

Analysis of Determinants of Prognosis after Cardiac Valve Replacement in Adults

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8181

成人心臓弁置換術における予後決定因子に関する統計学的解析

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任: 岩 喬教授)

金 平 永 二

(平成2年1月30日受付)

成人の心臓弁置換術の手術予後に影響を及ぼす因子について臨床的検討を行った。対象は1974年から1988年12月までに金沢大学医学部第一外科で弁置換術を施行した成人306例である。置換弁位分類では大動脈弁置換術116例、僧帽弁置換術144例、大動脈弁と僧帽弁の二弁置換術46例であった。対象の手術予後を早期と遠隔期に分け、それぞれ危険因子27項目について一変量解析および多変量解析をおこない統計学的に検討した。術後1か月以内の早期死亡は17例(5.56%)にみられ、その原因は出血6例(35.3%)、低心拍出量症候群6例(35.3%)、脳梗塞2例(11.8%)などであった。早期死亡の危険因子としては、一変量解析では、手術時間、術中出血量、New York Heart Association (NYHA) 心機能分類、肝障害、腎不全、呼吸不全、肝腫大、心房細動、三尖弁閉鎖不全、肺動脈楔入圧、心胸郭比、収縮期肺動脈圧、拡張期左房内腔径、置換弁位、手術期の15項目が有意であった。多変量解析として判別分析を用いて解析したところ選択された変数は術中出血量、呼吸不全、腎不全、NYHA 心機能分類、肝障害、の5項目であった。早期死亡判別式は

$$z(x) = -1.65x_1 - 1.95x_2 - 2.08x_3 - 1.06x_4 - 1.41x_5 + 6.07$$

(ただし x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 はそれぞれ術中出血量、呼吸不全の有無、腎不全の有無、NYHA 心機能分類、肝障害の有無)

で表され、的中率は88.70%であった。これら早期死亡17例を除く289例について Kaplan-Meier 法による累積生存率を算出したところ術後60か月目、120か月目の累積生存率はそれぞれ、94.4%、82.3%であった。主な死因は、脳梗塞8例(27.6%)、心不全6例(20.7%)、人工弁機能不全3例(10.3%)、人工弁感染2例(6.9%)、抗凝固療法関連出血2例(6.9%)などであった。これら耐術例で遠隔期だけの成績をみた場合、generalized Wilcoxon 検定をもちいた一変量解析では、以下の11項目が有意であった。すなわち呼吸不全、心胸郭比、心房細動、肝障害、同時三尖弁輪形成術、肝腫大、拡張期左房内腔径、三尖弁閉鎖不全、左室拡張末期圧、収縮期肺動脈圧、NYHA 心機能分類であった。遠隔期累積生存率について Cox 比例バザードモデルをもちいて多変量解析をおこなったところ、肝障害 (F値10.69, $P = 0.0013$)、置換弁位 (F値5.68, $P = 0.018$)、心房細動 (F値5.67, $P = 0.018$) の3項目が有意な危険因子であった。多変量解析の結果明らかになった危険因子は交絡因子の影響を取り除いた、より純粋な危険因子であり、弁置換術の予後を不良にする指標として重要であると考えられる。

Key words 心臓弁置換術, 人工弁, 手術予後, 多変量解析

人工弁の歴史は1952年の Hufnagel に始まるが、本格的な弁置換は1960年に Harken, Starr らがボール弁を用いて行ったものが最初である。30年の歴史を経て

今日弁置換術の成績は安定し、荒唐した弁に苦しむ多くの人が弁置換術の恩恵を受けている。しかし術後の長期観察例が増えるにしたがって人工弁に起因する遠

Abbreviations: AVR, aortic valve replacement; CTR, cardiothoracic ratio; DVR, double valve replacement; IE, infective endocarditis; LADD, left atrial diastolic diameter; LOS, low output syndrome; LVDD, left ventricular diastolic diameter; LVEDP, left ventricular endodiastolic pressure; MPAP, main pulmonary artery pressure;

隔死亡が明らかになってきた。このため弁膜症の外科治療予後に関する研究が進められてきたが、ほとんどは人工弁の種類などひとつの因子ごとによって患者を分類し比較した一変量解析であった。しかし、たとえば生体弁と機械弁の予後を比較する際、初期は生体弁のみを使用し、のちに機械弁も使用するようになってきた場合、あるいは高齢者にのみ生体弁を使用しているような場合には、単に人工弁の種類によって患者を2群に分けて比較しても正確な結果がえられないのは明らかである。初期の弁置換術と、種々の先端技術がとり入れられた後半の弁置換術では手術成績に差が出ることが推測されるし、年齢もまた予後に影響を与える可能性があるからである。一変量解析はこれらの因子を無視して予後を比較しているので、必ずしも人工弁の種類と予後の正しい相関関係を示さないのである。これ以外にも例えば三尖弁閉鎖不全の合併、肝機能障害、肺動脈圧、心胸郭比などは互いに複雑に相関し合っている、いわゆる交絡因子である。従来より弁置換の手術危険因子あるいは予後決定因子といわれているものの多くは互いに交絡因子である。このように交絡因子が多いときは多変量解析をもちいれば交絡因子間の影響を除去して危険因子を抽出することができる。そこで著者は15年にわたる弁置換術の長期予後を調査し、その予後に影響を及ぼすと考えられた因子について多変量解析をもちいて検討することにより、危険因子と予後の正確な相関関係を求め得たので報告する。

対象および方法

I. 対 象

1974年から1988年12月までに金沢大学医学部第1外科で施行した成人心臓弁置換306例を対象とした。置換弁位は大動脈弁単弁置換（以下大動脈弁置換）116例、僧帽弁単弁置換（以下僧帽弁置換）144例、大動脈弁と僧帽弁の同時二弁置換（以下二弁置換）46例であった。男性164例、女性142例、平均年齢は48.0歳であった。使用した人工弁は生体弁（異種大動脈弁）128例、機械弁178例であった。

II. 方 法

1. 予後調査

患者の予後調査を1989年1月から1989年5月にわたっておこなった。金沢大学医学部付属病院第一外科

外来に通院している患者以外については、患者自身に郵送したアンケート葉書または電話にて調査し、同時に通院中の各病院の主治医にもアンケート葉書を郵送して不明な点を補ったり、確実な情報を得るようにした。この期間に予後調査をおこない得た患者291人で全体の95.1%であった。本籍地不明等の理由により追跡の途中で消息が不明になった15人はその時点で追跡終了とした。

2. 早期死亡の検討

早期死亡を術後1か月以内の死亡と定義し、死亡率を算出した。また早期死亡に影響を与える因子を検討するために早期死亡群と術後1か月を生き延びた遠隔群の2群間で危険因子と考えられた項目を比較し統計学的に有意差を検討した。ここで取り上げた因子は入院時病歴を中心に調査した術前、術中のデータに基づく下記の27項目である。

- 1) 年齢
- 2) 性別
- 3) 肥満度 (Broca 指数)
- 4) 置換弁位
- 5) 人工弁の種類：生体弁と機械弁の2群に分けた。
- 6) 同時心手術：1種類以上の同時心手術を施行したかどうかで2群に分けた。
- 7) 同時三尖弁輪形成術：同時心手術のうち特に重要と思われた三尖弁輪形成術だけを取り上げて検討した。
- 8) 手術期：手術を施行した日付により第1期 (1974-1977年)、第2期 (1978-1983年)、第3期 (1984-1988年) の3群に分けた。
- 9) 手術時間
- 10) 術中出血量
- 11) 心機能分類：New York Heart Association (NYHA) 分類にしたがった。
- 12) 病因：リウマチ熱、感染性心内膜炎、僧帽弁腱索断裂、人工弁感染、人工弁機能不全、大動脈炎など弁置換の原因となった病態により群分けし検討した。
- 13) 心胸郭比
- 14) 左室拡張期内腔径 (超音波検査法による)
- 15) 左房拡張期内腔径 (超音波検査法による)
- 16) 病脳期間
- 17) 三尖弁閉鎖不全

MVR, mitral valve replacenet; NYHA, New York Heart Association; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVE, prosthetic vavle endocarditis; TAP, tricuspid annuloplasty

- 18) 収縮期肺動脈圧 (心臓カテーテル検査法による)
 - 19) 肺動脈楔入圧 (心臓カテーテル検査法による)
 - 20) 左室拡張末期圧 (心臓カテーテル検査法による)
 - 21) 心房細動
 - 22) 肝腫大
 - 23) 肝障害: 血清総ビリルビン値 $\geq 1.3\text{mg/dl}$, 血清コリンエステラーゼ値 $\leq 0.5\Delta\text{pH}$, 硫酸亜鉛混濁反応 $\geq 15\text{U}$ のうち1項目以上を満たすものとした。
 - 24) 腎不全: 血中尿素窒素 $\geq 30\text{mg/dl}$, 血中クレアチニン $\geq 2.0\text{mg/dl}$, phenolsulfonphthalein 排泄試験120分値 $\leq 20\%$ のうち1項目以上を満たすものとした。
 - 25) 呼吸不全: %肺活量 $\leq 70\%$, %1秒率 $\leq 60\%$ のうち1項目以上を満たすものとした。
 - 26) 再弁置換
 - 27) 弁置換以外の心手術の既往
- まず各項目毎に, 連続量と NYHA 心機能分類に対しては t 検定を, 離散量にたいしては χ^2 検定または

Fisher 直接確率計算法をおこない, 早期死亡群と遠隔期群を比較した. 統計学的に P 値が 0.05 未満を有意差ありとした.

つぎに一変量解析の結果, P 値が 0.2 未満となった項目を中心に判別分析を用いて多変量解析を行った. その際限界確率を 0.15 未満, F 値を 2 以上に設定し, 増加法をもちいて変数選択を行った.

