

症 例

SAM 弁による僧帽弁置換後, 晩期死亡例の検討

西尾克彦¹⁾ 大橋東二郎¹⁾ 発地雅夫²⁾

¹⁾岡谷塩嶺病院胸部外科 (院長: 芹沢弘文), ²⁾信州大学医学部第二病理学教室

A LATE DEATH OF MITRAL VALVE REPLACEMENT WITH THE SAM PROSTHESIS — CLINICAL CONSIDERATION FOR REPEATED BRAIN THROMBOEMBOLISM —

Katsuhiko NISHIO^{1)*}, Tojiro OOHASHI^{1)**} and Masao HOCCHI²⁾

¹⁾Department of Thoracic Surgery, Okaya Enrei Hospital
(President: Hirobumi SERIZAWA)

²⁾Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu
University

Key words: SAM 弁, Björk-Shiley 弁, malfunction, thrombosed valve, variance,
disc cocking, thrombogenesis (血栓形成), antithrombotic agents (抗血栓薬),
PBCF (platelet behavior changing factor)

緒 言

心臓弁膜症に対する外科的治療の手段として人工弁が開発され、臨床に応用されるようになったのは1960年である。以来手術補助手段の発達と優れた人工弁への model change が再三により加えられ、今や人工弁置換術は手技的にも一応完成され、安定した手術効果が得られるようになってきた。使用される人工弁も、人工的に作製した Leaflet 型人工弁は別としても古くは Starr-Edwards 弁で代表される ball 弁から、low profile の disc 弁へ、さらに Wada 弁に代表される tilting disc 弁への明らかな変遷の流れがうかがわれる。

一方術後の著しい血行動態の改善が得られるものゝ、症例によっては当初からの問題である人工弁に由来する血栓形成や、人工弁自体の機械的消耗による弁機能不全例 (malfunction) の報告が散見されるよう

になり、人工弁置換患者の長期管理面での問題点がクローズアップされてきた。

今回私は僧帽弁置換術後 (mitral valve replacement 以下 MVR) 5年3ヵ月、反復性脳塞栓症で死亡した症例を経験し、剖検の機会を得たので、その概要と人工弁置換患者の長期管理上の2・3の問題点について若干の考察を加えて報告する。

症 例

M. F 48才 主婦

明らかなリウマチ性疾患の既往はない。妊娠・分娩の経験もない。

現病歴では27才頃から心臓弁膜症といわれていた。1964年 (患者38才) 頃から過労、上気道感染を機会に容易に心不全に移行するようになり、digitalis, 利尿剤の投与を受けるようになった。約4年後の1968年7月20日、諸検査成績から僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症 (以

*現飯田病院外科

**現信州大学医学部第二外科教室

下 MSI), NYHA 重症度分類Ⅲ度として当院で, 三重大学胸部外科久保克行教授により, 肥厚, 変形の著しい僧帽弁を切除し SAM 弁 (No. 8) で置換した。術後血胸, 血清肝炎を併発したが, 心機能は良好で5ヵ月後退院し通常の生活に復帰した。なおこの時点では抗凝血薬治療は施行されていない。こゝまでは著者が当院赴任前の業績である。

