

学位論文題名

肥大型心筋症における心筋血流予備能の低下は
心筋内血液量の減少によって規定される

学位論文内容の要旨

ポジトロン放射形断層撮影法(PET)を用いた研究により, 肥大型心筋症(HCM)では単位心筋重量当たりの分時心筋血流量(MBF)は, 安静時には正常に保たれるが, 反応性充血時には低下していることが知られている. この MBF は心筋内の血管容積分画である心筋内血液量(MBV)と心筋内血流速度(血液の mean transit rate)の2つのコンポーネントの積として表すことができる. HCM では心筋細胞の肥大, 間質の線維化, 小・細動脈壁の肥厚などから MBV が低下していると予想されるが, これまでに HCM の MBV に関する報告はなく, また, 反応性充血時の MBF 低下が MBV あるいは心筋内血流速度のどちらの低下によるのかは解明されていない. さきに山田らは, 心筋コントラストエコー法(MCE)において超音波照射野の音場不均一性を克服し, HCM など慢性の心筋疾患でも MBV の定量的な評価が可能となる方法を報告した.

本研究では, (1)HCM 患者の左室心筋で MBV が低下しているか否か, (2)HCM 患者の反応性充血時の MBF 低下が, MBV と心筋内血流速度のどちらの低下に起因するかを検討した.

方 法

対象は, 非対称性心室中隔肥大を呈する非閉塞性の HCM 患者 22 名(HCM 群)と年齢・性別を一致させた健常ボランティア 9 名(健常対照群). 全例で通常的心エコー法と MCE を施行した. MCE にて心室中隔領域と左室後側壁領域における安静時およびアデノシン三リン酸(ATP)による反応充血時の MBV を測定した. HCM 群のうち 13 例と健常対照群全例で ^{15}O 水 PET を施行し, 心室中隔と左室後側壁の安静時と充血時の MBF を測定した.

MCE はフィリップスメディカルシステム社製超音波診断装置 Sonos 5500 と S3 探触子を用いて施行した. 超音波造影剤 Levovist[®]を 750 mg/min で持続投与しながら, 6 心拍に 1 回の拡張末期同期の間歇送信法で, 心尖部四腔像または五腔像のハーモニック・パワー Doppler 画像を安静時と ATP (0.16 mg/kg/min)による反応性充血時に記録した. 画像は YD 社製解析ソフトウェア VoluMap-445 を用い解析した. 中部レベルの心室中隔と左室後側壁の心内膜側心筋と隣接する左室内腔に楕円形の関心領域を設定し, 心筋のコントラスト強度 (CI_{myo})と内腔血液のコントラスト強度 (CI_{blood})を dB で計測した. 補正心筋コントラスト強度 (relative contrast intensity: RelCI)は $\text{RelCI} = CI_{\text{myo}} - CI_{\text{blood}}$ [dB]で求め, 心筋内血液量は $\text{MBV} = 10^{\text{RelCI}/10} \times 100\%$ で算出した.

^{15}O 水 PET はシーメンス/CTI 社製スキャナ ECAT EXACT HR+と住友重機器工業社製サイクロン

CYPRIS-HM18 で精製された ^{15}O 標識水を用いて施行した。1500 MBq の ^{15}O 水を持続静注しながら、安静時と ATP による反応性充血時に 6 分間のダイナミックスキャンを行い、左室内腔と心筋の時間放射能曲線をシングルコンパートメント動態モデルに基づくアルゴリズムによって解析して、左室 16 セグメントの MBF [ml/min/g] を求めた。心室中隔 4 セグメントと後壁および側壁の 4 セグメントの MBF を平均して、それぞれ心室中隔領域と後側壁領域の MBF とした。

MCE で求めた MBV と ^{15}O 水 PET で求めた MBF から、心筋内血流速度を表す mean transit rate (β) を $\beta = (\text{MBF} / \text{MBV}) \times 1.67 [\text{sec}^{-1}]$ で算出した。

