

肥大型心筋症患者の左室局所における拡張機能：
左室全体における拡張機能との関係およびその臨床的意義

学位論文内容の要旨

[背景]

肥大型心筋症 (HCM) は、左室心筋が不均一に肥厚し、左室拡張障害を主体とする心機能異常をきたす。HCM において、心筋局所の収縮機能が左室内の部位によって異なることが知られている。しかし、心筋局所の拡張機能については十分には検討されていない。心筋局所の収縮・拡張機能は、超音波クリスタルや金属製マーカーを直接心筋内に植え込む方法は、極めて侵襲的であり臨床例の評価には適さない。また、磁気共鳴画像法(MRI)に心筋タギング法を応用することにより、心筋局所機能を評価することは可能であるが、時間分解能が十分ではないことに加え、心周期後半でのタグ格子の減衰や心電図同期多心拍合成法に伴う相的ずれにより、拡張期とくにその後半の詳細な分析は困難である。最近、超音波組織ドブラ法で得られる心筋各所の速度情報に基づき、非侵襲的かつ良好な時間分解能で、心筋各所の伸縮速度を算出し、画像化できるストレインレートイメージングが開発された。

[目的]

本研究の目的は、ストレインレートイメージングを用いて、HCM 患者における左室全体機能や局所の壁厚と心筋局所の拡張機能との関係を明らかにするとともに、この方法による HCM 患者の心筋局所機能評価の臨床的意義を検討することである。

[方法]

対象は、HCM 患者 25 名 (男性 18 名、平均年齢 58 ± 13 歳)、およびこれと年齢を合わせた正常対照 20 名 (男性 11 例、平均年齢 56 ± 11 歳) である。

左室全体の拡張機能の指標として、カラーMモードドブラ法により、拡張早期の左室流入血流伝播速度 (FPV) を計測した。断層心エコー法では、心尖部二腔断面像と四腔断面像を用いた 2 断面ディクス加算法により、左室駆出分画を計測した。また、左室を、二腔像の前壁と下壁および四腔像の心室中隔と側壁に、さらに心尖部、心室中部および心基部側の計 12 区域に区分し、これらの各区域で壁厚(WT)を計測した。その結果に基づき、HCM 患者の 300 心筋区域を、WT が 11mm 以下と正常範囲にあった 137 の非肥厚(NH)区域、WT が 12mm 以上 15mm 以下であった 87 の軽度肥厚 (MH) 区域、および WT が 16mm 以上であった 76 の高度肥厚 (SH) 区域に分類した。正常対照例の 240 区域の WT はすべて 11mm 以下であり、対照(C)区域とした。

さらに、心尖部二腔断面像および四腔断面像のストレインレートイメージから、左室 12 区域の各々につき、収縮期ピークストレインレート (S_{SR})、拡張早期ピークストレインレート (E_{SR})、拡張後期ピークストレインレート (A_{SR})、心電図の QRS 開始から S_{SR} までの時間 (TS_{SR}) および E_{SR} までの時間 (TE_{SR}) を計測した。これらの心筋局所機能指標と左室全体機能との対応を検討するために、 S_{SR} 、 E_{SR} および A_{SR} については 12 区域の数値の平均値を、また TS_{SR} と TE_{SR} については 12 区域の数値の変動係数を求めた。また、上述の壁厚に基づき、区域分類に基づき、心筋局所機能指標と壁厚との関係を検討した。

[結果]

HCM 群では、正常対照群に比し、 S_{SR} 、 E_{SR} 、 A_{SR} および E_{SR}/A_{SR} の各々の 12 区域平均値が有意に低下し、 TS_{SR} と TE_{SR} の各々の変動係数は有意に大であった。 E_{SR} と E_{SR}/A_{SR} の 12 区域平均値は、FPV との間に有意の正相関 ($r=0.80$, $r=0.63$) を示し、 TE_{SR} の 12 区域の変動係数は、FPV との間に有意の負相関 ($r=-0.63$) を示した。 A_{SR} は、FPV との間に有意の相関を認めなかった。なお、 S_{SR} の 12 区域平均値のおよび TS_{SR} の 12 区域の変動係数は、いずれも左室全体収縮機能の指標である左室駆出分画との間に有意の相関を認めなかった。

E_{SR} は、HCM の NH 区域、MH 区域および SH 区域のすべてにおいて、C 区域より有意に低下していた。また E_{SR} は、MH 区域では NH 区域より、また SH 区域では MH 区域より有意に低下していた。 A_{SR} は、NH 区域と C 区域との間に有意差を認めず、MH 区域では C 区域と NH 区域より、また SH 区域では MH 区域より有意に低下していた。一方、 E_{SR}/A_{SR} は、NH 区域、MH 区域、SH 区域および C 区域の間に有意差を認めなかった。

[考案]

カラー M モードドブラ法を用いて非侵襲的に計測される FPV は、HCM を含む多様な心疾患の患者の左室拡張機能を正確に評価できる指標であることがわかっている。本研究において、拡張早期ピークストレインレート (E_{SR}) の 12 区域平均値が FPV と良好に相関し、かつ、その相関は他の局所拡張機能の指標 (A_{SR} 、 E_{SR}/A_{SR} 、 TE_{SR} の変動係数) よりも良好であった。また、 E_{SR} は局所拡張機能指標の中で唯一、明瞭な壁肥厚がない HCM の NH 区域で、正常対照の C 区域より有意に低下していた。以上の結果は、HCM における左室拡張障害の機序として、従来から指摘されてきた拡張期の asynchrony よりも局所心筋の弛緩障害が重要であること、また、 E_{SR} が鋭敏な局所拡張機能指標として臨床的に有用であることを示唆すると考えられた。

