



Subclinical Myocardial Dysfunction in Patients with Reverse-Remodeled Dilated Cardiomyopathy

岡田, 真理子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2012-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5650

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005650>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

**Subclinical Myocardial Dysfunction in Patients with
Reverse-Remodeled Dilated Cardiomyopathy**

**薬物治療により左室収縮能が正常化した拡張型心筋症における
潜在性心筋障害について**

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻

内科学講座 循環器内科学分野

(指導教員：平田 健一 教授)

岡田 真理子

【背景と目的】

拡張型心筋症 (DCM) は、心機能障害を伴う心筋疾患のうち心筋収縮不全を基本病態とし、左室の拡張と壁運動低下を特徴とする疾患である。1983 年の厚生省の特発性心筋症調査研究班からの調査では、DCM の 5 年生存率は 54%、10 年生存率は 36%と極めて予後不良の疾患であった。近年、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) / アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、ならびに β 遮断薬を基本とする薬物療法が確立され、DCM の予後は飛躍的に改善し、左室駆出率 (EF) が正常化する症例も稀ではなくなった。しかしながら、EF で表現される左室全体の収縮能が改善した DCM 患者において、潜在的な左室心機能障害が残存しているのか否かの評価は十分検討されていない。

心筋は心外膜、心筋層および心内膜の 3 層から構成されており、心筋線維は心内膜側から心外膜側にかけて、漸次その方向を変化させて左室壁を構築している。従来ヒトではこのような心筋線維の方向に基づいた局所心筋機能の評価は困難であったが、近年開発されたスペックルトラッキング法により、日常診療内の心エコー図検査にて定量評価が可能になった。スペックルトラッキング法は、テンプレート画像部分の局所領域が次のフレームでどこに移動したかを、画像のスペックルパターンが最もマッチする領域を次のフレームで探索することにより推定する。そのため、組織ドブラ法のように、ドブラの角度依存性により計算されるパラメータや解析できる領

域などの制限が存在しない。このスペックルトラッキング法を用いることによって、EF などの左室全体の機能評価では同定しえない、左室の微小な心筋障害の評価が可能になった。

本研究の目的はスペックルトラッキング法を用いて、EF が正常化した DCM (Reverse-Remodeled DCM) 患者の潜在性心筋障害を検討することである。

【方法】

対象

当院循環器内科で冠動脈造影、心筋生検などにて DCM と診断され、治療前の EF が 35% 以下であり、ACE 阻害薬/ARB、ならびに β 遮断薬による薬物療法により、EF が 50% 以上に改善した 34 症例を対象にした。うつ血性心不全、心房細動、適切な薬物療法下でコントロール不良の高血圧症、中等度以上の弁膜症、脚ブロックを有する患者は対象から除外した。34 症例のうち 2 症例は鮮明な超音波画像が得られず、解析が困難であったため、対象から除外した。結果として 32 症例の患者が対象となった。対象患者の平均年齢は 56 ± 13 歳で、女性 6 人 (19%)、平均左室駆出率は 56 ± 5 % であった。32 例 (100%) の症例で ACE 阻害薬/ARB が投与され、31 例 (97%) で β 遮断薬の投与がなされていた。また、年齢、性別、EF をマッチさせた健常コントロ

ール群 11 例を比較対象として検討した。なお、全ての患者から書面で本研究に対する同意を得た。

心エコー図検査

心エコー図検査は GE 社製の Vivid 7 を用いて施行した。スペックルトラッキングの解析は、GE 社製のオフライン解析装置 (EchoPAC version BTO8) を用いて行った。

Radial、Circumferential 方向のストレイン、ストレインレートを左室短軸像の心尖部、乳頭筋、僧帽弁レベルから得られる計 18 領域から評価し、それぞれの収縮期、拡張早期のピーク値の平均値を算出した。Longitudinal 方向のストレイン、ストレインレートは左室心尖四腔像、二腔像、心尖長軸像から得られる左室 18 領域から評価し、同様に収縮期、拡張早期のピーク値の平均値を算出した。

