 内科: 〒876 大分県佐伯市大手町 3-3-24; *大分医科大学 第二内科
Division of Internal Medicine, Jikei-kai Nishida Hospital: Ohte-machi 3-3-24, Saiki Oita 876; *The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University

Received for publication November 1, 1993; accepted June 9, 1994 (Ref. No. 41-P108)

Table 1 Relationship between mitral valve area and hemostatic parameters

	A group (n=16)	B group (n=12)	C group (n=5)	p value		
	<1.5	Mitral valve area (cm ²) 1.5≤-<2.0	2.0≤	A vs B	A vs C	B vs C
Platelet						
PF4 (ng/ml)	45.8±52.2	49.2±63.6	13.0±13.3	NS	<0.5	<0.1
BTG (ng/ml)	142.5±132.5	163.8±179.8	43.6±32.4	NS	<0.02	<0.05
Coagulation						
FPA (ng/ml)	9.77±13.3	9.92±12.3	4.96±2.55	NS	NS	NS
TAT (ng/ml)	7.81±14.4	5.94±9.71	2.62±1.29	NS	NS	NS
Fibrinolysis						
D-dimer (ng/ml)	98.6±91.3	80.3±29.6	63.4±14.5	NS	NS	NS
PIC (μg/ml)	0.54±0.19	0.47±0.20	0.52±0.16	NS	NS	NS

The incidence of complicating atrial fibrillation was not different between the groups (A group 63%; B group 33%; C group 60%). PF4=platelet factor 4; BTG= β -thromboglobulin; FPA=fibrinopeptide A; TAT=thrombin-antithrombin complex; PIC=plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex; NS=not significant

栓の好発部位となる左心耳の離断-縫縮術を併用した僧帽弁交連裂開術が行われてきた。

僧帽弁口の開大は左房内での血流うっ滞の改善をもたらした。同部位での血栓形成を抑制することが期待される。しかしながら、外科手技による交連裂開術の動脈塞栓に対する予防効果については、一部で否定的な見解もみられる。近年、凝血学的分子マーカー測定法の開発・普及により、リウマチ性僧帽弁膜症における凝血学的側面が明らかにされ、血栓塞栓症の理解に有用な情報をもたらしている。僧帽弁狭窄症における凝血学的側面からの研究も次第に蓄積されてきたが⁵⁶⁻¹⁵⁾、狭窄弁口の及ぼす凝血学的影響については明らかでない。1984年に、Inoueらにより導入された経皮的僧帽弁形成術¹⁶⁾は、少ない侵襲でリウマチ性僧帽弁狭窄症患者の弁裂開を可能とし、長-短期の血行動態への改善効果も確かめられ¹⁷⁻¹⁹⁾、広く臨床応用されるに至った。この治療によりもたらされる凝血学的変化の分析は、狭窄弁口の血栓形成に与える影響を知るうえで貴重な知見をもたらすことが期待される。

そこで本研究は、経皮的僧帽弁形成術を施行した患者を対象として、術前・術後で凝血学的検査を行い、狭窄弁口の凝血学的因子に及ぼす影響を分析するとともに、凝血学的見地からの適切な弁口面積を検討した。

対象と方法

対象は、大分医科大学第二内科において井上バルー

ンによる経皮的僧帽弁形成術¹⁶⁾を施行し、I度以上の弁逆流の悪化をきたすことなく弁裂開に成功したリウマチ性僧帽弁狭窄症患者のうち、術前・術後2-3カ月の両方、あるいは一方で適切な凝血学的検査を行いえた17症例(男3例、女14例、年齢35-60歳)である。抗凝固薬・抗血小板薬など、凝血学的検査に影響すると思われる薬物を内服中の患者については、同薬剤を5日以上中止の後、凝血学的検査を行った。なお対象例の中には、経胸壁の断層心エコー図法による評価では、心内血栓を有する症例はなかった。

凝血学的検査と同時期に、連続波ドップラー法検査を施行し、Hatleらの方法²⁰⁾により術前・術後の僧帽弁口面積を求めた。また術直前・直後にはカテーテル検査による心拍出量、心内圧測定を行った。全例、薬物療法により心機能は安定し、心房細動例では脈拍数はよくコントロールされていた。

凝血学的検査は既報¹⁵⁾の方法に従って行った。簡略に述べると、注意深い採血の後、血小板活性の分子マーカーとしての β -thromboglobulin (BTG)とplatelet factor 4 (PF4)、および凝固活性の分子マーカーとしてのfibrinopeptide A (FPA)とthrombin-antithrombin complex (TAT)はELISA法により測定した。線溶活性の分子マーカーとしては、D-dimerとplasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC)を測定し、前者はone-step sandwich ELISA法、後者はenzyme-linked immunosorbent assay法によった。なお検体処理の妥当性はBTG/PF4比を参考として行い、2.6以下は不適切な検体と判定