3. 遠隔期生存率の検討

1 か月以内の早期死亡17例を除いた289例の症例の累積生存率を Kaplan-Meier 法にて算出した. 遠隔期死亡は血栓塞栓症や抗凝固療法関連出血による死亡を含む弁関連死, 突然死, 不明死とした. 癌死などの他病死はこれに含めず, 死亡時で追跡終了とした. また再弁置換症例は再弁置換時で追跡終了とした.

遠隔期予後決定因子を検討するために先に取り上げた27項目について項目別に遠隔期累積生存率を Kaplan-Meier 法にて算出し, generalized Wilcoxon 検定にて統計学的に有意差を検定した. このとき連続量の項目は適当と思われる値で2群に分類した. 統計学的に P 値が 0.05 未満を有意差ありとした. 次に一変量解析の結果, P 値が 0.2 未満となった項目を中心に, Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析をおこなった. 統計学的に P 値が 0.05 未満を有意差ありとした.

成 績

I. 早期死亡

全症例306例のうち術後1か月以内の早期死亡は17例, 5.56%にみられた. 死亡原因は術中止血困難な出

Table 1. Causes of early death after cardiac valve replacement

Cause	Number of patients
Homorrhage	6 (35.3%)
Low output syndrome	6 (35.3%)
Brain infarction	2 (11.8%)
Sepsis	1 (5.9%)
Unknown	2 (11.8%)

Table 2. Univariate analysis of risk factors of early death after cardiac valve replacement

Factor	Entire population mean \pm SD	Early death group mean \pm SD (n=17)	Surviving group mean \pm SD (n=289)	p value*
Operation time	302.3 \pm 83(min)	411.8 \pm 113	295.7 \pm 76	0.0000
Intraoperative hemorrhage	1.25 \pm 1.1(1)	2.82 \pm 2.8	1.16 \pm 0.8	0.0000
NYHA class	2.76 \pm 0.7	3.59 \pm 0.5	2.71 \pm 0.7	0.0000
PCWP	18.85 \pm 10.1(mmHg)	27.43 \pm 9.2	18.32 \pm 9.9	0.002
CTR	61.42 \pm 7.1(%)	66.47 \pm 8.1	61.11 \pm 6.9	0.0048
MPAP	25.61 \pm 11.2(mmHg)	34.00 \pm 12.3	25.10 \pm 11.0	0.0076
LADD	48.60 \pm 11.0(mm)	57.00 \pm 15.0	48.21 \pm 10.7	0.0266
Duration of symptoms	7.86 \pm 7.0(years)	11.12 \pm 10.0	7.66 \pm 6.8	0.0976
LVEDP	12.36 \pm 6.5(mmHg)	15.90 \pm 5.2	12.16 \pm 6.5	0.1552
LVDD	53.69 \pm 9.6(mm)	56.90 \pm 11.7	53.54 \pm 9.5	0.5668
Obesity index	101.2 \pm 12(%)	100.4 \pm 12	101.2 \pm 12	1.00
Age	48.02 \pm 11.2	48.53 \pm 10.7	47.99 \pm 11.3	1.00

* Comparison between early death and surviving groups by Student's t-test

血 6 例 35.3%, 低心拍出量症候群 (low output syndrome, LOS) 6 例 35.3%, 脳梗塞 2 例 11.8%, 敗血症 1 例 0.6%, 不明 2 例 11.8% であった (表 1).

危険因子と考えられた 27 項目について早期死亡群と

術後 1 か月を生き延びた遠隔期群で一変量解析により比較した結果を表 2 および表 3 に示す. 有意差を認められた項目をまとめると以下の 15 項目になる. すなわち p 値の小さな項目から順に, 手術時間, 術中出血量,

Table 3. Univariate analysis of risk factors of early death after cardiac valve replacement

Factor	Number of early death	Number of survival	p value*
Liver dysfunction (+)	11 (64.7%)	41 (14.2%)	0.0000
(-)	6 (35.3%)	248 (85.8%)	
Renal failure (+)	12 (70.6%)	40 (13.8%)	0.0000
(-)	5 (29.4%)	249 (86.2%)	
Respiratory failure (+)	11 (64.7%)	49 (17.0%)	0.0000
(-)	6 (35.3%)	240 (83.0%)	
Hepatomegaly (+)	11 (64.7%)	64 (22.1%)	0.0000
(-)	6 (35.3%)	225 (77.9%)	
Atrial fibrillation (+)	16 (94.1%)	145 (50.2%)	0.0002
(-)	1 (5.9%)	144 (49.8%)	
Tricuspid regurgitation (+)	7 (41.2%)	33 (11.4%)	0.0004
(-)	10 (58.8%)	256 (88.6%)	
Type of replacement; AVR	3 (17.6%)	113 (39.1%)	0.0323
MVR	8 (47.1%)	136 (47.1%)	
DVR	6 (35.3%)	40 (13.8%)	
Year of operation; 1974-77	4 (23.5%)	20 (6.9%)	0.0461
1978-83	7 (41.2%)	138 (47.8%)	
1984-88	6 (35.3%)	131 (45.3%)	
Concomitant heart surgery (+)	8 (47.1%)	187 (64.7%)	0.1931
(-)	9 (52.9%)	102 (35.3%)	
Concomitant TAP (+)	4 (23.5%)	23 (8.0%)	0.2504
(-)	13 (76.5%)	266 (92.0%)	
Re-replacement (+)	3 (17.6%)	15 (5.2%)	0.4157
(-)	14 (82.4%)	274 (94.8%)	
Type of prosthesis; Bioprosthesis	8 (47.1%)	120 (41.5%)	0.6529
Mechanical	9 (52.9%)	169 (58.5%)	
Sex; Male	9 (52.9%)	155 (53.6%)	0.9556
Female	8 (47.1%)	134 (46.4%)	
History of heart surgery (+)	2 (11.8%)	15 (5.2%)	1.0000
(-)	15 (88.2%)	274 (94.8%)	
Cause of disease; Rheumatic fever	10 (71.4%)	190 (69.3%)	1.0000
Others	4 (28.6%)	84 (30.7%)	
IE or PVE	2 (14.3%)	32 (11.7%)	1.0000
Others	12 (85.7%)	242 (88.3%)	
Primary tissue failure	1 (7.1%)	10 (3.6%)	1.0000
Others	13 (92.9%)	264 (96.4%)	
Aorfitis	0 (0%)	5 (1.8%)	1.0000
Others	14 (100%)	269 (98.2%)	
Mitral tendon rupture	0 (0%)	19 (6.9%)	0.6094
Others	14 (100%)	255 (93.1%)	

* Test of homogeneity between early death and surviving groups by χ^2 or Fisher's exact probability test

NYHA 心機能分類, 肝障害, 腎不全, 呼吸不全, 肝腫大, 心房細動, 三尖弁閉鎖不全, 肺動脈楔入圧, 心胸郭比, 収縮期肺動脈圧, 拡張期左房内腔径, 置換弁位, 手術期, であった. 次に多変量解析を行うために, まず一変量解析の結果 P 値が 0.2 未満となった項目を取り上げたところ, 手術時間, 術中出血量, NYHA 心機能分類, 肝障害, 腎不全, 呼吸不全, 肝腫大, 三尖弁閉鎖不全, 心房細動, 肺動脈楔入圧, 心胸郭比, 収縮期肺動脈圧, 拡張期左房内腔径, 置換弁位, 手術期, 病脳期間, 左室拡張末期圧, 同時心手術

の 18 項目であった. このうち互いに強く相関し, 多重共線性と考えられた項目については, 以下のように項目を整理した. 肝腫大と肝機能障害は極めて強い正の相関があることから, 触診による肝腫大より血液生化学的な検査値の方が客観的かつ正確であると考え, 肝機能障害だけを取り上げた. 肺動脈楔入圧, 収縮期肺動脈圧, 左室拡張末期圧も互いに相関を示すが, 心臓カテーテル検査時に肺動脈楔入圧, 左室拡張末期圧が測定できない症例があることから有効データ数の多い収縮期肺動脈圧を取り上げた. 心胸郭圧と拡張期左房内

Table 4. Risk factors of early death after cardiac valve replacement determined by multivariate analysis (discriminant analysis)

Factor	Linear discriminant coefficient	F value	P value
1) Intra operative hemorrhage	-1.655	47.76	0.0000
2) Respiratory failure	-1.952	14.51	0.0002
3) Renal failure	-2.086	8.30	0.0043
4) NYHA class	-1.057	6.08	0.0144
5) Liver dysfunction	-1.049	2.29	0.1314
Total		17.15	0.0000

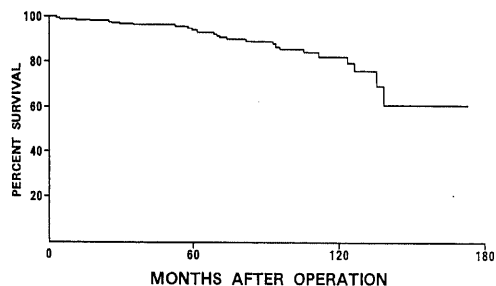


Fig. 1. Long-term survival of entire population estimated by Kaplan-Meier method.

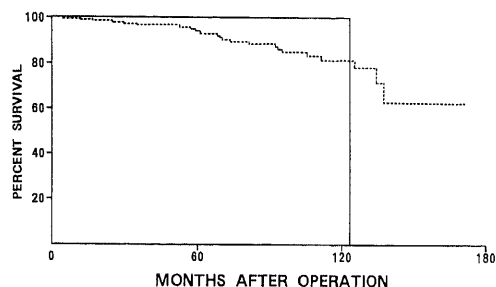


Fig. 2. Estimated effect of age on long-term survival of the population excluding early death., age ≥ 60 ; —, age < 60 .