ハンドグリップ負荷心エコー図法

各々の患者の最大握力を測定し、その 30% の負荷にあたるハンドグリップを 3-5 分間持続的に握らせ、把握中に必要な画像を取得した。血圧及び心拍数は安静時及び負荷中に測定した。ハンドグリップ負荷中は、前負荷の変化が出現するバルサルバ手技のようにならないよう配慮した。

低容量ドブタミン負荷心エコー図法

5-10 mg/kg/min の低容量ドブタミン負荷心エコー図検査を施行し、負荷前、

負荷後に必要な画像を取得した。血圧及び心拍数は安静時及び負荷中に測定した。

【結果】

Reverse-Remodeled DCM 患者と健常コントロール群における安静時心エコー図検査の比較

両群で拡張能の指標には有意差を認めなかった (E/E' : 9.77 ± 3.56 vs. 9.96 ± 1.48)。Reverse-Remodeled DCM 患者の longitudinal 方向の収縮期ピークストレイン、ストレインレートは健常者コントロール群より有意に低値であり ($16.4 \pm 2.88\%$ vs. $18.8 \pm 2.71\%$, $p=0.02$, $1.00 \pm 0.16/s$ vs. $1.22 \pm 0.28/s$, $p<0.001$)、circumferential 方向の収縮期ピークストレイン、ストレインレートも健常者コントロール群と比較して有意に低値であった ($16.8 \pm 3.09\%$ vs. $21.3 \pm 3.57\%$, $p<0.001$, $1.31 \pm 0.28/s$ vs. $1.53 \pm 0.32/s$, $p=0.01$)。さらに、Reverse-Remodeled DCM 患者の longitudinal 方向と circumferential 方向の拡張早期ピークストレインレートは健常者コントロール群より有意に低値であった ($1.25 \pm 0.29/s$ vs. $1.54 \pm 0.24/s$, $p=0.005$, $1.31 \pm 0.42/s$ vs. $1.80 \pm 0.37/s$, $p=0.003$)。一方、radial 方向の収縮期ピークストレイン、ストレインレート、拡張早期ピークストレインレートは Reverse-Remodeled DCM 患者と健常コントロール群において有意な差を認めなかった。

健常コントロール群におけるハンドグリップ負荷時における局所心筋機能の検討

健常コントロール群の収縮期血圧と脈拍は安静時と比較してハンドグリップ

負荷にて上昇した (収縮期血圧: $113 \pm 9\text{mmHg}$ vs. $130 \pm 13\text{mmHg}$ 、拡張期血圧: $66 \pm 11\text{mmHg}$ vs. $76 \pm 14\text{mmHg}$ 、脈拍数: $66 \pm 6\text{bpm}$ vs. $73 \pm 7\text{bpm}$, $p<0.001$) が、EF ならびにストレイン、ストレインレートの指標には有意な変化は認めなかった。

Reverse-Remodeled DCM 患者群におけるハンドグリップ負荷時における局所心筋機能の検討

Reverse-Remodeled DCM 患者群において安静時と比較してハンドグリップ負荷時には、血圧、脈拍数は有意に上昇した (収縮期血圧: $106 \pm 15\text{mmHg}$ vs. $126 \pm 18\text{mmHg}$ 、拡張期血圧: $59 \pm 11\text{mmHg}$ vs. $69 \pm 12\text{mmHg}$ 、脈拍数: $65 \pm 9\text{bpm}$ vs. $72 \pm 12\text{bpm}$, $p<0.001$)。しかしながら、左室全体の拡張能の指標に有意差は認めなかった (E/A : 0.88 ± 0.34 vs. 0.81 ± 0.33 , E/E' : 9.77 ± 3.56 vs. 9.35 ± 3.55)。また、ハンドグリップ負荷にて収縮末期容積は $37 \pm 10\text{ml}$ から $41 \pm 10\text{ml}$ に有意に増加し ($p=0.0003$)、EF は $56 \pm 5\%$ から $51 \pm 5\%$ に有意に低下した ($p<0.001$)。circumferential 方向と longitudinal 方向の収縮期ピークストレインレート、circumferential 方向の収縮期ピークストレインは安静時と比較してハンドグリップ負荷にて有意に低下した ($1.31 \pm 0.28/s$ vs. $1.10 \pm 0.18/s$, $p<0.05$, $1.00 \pm 0.16/s$ vs. $0.90 \pm 0.17/s$, $p<0.05$, $16.8 \pm 3.1\%$ vs. $14.1 \pm 3.4\%$, $p=0.001$)。一方、radial 方向の収縮期ピークストレイン、ストレインレートは安静時ハンドグリップ負荷時に有意差を認めなかった ($1.61 \pm 0.37/s$ vs. $1.58 \pm 0.37/s$)。