術後1年8ヵ月の1970年3月突然左上肢の不全麻痺が出現, 第1回目の脳塞栓発作として入院加療, 以来 thrombotest, prothrombin time を指標に抗凝血薬治療が主に warfarin® の経口投与により行われるようになった。約3ヵ月後退院, 普通の主婦としての日常生活に充分耐えられるようになり, 以前不可能であった階段の昇降も容易になった。NYHA 分類ではⅠ度と考えられる。しかるにその後外来で抗凝血薬療法が施行されていたにもかかわらず, 1972年2月一過性左片麻痺出現, 次いで1973年9月の死亡につながる最後の入院中2回の程度の差こそあれ都合4回の反覆する脳塞栓発作の襲来があり, 頻発する発作に対し再置換を考慮していたながら決行する前の1973年10月1日, 今までにない程の強い意識障害を伴う痙攣発作があり, 同時に昏睡状態に陥り, 翌朝呼吸停止をきたし死亡した。以上が全経過であるが, MVR 前後の胸部レ線, 心電図, 右心カテーテル検査成績は, 図1, 2図3, 4, 表1の如く, 術前著明な左房拡大を伴った心拡大(心胸郭比61.2%)と肺うっ血像が, 術後心胸郭比55.3%と縮小, 心電図では術前 QRS 電気軸+110°, 心房細動, 右脚ブロックが術後 QRS軸+80°, 洞調律と明らかな改善が認められた。右心カテーテル法では右室・肺動脈圧と肺動脈楔入圧の著明な上昇を伴った僧帽弁狭窄症で, 閉鎖不全症に関してはむしろ聴診, 手術所見から加味されたものと推定される。なお Fick 法で求めた各数値のうち, 心拍出量, 心係数はいずれも術後で明らかに増加し, 血行動態の著明な改善がこゝでも認められた。選択的左室造影その他の心臓血管造影はなされていない。また MVR 後の心音図でも図5の如く, 有意の心雑音はなく $Q-MCC=0.08''$, $II-MOC=0.10''$ で, opening click の強さとともに規則的であった。なお図6は死亡1週間前の心電図であるが, 人工弁機能不全を疑わせしめる重篤な不整脈はなく, 事実弁機能は死亡直前まで完全に保たれてい

表1 Findings of cardiac catheterization catheter 8F

| | pressure (mean) mmHg | |
|----------------|----------------------|----------------|
| | pre-operation | post-operation |
| PA wedge | 44 | 22 |
| PA main | 68/50 (54) | 35/18 (25) |
| RV outflow | 70/9 (33) | 36/2 (13) |
| RV inflow | | |
| RA | 21/14 (17) | 6/0 |
| SV C | 10/2 (6) | 4/0 |
| IV C | | 5/0 |
| AO | 102/80 (88) | 118/70 (89) |
| cardiac output | 2.88 l/min | 4.0 l/min |
| cardiac index | 2.3 | 3.5 |

た。

剖検所見

心臓は370g, 左房に壁性血栓はないが, 図7の如く弁自身の支持脚(base ring)と discoid (disc)との間に弁口の約 $\frac{2}{3}$ 周にわたり, さらに弁周囲に線維性過剰組織の増殖が認められた。これを組織学的にみると図8, 9の如く明らかに血栓の陳旧化したものであり, そこから弁の開閉運動によって剝離・離脱され, 反復性脳塞栓症の原因となったと推測される。しかし前述の過剰組織のために disc の可動範囲が制限されるとか, いわゆる thrombosed valve とか disc cocking は認められず, 摘出弁にも disc variance はない。脳の剖面では前頭葉から後頭葉にいたる小児頭大の不規則な出血巣が認められ, ほとんど血腫として一塊となっている。脳室もその固有の構造が破壊され血腫中に埋没していた。この他に2~3個のくすみ大の脳軟化巣が認められた。

考 案

人工弁置換術によって優れた血行動態が得られる反面, 人工弁であるがために発生する不快な合併症にも充分対処しなければならない。さて術後死亡のうち早期死亡の原因は低心拍出量症候群, 出血, 感染であり, 術後1ヵ月以降の晩期死亡のそれは血栓あるいは血栓による弁機能不全(thrombosed valve)と, 弁自身の耐久性に関係して弁機構自体の破綻による機能不全(malfunction)があり, さらに亜急性細菌性心内膜炎が多い。これらのうち血栓形成(thrombo-