Table 2 Incidence of abnormally increased hemostatic parameters in relation to mitral valve area

	A group (n=16)	B group (n=12)	C group (n=5)	p value		
	<1.5	Mitral valve area (cm ²) 1.5≤-<2.0	2.0≤	A vs B	A vs C	B vs C
Platelet						
PF4	60%	50%	20%	NS	<0.1	NS
BTG	67%	73%	20%	NS	<0.05	<0.05
Coagulation						
FPA	87%	82%	100%	NS	NS	NS
TAT	46%	36%	20%	NS	NS	NS
Fibrinolysis						
D-dimer	13%	0%	0%	NS	NS	NS
PIC	0%	8%	0%	NS	NS	NS

Abbreviations as in Table 1.

され^{21,22)}, 本研究より除外された. 各分子マーカーの正常上限は BTG 50 ng/ml, PF4 20 ng/ml, FPA 2 ng/ml, TAT 3 ng/ml, D-dimer 150 ng/ml, PIC 0.8 μg/ml である.

数値は平均±標準偏差として記載し, t-検定, Fisher 直接確率計算法を用いて p 値を算出した.

結 果

1. 弁口面積と凝血学的分子マーカーとの関連

弁口面積と凝血学的分子マーカーとの関連を検討するため, 術前・術後の調律の変化の有無に関係なく, 適切な検体処理のなされた 17 例の術前・術後の計 33 弁口当たりから得られた各凝血学的指標と弁口面積を対比分析した. この検討にあたっては, 1.5 cm² 未満に該当する弁口面積のもとで採血された検体を A 群 (16 検体), 1.5 cm² 以上 2.0 cm² 未満のそれを B 群 (12 検体), 2.0 cm² 以上を C 群 (5 検体) とした. 各群の心房細動下で採血された検体の割合は, それぞれ 63%, 33%, 60% で差はなかった.

Table 1 に, A, B, C 群における各凝血学的分子マーカーの平均値を示す. 凝固・線溶系の分子マーカーには各群間で差はなかったが, 血小板活性の指標となる BTG, PF4 は A 群, B 群に比較して C 群において有意に低値であった. Table 2 は正常上限を越えた検体の出現頻度を示すが, BTG の異常値の出現頻度は, A・B 群に比べて C 群において有意に低率であった. Figs. 1-3 は, それぞれ血小板・凝固・線溶系の各分子マーカーの散布図で, 心房細動の有無を加えて図示した.

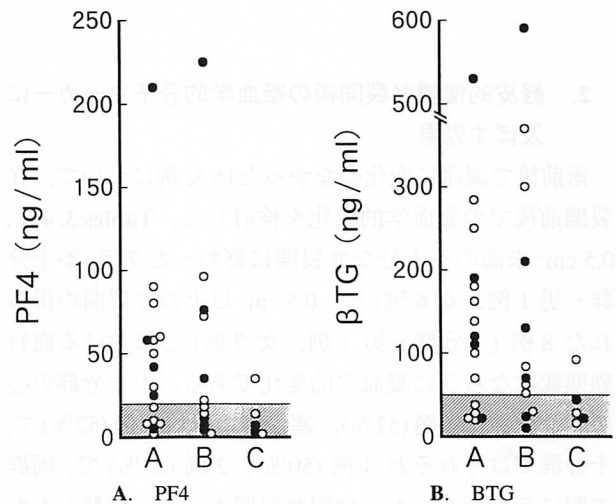


Fig. 1 Values of platelet activation in the three patient groups
Shaded area shows the cut-off point at a normal value. Solid circles represent samples obtained under sinus rhythm and clear circles under atrial fibrillation. Abbreviations as in Table 1.

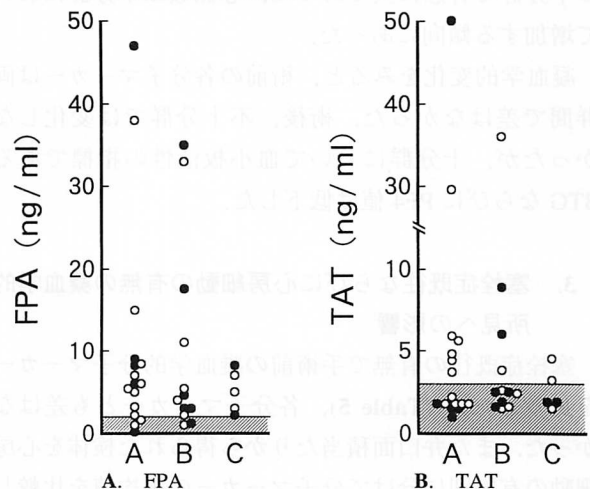


Fig. 2 Values of coagulation system in the three patient groups
Abbreviations as in Table 1.