Table 5. Causes of late death after cardiac valve replacement

Cause	number of patients
Brain infarction (Thromboembolism)	8 (27.6%)
Cardiac failure	6 (20.7%)
Sudden death	4 (13.8%)
Primary tissue failure	3 (10.3%)
Anticoagulant related hemorrhage	2 (6.9%)
PVE	2 (6.9%)
Aortitis	1 (3.4%)
Unknown	3 (10.3%)

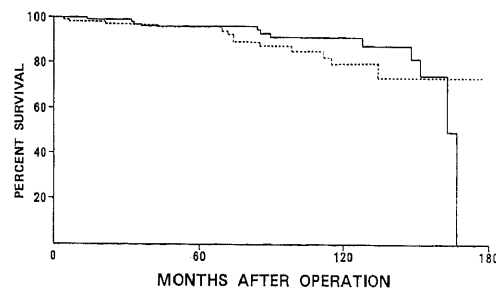


Fig. 3. Estimated effect of obesity index on long-term survival of the population excluding early death., obesity index $\geq 100\%$; —, obesity index $< 100\%$.

腔径の間にも密接な相関があるが初期の症例には心臓超音波検査法が施行されていなかったので全期間を通じてデータのある心胸郭比の方を選択した。以上の結果、手術時間、術中出血量、NYHA 心機能分類、肝障害、腎不全、呼吸不全、心房細動、三尖弁閉鎖不全、心胸郭比、収縮期肺動脈圧、置換弁位、手術期、病脳期間、同時心手術の14項目を取り上げ、判別分析をおこなった。分析の結果選択された因子はF値の大きな順に、手術時間 (F=47.76)、呼吸不全の有無 (F=

14.51)、腎不全の有無 (F=8.30)、NYHA 心機能分類 (F=6.08)、肝機能障害 (F=2.29) の5項目であった。各々の項目の線形判別係数は-1.655, -1.952, -2.086, -1.057, -1.049および定数は6.62であった(表4)。したがって早期死亡を判断する判別式は

$$Z(x) = -1.655x_1 - 1.952x_2 - 2.086x_3 - 1.057x_4 - 1.049x_5 + 6.62$$

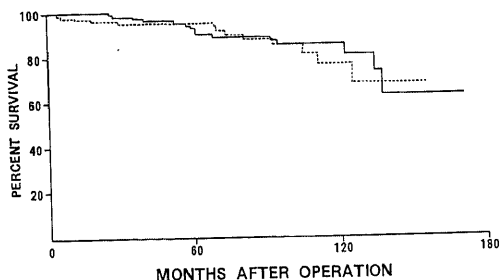


Fig. 4. Estimated effect of sex on long-term survival of the population excluding early death., female; —, male.

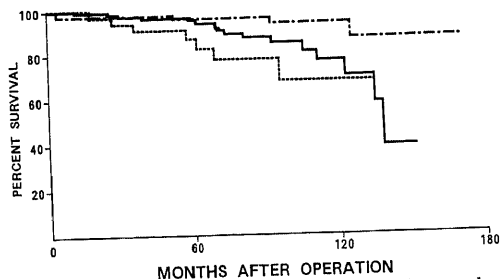


Fig. 5. Estimated effect of type of valve replacement on long-term survival of the population excluding early death. ----, AVR; —, MVR;, DVR.

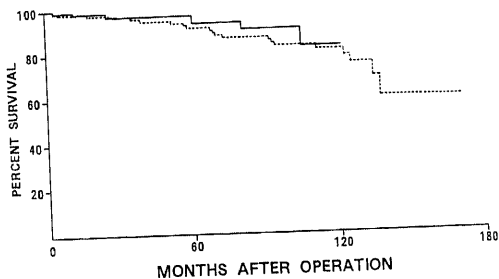


Fig. 6. Estimated effect of type of prosthesis on long-term survival of the population excluding early death., bioprosthesis; —, mechanical valve.

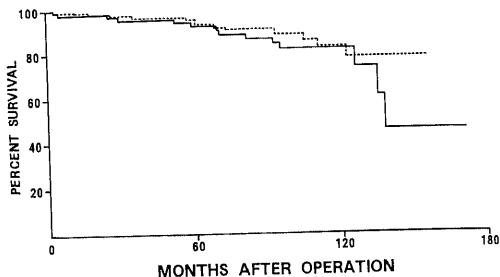


Fig. 7. Estimated effect of concomitant heart surgery on long-term survival of the population excluding early death., with any type of concomitant heart surgery; —, without concomitant heart surgery.

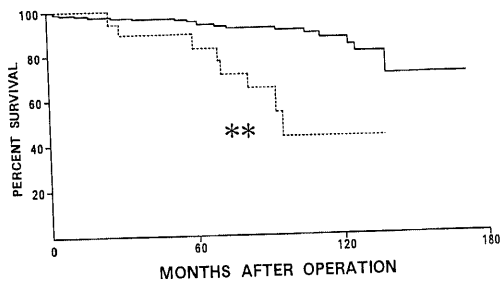


Fig. 8. Estimated effect of concomitant TAP on long-term survival of the population excluding early death., with concomitant TAP; —, without concomitant TAP. **, $p < 0.01$ vs. group without concomitant TAP by generalized Wilcoxon test.

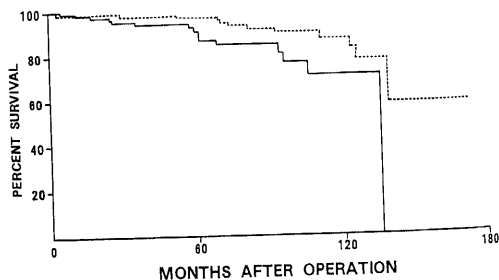


Fig. 9. Estimated effect of operation time on long-term survival of the population excluding early death., operation time < 300 minutes; —, operation time ≥ 300 minutes.

(ただし x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 はそれぞれ術中出血量, 呼吸不全の有無, 腎不全の有無, NYHA 心機能分類, 肝障害の有無)

で表された. この式によると見掛けの的中率は88.70%であり, 有効データ中の早期死亡群14人のう

ち6人を判別し, 遠隔期群225人のうち204人を判別した. 全体のF値は17.15, P値は0.000であった.

II. 遠隔期予後

全体の累積生存率は12か月, 60か月, 120か月, 180か月目でそれぞれ98.57%, 94.40%, 82.27%,

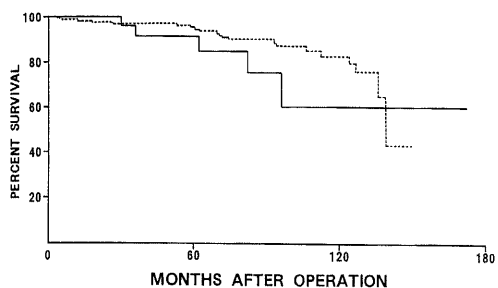


Fig. 10. Estimated effect of intraoperative hemorrhage on long-term survival of the population excluding early death. ·····, volume of bleeding < 2.0 L; —, volume of bleeding ≥ 2.0 L.

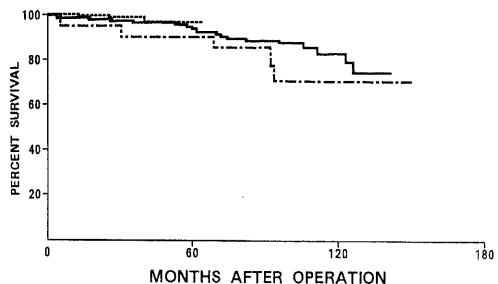


Fig. 11. Estimated effect of year of operation on long-term survival of the population excluding early death. —, 1974-77; - - -, 1978-83; ·····, 1983-88.

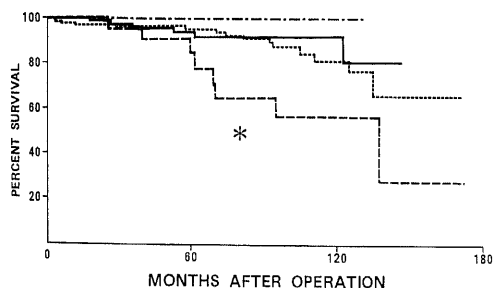


Fig. 12. Estimated effect of NYHA functional class on long-term survival of the population excluding early death. - - -, NYHA I; —, NYHA II; ·····, NYHA III; - · - ·, NYHA IV. *, $p < 0.05$ vs. groups of NYHA III or less by generalized Wilcoxon test.

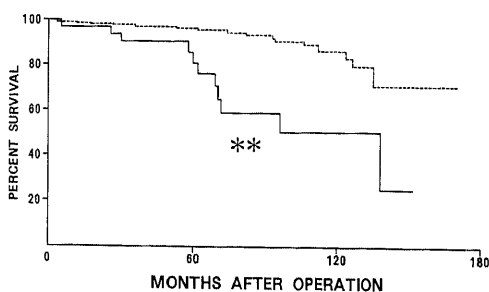


Fig. 13. Estimated effect of cardiothoracic ratio on long-term survival of the population excluding early death. ·····, CTR < 70%; —, CTR $\geq 70\%$. ** vs. $p < 0.01$ vs. group of CTR $\geq 70\%$ by generalized Wilcoxon test.

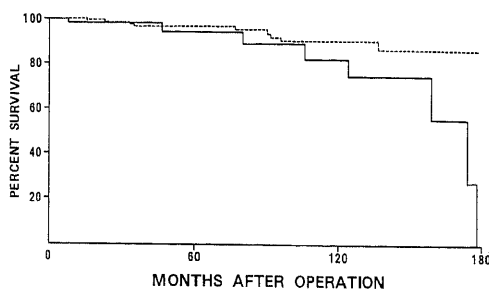


Fig. 14. Estimated effect of LVDD on long-term survival of the population excluding early death. ·····, LVDD < 60mm; —, LVDD ≥ 60 -mm.