MCC: mitral closing click
MOC: mitral opening click

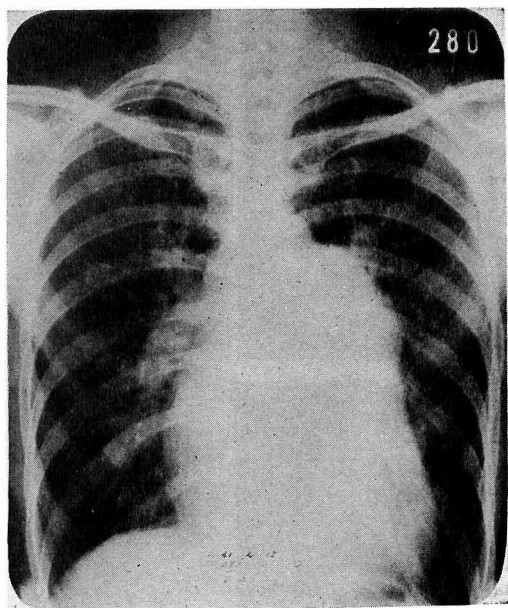


図 1 術前 CTR 61.2

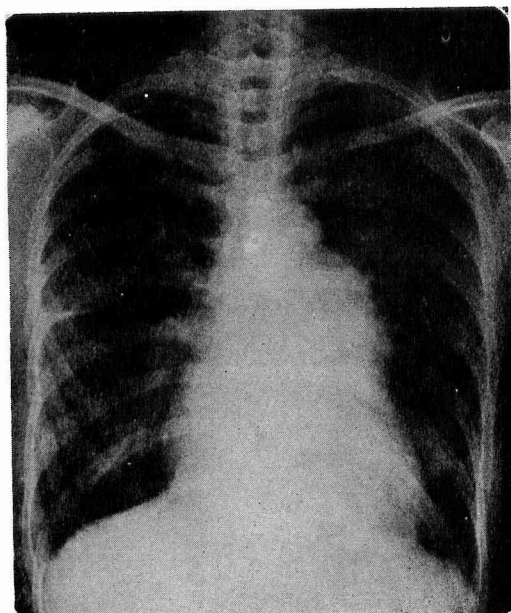


図 2 術後 CTR 55.3

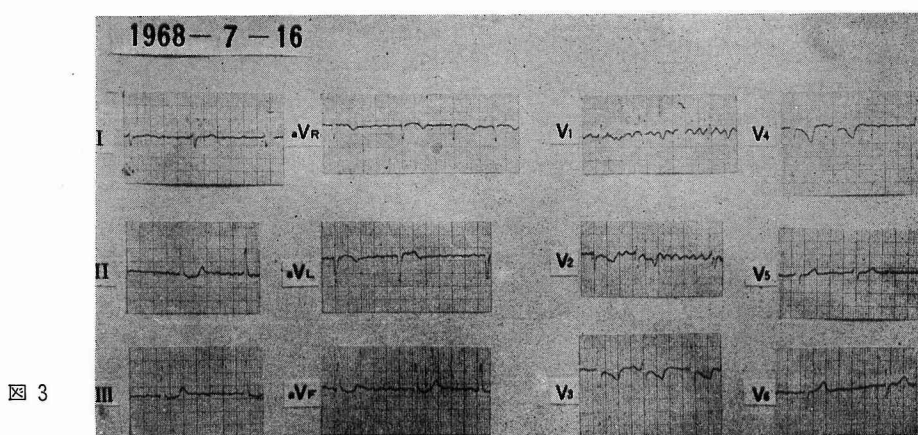


図 3

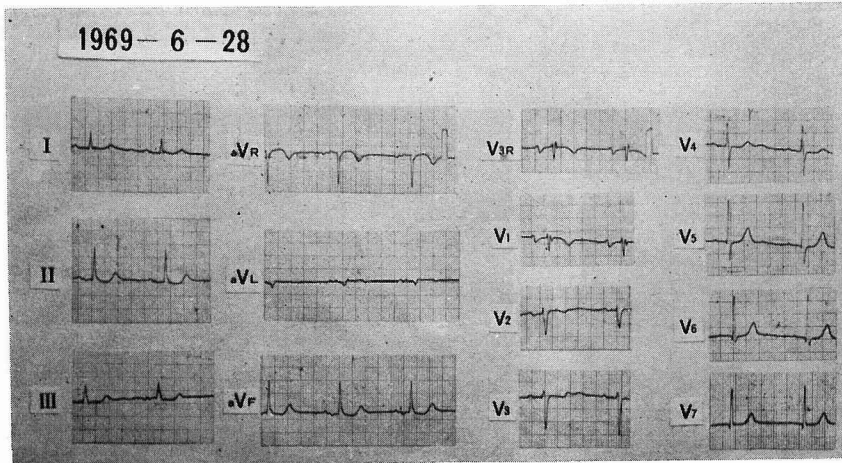


図 4

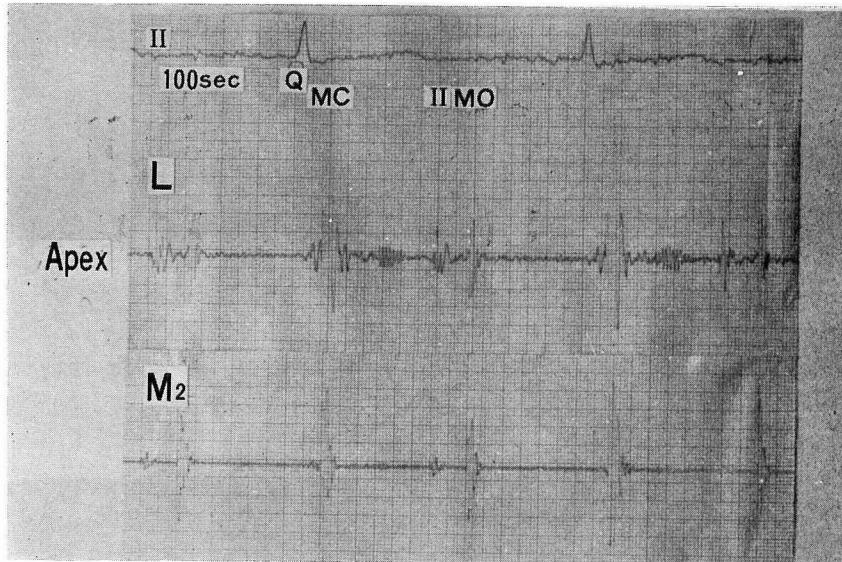


図 5

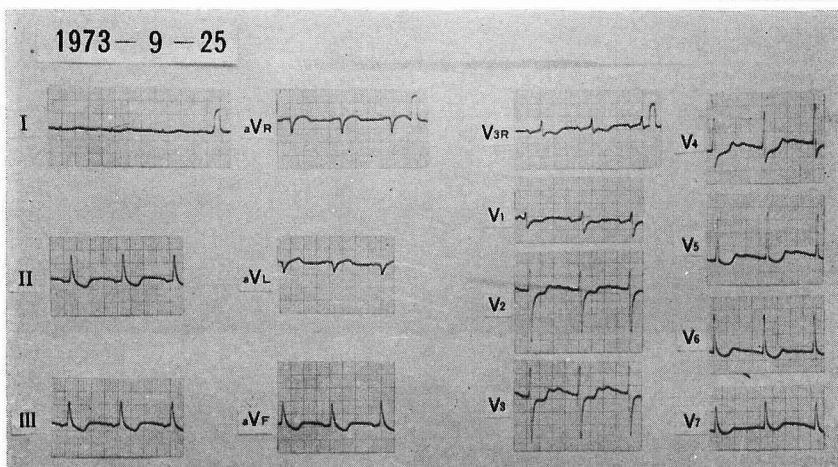


図 6

図 7

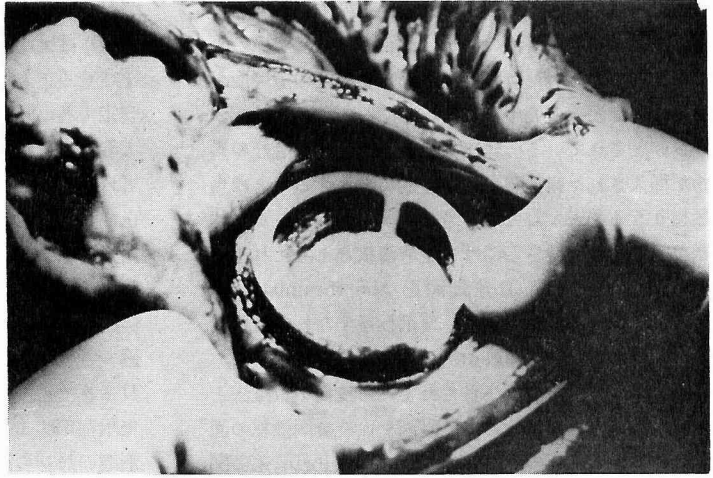


図 8 40×

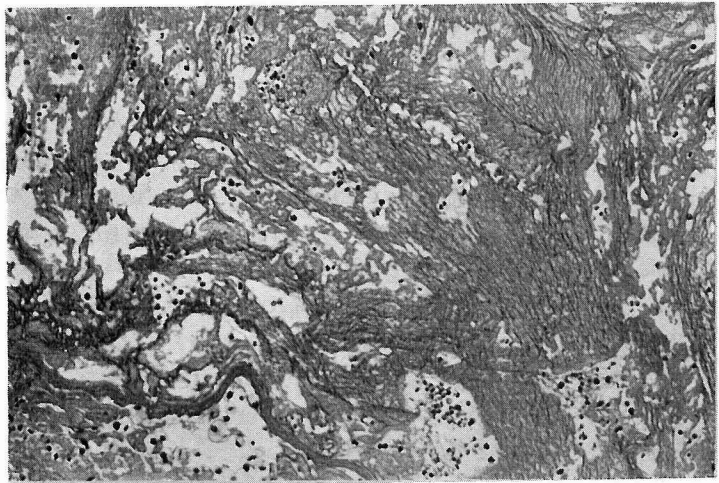
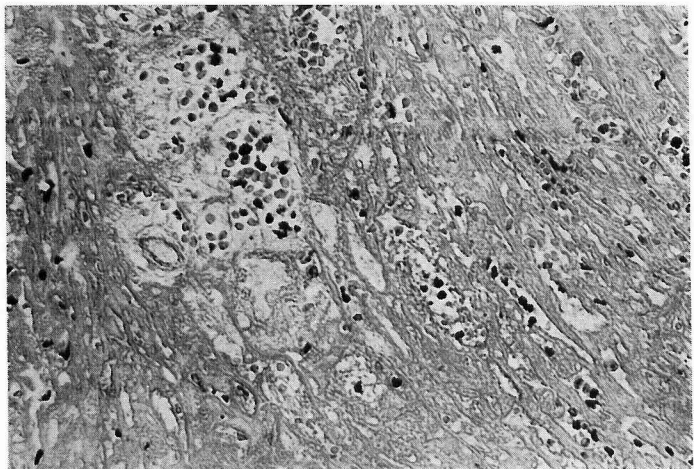