Reverse-Remodeled DCM 患者群における低用量ドブタミン負荷心エコー図検査における局所心筋機能の検討

Reverse-Remodeled DCM 患者群において安静時と比較して低用量ドブタミン負荷には、血圧は有意に上昇した(収縮期血圧: $106 \pm 15 \text{ mmHg}$ vs. $139 \pm 26 \text{ mmHg}$ 、拡張期血圧: $59 \pm 11 \text{ mmHg}$ vs. $73 \pm 13 \text{ mmHg}$ 、 $p < 0.001$)が、左室全体の拡張能の指標に有意差は認めなかった($E/A: 0.88 \pm 0.34$ vs. 1.03 ± 0.54 、 $E/E': 9.77 \pm 3.56$ vs. 8.64 ± 2.78)。また、低容量ドブタミン負荷にて収縮末期容積は $37 \pm 10 \text{ ml}$ から $30 \pm 10 \text{ ml}$ に有意に減少し($p < 0.001$)、EF は $56 \pm 5\%$ から $62 \pm 6\%$ に有意に増加した($p < 0.001$)。longitudinal 方向の収縮期ピークストレインレート、circumferential 方向と longitudinal 方向の拡張早期ピークストレインレート、radial 方向と longitudinal 方向のストレインは低用量ドブタミン負荷にて有意に増加した($1.00 \pm 0.16/\text{s}$ vs. $1.21 \pm 0.27/\text{s}$ 、 $p < 0.001$ 、 $1.31 \pm 0.42/\text{s}$ vs. $1.57 \pm 0.45/\text{s}$ 、 $p = 0.02$ 、 $1.25 \pm 0.29/\text{s}$ vs. $1.48 \pm 0.35/\text{s}$ 、 $p = 0.008$ 、 $39.9 \pm 11.2\%$ vs. $48.8 \pm 13.6\%$ 、 $p = 0.007$ 、 $16.4 \pm 2.9\%$ vs. $19.7 \pm 3.6\%$ 、 $p < 0.001$)。

【考察】

本研究では、Reverse-Remodeled DCM 患者群において、radial 方向の心筋収縮能および拡張能は改善していたが、circumferential と longitudinal 方向の心筋収縮能および拡張能は EF をマッチさせた健常コントロール群と比較し有意に低下しており、

未だ改善していないことを証明した。また、Reverse-Remodeled DCM 患者において、後負荷を増大させるハンドグリップ負荷によって、circumferential や longitudinal 方向の局所心筋収縮能が低下した。これらは、Reverse-Remodeled DCM 患者において、左室全体の収縮能の指標である EF が改善したとしても、潜在的な心機能障害が残存していることを示唆するものである。これらの研究結果により、DCM 患者では、薬物治療により EF が正常化しても、潜在的な心筋機能障害が残存している可能性を示唆するものである。Reverse-Remodeled DCM 患者の長期予後や心血管イベントの発生に関しては依然不明ではあるが、これらの結果により、このような患者の管理に対する新たな知見につながる可能性が期待される。

心不全患者における多方向からの心筋機能解析の有用性

心不全は古典的に、心拡大や収縮力の低下を伴う臨床的な状態であり、EF は心エコー図検査などの画像検査で測定でき、左室収縮能を反映する鋭敏な指標である。しかしながら、心筋は心外膜、心筋層および心内膜の 3 層から構成され、心筋線維は心内膜側から心外膜側にかけて、漸次その方向を変化させて左室壁を構築している。近年開発されたスペックルトラッキング法により、心筋繊維方向を考慮した心筋機能評価の臨床応用が行われ、circumferential、longitudinal、radial 方向の心筋機能の定量評価が可能になった。これにより、従来の左室全体機能 (EF や E/E') などでは検出できない、微細かつ詳細な心筋機能評価が可能になった。以前の研究では心不全は