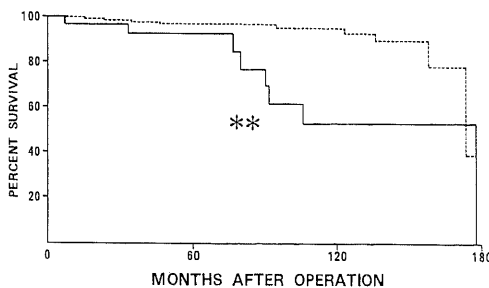


Fig. 15. Estimated effect of LADD on long-term survival of the population excluding early death. ·····, LADD < 60mm; —, LADD ≥ 60 -mm. **, $p < 0.01$ vs. group of LADD < 60mm. by generalized Wilcoxon test.

61.33%であった(図1)。遠隔期死亡は29人にみられ、死亡原因は脳梗塞8人(27.6%)、心不全6人(20.7%)、突然死4人(13.8%)、人工弁機能不全3人(10.3%)、抗凝固療法による脳出血2人(6.9%)、人工弁感染2人(6.9%)、大動脈炎再燃1人(3.4%)であった(表5)。

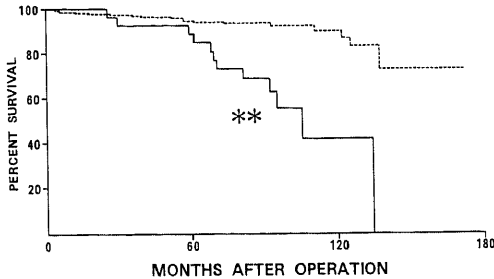


Fig. 16. Estimated effect of tricuspid regurgitation (TR) on long-term survival of the population excluding early death., without TR; —, with TR. **, $p < 0.01$ vs. group with TR. by generalized Wilcoxon test.

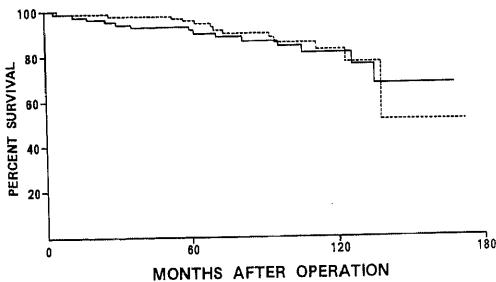


Fig. 17. Estimated effect of duration of symptoms on long-term survival of the population excluding death., duration < 10 years; —, duration ≥ 10 years.

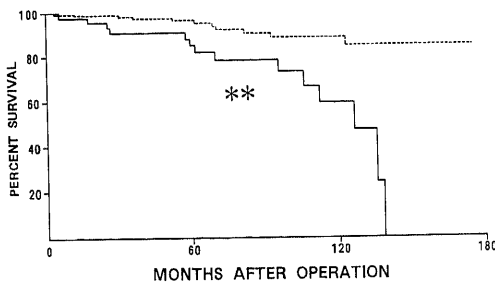


Fig. 18. Estimated effect of MPAP on long-term survival of the population excluding early death., MPAP < 35mmHg; —, MPAP ≥ 35 mmHg. **, $p < 0.01$ vs. group of MPAP ≥ 35 mmHg by generalized Wilcoxon test.

図2から図32は早期死亡の検討で取り上げた27項目各々について遠隔期累積生存率を比較したものである。この一変量解析の結果以下の11項目が有意であった。すなわちP値の小さな項目から順に、呼吸不全、術前心胸郭比70%以上、心房細動、肝障害、同時三尖弁輪形成術、肝腫大、拡張期左房内腔径60mm以上、

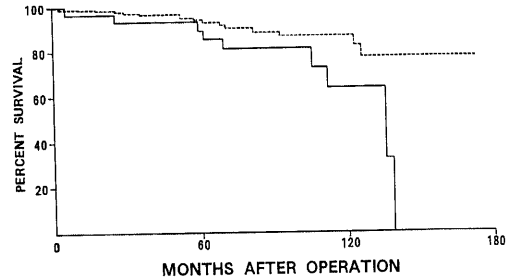


Fig. 19. Estimated effect of PCWP on long-term survival of the population excluding early death., PCWP < 30mmHg; —, PCWP ≥ 30 mmHg.

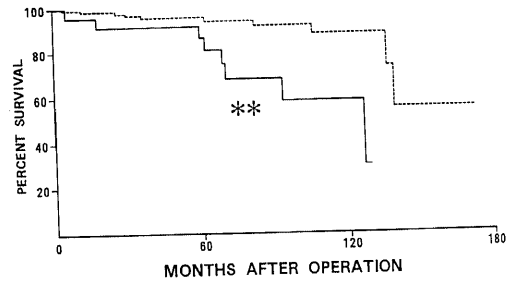


Fig. 20. Estimated effect of LVEDP on long-term survival of the population excluding early death., LVEDP < 20mmHg; —, LVEDP ≥ 20 mmHg. **, $p < 0.01$ vs. group of LVEDP ≥ 20 mmHg by generalized Wilcoxon test.

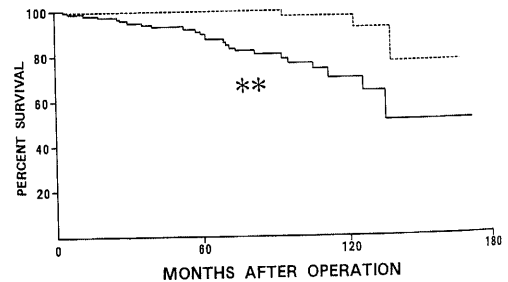


Fig. 21. Estimated effect of atrial fibrillation (af) on long-term survival of the population excluding early death., without af; —, with af. **, $p < 0.01$ vs. group without af by generalized Wilcoxon test.

三尖弁閉鎖不全, 左室拡張末期圧20mmHg 以上, 収縮期肺動脈圧35mmHg 以上, NYHA 心機能分類IV度であった(表6).

一変量解析の結果P値が0.2未満となった項目を取りあげると呼吸不全, 心胸郭比70%以上, 心房細動,

肝不全, 同時三尖弁輪形成術, 肝腫大, 拡張期左房内腔径60mm 以上, 三尖弁閉鎖不全, 左室拡張末期圧20mmHg 以上, 収縮期肺動脈圧35mmHg 以上, NYHA 心機能分類IV度, 手術時間300分以上, 置換弁位, 手術期, 肺動脈楔入圧30mmHg, 腎機能不全, 病脳期間10

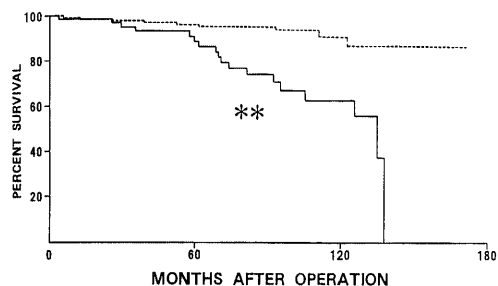


Fig. 22. Estimated effect of hepatomegaly on long-term survival of the population excluding early death., without hepatomegaly; —, with hepatomegaly. **, $p < 0.01$ vs. group without hepatomegaly by generalized Wilcoxon test.

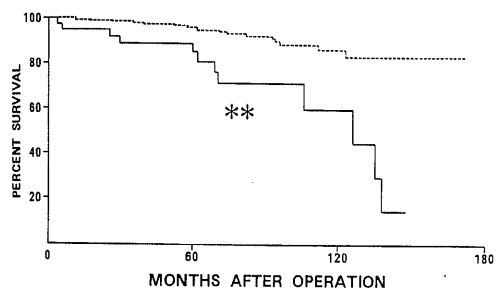


Fig. 23. Estimated effect of liver dysfunction on long-term survival of the population excluding early death., without liver dysfunction; —, with liver dysfunction. **, $p < 0.01$ vs. group without liver dysfunction by generalized Wilcoxon test.

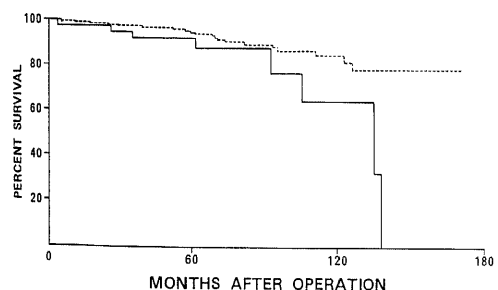


Fig. 24. Estimated effect of renal failure on long-term survival of the population excluding early death., without renal failure; —, with renal failure.

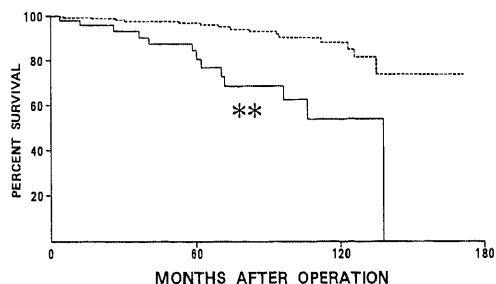


Fig. 25. Estimated effect of respiratory failure on long-term survival of the population excluding early death., without respiratory failure; —, with respiratory failure. **, $p < 0.01$ vs. group without respiratory failure by generalized Wilcoxon test.

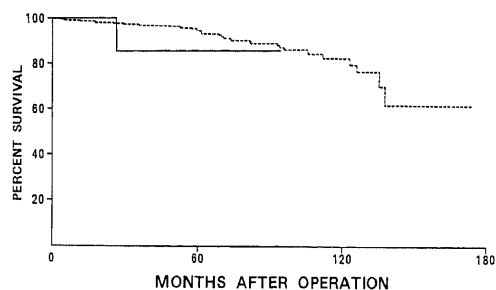


Fig. 26. Estimated effect of re-replacement on long-term survival of the population excluding early death., primary replacement; —, re-replacement.