図 9 100×



genesis)についてみると、人工弁そのものの機種、材質などの構造的要因のほか、縫合糸と生体組織のように2つの異った物質の接触面や心内膜の損傷面、乱流または渦流の発生しやすい部位に血栓形成は起りやすいとされている¹⁾。しかも人工弁という恰好の異物が挿入された術後患者に血栓症が発生することは当然起りうることとして理解されるべきであり、この状態を凝固亢進状態さらには血栓準備状態と考えれば、その防止策として人工弁表面を non-thrombogenic に改良しようとする方向と、薬剤投与すなわち抗血栓薬 (antithrombotic agents) として抗凝血薬療法、線維素溶解療法と最近注目されている抗血小板療法とがある。すなわち血栓形成の原因を血液凝固機転の面からみて、凝血能の亢進が fibrinogen-fibrin 系に関与するとして抗 fibrin 系の薬剤の投与と、血栓形成に果す血小板の役割を重視して血小板粘着・凝集能低下を意図する薬剤投与による血栓形成防止策がある。線維素溶解酵素による療法は人工弁置換術直後に好んで使用されるが、長期管理という点では明らかに他の2療法に比べて実地臨床劣る。

一般に人工弁置換術後の血栓症の発生頻度は使用人工弁の機種、同一機種でも材質により、さらには使用部位別により異なるが、MVR に最も多いとされている。例えば今野²⁾、北村³⁾は SAM 弁と Björk-Shiley 弁の術後血栓症発生率を比較し、SAM 弁では1年後から3年にかけて次第に高率となり、6年後では実に27.6%に発生し、一方 Björk-Shiley 弁では100例中1例(1%)に発生したが程度も一過性で軽かったと報告し、その原因として従来の ball 弁、disc 弁に比べて tilting type の Björk-Shiley 弁が血行動態的にもさることながら、早期の抗凝血剤投与開始も相俟って血栓形成防止の点でも優秀であることなどを強調している。しかも SAM 弁については本例でみられたように血栓形成が多いとか、新生過剰心内膜の増殖に由来する malfunction 例が散見されるようになったため、現在臨床使用を中止しているとのことである。

