

博士(医学) 平尾紀文

学位論文題名

Prognostic Significance of Left Ventricular Diastolic Dysfunction Assessed by Color M-mode Doppler Echocardiography in Patients with Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction

(慢性左室収縮不全患者におけるカラーMモードドップラ心エコー図法で評価された左室拡張不全の予後評価における意義)

学位論文内容の要旨

【はじめに】

心不全は左室収縮機能不全のみならず、種々の程度の左室拡張機能異常を伴う。しかし左室収縮不全患者の予後における左室拡張機能障害の意義については不明な点が多い。従来左室拡張能の評価にはパルスドップラ法による経僧帽弁血流波形から計測される諸指標が広く用いられてきた。特に経僧帽弁血流波形が拘束型波形 (RFP) を呈すると予後が悪いことが報告されている。しかし経僧帽弁血流波形は左室拡張機能障害が進展して左房圧が上昇してくると、偽正常化して観血的な左室拡張能指標と相關しなくなるなど問題が多い。これらの問題を克服すべく登場したカラーMモードドップラ法で計測される左室流入血流伝播速度 (FPV) は、偽正常化しにくかつ侵襲的に得られる拡張期時定数と良好に相関することから左室拡張機能の指標として近年多用されている。本研究の目的は、慢性左室収縮不全患者の予後評価において、カラーMモードドップラ法で計測された左室拡張機能異常がもつ臨床的意義を検討することである。

【方法】

対象は1992年4月から1999年12月に心エコー図法検査を受けた左室駆出率 (EF) が0.6以下の左室収縮不全患者の連続98例 (平均年齢57歳、男性78人) で、陳旧性心筋梗塞が61例、拡張型心筋症が37例である。EF値0.35で2群に分け、高度左室収縮不全 (EF<0.35、44例) のグループI、軽度左室収縮不全 (EF≥0.35、54例) のグループIIとして経過を追った。計測指標は心エコー図法からはルーチン心内径の他に、経僧帽弁血流波形からの諸指標 (急速流入期最大流速 (E, cm/sec)、心房収縮期最大流速 (A, cm/sec) およびその比 (E/A)、E波の減速時間 (DT, msec)) を求めた。これらの指標の中で特にE/A比≥2の症例あるいは、E/A比が1以上2未満の場合はDT≤140msとなる症例をRFP有りと定義した。カラーMモード像からFPV、FPVとEの比 (FPV/E) を求めた。FPVは心尖部アプローチ左室長軸断面でカラードップラ画像上でのカラーMモード像を左室流入血流から得た後、カラーベースラインを順次変更するベースラインシフト法で計測した。エンドポイントは心血管イベント発生 (心疾患による死亡、入院を要した心不全、心室頻拍あるいは脳梗塞) とした。各グループでFPVあるいはFPV/Eが予後に与える影響を検討した。

【結果】

平均追跡期間 37±28 ヶ月の間に 26 例に心血管イベントがみられた（死亡 4 例、心不全 13 例、心室頻拍 6 例、脳梗塞 3 例）。心血管イベント発生群と非発生群とを比較すると、イベント発生群では非発生群より NYHA クラス、左室拡張期径、左房径、左室重量が大きく、EF、FPV および FPV/E は小さかった。RFP を有する頻度は大きくなつたが、他の経僧帽弁血流波形の指標には違いはなかつた。性別、年齢、収縮期血圧、心拍数に有意な差はなかつた。グループ間の比較では、グループ I ではグループ II より有意に心血管イベントが多かつた。また RFP の有無、FPV あるいは FPV/E 値で心血管イベントを比較すると、RFP 有、FPV 低値、FPV/E 低値の群で有意に多かつた。心血管イベント発生における比例ハザード単変量解析では、収縮期血圧、NYHA クラス、左室拡張期径、左室重量、左房径、EF、RFP、FPV、FPV/E が有意となつた。多変量解析では EF のみが選ばれた。グループごとで心血管イベント発生を多変量解析すると、グループ I では NYHA クラス、グループ II では FPV/E が有意な予測因子となつた。両グループを各々の FPV/E の中央値（それぞれ 0.45、0.58）でさらに 2 群に細分割して予後を比較すると、グループ I では心血管イベント発生は FPV/E 値の大小で違いはなかつたが、グループ II では FPV/E が 0.58 未満のサブグループが 0.58 以上のサブグループより有意にイベント発生が多くなつた。

【考察】

従来、心不全の発症は左室収縮不全に基づくと考えられていた。しかし近年、心不全症例の約 40% では EF が保持されており、左室拡張能異常に伴う心不全、すなわち拡張性心不全と考えられている。また、明瞭な左室収縮不全を伴う心不全であつても、種々の程度の拡張障害が隠れており、心不全発症に一定の役割を果たしている。以上のような理由から、左室拡張機能を正確に評価することの重要性が広く認識されてきている。

FPV は左室流入血流の心尖部方向への伝播速度を計測するものであり、左室弛緩能が低下するにつれ、その伝播速度が低下することを利用して左室拡張機能計測を行うものである。本指標は経僧帽弁血流波形と違い偽正常化しにくく、かつ侵襲的に得られるカテーテル法による左室拡張時定数と良好に相関することが報告されている臨床的に有用な拡張能指標である。FPV は前負荷に大きくは影響されないとわれているが、ある程度の影響は受けるという報告もある。実際、左房圧が上昇した場合は初速である E 波が速くなり、その影響を受けて FPV 値が大きくなる傾向がある。FPV/E は前負荷の影響を排除するために、FPV の初速である E で補正したものである。症例によっては FPV/E のほうが左室拡張能の変化をより正確に反映している可能性がある。今回 FPV/E が予後予測因子として選択され、FPV が選択されなかつた結果に影響を与えている可能性がある。