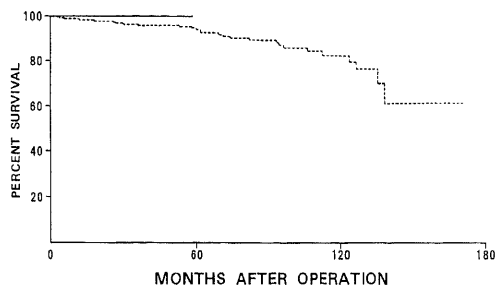


Fig. 27. Estimated effect of history of heart surgery on long-term survival of the population excluding early death., without history of heart surgery; —, with history of heart surgery.

年以上の17項目となった。そのうち互いに強く相関し、多重共線性と考えられた項目については、早期死亡の検討で行った項目整理と同様の要領で項目を整理した。すなわち多変量解析を行うためにここで取り上げた項目は呼吸不全、心胸郭比、心房細動、肝障害、三尖弁閉鎖不全、肺動脈収縮期圧、NYHA 心機能分類、手術時間、置換弁位、手術時期、腎不全、病脳期間の12項目であった。この12項目について Cox 比例

ハザードモデルをもちいて多変量解析をおこなった結果、P値が0.05未満となった因子は肝不全 (F値10.69, P値0.0013)、置換弁位 (F値5.68, P値0.018)、心房細動 (F値5.67, P値0.018)、の3項目であった。その他の因子は遠隔期累積生存率に寄与する

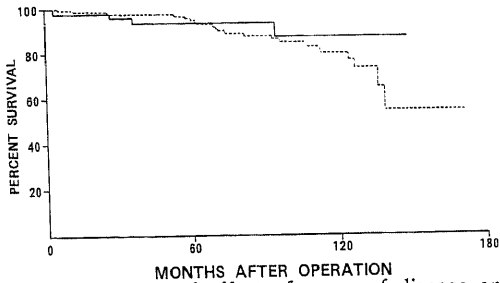


Fig. 28. Estimated effect of cause of disease on long-term survival of the population excluding early death. (Rheumatic fever) ·····, rheumatic fever ; —, others.

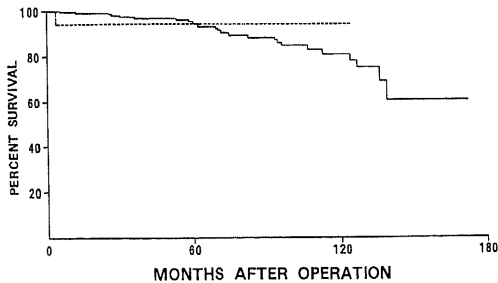


Fig. 29. Estimated effect of cause of disease on long-term survival of the population excluding early death. (IE or PVE) ·····, IE or PVE ; —, others.

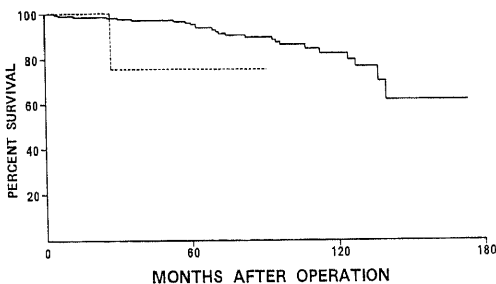


Fig. 30. Estimated effect of cause of disease on long-term survival of the population excluding early death. (Primary tissue failure) ·····, primary tissue failure ; —, others.

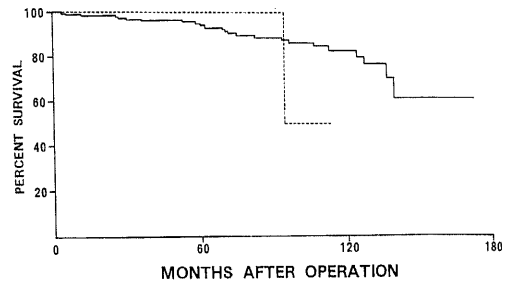


Fig. 31. Estimated effect of cause of disease on long-term survival of the population excluding early death. (Aortitis) ·····, aortitis ; —, others.

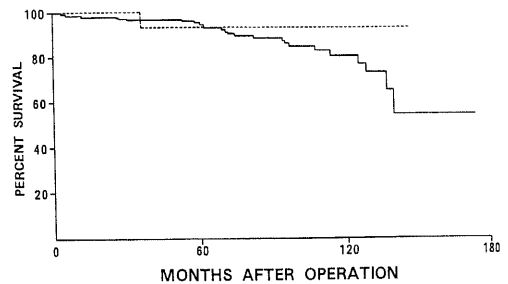


Fig. 32. Estimated effect of cause of disease on long-term survival of the population excluding early death. (Mitral tendon rupture) ·····, mitral tendon rupture ; —, others.

Table 6. Risk factors affecting long-term survival after cardiac valve replacement determined by univariate analysis (generalized Wilcoxon test)

Factor	p value
Respiratory failure	0.0001
Cardiothoracic ratio $\geq 70\%$	0.0002
Atrial fibrillation	0.0004
Liver dysfunction	0.0006
Concomitant TAP	0.0012
Hepatomegaly	0.0016
LADD ≥ 60 mm	0.0019
Tricuspid regurgitation	0.0019
LVEDP ≥ 20 mmHg	0.0035
MPAP ≥ 35 mmHg	0.0045
NYHA class	0.0475

Table 7. Multivariate analysis of risk factors affecting long-term survival after cardiac valve replacement (Cox proportional hazard model)

Factor	Coefficient	F value	p value
1) Liver dysfunction	1.837	10.69	0.0013
2) Type of valve replacement	1.062	5.68	0.0180
3) Atrial fibrillation	2.221	5.67	0.0181
4) Respiratory failure	1.102	3.69	0.0562
5) MPAP	-2.635×10^{-2}	1.11	0.2939
6) Cardiothoracic ratio	3.459×10^{-2}	0.99	0.3216
7) NYHA class	-2.515×10^{-1}	0.36	0.5467
8) Tricuspid regurgitation	3.459×10^{-2}	0.27	0.6055
9) Duration of symptoms	1.444×10^{-2}	0.21	0.6455
10) Renal failure	-1.853×10^{-1}	0.14	0.7036
11) Year of operation	-2.103×10^{-1}	0.14	0.7040
12) Operation time	-5.258×10^{-4}	0.02	0.8888

順に呼吸不全, 肺動脈収縮期圧, 心胸郭比, NYHA 心機能分類, 三尖弁閉鎖不全, 病脳期間, 腎不全, 手術期, 手術時間となった (表 7).

考 察

人工弁の歴史は1952年に始まる。これは Hufnagel ら¹⁹⁾が大動脈弁閉鎖不全症の患者の下行大動脈に Hufnagel ボール弁を移植したもので、この人工弁の移植はその後全世界で151例の報告をみた⁹⁾。最近本邦において Hufnagel ボール弁移植後23年経過した長期生存例の報告⁹⁾があり、この初期の人工弁の優れた耐久性が注目を浴びた。一方、荒廃した弁を摘出し、これに代わる人工弁を同所に移植する本格的な弁置換術は1960年に始まった。これは Harken ら⁹⁾による大動脈弁置換, Starr ら⁹⁾による僧帽弁置換であり、やはりボール弁をもちいて行ったものであった。その後心筋保護や手術機器、手術手技などの向上とともに弁置換術の早期死亡率は著しく低下した。さらに1970年代には Hancock 弁⁷⁻⁹⁾、Carpentier-Edward 弁¹⁰⁾などの glutaraldehyde 処理異種大動脈弁、あるいは Ionescu-Shiley 弁¹¹⁾などのウシ心膜の応用による生体弁が登場し、多くの弁置換患者を抗凝固療法の苦しみから開放した。こうして弁置換術の成績は安定し長期経過観察例が増えてきたが、一方で心不全の悪化のみならず、人工弁由来の血栓による脳梗塞、抗凝固療法による脳出血、人工弁機能不全による心不全、人工弁感染など、人工弁に起因する遠隔期死亡が明らかになってきた。このため弁置換術の早期成績および遠隔期における累積生存率に影響を及ぼす因子の解明が重要視されるようになってきた。

本邦においても弁置換術の早期および遠隔期成績に関する報告は多くみられるが、そのほとんどは人工弁の種類別に累積生存率を比較するなど、一変量解析だけを用いたものであった。しかし実際は危険因子はそれぞれが互いに複雑に影響、あるいは相関し合っていると考えられるので、一変量解析ではそれらの影響を取りのぞいた真の2変量間の相関は明らかにされない。最近欧米ではこのような臨床データの分析に際して多変量解析が用いられるようになってきている¹²⁾。それらの経験から、一変量解析では有意とされなかった因子が多変量解析の結果、非常に重要な因子であったことが判明したり、逆に前者では極めて小さな危険率で有意であった因子が後者の結果あまり意味のない因子であったりすることが明らかになってきた。

さて今回著者は早期死亡の危険因子解析にあたって、多変量解析として判別分析を用いた。生存率について論ずる場合、生存率曲線は多くの場合S字状曲線を描くので、回帰式が非線形となる多重ロジスティックモデルが採用されることが多い¹³⁾。しかし術後1か月以内の早期死亡を検討する場合、必ずしも生存率曲線はS字状曲線を描くとは限らず、むしろ死亡したか生存したかの2群を判別することのほうが実際のと考え、これに判別分析を用いたのである。また、遠隔期累積生存率に影響を与える因子の分析にあたっては、多変量解析として、Cox 比例ハザードモデル¹⁴⁾を用いた。これは生存関数そのものの推定よりも累積生存率に対して各因子がどれほど寄与するかを調べたい場合や生存関数の形状に特定の分布を仮定することが適当でない場合に有用な解析法であり¹⁵⁾、今回の検討に対する統計学的手法としては最も適当なものである¹⁵⁾。