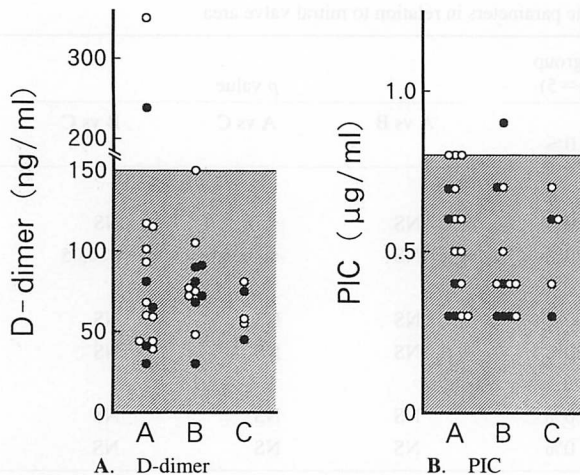


Fig. 3 Values of fibrinolytic system in the three patient groups
Abbreviations as in Table 1.

2. 経皮的僧帽弁裂開術の凝血学的分子マーカーに及ぼす効果

術前後で調律に変化のなかった15症例について、弁裂開前後での凝血学的変化を検討した。Tables 3, 4は、0.5 cm²未満の不十分な弁裂開に終わった7例(不十分群: 男1例, 女6例)と、0.5 cm²以上の弁裂開の得られた8例(十分群: 男1例, 女7例)とにおける血行動態変化ならびに凝血学的変化である。不十分群の心房細動合併は4例(57%), 塞栓症の既往4例(57%)で、十分群ではそれぞれ4例(50%), 2例(25%)で、両群の間に差はなかった。僧帽弁裂開術により両群とも弁口面積は有意に拡大し、房室間圧較差は低下した。術前の弁口面積は両群間で差はなかったが、術後のそれは十分群で有意に大であった。心係数は十分群において増加する傾向にあった。

凝血学的変化をみると、術前の各分子マーカーは両群間で差はなかった。術後、不十分群では変化しなかったが、十分群において血小板活性の指標であるBTGならびにPF4値は低下した。

3. 塞栓症既往ならびに心房細動の有無の凝血学的所見への影響

塞栓症既往の有無で手術前の凝血学的分子マーカーを比較したが (Table 5), 各分子マーカーとも差はなかった。また弁口面積当たりから得られた検体を心房細動の有無別に分けて分子マーカーの平均値を比較したが (Table 6), 有意差はなかった。A, B, C各群にお

ける心房細動の有無別の比較でも、同様に差はなかった。

考 案

リウマチ性心臓病の中でも、とりわけ僧帽弁狭窄症が血栓塞栓症をきたしやすいことは、広く知られた事実である。一致した見解の得られた塞栓症の危険因子として、心房細動の合併が古くより指摘されてきたが²³⁻²⁶⁾, われわれの症例においても、塞栓症の既往歴を有する症例は全例、心房細動を合併していた(心房細動8例中6例, 75%)。血行動態指標については、一部で肺動脈圧の上昇や心係数との関連を指摘する報告^{23,26)}もみられる。病理あるいは手術により確かめられた左房内血栓の有無も、心房細動と深く関連している^{1,26-30)}。血栓の好発部位は左心耳であり、半数近くは同部位の血栓形成がみられる^{1,31,32)}。以前には左心耳の大きさと塞栓症との関連につきX線的に検討され肯定的な意見³³⁾より否定的な見解^{24,25,34)}のほうが多いようであったが、近年、経食道心エコー図法の導入により左心耳の形態-機能面の評価が進展し、左心耳の血栓塞栓症に果たす役割が再評価されつつある^{35,36)}。高年齢(35-40歳)も危険因子として指摘されているが、これは罹病期間の長さや病態の進行により、塞栓合併の機会が増加するためであろう。

リウマチ性僧帽弁狭窄症の塞栓症を弁口面積との関連で検討した論文は、外科的手術による交連裂開術の塞栓症に果たす予防効果を論じた論文から推察されるものを除くと極めて少ない。Belcherら²⁸⁾およびCasellaら²³⁾は、同程度の僧帽弁狭窄度に分けて塞栓症の合併頻度を比較しているが、弁口面積との関連は否定的であると結論した。Casellaらの報告²³⁾から弁口面積別に塞栓症の発生頻度を計算すると、1.1 cm²未満では11.4%, 1.1-2.0 cm²では12.9%, 2.0 cm²超では25.8%であった。しかしながら、外科的立場から弁口裂開の塞栓予防効果をみると、ごく少数の論文³⁷⁾を除けば、手術中の操作による左房内血栓の遊離、あるいは術後早期の不安定な血行動態による塞栓症の合併を回避できれば、交連裂開術は長期的には塞栓症の予防につながりうると指摘する報告^{24,28,29,38,39)}が大部分であり、弁口面積の程度と塞栓症との関連を示唆するものである。ただ手術療法においては、左心耳の離断-縫縮術を併用する 경우가大部分であり、左心耳が血栓形成の好発