結 果

HCM 群の心室中隔厚は 19.2 ± 4.6 mm と著しく厚く、左室後壁厚は 10.2 ± 1.5 mm でともに対照群より有意に高値であった。心室中隔では、HCM 群の MBF は安静時には正常に保たれていたが (対照群 vs HCM 群; 0.69 ± 0.17 vs 0.73 ± 0.15 ml/min/g, $p=0.56$)、反応性充血時には有意に低下していた (3.46 ± 1.30 vs 1.52 ± 0.55 ml/min/g, $p<0.001$)。HCM 群の心室中隔の MBV は対照群と比べ安静時 (3.47 ± 1.05 vs 2.05 ± 0.79 , $p<0.001$) 充血時 (4.28 ± 1.65 vs 2.18 ± 1.17 , $p<0.001$) ともに有意に低かった。一方、HCM 群の心室中隔の心筋内血流速度 β は安静時には対照群よりも高く (0.36 ± 0.16 vs 0.65 ± 0.25 , $p<0.01$)、充血時には有意差を認めなかった (1.43 ± 0.59 vs 1.55 ± 0.90 , $p=0.73$)。左室後側壁では、HCM 群の MBF は心室中隔と同様に、安静時には保たれていたが (0.98 ± 0.26 vs 0.99 ± 0.18 , $p=0.91$)、充血時には対照群よりも有意に低下していた (3.41 ± 1.15 vs 2.23 ± 0.67 $p<0.01$)。後側壁の MBV および β は安静時および充血時ともに両群間で有意差を認めなかった。

両群の心室中隔と左室後側壁を合わせた安静時の MBV は局所壁厚と有意な逆相関を示した ($r=-0.69$, $p<0.0001$)。健常対照群 9 例と HCM 群 13 例の中隔と後側壁の充血時の β は MBF と相関しなかったが ($r=0.20$, $p=0.21$)、充血時の MBV は MBF との間に有意な正相関を示した ($r=0.69$, $p<0.0001$)。また、安静時の MBV と充血時の MBF との間にも有意な正相関を認めた ($r=0.62$, $p<0.0001$)。

考 察

HCM 患者の肥大の強い左室心筋では、安静時と反応性充血時ともに、MBV は正常より低下していた。この低下は局所壁厚と関連し、壁が厚いほど MBV は低かった。HCM の MBV 低下は、心筋細胞の肥大、間質の線維化、小・細動脈血管壁の肥厚、毛細血管密度の減少などの心筋組織における病理学的変化を反映していると考えられる。過去の報告と一致して、本研究でも HCM 患者の安静時の MBF は保たれるが反応性充血時の MBF は正常よりも低下し、心筋血流予備能は障害されていた。HCM 患者の肥大の強い心室中隔では、安静時の心筋内血流速度は亢進しており、充血時の心筋内血流速度は正常と同等であった。更に、反応充血時の MBF は心筋内血流速度ではなく MBV との間に有意な相関を認めた。これらの結果から、HCM では、安静時には MBV の低下を心筋内血流速度の亢進によって代償する機序により、心筋組織への酸素供給を規定する MBF が正常に保たれていると考えられる。しかし、反応性充血時には MBV の低下を心筋内血流速度の更なる亢進で十分に代償することができず、MBV の低下が主たる規定因子となって MBF が低下していると考えられる。

結 語

本研究は、MCEを用いてHCM患者の左室心筋の局所MBVを定量評価し、局所の壁厚やMBFとの関連を明らかにした初めての報告である。HCM患者の左室心筋では、MBVは局所壁厚と関連して低下していた。安静時には、心筋内血流速度が上昇しMBFを正常に保っているが、反応性充血時にはMBVの低下に応じてMBFが低下していた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之
副 査 教 授 松 居 喜 郎
副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

肥大型心筋症における心筋血流予備能の低下は 心筋内血液量の減少によって規定される

ポジトロン放射形断層撮影法 (PET) を用いた研究により、肥大型心筋症 (HCM) では分時心筋血流量 (MBF) は、安静時には正常に保たれるが、反応性充血時には低下していることが知られている。この MBF は心筋内の血管容積分画である心筋内血液量 (MBV) と心筋内血流速度の 2 つのコンポーネントの積として表すことができる。HCM では心筋細胞の肥大、間質の線維化、小・細動脈壁の肥厚などから MBV が低下していると予想されるが、反応性充血時の MBF 低下が MBV あるいは心筋内血流速度のどちらの低下によるのかは解明されていない。そこで本論文では、(1) HCM 患者の左室心筋で MBV が低下しているか否か、(2) HCM 患者の反応性充血時の MBF 低下が、MBV と心筋内血流速度のどちらの低下に起因するかを検討した。

