

学位論文題名

心臓超音波の新たなストレインレート指標を用いた
慢性心不全に対する心臓再同期療法の急性効果予測

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

心エコー法による左室収縮同期不全の評価には、局所心筋収縮の時間差の指標が用いられている。しかし、近年の多施設臨床試験で、これらの指標による心臓再同期療法 (CRT) の効果予測の成績について否定的な結果が報告された。その一因として、これらの指標が時間の要素のみを評価しており、同期不全により損なわれる左室全体の収縮機能や、左室の収縮予備能を反映していないことが挙げられる。Lim らは、二次元スペックルトラッキング法 (2DST) で計測した心筋ストレインを用いて同期不全により損なわれる左室収縮機能を表す指標である strain delay index (SDI) を考案し、CRT 効果予測に関する有用性について報告した。しかし、算出法の煩雑さのためか、SDI は臨床にひろく普及していない。さらに、心筋ストレインよりも負荷依存性の小さいストレインレート (SR) は、より正確に左室収縮機能を反映する可能性がある。そこで、SR を用いた簡便な指標 (strain rate dispersion index : SRDI) を考案し、CRT 前後の左室収縮機能の変化との関連を時間差の指標や SDI と比較して検討した。

【対象と方法】

対象は、当科で CRT を行った 19 例 (57±12 歳、男性 13 例) の心不全患者である。CRT 前と 2 週間後に東芝社製 Aplio を用いて心エコー検査を行い、2 断面ディスク法により左室駆出率 (EF) を計測した。心尖部四腔像、二腔像と長軸像で、組織ドプラ法により心基部、心室中部の全 12 領域における収縮期最大運動速度の時相を決定し、QRS 幅からの時間の標準偏差 (TDI-SD) を計測した。次に、2DST を用いて、四腔像と短軸像で長軸方向および円周方向のストレインを描出し、QRS 波からピークまでの時間の断面内 6 領域における標準偏差 (各々 LS-SD, CS-SD) を求めた。各領域で最大ストレイン (ϵ_{peak}) と収縮末期のストレイン (ϵ_{ES}) を計測し、断面内 6 領域における ($\epsilon_{\text{peak}} - \epsilon_{\text{ES}}$) の和を求め、SDI とした。四腔像から長軸方向 SDI (L-SDI) を、短軸像から円周方向 SDI (C-SDI) を求めた。SRDI は、{(領域ごとの SR 収縮期最大値の平均値) - (グローバル SR 収縮期最大値)} として算出した。グローバル SR は、時相毎に 6 領域の SR を平均して求めた。四腔像から長軸方向 SRDI (L-SRDI) を、短軸像から円周方向 SRDI (C-SRDI) を求めた。CRT 前と 2 週間後の EF 変化量を ΔEF とし、 $\Delta\text{EF} \geq 5\%$ を CRT 反応群と定義した。

【結果】

治療前の New York Heart Association (NYHA) 心機能分類はクラス III が 15 例、IV が 4 例であり、QRS 幅は 166 ± 24 ms、EF は $25 \pm 6\%$ であった。基礎心疾患は、虚血性心筋症が 4 例、拡張型心筋症が 8 例であった。CRT 機器は全例で合併症なく植え込まれた。全例において、CRT 2 週間後に自覚症状は有意に改善し (NYHA クラス 3.2 ± 0.4 から 2.8 ± 0.4 , $P < 0.05$)、