通常、左室全体としては、拡張早期の弛緩障害は拡張後期の心房収縮の増強によって代償されるが、HCM の心筋局所におけるその関係は、従来明らかではなかった。本研究において、 E_{SR} は、C 区域、NH 区域、MH 区域、SH 区域の順に低下したが、 A_{SR} は代償的に増大を示さず、MH 区域や SH 区域ではむしろ低下し、 E_{SR}/A_{SR} は 4 区域間に有意差を認めなかった。すなわち、局所心筋レベルでは、拡張早期の弛緩障害に対する拡張後期の代償は明瞭ではなく、壁肥厚や弛緩障害の増強につれて、拡張後期の心筋伸展も低下することが考えられた。

[結論]

HCM 患者において、左室心筋の拡張早期ピークストレインレートは、壁肥厚が明瞭ではない部位でも障害され、また HCM 患者の左室全体拡張機能と最も密接な関係を示した。ス

トレインレートイメージングを用いて非侵襲的に計測されるこの指標は、HCM 患者の早期診断や経過観察における心筋機能障害の早期検出に有用性が期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之
副 査 教 授 川 口 秀 明
副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

肥大型心筋症患者の左室局所における拡張機能： 左室全体における拡張機能との関係およびその臨床的意義

肥大型心筋症 (HCM) は、左室心筋の不均一な肥厚と左室拡張障害を特徴とする原発性心筋疾患であり、その心筋病変には部位による差が大きいことが知られている。HCM の左室拡張障害の機序として、心筋局所の拡張障害の重合と弛緩時相の部位による差、すなわち asynchrony の 2 つが考えられる。しかし、これらの機序が左室全体の拡張機能にどう関与するかの比較検討は、十分なされていない。最近開発されたストレインレートイメージングは、心筋各所の伸縮の速度、すなわちストレインレート (SR) の高時間分解能での非侵襲的計測を可能とした。本研究では、この方法を用いて HCM 患者における左室全体の拡張機能と心筋局所の拡張機能との関係を明らかにするとともに、ストレインレートイメージングによる HCM 患者の心筋局所機能評価の臨床的意義を検討した。

対象は、HCM 患者 25 例と正常対照 20 例であった。左室全体の拡張機能の指標として、カラー M モードブラ法により拡張早期の左室流入血流伝播速度 (FPV) を計測した。断層心エコー法では、2 断面デイクス加算法により左室駆出分画を計測した。また、心尖部二腔像の前壁と下壁および四腔像の心室中隔と側壁の各々を心尖部、心室中部、基部側に区分した合計 12 区域で壁厚を計測した。これに基づき、HCM 患者の 300 区域を、非肥厚区域、軽度肥厚区域、および高度肥厚区域に分類し、正常対照の 240 区域を対照区域とした。さらに、心尖部二腔および四腔 SR 像から、左室 12 区域の各々で、収縮期ピーク SR (S_{SR})、拡張早期ピーク SR (E_{SR})、拡張後期ピーク SR (A_{SR})、心電図の QRS 開始から S_{SR} までの時間 (TS_{SR}) および E_{SR} までの時間 (TE_{SR}) を計測した。

HCM 群では、正常対照群に比し、 S_{SR} 、 E_{SR} 、 A_{SR} および E_{SR}/A_{SR} の各々の 12 区域平均値が有意に低下し、 TS_{SR} と TE_{SR} の各々の 12 区域変動係数は有意に大であった。 E_{SR} と E_{SR}/A_{SR} の 12 区域平均値は、FPV と有意の正相関 ($r=0.80$, $r=0.63$) を示し、 TE_{SR} の 12 区域変動係数は、FPV と有意の負相関 ($r=-0.63$) を示した。 A_{SR} は、FPV と有意の相関を認めなかった。また、局所的にみた拡張期 SR 指標と壁厚との関係について、 ESR は、HCM の非肥厚区域を含む

すべての心筋区域で対照区域より低下し、また壁肥厚の程度が強いほど低下していた。A_{SR}は、非肥厚区域では対照区域と差がなかったが、壁肥厚が強い区域ほど低下した。E_{SR}/A_{SR}は、対照区域とHCM各区域群間に有意差を認めなかった。

以上の結果から、HCMにおける左室拡張障害は、心筋局所の弛緩障害と弛緩時相の asynchrony の双方によってきたされるが、前者により強く規定されたと考えられた。また、E_{SR}は、HCM患者の心筋に生じた拡張障害を鋭敏かつ正確に検出できる指標と考えられ、SRイメージングにより非侵襲的に計測される心筋局所の拡張早期SRは、HCM患者の早期診断や経過観察における心筋機能障害の早期検出に有用性が期待されたと考えられた。

口頭発表に際し、副査の玉木教授から、①従来の血流ドブラ法による左室拡張機能指標とSR計測による心筋局所の拡張機能との関係、②HCMの病型による心筋局所拡張機能の差異の有無、③心肥大が明瞭でない部位の局所拡張機能、④高血圧性左室肥大例の心筋局所拡張機能について質問がなされた。次いで、副査の川口教授から、①この研究が主眼とするテーマの確認、②左室全体機能ではなく心筋局所機能指標を使うことの臨床的意義、③局所機能の計測部位による差、④HCMにおける左室駆出分画と心筋局所収縮機能との乖離の理由などについて質問がなされた。最後に、主査の筒井教授から、①心筋局所拡張機能評価の今後の実地臨床への応用の方向、②拡張障害の原因として肥大の成因と左室心筋重量の何れがより強く影響するかについて、質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果と文献的知識に基づき、概ね適切な回答を行った。

この論文は、肥大型心筋症患者における左室全体拡張機能と心筋局所機能との関係を明らかにし、ストレインレートイメージングによる心筋局所の拡張機能評価の有効性を示した研究として、審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。