対象は、非対称性心室中隔肥大を呈する非閉塞性の HCM 患者 22 名と年齢・性別を一致させた健常対照 9 名。全例で心エコー法と MCE を施行し、心室中隔領域と左室後側壁領域における、安静時およびアデノシン三リン酸 (ATP) による反応性充血時の MBV を測定した。HCM 群のうち 13 例と健常対照全例で ^{15}O 水 PET を施行し、心室中隔と左室後側壁の安静時と充血時の MBF を測定した。また、MCE で求めた MBV と ^{15}O 水 PET で求めた MBF から、心筋内血流速度 (β) を $\beta = (\text{MBF} / \text{MBV}) \times 1.67 [\text{sec}^{-1}]$ で算出した。

HCM 群の心室中隔は著しく厚く、左室後壁厚は対照群に比しわずかではあるが有意に高値であった。心室中隔では、HCM 群の MBF は安静時には正常に保たれていたが、反応性充血時には対照群に比し有意に低下していた。HCM 群の心室中隔の MBV は、安静時・充血時ともに対照群と比べ有意に低値であった。一方、HCM 群の心室中隔の心筋内血流速度 β は、安静時には対照群よりも高く、充血時には有意差を認めなかった。左室後側壁では、HCM 群の MBF は、心室中隔と同様に、安静時には正常と同等に保たれていたが、充血時に

は対照群よりも有意に低下していた。後側壁の MBV および β は安静時および充血時ともに両群間で有意な差を認めなかった。さらに、両群の心室中隔と左室後側壁を合わせた安静時の MBV は、局所の壁厚と有意な逆相関を示した。健常対照群 9 例と HCM 群 13 例の中隔と後側壁の充血時の β は MBF と相関しなかったが、充血時の MBV は MBF との間に有意な正相関を示した。また、安静時の MBV と充血時の MBF との間にも有意な正相関が認められた。

HCM 患者の左室心筋では、MBV は局所の壁厚と関連し低下しており、心筋細胞の肥大、間質の線維化、小・細動脈血管壁の肥厚、毛細血管密度の減少などの心筋組織における病理学的変化を反映していると考えられた。HCM では、安静時には MBV の低下を心筋内血流速度の亢進によって代償する機序により MBF が正常に保たれるが、反応性充血時には心筋内血流速度の更なる亢進で代償することができず、MBV の低下が主たる規定因子となって MBF が低下しているという、心筋血流予備能低下の機序が示された。

口頭発表に際し、副査の松居教授から、他の成因による肥大心の MBV の変化や薬物治療の影響について質問がなされた。申請者は、他の研究結果に基づき、高血圧性心疾患による肥大心でも健常に比し MBV が低下しており、薬物治療にて左室肥大の退縮とともに MBV が改善したと述べた。副査の玉木教授からは、HCM における冠微小循環の肥大部と非肥大部での差違や、MBV 計測の臨床的意義についての質問がなされた。申請者は、HCM の肥大の著しくない後側壁の MBV は、統計学的に有意差はないものの充血時に健常より低い傾向があり、このために非肥大部でも組織学的変化や冠微小循環障害が生じているものと考えられると回答した。また、安静時の MBV が充血時の MBF 低下と関連することから、本法には、薬物負荷なしで冠微小循環障害をとらえることができるという臨床的に重要な意義があると回答した。さらに、主査の筒井教授からは、HCM における安静時の心筋内血流速度亢進の機序について質問がなされた。申請者は、肥大心では安静時の心筋酸素需要は健常と同等であるにもかかわらず血管容積である MBV が低下しているため、代償的に血管抵抗が低下し心筋内血流速度を亢進させることによって MBF を正常に保つという機序が推測されると回答した。

本論文は、MCE を用いて HCM 患者の左室心筋の MBV を定量評価し、局所の壁厚や MBF との関連から心筋血流予備能低下の機序を明らかにした初めての報告である。HCM における心筋微小循環障害の病態生理の解明は重要な成果であり、また本法は種々の疾患における冠微小循環障害の機序や薬物治療による心筋の組織学的変化の評価法として大いに期待される。

審査員一同は、以上の研究成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。