さて術後の抗凝血薬療法については、血栓形成に関しては無効だとする Braunwald⁴⁾、Gott⁵⁾、また抗凝血薬療法によっても完全には血栓形成を防止し得ないとしながらも、大動脈弁置換例 (aortic valve replacement 以下 AVR) に dicumarol による抗凝血薬療法を終生行っている Cooley⁶⁾らがあるが、本邦でも札幌医大では施行していない²⁾。しかし一般には人工弁置換術後には置換された弁の種類や部位を

問わず抗凝血薬療法を行っている施設が多い。たゞ治療域に確実に維持することが確かに血栓症発生率を低下させること⁷⁾は判っているが、術後の肝機能が不安定である時期であり、出血傾向を恐れるあまり本例でもみられたように閉経前の患者の場合、しばしば患者自身の経験から月経前に薬剤の服用を減量ないし中止するなどの事実がみられる。一方人工弁置換術後の婦人の妊娠、分娩に際しての出血傾向増大による合併症であるとか、薬剤の催奇形作用⁸⁾など抗凝血薬療法には大変煩雑で厄介な問題が多く、本療法に関しての画一された見解がないのが現状である。この点最近注目されてきたのが抗血小板療法ともいうべき血小板凝集阻害剤による血栓症の予防策であり、これは血栓形成の最初の過程が血小板の粘着・凝集能亢進によるとの説に基づいている。血小板粘着・凝集能を抑制する薬剤のなかには、dipyridamole, aspirin,⁹⁾ sulfapyrazone¹⁰⁾, dextran, clofibrate などがあり、Sullivan¹¹⁾の報告以来 dipyridamole に関する幾多の研究¹²⁾⁻¹⁴⁾がみられる。それらのいずれもが血小板の血管壁への粘着・凝集能を抑制し、結果として血液凝固性亢進、粘着性血小板数の減少、血小板凝集能の亢進などを抑えることになり、従来の抗凝血薬療法に比べて、安全かつ効果的であり新型抗血栓剤としての利点と考えられる。さらに田口ら¹⁵⁾¹⁶⁾は前述の薬剤が人工弁置換例で認められる血小板粘着能の亢進を低下させ、短縮した血小板生存日数を延長させ、増加した血小板 turn over を低下させるとして PBCF (platelet behavior changing factor) の1つとして有望視している。すなわち術後早期の心機能が比較的不良で血液停滞が起りやすい時期には fibrinogen-fibrin 系の関与する血栓形成が、それ以後の血栓形成は主に血小板機能に関連する血栓形成がみられるとして、前者には抗凝血薬療法を、後者には PBCF による抗血小板療法が行われるべきであるとし、従来のような抗凝血薬療法は無意味であると報告している¹⁷⁾。三田ら¹⁸⁾は人工弁置換例について血液凝固能の面より検討し、抗凝血薬療法を行っているにもかかわらず、術後2~3週頃凝固能が亢進し、嚴重にコントロールしながらの抗凝血薬療法の結果治療域に維持しているのに、血栓症を惹起する事実などから、血小板関与の血栓形成の占める比率は予想外に優勢なのかも知れないと報告している。

因みに著者は現時点で原則として MVR については3年、AVR については1年間の抗凝血薬療法を行い、

同時に dipyridamole 375mg/日, clofibrate 1.5g/日を life long に経口投与し、従来のような life long の抗凝血薬療法は不要と考えている。なお人工弁置換術直後の抗血栓療法は胸腔内ドレーンからの出血量が経時的にみて減少してきた時点で、可及的速やかに線維素溶解酵素 (UK) 2万単位/1日を点滴静注し、経口投与可能になれば、抗凝血薬、抗血小板薬投与を開始し、前者は thrombotest, prothrombin time を指標に治療域に維持させることにしている。

