Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Contractile Reserve Assessed by Three-Dimensional Global Circumferential Strain as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

松本，賢亮

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2015-06-17
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
乙第3285号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003285

※ 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

Contractile Reserve Assessed by Three-Dimensional Global Circumferential Strain as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

3次元エコーによる円周方向ストレインを用いた左室収縮予備能評価による特発性拡張型心筋症患者における心血管事故予測能の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻　内科学講座
循環器内科学分野
（指導教員：平田　健一　教授）
松本　賢亮

【背景と目的】

特発性拡張型心筋症は進行性の左室拡大と収縮能の低下を主徴とする心筋疾患であるが、近年の薬物治療の進歩にも関わらずその予後は未だ満足のいくものではない。そのため日常臨床の場では予後不良の患者を早期より同定し、より積極的な治療と厳重な経過観察を行うことが重要となる。これまでドブタミン負荷心エコー図検査が左室心筋の生存性や予後を推定する目的で広く用いられてきており、その安全性や有用性は既に確立している。

心筋は心外膜層、中間層および心内膜層の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、スペックルトラッキング法の登場により、心エコー図検査による心筋層別の心筋機能評価が可能になった。さらに、最近開発された三次元スペックルトラッキング心エコー法を用いたストレイン解析により、三次元的なフルボリュームデータから厚み方向、円周方向および長軸方向の心筋機能を同時にかつ定量的に評価することが可能となった。そこで今回の研究では、特発性拡張型心筋症に基づく慢性心不全の患者に対しドブタミン負荷三次元スペックルトラッキング心エコー図検査を行い、定量的な心筋層別の心筋予備能評価が患者の予後予測に有用であるかどうかを検討した。さらに、三次元心エコー図を用いた心筋予備能評価が、二次元心エコー図検査を用いた方法よりも優れているかどうかを検討した。

【方法】

対象

連続 72 名の特発性拡張型心筋症患者を前向きに登録した。 4 名（6%）の患者においてはデータ解析に耐えうる良好な超音波画像が得られず、また 3 名（4%）の患者においては心房細動を有していたため解析対象から除外した。そのため、最終的に 65 名の患者を対象にデータ解析を行った。

二次元心エコー図検査

二次元心エコー図検査は TOSHIBA 社製 Aplio Artida を用いて行った。左室壁運動指数（wall motion score index: WMSI） は左室 16 領域のそれぞれの左室壁運動をスコアリングすることにより、視覚的に評価を行った。 左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）はシンプソン法を用いることにより算出した。

二次元スペックルトラッキング解析

二次元スペックルトラッキング解析は TOSHIBA 社製ストレイン解析ソフト Ultra Extend を用いて行った。厚み方向および円周方向のストレイン解析は左室中部レベルの左室短軸像を用いて行った。左室心筋 6 領域の局所ストレイン値を測定し、その平均値をグローバルストレインとして算出した。厚み方向、および円周方向の二次元グローバルストレインをそれぞれ 2-D GRS、2-D GCS と定義した。左室長軸方向ストレインは心尖部 3 断面から求め、それぞれのストレイン値の平均値を 2-D GLS と定義した。

三次元スペックルトラッキング解析

三次元心エコー図データは 6 心拍の心電図同期のもと、心尖部から取得された。付属のソフトウェアを用いて左室を全 16 領域に分割し、三次元スペックルトラッキング法を用いることにより、それぞれの領域における時間-ストレイン曲線を得、心筋各領域のストレインの平均値として円周方向（3-D GCS）、厚み方向（3-D GRS）、および長軸方向（3-D GLS）のストレイン値を算出した。

ドブタミン負荷心エコー図法

すべての患者において 20 μg/kg/min のドブタミン負荷を行った。ドブタミン投与中は心電図、血圧、および心拍数をモニターし、症候性の非持続性および持続性心室頻拍が出現した場合には、最大投与量に至る前にドブタミンの投与を中止した。

収縮予備能の評価

WMSI、LVEF、ならびに厚み方向、円周方向、長軸方向の二次元および三次元ストレインをそれぞれ左室収縮能の指標とした。ここで収縮予備能は、ドブタミン投与前および最大投与中に計測されたそれぞれの左室収縮能指標の差として計算し、デルタ（Δ）として表示した。

心血管事故の評価

観察期間中の心血管イベントは心不全悪化による死亡または入院と、心臓突然死による複合エンドポイントとした。本研究では平均 12.0±8.1 ヶ月間にわたり心血管イベント発生率を観察した。