Table 3 Hemodynamic and Doppler-derived variables before and after valvuloplasty

	Suboptimal group (n=7)		Optimal group (n=8)	
	Before	After	Before	After
MVA (cm ²)	1.19±0.36	1.55±0.32***	1.34±0.47	2.05±0.44***
Mean PAP (mmHg)	18.7±3.25	18.1±3.85	20.0±4.14	20.5±4.11
Mean MVPG (mmHg)	8.86±2.91	5.0±1.85***	9.13±2.70	4.25±1.39***
CI (l/min/m ²)	2.81±0.69	2.78±0.59	2.73±0.34	2.99±0.49
NYHA class	2.14±0.38	1.14±0.38***	2.0±0.53	1.13±0.35***

***p<0.001

MVA=mitral valve area; PAP=pulmonary artery pressure; MVPG=mitral valve pressure gradient; CI=cardiac index

Table 4 Hemostatic results before and after valvuloplasty

	Suboptimal group (n=7)		Optimal group (n=8)	
	Before	After	Before	After
Platelet				
PF4 (ng/ml)	33.3±34.8	39.0±35.8	38.5±22.2	8.13±5.08**
BTG (ng/ml)	102.6±94.8	134±121.5	132.5±78.6	38.8±19.5*
Coagulation				
FPA (ng/ml)	9.01±13.0	14.8±13.9	10.3±15.3	6.68±5.13
TAT (ng/ml)	6.71±10.3	7.78±12.5	9.30±18.8	3.56±2.57
Fibrinolysis				
D-dimer (ng/ml)	115.7±120.8	78.4±25.5	101.7±92.7	77.5±29.6
PIC (μg/ml)	0.5±0.22	0.53±0.24	0.50±0.17	0.51±0.16

*p<0.02 **p<0.01

Abbreviations as in Table 1.

Table 5 Comparison of hemostatic parameters before percutaneous mitral valvuloplasty in patients with and without a previous episode of systemic embolism

	History of systemic embolism		p value
	Presence (n=6)	Absence (n=9)	
Platelet			
PF4 (ng/ml)	33.8±21.4	37.6±32.5	NS
BTG (ng/ml)	104±61.4	128±99.7	NS
Coagulation			
FPA (ng/ml)	10.6±13.7	4.26±3.03	NS
TAT (ng/ml)	7.77±10.8	8.30±17.7	NS
Fibrinolysis			
D-dimer (ng/ml)	124.7±129.6	86.3±62.2	NS
PIC (μg/ml)	0.58±0.23	0.44±0.13	NS

Abbreviations as in Table 1.

Table 6 Comparison of hemostatic parameters in samples obtained under atrial fibrillation and under sinus rhythm

	Atrial fibrillation (n=20)	Sinus rhythm (n=13)	p value
Platelet			
PF4 (ng/ml)	33.9±31.6	54.6±75.7	NS
BTG (ng/ml)	117.6±107.7	162.4±191.4	NS
Coagulation			
FPA (ng/ml)	8.19±10.1	11.3±14.2	NS
TAT (ng/ml)	6.05±9.33	6.79±14.7	NS
Fibrinolysis			
D-dimer (ng/ml)	94.4±73.8	74.6±53.6	NS
PIC (μg/ml)	0.53±0.18	0.49±0.20	NS

Abbreviations as in Table 1.

部位である点を考慮すると、弁口面積のみの効果か否かを判断するには、限界を有している。

本研究においてわれわれは、経皮的僧帽弁形成術適応のリウマチ性僧帽弁狭窄症患者を対象として、凝血

学的な側面より狭窄弁口の及ぼす影響を分析し、血栓塞栓症の背景を探ろうと試みた。その結果、弁口面積別の分析では、2 cm² 超の弁口当たりから得られた検体においては、2 cm² 未満のそれと比較して、血小板活性は低下していた。また僧帽弁形成術前後の比較で

は、僧帽弁の裂開が十分であった症例では、術前に亢進を示した血小板活性は術後、正常化することが確認された。凝固活性については弁口面積別には差はなく、裂開術前後の検討では、術前、軽度に高値であったが、術後、低下傾向にあるも有意ではなかった。また線溶系の分子マーカーは、弁口面積別、裂開術前後とも正常であり差はなかった。以上より、リウマチ性心臓病において弁口面積の大きさは、明らかに血小板活性に影響することが判明した。