心不全では EF が重要な予後予測因子として確立しており、また拡張能異常の指標の中では RFP を有すると予後が悪いことが報告されている。本研究でも EF は有意な予後予測因子として選択され、また RFP を有する群も有意に予後が悪くなつた。しかし多変量解析では、RFP の有無は有意の予後因子として選択されなかつた。RFP がみられるのは左室収縮能が比較的高度に低下したときであるので、対象に左室収縮能の軽度低下例が多く含まれていた本研究では選択されなかつたと考えられる。

FPV の臨床例における検討としては、肥大型心筋症などの肥大心で FPV、FPV/E が低下する報告、急性心筋梗塞例での FPV の予後予測における有用性の報告がある。しかし慢性左室収縮不全患者における予後との関係についての報告は未だなく、本研究は拡張機能の非侵襲的指標である FPV/E が、収縮機能不全の程度が軽い群での心血管イベント発生の予測に有用であることを示した最初の報告である。

【結語】

左室拡張機能は収縮不全の進展に先行して障害されるので、カラーM モードドップラ法で計測された FPV/E はハイリスク患者を早期に検出して適切な治療を開始するための有用な指標になりうる。慢性左室収縮不全患者では EF がまだ 35%以上に保たれていても、FPV/E が 0.58 未満に低下していれば予後不良を示唆すると考えられる。

学位論文審査の要旨

主査 教授 筒井 裕之

副査 教授 西村 正治

副査 教授 玉木 長良

学位論文題名

Prognostic Significance of Left Ventricular Diastolic Dysfunction Assessed by Color M-mode Doppler Echocardiography in Patients with Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction

(慢性左室収縮不全患者におけるカラーMモードドプラー心エコー図法で評価された左室拡張不全の予後評価における意義)

心不全は、左室収縮不全のみならず、左室拡張不全によってもきたされる。収縮障害がある左室は、諸種の程度の拡張障害を常に合併することもよく知られている。しかし左室収縮不全患者の予後に左室拡張障害がいかなる影響を及ぼすかについては、いまだに不明の点が多い。これは、従来、左室拡張機能評価に用いられてきた経僧帽弁血流の拡張早期流速 (E) やその心房収縮期流速 (A) との比 (E/A)などの指標が、左房圧上昇により偽正常化するという問題に起因すると考えられる。そこで、本研究では、カラーMモードドプラー法で計測される偽正常化しにくい左室拡張機能指標である左室流入血流伝播速度 (FPV) と Eとの比 (FPV/E) を用いて、慢性左室収縮不全患者の予後評価における左室拡張機能評価の意義を検討した。対象は、左室駆出分画 (EF) 60%以下の陳旧性心筋梗塞 61 例と拡張型心筋症 37 例の計 98 例である。年齢、NYHA 心機能分類、心拍数、収縮期血圧に加え、断層心エコー図法で左室径、左房径、左室心筋重量、EF を、また、パルスドプラー法による経僧帽弁血流速度波形から、E、A、E/A、E 波の減速時間を計測した。E/A ≥ 2 または E/A >1.5 かつ DT ≤ 140 ms となる場合を拘束型波形とした。カラーMモード法では FPV と FPV/E を求めた。対象を平均 37 \pm 28 ヶ月間追跡し、心血管イベント（心疾患による死亡、入院を要する心不全、心室頻拍あるいは心原性脳梗塞）の有無を調べた。心血管イベント発生群では、非発生群に比し、NYHA、左室径、左房径、左室心筋重量が有意に大、EF、FPV および FPV/E は有意に

小、拘束型波形の頻度は有意に高かったが、他の経僧帽弁血流波形の指標に有意差はなかった。全対象例で多変量解析を行うと、EF が唯一の独立した心血管イベントの予測因子として選択された。そこで、軽度左室収縮障害群 (EF \geq 35%、54 例) と高度左室収縮障害群 (EF<35%、44 例) にわけて検討すると、高度収縮障害群では NYHA が、軽度収縮障害群では FPV/E が、各々、唯一の独立予測因子であることがわかった。本研究は、比較的経度の左室収縮障害を有する患者の予後予測に、非侵襲的指標 FPV/E が有用であることを示した最初の報告である。

口頭発表に際し、西村教授から研究結果への薬剤の影響、心血管イベントとして心原性脳梗塞を含めたことの妥当性、ならびに左室拡張障害と予後との関係が収縮障害の程度により異なっていた機序について質問がなされた。申請者は、追跡期間中の薬剤変更は最小限にとどまつたこと、左室拡張障害は左房負荷により心房細動をきたすので、心原性脳梗塞はイベントとして妥当と考えられること、収縮障害が高度であるほどその予後への影響が大きく、拡張機能の差が影響しにくくなることなどを説明した。次いで玉木教授から FPV の再現性、検査不能例の割合、収縮機能と拡張機能との関係、および疾患別での予後の差異についての質問がなされた。申請者は、FPV の再現性の検討結果を述べ、また高度の左室内腔狭小化や流入血流方向の偏位など特殊な例外を除けば FPV を計測可能であること、高度収縮障害群では軽度収縮障害群よりも FPV/E は有意に小さいこと、また疾患別での予後の差異について、その傾向を具体的に示した。最後に、筒井教授から、FPV が左室拡張障害で低下する機序について質問がなされたが、申請者は、予備スライドを用いて、左室拡張障害による左室内拡張期圧較差の低下が血流伝播に及ぼす影響など、推定される FPV 低下の機序を説明した。いずれの質問に対しても、申請者は、自らの研究結果と文献的考察に基づき、適切な回答を行つたと考えられる。この論文は、左室拡張障害が慢性左室収縮機能障害患者の予後に及ぼす影響を明らかにした研究として、審査員一同はその成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。