【結果】

観察期間中 12 名（18.5%）の患者において心血管イベントが発生した。イベントの内訳は心不全死 1 名、心臓突然死が 2 名で、残りの 9 名が心不全による入院であった。

ドブタミン負荷心エコー図検査

すべての患者において、有害事象が生じることなくあらかじめ設定したドブタミン負荷プロトコールが完遂できた。心血管イベントが生じなかった群においてはドブタミン投与によりすべての方向のストレイン値が有意に上昇したのに対し、イベントが発生した群では有意な変化は認められなかった。特筆すべきは、このような比較的低容量のドブタミン負荷のプロトコールを用いることにより、ドブタミン投与時間は平均わずか 22±4 分で、またストレイン解析に要した時間も平均 12±3 分程度であった。

心血管事故の予測因子

コックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、Δ3-D GCS のみが唯一の独立した心血管イベントの予測因子であった（ハザード比：0.635；95%信頼区間 0.514-0.784; p<0.001）。

受信者操作特性曲線解析では、すべての二次元および三次元スペックルトラッキング指標の中でΔ3-D GCS が最も大きな曲線下面積（0.874 95%信頼区間 0.765-0.945; p<0.001）を示した。ドブタミン投与による 3-D GCS の増加度 2.71% をカットオフとすると感度 83.3%、得意度 80.0%で心血管イベントを予測することができた。また、Δ3-D GCS の曲線下面積はベースラインの 3-D GCS のそれよりも有意に大きく（p=0.03）、さらに興味深いことにΔ3-D GCS の曲線下面積はΔ2-D GCS よりも有意に大であった（p=0.04）。

【考察】

本研究は三次元心エコー図法による円周方向ストレインを用いた左室収縮予備能評価が、拡張型心筋症患者の予後予測に有用であることを示した初めての報告である。安静時の三次元円周方向ストレインに比較し、ドブタミン投与下の円周方向ストレインは予後予測において、付加的な価値を有していた。また心二次元心エコー図法を用いた評価よりも、三次元心エコー図を用いた円周方向ストレインによる収縮予備能評価は予後予測能に優れていた。さらに、三次元スペックルトラッキングストレインを用いた心機能評価法は容易で、時間がかからず、また再現性が高いという結果が得られた。

心エコー図を用いた心不全患者の予後評価

心エコー図法は心不全患者の予後予測において中心的な役割を果たしてきたが、実臨床においてはその正確性や再現性が問題となることも多い。一方、近年登場したスペックルトラッキング法による心筋機能評価法を用いることにより、長軸方向、厚み方向、および円周方向といった異なる3つの成分の心筋機能を定量的に評価することが可能となった。近年、慢性心不全患者の予後予測において二次元心エコー図検査によるストレイン計測の有用性についての報告がされてきているが、本研究ではドブタミン投与下の三次元円周方向ストレインの変化が既存の予後予測指標よりも優れていることが示された。

収縮予備能の評価

左室収縮予備能はこれまでWMSIやLVEFを用いて評価されてきたが、これらの指標は血行動態の変化や負荷条件に大きく左右されやすいといった問題点をはらんだ指標でもあった。このような背景から、負荷条件に依存せず、視覚的な評価に頼らないより定量的な心筋機能評価が長く望まれていた。

本研究においてはドブタミン投与下の三次元円周方向ストレインの変化が、既存の心機能評価法であるWMSIやLVEFに比較し、より正確に予後を予測することが可能であることが示された。この理由として、スペックルトラッキング法を用いた心筋機能評価法は、既存の方法に比べドブタミンによってもたらされる心筋機能の変化をより鋭敏にとらえられる可能性があるものと考えられた。三次元スペックルトラッキング法のさらなる利点として、解析が簡単でかつ半自動的に行えることである。

LVEFやWMSIの計測は、正確性や再現性を得るためには一定の熟練が必要なのに対し、半自動的かつ定量的な心筋機能評価は検者間の誤差を最小化できるものと期待される。

多方向の心筋機能評価

左室心筋収縮は長軸方向と円周方向の心筋繊線維の収縮が組合わさることにより形成されることが知られており、心内膜面および心外膜面の心筋線維は長軸方向の心筋収縮に、一方心筋中間層の心筋線維は円周方向の収縮に大きく寄与しているといわれている。これまでの先行研究によると、多くの心筋疾患において、病初期には心内膜面心筋が関与する長軸方向の心筋短縮能がまず低下し、さらにより病期が進行するにつれて、心筋中間層の心筋が関与する円周方向の心筋短縮能が障害されてくることが報告されている。このような事実は既に左室収縮能が低下した患者群において、円周方向ストレインによる収縮予備能評価が最も予後予測能に優れていた理由であろうと思われる。