本邦においては弁置換術の予後に対して Cox 比例バザードモデルを用いて検討した報告は本論文以外にみられない。

I. 早期死亡

今回の多変量解析の結果、弁置換術の早期成績に影響を及ぼす因子として第1に術中出血量があげられた。摘出弁周囲組織の高度の石灰化、心内膜の著しい荒廃、炎症、あるいは前回心手術による癒着、癒痕組織が存在するとき心筋損傷による術中多量出血の可能性が生じる。このような場合心筋損傷の部位によっては容易に止血できないことがある。例えば房室弁輪部の背側部には明確な輪状構造がなく脆弱な線維組織のみで構成され、すぐ後の脂肪組織内には冠静脈洞、左冠動脈回旋枝が走行しているため¹⁹、この部位の心筋損傷は致命的な出血につながる可能性がある。この部位に強い石灰化や炎症を認めるときは弁輪部の除去は慎重に行わなければならない²⁰。当科では弁切除に際しては、弁に過大な張力をかけることなく、弁輪部を全周性にメスで切離し、最後に腱索を切断し、その際弁尖組織は確実に2～3mm残すようにしている。特に前述した房室弁輪部の背側部では弁尖組織は5mm残すとか、場合によっては腱索とともに後尖全体を残すことも行っている¹⁷。出血が明らかになったら、再度体外循環下で止血操作を行う。出血部位を確認したらプレジレット付き針糸で修復するわけであるが、例えば左冠動脈回旋枝の損傷が危惧される場合、必要であれば大動脈を切開し、カテーテル挿入により損傷を予防する。回旋枝損傷に対して大動脈冠動脈バイパス術を施行し救命し得た報告もある¹⁸。長い病脳期間、細菌性心内膜炎、心手術の既往はそれぞれ弁周囲組織の高度の石灰化、脆弱化、癒痕化をひきおこすため心筋損傷による術中出血に対して極めて慎重に予防せねばならない。

呼吸不全、腎不全、肝機能障害も多変量解析の結果有意な早期死亡危険因子として選択された。弁膜症重症例はうっ血、低心拍出量状態が長期にわたり続くため肝、腎、肺の機能不全を伴う。これら他臓器不全を伴うものはいわゆる心臓悪液質を呈する場合が多く、その手術成績は不良とされている^{19,20}。他臓器不全合併患者では術後高率に低心拍出量症候群、臓器不全状態の憎悪を経験し、これらはしばしば致命的である。ジギタリスや利尿剤の術前投与によるこれら他臓器不全状態の改善には限界があり、弁膜症という根源的な原因がある以上それを根治せねば他臓器不全は根本的には改善しない。したがって時期を逸さない弁置換、すなわち他臓器を不全を呈するようになる前に患者が

外科の手に委ねられることのみがこの問題に対する唯一の解決策といえる。しかし実際には術前治療に抵抗する他臓器不全を伴った弁膜症患者に対する弁置換術は現在もおあとを断たない。これらの患者の早期死亡回避に最も効果的であったと思われるのは術中心筋保護法の導入である。当科における早期死亡率を経年的にみると1977年までの第1期では16.7%であったのに対し1978年から1983年の第2期では4.82%、1984年から1988年の第3期では4.38%と有意に減少した。これは1977年から導入したカルジオプレジアによる術中心筋保護法^{21,22}がいかにか効果的であったかを裏付ける。術後の低心拍出量症候群に対しては大動脈内パルンポンピングが有効である²³。今回の判別分析においては遠隔期群225例中21例が早期死亡と誤って判断されたが、これら21例のうち9例は低心拍出量症候群に陥っていた患者を大動脈内パルンポンピングによって救命し得たものであった。臓器不全状態の術後増悪に対しては時期を逸せず人工透析、血漿交換などの積極的治療を行うことが肝要である。また術前からの高カロリー輸液による栄養、代謝管理は窒素バランス、免疫反応の正常化などに有効であり^{24,25}、部分的であっても低栄養状態の改善は術後臓器不全状態増悪の予防に重要である。

NYHA 心機能分類は早期死亡群で平均3.59、遠隔期群で2.76と一変量解析でも有意差を認め、多変量解析においても早期死亡予測の有意な危険因子として取り上げられた。興味深いのは早期死亡例における死因と NYHA 心機能分類である。出血による死亡6例では NYHA 心機能分類3度が3例、4度が1例、2度が1例と各階級に見られたのに対し、低心拍出量症候群による死亡6例では全例が NYHA 心機能分類4度であった。逆に NYHA 心機能分類4度29例中低心拍出量症候群は10例に発生し、そのうち6例が死亡した。また、NYHA 心機能分類4度で低心拍出量症候群に陥り死亡した6例は5例が他臓器不全を伴い、2例が再弁置換であった。NYHA 心機能分類4度の患者で他臓器不全を合併するものや再弁置換症例は低心拍出量症候群を発生すると救命が困難であり、術前よりその発生防止に十分留意しなければならない。また、再弁置換例や他臓器不全を伴うものは NYHA 4度になる前に手術を施行するべきである。

さて、判別分析の結果得られた判別式は

$$Z(x) = -1.65x_1 - 1.95x_2 - 2.09x_3 - 1.06x_4 - 1.05x_5 + 6.62$$

(ただし x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 それぞれ術中出血量, 呼吸不全の有無, 腎不全の有無, NYHA 心機能分類, 肝障

害の有無)

で表された。この判別式は $Z(x)$ の値が負になれば早期死亡、正になれば生存と予測するものである。いまかりに NYHA 4 度で他臓器不全の合併がない患者に弁置換術を施行するとすると

$$Z(x) = -1.65x_1 - 4.24 + 6.62 = -1.65x_1 - 2.38$$

となる。生存判別されるためには $Z(x)$ が正となればよいから x_1 は 1.44 以下であればよい。すなわちこの患者の術中出血量が 1.44 L 以下におさえられれば判別式上は生存と予測されるわけである。またかりに呼吸不全、腎不全、肝機能障害を有する患者に対して出血なしで手術を施行し得たとすると

$$Z(x) = -1.95 - 2.09 - 1.06x_4 - 1.05 + 6.62 = 1.53 - 1.06x_4$$

となる。したがってこの患者が NYHA 2 度以上の場合は死亡と判別される。すなわち今回取り上げた 3 種類の他臓器不全を合併する患者が NYHA 2 度以上であるとき弁置換術の手術危険度は極めて高いと推測される。この判別式の見掛けの的中率は 88.70% と非常に大きな値であり、早期死亡群と遠隔期群がよく判別されているので、今後臨床において有用な指標となり得るであろう。

弁置換術の早期死亡は当科において経験したように、諸家の報告でも年々減少し²⁸⁻²⁹⁾、最近では 7~10% と報告されている²⁹⁾。これを皆無にするためには他臓器不全を合併する前に、あるいは NYHA 心機能分類 4 度になる前に手術に踏み切ることが解決策の第一歩であろう。また、出血による早期死亡はこれら重症例以外からも発生する可能性があり、これは先に述べたような経験を生かした手術手技上の工夫を駆使して防がねばならない。

II. 遠隔期成績

遠隔期成績を検討する場合、患者の追跡率は非常に重要な意味を持つてくる。累積生存率を算出する場合、Kaplan-Meier 法では患者が追跡不能となったか生存を確認して観察を終了したかは問わず、両方とも観察打ち切りとして扱われる。したがって例えば術後 5 年目で居住地を移転した患者が 10 年目に死亡したとする。この場合 5 年目で追跡が不能になったとして観察打ち切りにするか、あるいは移転先をつきとめて死亡を確認するかでは累積生存率の計算結果に非常に大きな差が生じる。今回の予後調査では遠方に移転した患者の住所を調査するなど、徹底した追跡を行い、95.1% と高い追跡率を得たのでこの統計学的検討も有意義なものであると考える¹⁹⁾。

Cox 比例ハザードモデルによる解析の結果、弁置換

術後の遠隔期累積生存率に最も影響を与える危険因子と決定されたのは肝機能障害であった。肝機能障害の F 値は 10.69 と非常に大きく、累積生存率に寄与する危険因子として極めて重要なものであった。直接的な心機能評価より肝機能が第 1 に選択されたのは大変興味深いことである。長期にわたる慢性心不全状態によるうっ血は次第に肝機能にも影響を及ぼすようになり、ついには著しい肝機能障害、肝腫大をひきおこす。逆に、弁膜症患者において肝腫大、肝機能障害がみられたならば進行した心不全状態であることがうかがわれ、このような患者では不可逆的な心筋の変性のため弁置換によっても心機能の大きな改善が期待できない場合がある³⁰⁾。遠隔期に心不全によって死亡した 6 例中 5 例が術前に肝機能障害を有しており、これら 5 例はいずれも術前 NYHA 3 度であったが術後 NYHA 1 度にまで改善したものは 1 例もなかった。肝機能障害が危険因子の筆頭として選択されたのは間接的に心機能が不良であることを示しているという理由でだけではないと思われる。死因の第 1 位であった血栓塞栓症による脳梗塞は肝機能障害と密接な関連があると考えられたからである。当科では機械弁全例と生体弁の 1 部に、血栓塞栓予防のためワーファリンによる抗凝固療法を施行しているが、その際トロンボテストで 10~20% を基準にコントロールしている。しかし肝機能障害を有する患者はこのコントロールが困難な例が多く、血栓塞栓症の危険因子と考えられる。今回の予後調査では別に術後の合併症に関するデータも収集できたが、その結果血栓塞栓症(軽症例を含む) 38 例のうち術前から肝機能障害を有していたものは 18 例(47.4%)、血栓塞栓症合併症時に肝機能障害を有していたことが明らかであった患者を合わせると 21 例(55.3%) と高率であった。また、抗凝固療法のコントロールが困難であるということは逆に出血の合併の恐れもあるということである。実際、抗凝固療法関連出血により死亡した 2 例はいずれも術前から肝機能障害を有していた。現在本邦においては機械弁による弁置換が圧倒的に多い³¹⁾が、これらの結果を考えると、肝機能障害を有する患者は抗凝固療法が不要である生体弁移植の適応となる可能性がある。

