

学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	坂本 央
-------	-----	-----	------

学 位 論 文 題 目

Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance represents the depolarizing and repolarizing electrically damaged foci causing malignant ventricular arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy

(肥大型心筋症の心臓MRI遅延造影域は、電気生理学的脱分極異常と再分極異常を反映し、致死性心室性不整脈の起源となる)

共 著 者 名

川村祐一郎、佐藤伸之、二村麻美、松木孝樹、山内敦司、菅野貴康、
田邊康子、竹内利治、名取俊介、西條泰明、油野民雄、長谷部直幸

Heart Rhythm. 2015 ; 12(6):1276-84

研 究 目 的

肥大型心筋症 (HCM) は遺伝性心疾患の中で最も頻度の高い疾患であり、若年者における突然死原因疾患の第1位でもあることから、高リスク症例の予測は社会的にも重要な課題となっている。

近年、HCMにおける gadolinium 造影心臓MRIを用いた遅延造影域 (Late gadolinium enhancement : LGE) は、線維化等の心筋障害部位に一致していることが明らかとなり、LGEの存在が心臓死および全死亡の独立した危険因子であったという報告もなされている⁽¹⁾。心臓突然死の最大の原因は心室頻拍 (VT)・心室細動 (VF) 等の致死性不整脈であるが、従来の報告はLGEの程度と臨床上の不整脈発生頻度の関連性を検討した研究にとどまり⁽²⁾、LGE局所の不整脈源性については未だ十分に明らかにされていない。また虚血性心疾患におけるLGEと心室性不整脈の関連については、近年電気生理学的手法で次第に明らかとなりつつあるが、HCMにおけるLGEとの関連性については未だ不明である。

一般に、器質的心筋障害を有する症例の心室性不整脈の多くは心筋の脱分極異常に基づくと考えられるが、HCMは左室収縮能が保たれていてもVT・VFにて突然死する症例が少なくない、あるいは脱分極異常の指標である加算平均心電図の遅延電位の陽性例が少ないことから、その発症機序については脱分極異常のみならず再分極異常の関与も推測されている⁽³⁾。

LGE領域の不整脈源性を明らかにするためには、LGEの局所電位を直接評価し、電気生理学的異常(脱分極異常および再分極異常)とLGEの三次元的分布との関連性を明らかにすることが極めて重要であると考えられる。また、MRI上のVT起源となり得る指標を見出すことは、不整脈根治術であるカテーテルアブレーション治療を行う上で有用と考えられる。そこで本研究ではHCMのLGE領域の電気生理学的所見を詳細に評価し、VT起源となり得る不整脈源性を示すMRI上の指標を確立することを目的とした。

材 料 ・ 方 法

1. 対象

HCM50例(平均 60 ± 11 歳, 男性39例)に心臓MRIを施行した。50例中24例に非持続性心室頻拍、あるいは持続性心室頻拍の既往があり[VT(+)]群]、そのうち18例(平均 61 ± 12 歳, 男性14例)で、電気生理学的検査(EPS)を施行した(12例に左室内マッピングを施行した)。EPSはHCM診断のための心カテーテル検査(右心カテーテル検査・冠動脈造影・左室造影・心筋生検等)施行時に併せて行った。本研究のプロトコールは旭川医科大学の学内倫理委員会によって承認され、全ての患者からインフォームドコンセントを得た。

2. 心臓MRIの撮像および解析法

1.5T MR scannerを使用し、シネ画像を撮像後、gadolinium-diethylenetriamine penta-acetic acid(DTPA)を 0.15mmol/kg (最大 10mmol)静注、約10分後に遅延造影(LGE)を撮像した(2-dimensional inversion recovery法、inversion time 200-350ms)。