これまでリウマチ性心疾患、ことに僧帽弁狭窄症の凝血的的分析は、1970年代より開始されたが、最近、新たな分子マーカーの開発・測定が進み、新知見が集積されている。僧帽弁狭窄症における血小板機能に関しては、1974年にSteeleら⁹⁾は、塞栓症既往を有する症例で血小板寿命が短縮し左房内での血流うっ滞による血小板破壊が起こったことを想定している。この血小板寿命の短縮は抗血小板の使用により抑制され、凝固の活性化とは独立したものと考えた。なお心房細動の有無では血小板活性に差はなかった。1980年Toyら⁷⁾は、安静時と運動負荷時の肺動脈および体動脈より得られた血液の血小板凝集能を測定し、安静時に体動脈では肺動脈に比べて血小板活性は低いが、運動時には体動脈で血小板数は減少し、血小板凝集は亢進したと報告した。Fukudaらは1980年⁸⁾と1984年⁹⁾に、リウマチ性心臓弁膜症の多数例を対象として凝血的分子マーカーを測定し、示唆的な報告をした。彼らは血小板活性の指標であるBTGの上昇と凝固系の活性を示すアンチトロンビンIIIの消費が、僧帽弁狭窄症の重症度と並行して生じることを報告し、易血栓性の存在を明確にした。1981年、Ludlamら¹⁰⁾は、少数例の弁膜疾患と人口弁置換術患者の分子マーカーを測定し、BTG、PF4の高値例で塞栓合併症の高いことを示唆した。

われわれの分子マーカーを用いた本研究も、これまでの研究と同様、リウマチ性僧帽弁狭窄症における血小板活性の亢進を支持するものであったが、新たな知見として血小板活性に及ぼす狭窄弁口の影響が明らかにされた。では、いかなる機序により血小板の活性化がもたらされるのであろうか？これまでの研究によると、Steeleら⁹⁾は重症の大動脈弁狭窄症例では活性化はみられず、また僧帽弁裂開術前後では変化しなかった(ただし少数例)ことから、弁の変形や狭窄弁口を通過

するさいの乱流発生による可能性は少なく、弁膜-左房内膜の表面性状の変化によりもたらされるのではないかと推測した。Toyら⁷⁾も、左房-肺動脈内膜の性状変化を第一に考えている。

われわれの今回の観察では、Steeleらの指摘⁹⁾と異なり、血小板活性の亢進は弁口狭窄度と関連した。症例数、血小板活性の測定精度から考えると、われわれの結果は信頼性が高いと考える。本研究においては血小板活性化の機序は明確にはしえないが、近年の、ことに経食道心エコー図法による左房内のモヤモヤエコー(spontaneous echocardiographic contrast)の分析⁴⁰⁻⁴⁸⁾を考慮すると、弁尖-左房-肺動脈内膜のリウマチ炎症および血行動態の負荷による内膜障害に加え、狭窄弁口による血流うっ滞それ自身が血小板活性に関与しているものと考えられる。血液性状からみて、この塞栓症や血栓形成と密接な関連のある現象の成因は未解決であるが、血小板活性との関連を指摘する報告^{42,43,45,46)}もみられ、本研究で観察された血小板活性との関連性が示唆されることは興味深い。

他の凝血的指標については、凝固活性の指標として、Toyら⁷⁾は第VIII因子の活性、Fukudaら⁹⁾はアンチトロンビンIII活性、Unoら¹¹⁾はFPA、Yasakaら¹³⁾はFPA、fibrinopeptide B β 15-42、アンチトロンビンIII活性、Jafriら¹⁴⁾はTATを用いて分析し、凝固亢進の存在を指摘している。また線溶活性の指標として、林ら¹²⁾は、D-dimerの測定が、左房内の血栓の存在診断に鋭敏であると指摘し、Yasakaら¹³⁾も、ことに可動性血栓においてD-dimerが高値を示すことを報告し、同マーカーの臨床上的有用性を示唆した。Jafriら¹⁴⁾は、洞調律の僧帽弁狭窄症患者においてもD-dimerは高値であると指摘している。

本研究では、線溶系マーカーとしてD-dimerと、PICを測定したが、異常例は少数であった。しかし凝固系の指標は、術前・術後を通じて異常を呈する症例が約半数にみられた。この原因としては、リウマチ性僧帽弁狭窄症患者にみられる凝固亢進状態が必ずしも弁口面積に規定されるわけではなく、たとえば調律、左房径、左室機能、右心不全の有無などにより影響されるであろうことや、本研究では左房内血栓の検索に経胸壁エコー図法を用いたため、血栓の存在診断が不十分であったことなどが考えられる。

最後に、リウマチ性僧帽弁狭窄症に合併する塞栓症

の予防法に関してであるが、本研究から得られた結果も加味して考察してみたい。

まず内科的治療に関しては、これまで warfarin に代表される抗凝固療法については異存はないようであるが^{25,26,34)}、抗血小板薬の予防効果を認めたとの報告はいまだ少ない^{43,49)}。今回の研究は、凝血学的分子マーカーの動態から考えて、抗血小板薬の役割を支持するものであったが、実際の臨床効果については、新たに開発されてきた抗血小板薬の評価も含めて、さらに検討を要する。