置換弁位ごとの 10 年目の累積生存率は大動脈弁置換 93.1%、増幅弁置換 77.7%、2 弁置換 68.1% であった(図 5)。置換弁位は一変量解析では累積生存率に有意な影響を与えないという結果であったが、多変量解析では肝機能障害につぐ 2 番目の危険因子として選択された。これは先に述べたように交絡因子による影響が除去されたためと考えられる。遠隔成績が有意に不良

であった2弁置換の対象となる連合弁膜症³⁹⁾は多くの場合脳腫期間が長く、弁自身および近接組織の病変の進展も著しいことが多い。しかも心筋予備能力が低下しており一般に早期死亡率は28~48%と悪いことが報告されている^{34)~39)}。しかし当科における2弁置換の早期死亡率は13%と低い。このように当科では重症の連合弁膜症患者が術後早期死亡を免れ遠隔期群として扱われ、遠隔期に死亡しているので、早期死亡群を除いて算出する遠隔期累積生存率に影響を及ぼしていると考えられた。連合弁膜症においてはしばしば後天性三尖弁閉鎖不全症を合併するがこの治療方針については従来の放置してもよいとする考え³⁸⁾から、手術治療を加える方向に向かいつつある³⁹⁾⁴⁰⁾。当科では三尖弁閉鎖不全を放置した症例の手術予後が不良であること⁴¹⁾に顧みて、これに積極的に三尖弁輪形成術を施行するようにしている⁴⁰⁾⁴¹⁾。

心房細動も多変量解析によって有意な危険因子と判定された。これもまた直接心機能を示すものではなく、一見意外な結果であった。しかし実際には遠隔期の死亡原因は血栓塞栓症による脳梗塞が6例で全体の27.6%と最も多く、しかもこれらは6例とも心房細動を合併していたことは弁置換術後の血栓塞栓症発生と心房細動は密接な関係⁴²⁾を裏付ける。また今回の調査で死因が判明しなかった突然死を4例に認めたが、そのうち3例は肝機能障害と心房細動を同時に合併した連合弁膜症であり、死亡前のNYHA心機能分類も1度~3度であったことから血栓塞栓症であった可能性が強いと考えている。最近同様に多変量解析を用いた大動脈弁置換術後の予後決定因子の検討により心房細動を取り上げた報告があり⁴³⁾、心房細動は今後弁置換術後の遠隔成績を左右する独立した危険因子として注目されよう。

弁置換術の予後に関する報告はその歴史が始まって以来現在までにおびただしい数にのぼるが、そのほとんどは人工弁の種類による遠隔成績の比較であった。人工弁は安定した血行動態を実験的に証明し得ても、血栓形成性、耐久性については長期にわたる臨床経過をみなければ明らかにならない。永久に機能し、全く血栓形成性がない理想的な人工弁は今のところまだ出現していないので、人工弁の選択についてはいまだに一定の基準がない。そこでこれらの報告のほとんどは遠隔成績の比較からその選択基準を導こうというものであった。当科では生体弁の抗血栓性に着目するとともに優れた血行動態を実験で確認し⁴⁴⁾、早期から積極的にブタ大動脈弁による生体弁をもたいてきた。今回の検討では生体弁128例(41.8%)に対し機械弁178例

(58.2%)であり、両者の比較には適当な比率であった。そしてこれらの間では15年にわたる遠隔期累積生存率には有意差を認めなかった。したがって生存率のみから結論を出せばいずれの人工弁を選択してもよいということになる。生体弁はいずれ機能不全に陥り⁴⁵⁾再弁置換の必要がでてくるが、今回の多変量解析による早期死亡の危険因子としては再弁置換は選択されなかった。すなわち生体弁の最大の欠点である機能不全は慎重に経過を追い、再弁置換の時期を逸しなければ外科医の努力により克服し得るものである。しかし機械弁の最大の欠点である血栓塞栓症は突然発生し、しばしばわれわれのもとに到着するまでに死亡する。また機械弁に必須である抗凝固療法は生涯にわたり患者に通院を余儀なくし、その生活に著しい影響を与えることがある。以上のことを考えると、必要以上に適応を絞られてきた生体弁の存在を再び見なおすべきであろう。

多変量解析の結果、弁置換術後の遠隔期累積生存率は直接的な心機能評価よりも肝機能、置換弁位、心房細動といった間接的なあるいは心機能を必ずしも反映しない因子によって影響を受けることが明らかになった。これらは他の危険因子に左右されることなく、単独で危険因子となるものであり、弁置換術後の患者の経過を追う際の重要な参考になると考える。

結 論

成人弁置換術の早期、および15年にわたる遠隔期の予後を調査し、その成績を左右する危険因子を多変量解析を用いて検討し以下の結論を得た。なお遠隔期追跡率は95.1%であった。

1. 全症例306例の早期死亡率は5.56%であり、死因は術中出血と低心拍出量症候群が全体の70.6%を占めた。

2. 早期死亡の危険因子は判別分析により求めた。これにより選択された危険因子は、術中出血量、呼吸不全、腎不全、NYHA心機能分類、肝障害であった。これらは交絡因子の影響を受けず、それぞれ単独で早期死亡の危険因子となるので、早期死亡を判別するうえで重要であった。またこれら危険因子による早期死亡判別式

$$Z(x) = -1.65x_1 - 1.95x_2 - 2.09x_3 - 1.06x_4 - 1.05x_5 + 6.62$$

(ただし x_1 , x_2 , x_3 , x_4 , x_5 はそれぞれ術中出血量、呼吸不全の有無、腎不全の有無、NYHA心機能分類、肝障害の有無)

を得た。この判別式的的中率は88.70%と高い値であ

り、今後臨床で十分応用できると考える。

3. 早期死亡を除く289例の術後60か月、120か月、180か月目のKaplan-Meier法による累積生存率は、それぞれ94.40%、82.27%、61.33%であった。死因では血栓塞栓症による脳梗塞が27.6%と最も多く、心不全(20.7%)、突然死(13.8%)がこれに次いだ。

4. Cox比例ハザードモデルにより遠隔期累積生存率に影響を及ぼす有意な危険因子として肝機能障害、置換弁位、心房細動が選択された。これらのうち置換弁位は一変量解析では有意な危険因子として取り上げられず、多変量解析を行うことで初めて有意とされた。またこれらは早期死亡の項で述べたように、交絡因子の影響を受けない独立した危険因子であり、弁置換後の遠隔期予後を不良にする重要な指標であると考えられる。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師岩喬教授に深甚なる謝意を表します。また御教示を仰ぎました本学衛生学教室橋本和夫教授、終始御指導御助言を戴きました第一外科三崎拓郎博士、遠藤将光博士、公衆衛生学教室中村裕之博士、ならびに第一外科諸先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) Hufnagel, C. A., Harvey, W. P., Rabil, P. J. & McDermott, T. F.: Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery*, **35**, 673-683 (1954).
- 2) Hufnagel, C. A., Villages, P. D. & Nahas, H.: Experience with new type of aortic valvular prostheses. *Ann. Surg.*, **147**, 636-645 (1958).
- 3) Kaufman, J., Palmaz, J., Weinshelbaum, A. & Woodruff, D.: The Hufnagel valve. A forgotten entity. *Am. J. Radiol.*, **139**, 1010-1012 (1982).
- 4) 岡田正比呂, 大庭 治, 塩手章弘, 井上宏司: Hufnagel ボール弁移植後長期生存の1例. *日胸外会誌*, **37**, 2197-2201 (1989).
- 5) Harken, D. E., Sorof, H. S., Taylor, W. J., Lefemine, A. A., Gupa, S. K. & Lunzer, S.: Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **40**, 744-762 (1960).
- 6) Starr, A. & Edwards, M. L.: Mitral replacement. Clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann. Surg.*, **154**, 762-740 (1961).
- 7) Cevese, P. G., Galluci, V., Morea, M., Volta, S. D., Fasoli, G. & Casarotto, D.: Heart valve replacement with Hancock bioprosthesis. *Circulation*, **56**, Suppl. 2, 111-116 (1976).
- 8) Zuhdi, N., Hawley, W., Voelkl, V., Hancock, W., Carey, J. & Greer, A.: Prosthetic aortic valves as replacements for human heart valves. *Ann. Thorac. Surg.*, **17**, 479-491 (1974).
- 9) Stinson, E. B., Griep, R. B., Oyer, P. E. & Shumway, N. E.: Long-term experience with porcine aortic valve xenografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **73**, 54-63 (1973).
- 10) Carpentier, A., Lemaigre, G., Robert, L., Carpentier, S. & Dubost, C.: Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **58**, 467-479 (1969).
- 11) Ionescu, M. I., Tandon, A. P. & Marry, D. A. S.: Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **73**, 31-39 (1977).
- 12) Scott, W. C., Miller, D. C., Haverich, A., Dawkins, K., Mitchell, R. S., Jamieson, S. W., Baldwin, J. C. & Shumway, N. E.: Operative risk of mitral valve replacement, Discriminant analysis of 1329 procedures. *Circulation*, **72**, Suppl. 2, II108-II129 (1985).
- 13) 田中 豊, 垂水共之, 脇本和昌: パソコン統計学解析ハンドブック(11)多変量解析編. 第1版, 160-163頁, 共立出版社, 東京, 1984.
- 14) Cox, D. R.: Regression models and life tables (with discussion). *J. Roy. Statist. Soc.*, **B34**, 187-220 (1972).
- 15) Edmunds, L. H. Jr., Clark, R. E., Cohn, L. H., Miller, D. C. & Weisel, R. D.: Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **96**, 351-353 (1988).
- 16) Zimmerman, J. & Bailey, C. P.: The surgical significance of the fibrous skeleton of the heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **44**, 701-711 (1962).
- 17) 遠藤将光, 岩 喬: 僧帽弁置換術後の心損傷. *外科診療*, **23**, 1456-1459 (1981).
- 18) Wolpowitz, A., Barnard, M. S., Sanchez, H. E. & Barnard, C. N.: Intraoperative posterior left ventricular wall rupture associated with mitral valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.*, **25**, 551-559 (1978).
- 19) Abel, R. M., Buckley, M. J., Austen, W. G.,