一方人工弁の耐久性に関係して variance の問題があるが、これは ball または disc が血中脂質を吸収して変色、膨化、亀裂、変形を生ずることによって結果 cocking, 逸脱などの人工弁機能不全を招き、致命的な事故に終結することがあり、この点一層耐久性に優れさらに抗血栓附着性に富む Delrin や Pyrolytic carbon 製のものが使用されている。人工弁の機能不全をより早期に適確に診断する方法として、従来の心音図より有力な検査法として超音波カルジオグラム (UCG) がある¹⁹⁾。

人工弁置換術後赤血球破壊による慢性的溶血がとくに AVR で、人工弁サイズの非適合, periprosthetic leak や, ball variance などの理由で渦流が生じたりした結果起り、この際骨髓機能低下が存在するような症例では、著明な貧血が起り時に再置換が余儀なくされることがある。かゝる場合に LDH 値あるいは LDH isoenzyme の pattern を追求すると予後判定に極めて有力なことが多い²⁰⁾。因みに図10は健常者、図11は本例、図12は Björk-Shiley 弁の MVR 例の各々の pattern であり、LDH₁ のやゝ増加が認められるが、LDH 値については1弁置換例が300~500単位、2弁

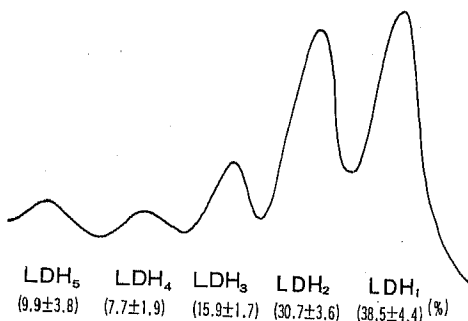


図10 LDH isoenzyme pattern
健常例
LDH 323 u

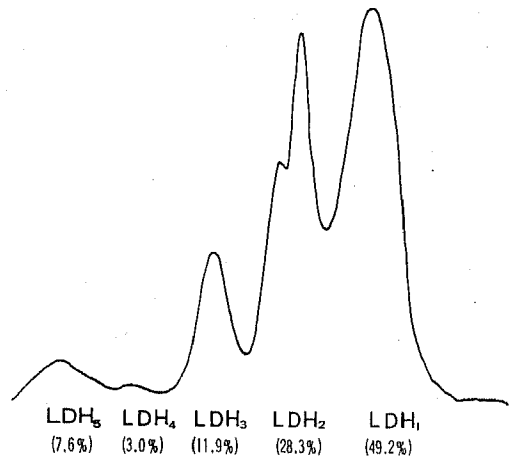


図11 LDH isoenzyme pattern
SAM 弁置換後 (M弁)
M. F. 48才 ♀
LDH 758 u

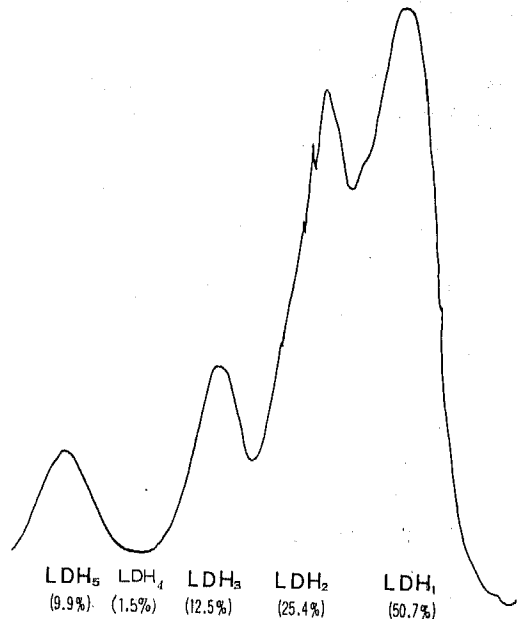


図12 LDH isoenzyme pattern
B-S 弁置換後 (M弁)
N. T. 43才 ♂
LDH 486 u

置換例では500~800単位が正常値と考えられる。

以上人工弁置換術後の患者の長期管理は多方面からの定期的かつ専門的な care が必要であるが、要は心

機能異常の早期発見と non-thrombogenic therapy の継続であろう。一方手術適応について一言すれば Morrow は²¹⁾、人工弁置換術の不幸な合併症が絶対に防止できない限り、弁置換は生存見込みに限界があるような重症例にのみ行うべきであるとしている。先天性心疾患では多くの場合手術によって治療は終了するのに対し、人工弁置換術は多くの場合最後の治療法であり、術後においてもうっ血性心不全、血栓形成などに対しそれぞれの内科的治療、抗血栓療法が執拗に要求されることを当然覚悟しなければならない。