次に外科的方法(経皮的な手技も含む)であるが、本研究でみられたように、僧帽弁裂開術による弁口面積の開大は凝血学的な改善効果をもたらすことは明らかであり、外科的手法は塞栓予防の有効な手段と考えられる。

では果たして凝血学的にみて、どのくらいの弁口面積の確保が望まれるのであろうか? この問題に関しては、臨床的にも塞栓症をきたす要因は複数の因子が複雑に絡み合っており、ただ単に弁口面積のみで判定するには無理があると思われるが、経皮的僧帽弁裂開術を施行するさい、なんらかの指標が得られれば有用であろう。本研究において、2 cm² 以上の弁口面積当たりより得られた検体の血小板活性がほぼ正常であったことは、一つの目安として、この程度の弁口裂開が必要なことを示唆するものと思われる。ただ、この弁口

面積においても凝固因子は異常を呈することもあり、凝血学的立場からみると術後も抗凝固療法の必要な症例が残るようであるが、この点に関しては今後の前向きな研究が必要と思われる。リウマチ性僧帽弁狭窄症患者における狭窄弁口の十分な開大は、左房内での血流うっ滞を解除することで凝血学的改善をもたらす、ひいては左房内での血栓形成、ならびに塞栓症の予防につながることを期待される。

本研究はリウマチ性僧帽弁狭窄症患者における凝血学的背景を、弁口面積との関連で分析した。しかしながら、弁口の狭窄度以外にも、調律、左房の大きさ、心機能、肝機能障害の有無など、複数の因子が複雑に絡み合っており、易血栓性をもたらすものと考えられ、これらの要因に関しても、さらなる分析が待たれる。また本研究では施行しなかったが、近年、進歩著しい経食道心エコー図法は、心内血栓の検出精度を高め、今後の研究には不可欠な手段であろう。

結 論

リウマチ性僧帽弁狭窄症の凝血学的背景を弁口面積との関連で分析した。弁口面積の縮小は血小板活性の亢進をもたらすことが判明し、塞栓予防に果たす抗血小板薬の役割を認識させた。また PTMC 治療にあたり、凝血学的改善を得るための弁口面積は 2.0 cm² 以上であることが示唆された。

要 約

経皮的僧帽弁形成術適応のリウマチ性僧帽弁狭窄症患者において、僧帽弁口面積の凝血学的な影響、ならびに改善効果を得るために必要な僧帽弁口面積を検討した。

対象は左房内血栓を有さない 17 例の僧帽弁狭窄症患者で、術前・術後 2-3 ヶ月にドップラー心エコー図検査による僧帽弁口面積測定、ならびに血小板 (PF4, BTG)、凝固 (FPA, TAT)、線溶 (PIC, D-dimer) の凝血学的分子マーカーを測定した。まず僧帽弁口面積と凝血学的指標との直接的な関連につき、術前・術後での心調律には関係なく、適切に処理された 33 検体を用いて分析した。これにあたっては弁口面積が 1.5 cm² 未満のもとで採取された A 群 (n=16)、1.5-2.0 cm² 未満の B 群 (n=12)、2.0 cm² 以上の C 群 (n=5) の 3 群に分けて比較した。血小板活性の指標である BTG の平均値は C 群においては 43.6±32.4 ng/ml とほぼ正常で、A 群の 142.5±132.5 ng/ml、B 群の 163.8±179.8 ng/ml に比べて有意に低値であった。また異常高値の出現頻度も同様で、C 群の 20% は A 群の 67%、B 群の 73% に比較して低率であった (p<0.05)。次に、術前後で心調律に変化のみられなかった 15 症例について、弁口面積の開大がもたらした凝血学的効果を分析した。0.5 cm² 未満の開大にとどまった不十分群 (n=7) では凝血学的指標に変化はみられなかったが、0.5 cm² 以上の開大の得られた十分群 (n=8) においては、血小板活性を示す分子マーカーに改善がみられた。すなわち PF4 は術前 38.5±22.2 から術後 8.13±5.08 ng/ml (p<

0.01), BTG は術前 132.5 ± 78.6 から術後 38.8 ± 19.5 ng/ml ($p < 0.02$) へと減少した。

以上より, 本研究においては, 僧帽弁口の狭窄の程度は凝血学的指標と関連し, また塞栓予防にさいして, 抗血小板薬の役割を支持する結果が得られた。また PTMC 治療において凝血学的改善効果を得るためには, 2.0 cm^2 以上の僧帽弁口面積の確保が望まれる。