- Barnet, G. O., Beck, C. H. Jr. & Fisher, J. E.: Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **71**, 323-333 (1976).
- 20) 数井暉久, 小松作蔵, 佐々木孝, 山田 修, 渡辺祝安, 塚本 勝, 菊池洋一, 山本直樹: Cardiac cachexia を伴った重症弁膜疾患の外科治療とその問題点. *日胸外会誌*, **34**, 28-33 (1986).
- 21) 羽柴 厚: 大動脈遮断下心筋保護法の研究. (I) 実験的研究. *日外会誌*, **80**, 451-465 (1979).
- 22) 羽柴 厚: 大動脈遮断下心筋保護法の研究. (II) 臨床的研究. *日外会誌*, **80**, 557-571 (1979).
- 23) Pennington, D. G., Swartz, M., Codd, J. E., Merjavy, J. P. & Kaiser, G. C.: Intraaortic balloon pumping in cardiac surgical patients. A nine-year experience. *Ann. Thorac. Surg.*, **36**, 125-131 (1983).
- 24) Gibbons, G. W., Blackburn, G. L., Harken, D. E., Valdes, P. J., Moorhead, D. & Bistrain, B. R.: Pre- and postoperative hyperalimentation in the treatment of cardiac cachexia. *J. Surg. Res.*, **19**, 439-444 (1976).
- 25) Blackburn, G. L., Gibbons, G. W., Bothe, A., Benotti, P. N., Harken, D. E. & McEnany, T. M.: Nutritional support in cardiac cachexia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **73**, 489-496 (1977).
- 26) Acar, J., Luxereau, P., Ducimetiere, P., Cadilhac, M., Jallut, H. & Vahanian, A.: Prognosis of surgically treated chronic aortic valve disease. Predictive indicators of early postoperative risk and long-term survival, based on 439 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **82**, 114-126 (1981).
- 27) Scott, W. C., Miller, D. C., Haverich, A., Dawkins, K., Mitchell, R. S., Jamieson, S. W., Oyer, P. E., Stinson E. D., Baldwin, J. C. & Shumway, N. E.: Determinants of operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement. Discriminant analysis of 1479 operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **89**, 400-413 (1985).
- 28) Lytle, B. W., Cosgrove, D. M., Loop, F. D., Taylor, P. C., Gill, C. C., Golding, L. A. R., Goormastic, M. & Groves, L. K.: Replacement of aortic valve combined with myocardial revascularization. Determinants of early and late risk for 500 patients, 1967-1981. *Circulation*, **68**, 1149-1162 (1983).
- 29) Scott, W. C., Miller, D. C., Haverich, A., Mitchell, R. S., Oyer, P. E., Stinson, E. D., Jamieson, S. W., Baldwin, J. C. & Shumway, N. E.: Operative risk of mitral valve replacement, discriminant analysis of 1329 procedures. *Circulation*, **72** (suppl II), 108-119 (1985).
- 30) 米花正晴: 弁膜症における心機能および心予備能力と心筋変性度との関係に関する研究. *日胸外会誌*, **34**, 1937-1953 (1986).
- 31) Greves, J., Rahimtoola, S. H., McNulty, J. H., Demots, H. Clark, D. G., Greenberg, B. & Starr, A.: Preoperative criteria predictive of late survival following valve replacement for severe aortic regurgitation. *Am. Heart. J.*, **101**, 300-308 (1980).
- 32) 中埜 肅, 川島康生, 小松作蔵, 酒井圭輔, 江口昭治, 青崎正彦, 三崎拓郎, 小原邦義, 徳永 一: 弁置換術の代用弁別遠隔成績の比較検討—集計総数1281例の分析—. *日胸外会誌*, **37**, 423-430 (1989).
- 33) 岩 喬, 舟木芳則, 横井克巳, 土屋和弘, 飯田善郎, 木元春生, 村中幸夫, 渡辺洋宇: 連合弁膜症における多弁手術の検討. *胸部外科*, **32**, 690-694 (1979).
- 34) 小柳 仁: 連合弁膜症. *日胸外会誌*, **25**, 554-558 (1977).
- 35) 津島昭平: 連合弁膜症の手術成績からみた適応の考察. *日胸外会誌*, **25**, 558-559 (1977).
- 36) 浅野献一: 連合弁膜症. とくに重症例の手術適応と成績—大動脈弁僧帽弁弁膜症について—. *日胸外会誌*, **25**, 560-562 (1977).
- 37) 小松作蔵: 連合弁膜症. とくに重症例の手術適応と成績—僧帽弁弁膜症と大動脈弁弁膜症の合併例について—. *日胸外会誌*, **25**, 562-564 (1977).
- 38) Braunwald, N. S., Ross, J. Jr. & Morrow, A. G.: Conservative management of tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve replacement. *Circulation*, **35**, (Suppl 1), 63-69 (1967).
- 39) Grondin, P., Lepage, G., Castonguay, Y. & Meere, C.: The tricuspid valve. A Surgical challenge. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **53**, 7-20 (1967).
- 40) 岩 喬, 舟木芳則, 飯田茂穂, 関 雅博, 土屋

和弘: 連合弁膜症における三尖弁閉鎖不全の外科的処置. 胸部外科, 31, 885-892 (1978).

41) 斉藤 裕, 麻柄達夫, 笠原善郎, 辻口 大, 青山剛和, 遠藤将光, 飯田茂穂, 大平政人, 岩 喬: 後天性三尖弁閉鎖不全症に対する三尖弁手術の遠隔成績. 日胸外会誌, 33, 448-454 (1985).

42) Gonzalez-Lavin, L., Tandon, A. P., Chi, S., Blair, T. C., McFadden, P. M., Lewis, B., Daughters, G. & Ionescu, M.: The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. J. Thorac.

Cardiovasc. Surg., 87, 340-351 (1984).

43) Lytle, B. W., Cosgrove, D. M., Taylor, P. C., Goormastic, M., Stewart, R. W., Golding, L. A. R., Gill, C. C. & Loop, F. D.: Primary isolated aortic valve replacement. Early and late result. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 97, 675-694 (1989).

44) 土屋和弘: 異種心臓弁移植の実験的ならびに臨床的研究. 日胸外会誌. 24, 1420-1435 (1976).

45) Clark, R. E., Swanson, W. M., Kardos, J. L., Hagen, R. W. & Beauchamp, R. A.: Durability of prosthetic heart valves. Ann. Thorac. Surg., 26, 323-335 (1978).

Analysis of Determinants of Prognosis after Cardiac Valve Replacement in Adults Eiji Kanehira, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., 99, 253—270 (1990)

Key words cardiac valve replacement, prosthetic heart valve, operative mortality, multivariate analysis

Abstract

A total of 306 consecutive adult patients underwent cardiac valve replacement at the Department of Surgery (I), Kanazawa University Hospital from 1974 through 1988. There were 116 isolated aortic valve replacements, 144 isolated mitral valve replacements, and 46 double valve replacements. The influence of 27 variables on the early mortality and long-term survival of these patients was assessed by univariate and multivariate analyses. There were 17 (5.56%) early deaths. Intraoperative hemorrhage, low output syndrome, and brain infarction accounted for 82.4% of the early fatalities. Univariate analysis identified the operation time, intraoperative hemorrhage, NYHA functional class, liver dysfunction, renal failure, respiratory failure, hepatomegaly, atrial fibrillation, tricuspid regurgitation, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), cardiothoracic ratio (CTR), main pulmonary artery pressure (MPAP), left atrium diastolic diameter (LADD), type of replacement, and year of operation as variables associated with significantly ($p < 0.05$) increased or decreased early mortality. Multivariate analysis identified intraoperative hemorrhage, respiratory failure, renal failure, NYHA functional class, and liver dysfunction as significant ($F > 2.0$) risk factors for early death. The linear discriminant function was as follows:

$$Z(x) = -1.65x_1 - 1.95x_2 - 2.08x_3 - 1.06x_4 - 1.41x_5 + 6.07$$

(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 are intraoperative hemorrhage, respiratory failure, renal failure, NYHA functional class, and liver dysfunction, respectively) percentage survival at 5 and 10 years after surgery was 94.4% and 82.3% respectively, according to the Kaplan-Meier method. Brain infarction due to thromboembolism, cardiac failure, and primary tissue failure accounted for 58.6% of the late mortalities. The generalized Wilcoxon test identified

respiratory failure, $CTR \geq 70\%$, atrial fibrillation, liver dysfunction, concomitant TAP, hepatomegaly, $LADD \geq 60\text{mm}$, tricuspid regurgitation, left ventricular endodiastolic pressure $\geq 20\text{mmHg}$, main pulmonary artery pressure $\geq 35\text{mmHg}$, and NYHA functional class IV as significant ($p < 0.05$) risk factors affecting long-term survival. The cox proportional hazard model identified liver dysfunction ($p = 0.003$), type of replacement ($p = 0.018$), atrial fibrillation ($p = 0.018$) as powerful determinants on long-term survival. These risk factors, independent of other factors, should be considered as significant clinical indexes in the follow up of the patients undergoing cardiac valve replacement.