心機能およびLGEについてはQMASS MR(Medis社製)を用いて解析し、正常心筋部位のMRI値の平均+4SD(標準偏差)よりもMRI値が高い領域をLGE領域と定義した。左室12分画モデル(左室基部、中部、心尖部×前壁、中隔、下壁、側壁)を用いて、各分画におけるLGE面積/心筋面積(%LGE)を算出。また、各分画におけるLGEの平均壁内深達度を算出して4段階にスコア化し(transmural score:0=LGEなし, 1=1%~25%, 2=26%~50%, 3=51%~75%, 4=76%~100%)、各症例の12分画のスコアの合計をtotal LGE scoreと定義した。

3. 電気生理学的検査(EPS)および解析法

① 局所心筋脱分極異常の評価

左心室内カテーテルマッピング法にて、左室12分画の各分画における心内膜側の双極電位を記録、振幅(amplitude)と活動電位幅(duration)を計測して脱分極の指標とした。

② 局所心筋再分極異常の評価

左室12分画の各分画において、Filter拡大(0.5~1000Hz)および電極押し付け法により、単一の心筋細胞活動電位を反映するとされる単相活動電位(MAP)を記録し、振幅の90%再分極時点までのMAP持続時間(APD90)を計測して再分極の指標とした。

①②の各電気生理学的指標について、LGEが存在する分画[LGE(+)]とLGEが存在しない分画[LGE(-)]における比較検討を行い、LGEの指標(%LGE, transmural score)との相関について解析を行った。

③ VTの誘発と起源の同定

高頻度刺激とプログラム刺激を行い、各分画における有効不応期(ERP)の測定と、VT/VFの誘発性を確認した。

VTが誘発された場合は、どの分画がVT起源であるかを12誘導ECGやpace mapから推測し、VT起源と同定された分画におけるLGEの指標(%LGE, transmural score)について解析を行った。

成 績

1. LGE領域における脱分極異常

脱分極異常の指標として心内膜側双極電位のamplitudeとdurationについて解析した。

LGE(+)分画ではLGE(-)分画と比較して、amplitudeは有意に低く(4.0 ± 2.8 versus 7.3 ± 3.6 mV, $P < 0.001$)、durationは有意に延長していた(54.7 ± 17.8 versus 40.6 ± 7.8 ms, $P < 0.001$)。

%LGEはamplitudeと有意な負の相関を示し($r = -0.59$, $P < 0.001$)、durationとは有意な正の相関を認めた($r = 0.64$, $P < 0.001$)。Transmural scoreについてもamplitudeと有意な負の相関($r = -0.54$, $P < 0.001$)、durationとは有意な正の相関を認めた($r = 0.53$, $P < 0.001$)。

2. LGE領域における再分極異常

再分極異常の指標としてERPとAPD90について解析した。

LGE(+)分画ではLGE(-)分画と比較して、ERP、APD90ともに有意に延長していた(320 ± 42 versus 284 ± 37 ms, $P = 0.001$ 、 321 ± 19 versus 283 ± 25 ms, $P < 0.001$)。

%LGEはERP、APD90の両者とそれぞれ有意な正の相関を示し($r = 0.44$, $P < 0.001$ 、 $r = 0.63$, $P < 0.001$)、Transmural scoreについてもERP、APD90とそれぞれ有意な正の相関を認めた($r = 0.50$, $P < 0.001$ 、 $r = 0.66$, $P < 0.001$)。

3. LGE領域とVT起源

VT(+)群(24例)は、VT(-)群(26例)と比較して、左室駆出率・左室拡張末期容積・左室心筋重量等の心機能に統計学的有意差を認めないが、total LGE scoreが有意に大きかった(24 ± 8 versus 11 ± 7 pts, $P < 0.001$)。

臨床的あるいは誘発試験により計15種類の単形性心室頻拍(MVT)が記録されたが、すべてのMVTの起源は、LGE(+)でかつtransmural scoreが3点(平均壁内深達度が51~75%)の分画であると考えられた。