J Cardiol 1994; 24: 387-395

文 献

- 1) Daley R, Mattingly TW, Holt CL, Bland EF, White PD : Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease. *Am Heart J* 1951; **42** : 566-581
- 2) Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD : The course of mitral stenosis without surgery : Ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med* 1960; **52** : 741-749
- 3) Easton JD, Sherman DG : Management of cerebral embolism of cardiac origin. *Stroke* 1980; **11** : 433-442
- 4) Cerebral Embolism Task Force : Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; **43** : 71-84
- 5) Dunn M, Alexander J, de Silva R, Hildner F : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1986; **89** : 68S-74S
- 6) Steele PP, Weilly HS, Davies H, Genton E : Platelet survival in patients with rheumatic heart disease. *N Engl J Med* 1974; **290** : 537-539
- 7) Toy JL, Lederer DA, Tulpule AT, Tandon AP, Taylor SH, McNicol GP : Coagulation studies in rheumatic heart disease. *Br Heart J* 1980; **43** : 301-305
- 8) Fukuda Y, Kuroiwa Y, Okumiya K, Kuroiwa N, Ohshige T, Tabuchi H, Sanada J, Takaoka S, Minami Y, Kataoka H, Furukawa S, Miyahara K, Nakamura K, Hashimoto S : Hypercoagulability in patients with mitral stenosis : From the viewpoint of the behavior of plasma antithrombin III and alpha-2-plasmin inhibitor. *Jpn Circ J* 1980; **44** : 867-874
- 9) Fukuda Y, Nakamura K : The incidence of thromboembolism and the hemocoagulative background in patients with rheumatic heart disease. *Jpn Circ* 1984; **48** : 59-66
- 10) Ludlam CA, Allan N, Blandford RB, Dowdle R, Bentley NJ, Bloom AL : Platelet and coagulation function in patients with abnormal cardiac valves treated with sulphinyprazone. *Thromb Haemostas* 1981; **46** : 743-746
- 11) Uno M, Tsuji H, Sawada S, Toyoda T, Nakagawa M : Fibrinopeptide A (FPA) levels in atrial fibrillation and the effects of heparin administration. *Jpn Circ J* 1988; **52** : 9-12
- 12) Hayashi I, Miyauchi T, Sakamoto K, Onimaru M, Tachibana H, Nakamura K, Hashimoto S, Otsuji S, Maruko M, Taira A : The diagnosis of left atrial thrombus in mitral stenosis : By determination of plasma D-dimer level. *Blood Vessel* 1989; **20** : 185-188 (in Japanese)
- 13) Yasaka M, Miyatake K, Mitani M, Beppu S, Nagata S, Yamaguchi T, Omae T : Intracardiac mobile thrombus and D-dimer fragment of fibrin in patients with mitral stenosis. *Br Heart J* 1991; **66** : 22-25
- 14) Jafri SM, Caceres L, Rosman HS, Ozawa T, Mammen E, Lesch M, Goldstein S : Activation of the coagulation system in women with mitral stenosis and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1992; **70** : 1217-1219
- 15) Kataoka H, Yano S, Tamura A, Mikuriya Y : Hemostatic changes induced by percutaneous mitral valvuloplasty. *Am Heart J* 1993; **125** : 777-782
- 16) Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N : Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; **87** : 394-402
- 17) Nobuyoshi M, Hamasaki N, Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Yasumoto H, Horiuchi H, Nakashima H, Shindo T, Mori T, Miyamoto AT, Inoue K : Indications, complications, and short-term clinical outcome of percutaneous mitral commissurotomy. *Circulation* 1989; **80** : 782-792
- 18) Turi ZG, Reyes VP, Raju BS, Raju AR, Kumar DN, Rajagopal P, Sathyanarayana PV, Rao DP, Srinath K, Peters P, Connors B, Fromm B, Farkas P, Wynne J : Percutaneous balloon versus surgical closed commissurotomy for mitral stenosis : A prospective, randomized trial. *Circulation* 1991; **83** : 1179-1185
- 19) Jolly N, Arora R, Mohan JC, Khalilullah M : Pulmonary venous flow dynamics before and after balloon mitral valvuloplasty as determined by transesophageal Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; **70** : 780-784
- 20) Hatle L, Angelsen B, Tromsdal A : Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. *Circulation* 1979; **60** : 1096-1104
- 21) Mathis PC, Wohl H, Wallach SR, Engler RL : Lack of release of platelet factor 4 during exercise-induced myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1981; **304** : 1275-1278
- 22) De Caterina R, Gazzetti P, Mazzone A, Marzilli M, L'Abbate A : Platelet activation in angina at rest : Evidence by paired measurement of plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4. *Eur Heart J* 1988; **9** : 913-922
- 23) Casella L, Abelmann WH : Patients with mitral stenosis and systemic emboli. *Arch Intern Med* 1964; **114** : 773-781
- 24) Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E : Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J* 1970; **32** : 26-34
- 25) Fleming HA, Bailey SM : Mitral valve disease, systemic embolism and anticoagulants. *Postgrad Med J* 1971; **47** : 599-604
- 26) Neilson GH, Galea EG, Hossack KF : Thromboembolic complications of mitral valve disease. *Aust NZ J Med* 1978; **8** : 372-376
- 27) Hay WE, Levine SA : Age and auricular fibrillation as independent factors in auricular mural thrombus formation. *Am Heart J* 1942; **24** : 1-3