QRS 幅は 166 ± 24 ms から 145 ± 25 ms に短縮し ($P < 0.01$), EF は $25 \pm 6\%$ から $29 \pm 6\%$ に増加した ($P < 0.0001$). CRT 反応群は 10 例, 非反応群は 9 例であった. 反応群において CRT2 週間後に LS-SD, L-SDI, C-SDI, L-SRDI, C-SRDI は有意に低下したが, TDI-SD, CS-SD は変化しなかった. これに対して, 非反応群においてはこれらすべての指標は CRT の前後で変化しなかった. ベースラインにおける反応群と非反応群との比較では, 時間差の指標と SDI, SRDI のうち, L-SDI と L-SRDI は非反応群よりも反応群で有意に高値であった (L-SDI: $8.6 \pm 3.3\%$ vs $5.4 \pm 3.1\%$, $P < 0.05$; L-SRDI: 0.23 ± 0.07 vs 0.13 ± 0.08 s⁻¹, $P < 0.01$). C-SRDI もまた反応群で高い傾向にあったが有意差には至らなかった (0.19 ± 0.11 vs 0.11 ± 0.08 s⁻¹, $P = 0.06$). TDI-SD, LS-SD, CS-SD, C-SDI, C-SRDI は Δ EF と関連しなかったが, L-SDI と L-SRDI は Δ EF と有意に正相関した (L-SDI: $R = 0.50$, $P < 0.05$; L-SRDI: $R = 0.63$, $P < 0.01$). 全ての時間差の指標と SDI, SRDI を説明変数とし Δ EF を目的変数とした多変量解析を行った結果, L-SRDI のみが独立した Δ EF の決定因子であった ($\beta = 0.63$, $P < 0.01$). CRT 反応の予測に関する receiver operating characteristics 曲線下面積は L-SRDI が最も大きく (0.81), 帰無仮説の面積 0.5 よりも唯一有意に大であった ($P < 0.05$).

【考察】

本研究は, 同期不全による左室全体収縮機能の損失分を表す新たな指標である SRDI が, 時間差の指標よりも良好に CRT 後の左室収縮機能の改善を予測できることを示した. さらに SRDI は, Lim らが報告した SDI よりも良好に CRT の急性効果を予測できた. 従来 の時間差の指標が CRT の効果を十分に予測できない理由として, 組織ドプラ法の短所である角度依存性の問題や, 計測値の再現性の低さが指摘されてきた. しかし, これらの指標が時間の要素のみを計測しており, 左室収縮機能を勘案していないこともまた, CRT 後の収縮機能の変化と関連しない一因であると考えられる. SRDI は, 収縮時相が揃った場合に見込まれる左室全体収縮機能を表すと考えられる「各領域の収縮期最大ストレインレート平均値」から, 同期不全存在下での実際の左室全体収縮機能を表す「グローバルストレインレートの収縮期最大値」を差し引くことで, 同期不全の是正により得られることが期待される左室全体収縮能の増分を表すものと考えられる. Lim らの報告と同様に, 本研究においても同期不全による左室収縮機能の損失分を表す指標である SDI と SRDI は, 時間差の指標よりも良好に CRT 前後の左室収縮機能の変化と関連したが, SRDI は SDI よりもその関連が強かった. その要因としては以下のような両指標の違いが挙げられる. 第 1 に, SR はストレインよりも負荷依存性が低いとされている. このためにストレインを用いた SDI よりも SR を用いた SRDI のほうが正確に左室収縮機能と関連した可能性がある. 第 2 に, SDI の算出過程では, 心筋が短縮する方向のストレイン値よりも伸展する方向のストレイン値が大きい領域は線維化領域と考え, これらの領域の $\epsilon_{\text{peak}} - \epsilon_{\text{ES}}$ をゼロと見なしている. しかし, この方法ではわずかに残存する局所収縮機能を反映しない. これに対して, SR はわずかな収縮機能をも反映し, 結果として SRDI は CRT 前後の収縮機能の変化をより良く反映した可能性があると考えられる. さらに, SDI は 1 領域あたり 2 時点でのストレイン計測を要するのに対し, SRDI は 1 時点の計測により算出することができる. このように, SRDI は SDI よりも簡便に求められる指標であり, 日常臨床における検査に用いられやすいと考えられる.

【結論】

同期不全による左室収縮機能の損失分を表す新しい指標 SRDI は, 局所心筋収縮の時間差の指標や SDI よりも良好に CRT 直後の左室収縮機能の改善と関連した. CRT の慢性効果の予測においても本指標の有用性が期待されるが, この点についてはさらなる検討を要する.