circumferential、longitudinal 方向の心筋運動が関連しているものとされる報告が散見される。Cho らは circumferential ストレインが、収縮能の低下した心不全患者の予後を推定するのに最も有用な指標であり、global circumferential strain が 10.7%以下であれば、有意に予後が悪いと報告している。更に彼らは、この指標は EF や E/E'などの左室全体の機能の指標よりも優れていたと報告している。我々の研究では、健常コントロール群と比較して、Reverse-Remodeled DCM 患者の circumferential および longitudinal 方向の心筋機能は低下していた。

Reverse-Remodeled DCM 患者における負荷心エコーの有用性

低用量ドブタミン負荷は、心筋収縮予備能の評価に大変有用である。ドブタミンは直接 β 受容体に作用して、心拍数上昇を最小限に抑え、心収縮力を増大させる。心筋予備能の評価は治療に対する反応性や生存率にも関連するため、臨床的意義も高く幅広く行われている。さらに、本研究では心臓交感神経の活性化を引き起こして左室後負荷を増加させる等尺性ハンドグリップ負荷を行った。この手法の最大の利点は、血管アクセスを必要とせず左室心機能の評価や冠動脈疾患の検出に有用であり、安全かつ簡易な方法であるということである。我々の研究では、ハンドグリップ負荷に起因する後負荷増加がさらなる circumferential、longitudinal 方向の心筋収縮機能の低下をもたらした。このことは、Reverse-Remodeled DCM 患者において、安静時に circumferential、longitudinal 方向の心筋収縮機能の低下が認められなくても、ハンドグ

リップ負荷によりこれらの機能の低下が認められるとは、より微細な心筋障害の存在を示唆するものかもしれない。

【結論】

薬物治療により EF が 50%以上に改善した DCM 患者では、radial 方向の心筋張能は保たれていたが、circumferential と longitudinal 方向の心筋機能は低下していた。さらに、ハンドグリップ負荷による後負荷を増大により、circumferential や longitudinal 方向の心筋収縮能が低下した。Reverse-Remodeled DCM 患者において、左室全体の機能が改善したとしても、潜在的な心筋機能障害が残存している可能性があり、このような患者の管理に対する臨床応用が期待される。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2286号	氏 名	岡田 真理子
論文題目 Title of Dissertation	Subclinical Myocardial Dysfunction in Patients with Reverse-Remodeled Dilated Cardiomyopathy 薬物治療により左室収縮能が正常化した拡張型心筋症における 潜在性心筋障害について		
審査委員 Examiner	主 査 秋田 穂果 Chief Examiner 副 査 南 博信 Vice-examiner 副 査 平井 みとる Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

拡張型心筋症（DCM）の薬物療法は進歩し、左室駆出率（EF）が正常化する症例も稀ではなくなった。しかしEFで表現される左室全体の収縮能が改善したDCM患者において、潜在的な左室心機能障害残存の有無については検討されていない。本研究の目的は、左室の微小な心筋障害の評価を可能にする心エコー図・スベックルトラッキング法を用いて、EFが正常化したDCM患者の潜在性心筋障害を検討することである。DCMと診断され、薬物療法によりEFが50%以上に改善した32症例

（Reverse-Remodeled DCM）、年齢、性別、EFをマッチさせた健常コントロール群11例を比較対象として検討した。

心エコー図検査ではRadial、Circumferential方向のストレイン、ストレインレートは左室短軸像から得られる計18領域から、Longitudinal方向のストレイン、ストレインレートは左室心尖四腔像、二腔像、心尖長軸像から得られる左室18領域から評価し、収縮期、拡張早期のピーク値の平均値を算出した。