- 28) Belcher JR, Somerville W : Systemic embolism and left auricular thrombosis in relation to mitral valvotomy. *Br Med J* 1955; **2** : 1000-1003
- 29) Ellis LB, Harken DE : Arterial embolization in relation to mitral valvuloplasty. *Am Heart J* 1961; **62** : 611-620
- 30) Grantham RN, Daggett WM, Cosimi AB, Buckley MJ, Mundth ED, McEnany MT, Scannell JG, Austen WG : Transventricular mitral valvulotomy : Analysis of factors influencing operative and late results. *Circulation* 1973; **49**, **50** (Suppl II) : II-200-II-212
- 31) Jordan RA, Scheifley CH, Edwards JE : Mural thrombosis and arterial embolism in mitral stenosis : A clinicopathologic study of fifty-one cases. *Circulation* 1951; **3** : 363-367
- 32) Borman JB, Appelbaum A, Davis Z, Katzenelson R : Left atrial thrombi in open mitral valve surgery. *Israel J Med Sci* 1974; **10** : 581-585
- 33) Somerville W, Chambers RJ : Systemic embolism in mitral stenosis : Relation to the size of the left atrial appendix. *Br Med J* 1964; **2** : 1167-1169
- 34) Szekely P : Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964; **1** : 1209-1212
- 35) Pollick C, Taylor D : Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography : Implications for the development of thrombus. *Circulation* 1991; **84** : 223-231
- 36) García-Fernández MA, Torrecilla EG, Román DS, Azevedo J, Bueno H, Moreno MM, Delcán JL : Left atrial appendage Doppler flow patterns : Implications on thrombus formation. *Am Heart J* 1992; **124** : 955-961
- 37) Kellogg F, Liu CK, Fishman IW, Larson R : Systemic and pulmonary emboli before and after mitral commissurotomy. *Circulation* 1961; **24** : 263-266
- 38) Greenwood WF, Aldridge HE, McKelvey AD : Effect of mitral commissurotomy on duration of life, functional capacity, hemoptysis and systemic embolism. *Am J Cardiol* 1963; **11** : 348-356
- 39) Larson DG, Estes D : The effect of mitral commissurotomy on the natural history of rheumatic heart disease. *Am J Med* 1961; **30** : 449-463
- 40) Sigel B, Coelho JCU, Spigos DG, Flanigan DP, Schuler JJ, Kasprisin DO, Nyhus LM, Capek V : Ultrasonography of blood during stasis and coagulation. *Invest Radiol* 1981; **16** : 71-76
- 41) Beppu S, Nimura Y, Sakakibara H, Nagata S, Park YD, Izumi S, Ueoka M, Masuda Y, Nakasone I : Smoke-like echo in the left atrial cavity in mitral valve disease : Its features and significance. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6** : 744-749
- 42) Mahony C, Spain MG : Association of platelet and neutrophil aggregates with spontaneous contrast by echocardiography in dogs. *Circulation* 1986; **74** (Suppl II) : 144 (abstr)
- 43) Erbel R, Stern H, Ehrental W, Schreiner G, Treese N, Krämer G, Thelen M, Schweizer P, Meyer J : Detection of spontaneous echocardiographic contrast within the left atrium by transesophageal echocardiography : Spontaneous echocardiographic contrast. *Clin Cardiol* 1986; **9** : 245-252
- 44) Daniel WG, Nellesen U, Schröder E, Nonnast-Daniel B, Bednarski P, Nikutta P, Lichtlen PR : Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease : An indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11** : 1204-1211
- 45) Mahony C, Sublett KL, Harrison MR : Resolution of spontaneous contrast with platelet disaggregatory therapy (trifluoperazine). *Am J Cardiol* 1989; **63** : 1009-1010
- 46) Monsuez JJ, Miclea JM, Brice P, Chauveinc L, Boiron M : Platelet infusion-related echocardiographic contrast. *Am J Cardiol* 1990; **66** : 244
- 47) Black IW, Hopkins AP, Lee LL, Walsh WF, Jacobson BM : Left atrial spontaneous echo contrast : A clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18** : 398-404
- 48) Vigna C, de Rito V, Criconia GM, Russo A, Testa M, Fanelli R, Loperfido F : Left atrial thrombus and spontaneous echo-contrast in nonanticoagulated mitral stenosis : A transesophageal echocardiographic study. *Chest* 1993; **103** : 348-352
- 49) Steele P, Rainwater J : Favorable effect of sulfipyrazone on thromboembolism in patients with rheumatic heart disease. *Circulation* 1980; **62** : 462-465