【結論】

三次元スペックルトラッキング法による円周方向ストレインを用いた収縮予備能評価は、拡張型心筋症患者の予後予測、ひいてはリスクの層別化に有用であり、今回の知見はこのよう患者に対するよりよい治療法選択に寄与する可能性がある。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2142 号	氏 名	松本 賢亮
論文題目 Title of Dissertation	Contractile Reserve Assessed by Three-Dimensional Global Circumferential Strain as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy ３次元エコーによる円周方向ストレインを用いた左室収縮予備能評価による特発性拡張型心筋症患者における心血管事故予測能の検討		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 西村 善博 副 査 Vice-examiner 大西 隆 副 査 Vice-examiner 河野 誠司		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【目的】

特発性拡張型心筋症は進行性の左室拡大と収縮能の低下を主徴とする心筋疾患である。近年、薬物治療は進歩したが、特発性拡張型心筋症の予後は満足できるものではなく、その予後を感度よく評価できる検査法の開発が求められている。

心筋は心外膜層、中間層および心内膜層の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、スペックルトラッキング法の登場により、心エコー図検査による心筋層別の心筋機能評価が可能になった。さらに、最近開発された三次元スペックルトラッキング心エコー図法を用いたストレイン解析により、三次元的な厚み方向、円周方向および長軸方向の心筋機能を同時にかつ定量的に評価することが可能となった。そこで、今回の研究では、特発性拡張型心筋症に基づく慢性心不全の患者に対し、ドブタミン負荷三次元スペックルトラッキング心エコー図検査を行い、定量的な心筋層別の心筋予備能評価が患者の予後予測に有用であるかについて検討した。

【方法】

本研究では、連続 72 名の特発性拡張型心筋症患者を前向きに登録した。4 名（6%）の患者においてはデータ解析に耐えうる良好な超音波画像が得られず、また 3 名（4%）の患者においては心房細動を有していたため解析対象から除外し、最終的に 65 名の患者を対象にデータ解析を行った。

二次元心エコー図検査において、左室 16 領域のそれぞれの左室壁運動をスコアリングすることにより評価を行った。左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF）はシンプソン法を用いて算出した。二次元スペックルトラッキング解析では、左室心筋 6 領域の局所ストレイン値を測定し、その平均値をグローバルストレインとして算出し、厚み方向、および円周方向の二次元グローバルストレインをそれぞれ 2-D GRS、2-D GCS と定義した。

三次元心エコー図データは 6 心拍の心電図同期のもと、左室を全 16 領域に分割し、三次元スペックルトラッキング法を用いて、円周方向（3-D GCS）、厚み方向（3-D GRS）、および長軸方向（3-D GLS）のストレイン値を算出した。 すべての患者において 20 μg/kg/min のドブタミン負荷を行ない、ドブタミン投与前および最大投与中に計測されたそれぞれの左室収縮能指標の差として計算し、収縮予備能とした。

観察期間中の心血管イベントは心不全悪化による死亡または入院と、心臓突然死による複合エンドポイントとした。本研究では平均12.0±8.1ヶ月間にわたり心血管イベント発生率を観察した。

【結果】

観察期間中12名（18.5%）の患者において心血管イベントが発生した。イベントの内訳は、心不全死1名、心臓突然死が2名で、残りの9名が心不全による入院であった。心血管イベントが生じなかった群においてはドブタミン負荷によりすべての方向のストレイン値が有意に上昇したのに対し、イベントが発生した群では有意な変化は認められなかった。

次に、コックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行ったところ、三次元スペックルトラッキング法による円周方向のストレイン値の改善（Δ3-D GCS）のみが唯一の独立した心血管イベントの予測因子であった。受信者操作特性曲線解析では、すべての二次元および三次元スペックルトラッキング指標の中でΔ3-D GCSが最も大きな曲線下面積を示した。そして、ドブタミン負荷による3-D GCSの増加度において2.71%をカットオフとすると感度83.3%、特異度80.0%で心血管イベントを予測することができた。

【結論】

本研究は、三次元スペックルトラッキング心エコー図法を用いた円周方向ストレインの収縮予備能評価法が特発性拡張型心筋症患者の予後予測、ひいてはリスクの層別化に有用であることを示した重要な成果であると認める。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。