なお当科では、以来全例に中心流を保持すべく考案された Björk-Shiley 弁 (Delrin) を使用している。ともあれ本例のような反覆性脳塞栓例では早期に再置換術が決定されるべきであったと考えられる。

結 語

48才 女性、MSI に SAM 弁による MVR 後63カ月、反覆性脳塞栓症にて死亡した症例について、剖検の結果広範囲の脳出血巣と、SAM 弁周囲の過剰線維組織 (陳旧性血栓) が認められた。なお過剰線維組織は弁口 $\frac{2}{3}$ 周にわたり存在したが、それによる人工弁の機能不全はなかった。術後弁機能不全の診断法と人工弁置換患者の長期管理のうち抗血栓療法について若干の考察を加えた。

(本論文の要旨は第42回信州外科集談会で発表した。)

文 献

- 1) 田中 信行：人工弁置換術に伴う血栓形成について、基礎的ならびに臨床的研究。日胸外会誌，18：701-714，1970
- 2) 西村正也：弁置換後の社会復帰。日医会誌，70：103-109，1973
- 3) 北村信夫ら：Björk-Shiley 弁による弁置換術100例の臨床経験。日胸外会誌，22：636-641，1974
- 4) Braunwald, N. S., et al.: Tissue ingrowth and the rigid heart valve, Review of clinical and experimental experience during the past year. J. Thorac. Cardio. Surg., 56:307-322, 1968
- 5) Gott, V. L.: The causes and prevention of thrombosis on prosthetic materials. J. Surg.

- Res., 6: 274-283, 1966
- 6) Bloodwell, R. D., et al.: Aortic valve replacement. Long-term results. J. Thorac. Cardio. Surg., 58: 457-466, 1969
- 7) Akbarian, M. W., et al.: Thromboembolic complication of prosthetic cardiac valves. Circulation, 37: 826-831, 1968
- 8) Gadboys, H. L., et al.: Role of anticoagulants in preventing embolization from prosthetic heart valves. J. Amer. med. Ass., 202: 282-286, 1967
- 9) Kerber, I. J.: Respiratory physiology. J. Amer. med. Ass., 203: 158, 1968
- 10) Weily, H. S., et al.: Altered platelet function in patients with prosthetic mitral valves. Effects of sulfinpyrazone therapy. Circulation 42: 967-978, 1970
- 11) Sullivan, J. M., et al.: pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement: a preliminary report. New Engl. J. Med., 279: 576-580, 1968
- 12) Emmons, P. R., et al.: Effects of dipyridamole on human platelet behavior. Lancet, 2: 603-606, 1965
- 13) Harker, L. A., et al.: Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. New Engl. J. Med., 283: 1302-1305, 1970
- 14) Sullivan, J. M., et al.: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. New Engl. J. Med., 284: 1391-1394, 1971
- 15) 田口一美：人工弁の現況と展望。呼と循，20：35-42，1972
- 16) 田口一美ら：人工弁移植後の athrombogenic therapy とくに dipyridamole 大量療法の効果について。第10回人工臓器学会，Suppl. I: 112-113, 1972
- 17) 田口一美ら：心臓外科におけるとくに人工弁置換後の管理について。日外会誌，75: 880-881, 1974
- 18) 三田紀行ら：人工弁移植後の血液凝固能の変動。第20回輸血学会総会。京都，1972
- 19) Johnson, M. L., et al.: Echocardiographic

- determination of mitral disc valve excursion. Circulation, 47 : 1274-1280, 1973
- 20) 浅野献一：人工弁による弁置換術の現況. 胸外., 27 : 229-245, 1974
- 21) Morrow, A. G., et al.: Prosthetic replacement of the mitral valve, Preoperative and post-operative clinical and hemodynamic assessment in 100 patients. Circulation, 35 : 962-979, 1967

(1974. 12. 16 受稿)