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 松 居 喜 郎

学 位 論 文 題 名

心臓超音波の新たなストレインレート指標を用いた 慢性心不全に対する心臓再同期療法の急性効果予測

心エコー法による左室収縮同期不全の評価には、局所心筋収縮の時間差の指標が用いられているが、これらの指標による心臓再同期療法（CRT）の効果予測の成績は十分ではない。その一因として、これらの指標が同期不全により損なわれる左室全体の収縮機能を反映していないことが挙げられる。近年報告された strain delay index (SDI) は同期不全による左室収縮機能の損失分をあらゆる画期的な指標であるが、算出法の煩雑さのためか臨床にひろく普及していない。さらに、心筋ストレインよりも負荷依存性の小さいストレインレート (SR) を用いることでより正確に左室収縮機能を評価できる可能性がある。本論文では SR を用いた簡便な指標 (strain rate dispersion index : SRDI) が時間差の指標や SDI と比較して CRT 前後の左室収縮機能の変化とより良好に関連するか否かが検討された。

CRT が施行された 19 例の心不全患者を対象に CRT 前と 2 週間後に心エコー検査を行い、左室駆出率 (EF) とともに組織ドプラ法による時間差の指標である TDI-SD と二次元スペクトルトラッキング法 (2DST) で評価されたストレインを用いた長軸方向、円周方向の時間差の指標 (各々 LS-SD, CS-SD), SDI (L-SDI, C-SDI), そして SRDI (各々 L-SDI, C-SDI) が計測された。SRDI は、{(領域ごとの SR 収縮期最大値の平均値) - (グローバル SR 収縮期最大値)} として算出された。CRT 前と 2 週間後の EF 変化量を ΔEF とし、 $\Delta EF \geq 5\%$ を CRT 反応群と定義された。

全例において、CRT 2 週間後に自覚症状は有意に改善し、QRS 幅は短縮し、EF は増加した。CRT 反応群は 10 例、非反応群は 9 例であった。ベースラインにおける反応群と非反応群との比較では、時間差の指標と SDI, SRDI のうち、L-SDI と L-SRDI は非反応群よりも反応群で有意に高値であった。TDI-SD, LS-SD, CS-SD, C-SDI, C-SRDI は ΔEF と関連しなかったが、L-SDI と L-SRDI は ΔEF と有意に正相関し、多変量解析では L-SRDI のみが独立した ΔEF の決定因子であった。CRT 反応の予測に関する receiver operating characteristics 曲線下面積は L-SRDI が最も大きかった。以上より、SDI, SRDI は時間差の指標よりも良好に CRT 前後の左室収縮機能の変化と関連し、さらに SDI よりも SRDI のほうがその関連が強いことが示唆された。

質疑応答では、以下の点について議論された。

4 例の虚血性心筋症がすべて非反応群であったことと、長軸方向の SDI, SRDI が反応群を予測できたことに関連があるのではないかという意見があった。これは、虚血性心筋症では心尖部の障害が強いことが多く、解析断面に心尖部を含む長軸方向の指標が優れる可能性があるという考察であった。これに加えて長軸方向の指標は左室収縮に寄与する割合の高い心尖部領域を解析の対象としているために、短軸像から得られる円周方向の指標よりも良好

に反応群を予測できたのではないかという意見もあった。今回の検討では局所の収縮機能と CRT に対する反応性との関連については解析していないため、今後はこの点についても検討を追加する必要があると回答された。また、疾患別に指標の有用性に関する検討を行うことが望ましいことが助言され、症例を増やしたうえで疾患別の検討も追加する方針であると回答された。

また、ストレイン・SR 指標のフィージビリティに関する質問があり、研究全体と解析可能であった症例数はそれぞれ 26 例と 19 例であることが報告された。さらに指標の再現性に関する質問に対して、無作為に抽出した 10 例の検討で検者内差異、検者間差異が SDI, SRDI とともに 14 から 17% と、以前に報告された SDI の再現性と同程度であったという回答があった。本研究では指標の再現性の検討に同一画像が用いられたが、画像収集の段階から検討することで再現性が悪化する可能性があることが指摘された。

SDI よりも SRDI が勝る算出の簡便さについて詳しい説明が求められた。SDI の算出には各領域で 2 時点のストレイン計測が必要であり、これには検者の要手的な計測が必要であることと、2 相性のストレインを呈する領域では心筋の短縮と伸展方向のストレインの絶対値を比較して線維化の判定を行う必要があることが解析の煩雑さの要因であり、これに対して SRDI は各領域とグローバル SR の最大値を計測することで算出可能であり、SR 最大値はスペックルトラッキングソフトウェアで自動表示させることが可能であるために日常臨床で用いられやすい指標であることが説明された。

この論文は、CRT 効果予測における指標の独創性の点で高く評価され、今後の慢性効果予測に関する有用性が期待される。

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。