（1）ハンドグリップ負荷心エコー図法

患者の最大握力を測定し、その30%の負荷にあたるハンドグリップを3-5分間持続させ、把握中に必要な画像を収集した。

（2）低容量ドブタミン負荷心エコー図法

5-10 $\mu\text{g/kg/min}$ の低容量ドブタミン負荷し、負荷前、負荷中に必要な心エコー図指標を収集した。

Reverse-Remodeled DCM患者のlongitudinal方向の収縮期ピークストレイン、ストレインレートは健常者コントロール群より有意に低値であり($16.4 \pm 2.88\%$ vs. $18.8 \pm 2.71\%$, $p=0.02$, $1.00 \pm 0.16/\text{s}$ vs. $1.22 \pm 0.28/\text{s}$, $p<0.001$)、circumferential方向の収縮期ピークストレイン、ストレインレートも健常者コントロール群と比較して有意に低値であった($16.8 \pm 3.09\%$ vs. $21.3 \pm 3.57\%$, $p<0.001$, $1.31 \pm 0.28/\text{s}$ vs. $1.53 \pm 0.32/\text{s}$, $p=0.01$)。さらに、longitudinal方向とcircumferential方向の拡張早期ピークストレインレートは健常者コントロール群より有意に低値であった($1.25 \pm 0.29/\text{s}$ vs. $1.54 \pm 0.24/\text{s}$, $p=0.005$, $1.31 \pm 0.42/\text{s}$ vs. $1.80 \pm 0.37/\text{s}$, $p=0.003$)。一方、radial方向の収縮期ピークストレイン、ストレインレート、拡張早期ピークストレインレートはReverse-Remodeled DCM患者と健常コントロール群において有意な差を認めなかった。

（1）ハンドグリップ負荷時における局所心筋機能の検討

安静時と比較してハンドグリップ負荷にて健常コントロール群のEFならびにストレイン、ストレインレートの指標には有意な変化は認めなかった。Reverse-Remodeled DCM患者群において安静時と比較してハンドグリップ負荷時には、EFは $56 \pm 5\%$ から $51 \pm 5\%$ に有意に低下した($p<0.001$)。circumferential方向とlongitudinal方向の収縮期ピークストレインレート、circumferential方向の収縮期ピークストレインは安静時と比較してハンドグリップ負荷にて有意に低下した($1.31 \pm 0.28/\text{s}$ vs. $1.10 \pm 0.18/\text{s}$, $p<0.05$, $1.00 \pm 0.16/\text{s}$ vs. $0.90 \pm 0.17/\text{s}$, $p<0.05$, $16.8 \pm 3.1\%$ vs. $14.1 \pm 3.4\%$ 、

p=0.001)。一方、radial 方向の収縮期ピークストレイン、ストレインレートは安静時ハンドグリップ負荷時に有意差を認めなかった。

(2) 低用量ドブタミン負荷における局所心筋機能の検討

Reverse-Remodeled DCM 患者群において安静時と比較して低用量ドブタミン負荷にて EF は $56\pm 5\%$ から $62\pm 6\%$ に有意に増加した ($p<0.001$)。longitudinal 方向の収縮期ピークストレインレート、circumferential 方向と longitudinal 方向の拡張早期ピークストレインレート、radial 方向と longitudinal 方向のストレインは低用量ドブタミン負荷にて有意に増加した ($1.00\pm 0.16/s$ vs. $1.21\pm 0.27/s$, $p<0.001$, $1.31\pm 0.42/s$ vs. $1.57\pm 0.45/s$, $p=0.02$, $1.25\pm 0.29/s$ vs. $1.48\pm 0.35/s$, $p=0.008$, $39.9\pm 11.2\%$ vs. $48.8\pm 13.6\%$, $p=0.007$, $16.4\pm 2.9\%$ vs. $19.7\pm 3.6\%$, $p<0.001$)。

本研究では、Reverse-Remodeled DCM 患者群において、radial 方向の心筋収縮能および拡張能は改善していたが、circumferential と longitudinal 方向の心筋収縮能および拡張能は EF をマッチさせた健常コントロール群と比較し有意に低下しており、未だ改善していないことを証明した。また、後負荷増大によって、circumferential や longitudinal 方向の局所心筋収縮能が低下した。これらは、左室全体の収縮能の指標である EF が改善したとしても、潜在的な心機能障害が残存していることを示唆するものであり、Reverse-Remodeled DCM 患者の薬物治療などの管理に対する新たな知見につながる可能性が期待される。

本研究は、Reverse-Remodeled DCM の潜在性心筋障害を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった潜在性局所心筋障害について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。