考 案

本研究は、HCMにおける局所心筋障害と電気生理学的異常の関連を、心臓MRIの遅延造影(LGE)所見と左室腔内マッピングを含む電気生理学的検査により詳細に検討した初めての研究である。本研究によりHCMのLGE領域局所の心内膜電位はamplitudeが低く、durationが延長しており脱分極異常を反映していること、一方同領域のERPとAPD90は延長しており、再分極異常も反映していることが初めて明らかにされた。脱分極異常および再分極異常所見はLGEの面積および壁内深達度の双方に相関しており、主に心筋中層に分布しているLGEの三次元的広がりとは相関していた。

HCMのLGE領域は病理組織学的に主に線維化を反映しているとされているが、心筋生検病理組織を用いた我々の検討でも、線維化の指標と total LGE scoreは有意な正の相関を示していた(参考文献1)。本研究結果より脱分極異常を伴う局所的な線維化組織を緩徐伝導とするリエントリーが、MVTの主たる機序と考えられ、さらに、LGEの壁内深達度が51~75%の分画がMVTの起源であったことについても、線維化組織と残存した正常心筋が混在している領域にてリエントリーが生じ易いという、虚血性心疾患と同様の機序が推察された。

LGE局所のAPD90は延長しており、HCMのLGE領域は再分極異常も反映していると考えられた。すなわち、線維化組織を中心とした局所の活動電位持続時間(APD)は延長しており、空間的APDの不均一性によって生じるtriggered activityが、多形性心室頻拍やVF発症の機序と推測された。我々は、再分極異常を反映する非侵襲的心電図指標として、T-wave alternansについてもtotal LGE scoreと有意に相関していることを報告したが(参考文献1)、APDの空間的・時間的不均一性により、その機序は説明可能であった。

HCMにおいて、脱分極異常と再分極異常を反映した不整脈源性を有するLGE領域の評価は、左室駆出率等の心機能とは独立した予後予測因子となり得るのみならず、カテーテルアブレーション治療標的の予測に役立つ可能性が示された。

結 論

肥大型心筋症の心臓MRI遅延造影域は、電気生理学的脱分極異常と再分極異常を反映し、致死性心室性不整脈の起源となる。




引用文献

1. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:875–887.
2. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1369–1374.
3. Kuroda N, Ohnishi Y, Yoshida A, Kimura A, Yokoyama M. Clinical significance of T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2002; 66:457–462.

参考文献

1. **Sakamoto N**, Sato N, Oikawa K, Karim Talib A, Sugiyama E, Minoshima A, Tanabe Y, Takeuchi T, Akasaka K, Saijo Y, Kawamura Y, Hasebe N. Late Gadolinium Enhancement of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Indicates Abnormalities of Time-Domain T-Wave Alternans in Hypertrophic Cardiomyopathy with Ventricular Tachycardia. *Heart Rhythm*.2015; 12(8):1747-55.
2. **Sakamoto N**, Sato N, Karim Talib A, Sugiyama E, Minoshima A, Tanabe Y, Fujino T, Takeuchi T, Akasaka K, Saijo Y, Kawamura Y, Hasebe N. Late Gadolinium Enhancement on Cardiac MRI Correlates with QT Dynamicity Represented by QT/RR Relationship in Patients with Ventricular Arrhythmia. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015 May in Press.
3. **Sakamoto N**, Sato N, Goto M, Kobayashi M, Takehara N, Takeuchi T, Talib AK, Sugiyama E, Minoshima A, Tanabe Y, Akasaka K, Kawabe J, Kawamura Y, Doi A, Hasebe N. Three cases of corticosteroid therapy triggering ventricular fibrillation in J-wave syndromes. *Heart Vessels*. 2014; 29(6):867-72.
4. Nimura A, **Sakamoto N**, Nakagawa N, Ota H, Tanabe Y, Takeuchi T, Natori S, Sato N, Hasebe N, Kawamura Y. Site of transmural late gadolinium enhancement on the cardiac MRI coincides with the ECG leads exhibiting terminal QRS distortion in patients with ST-elevation myocardial infarctions. *Int Heart J*. 2012; 53(5):270-5.
5. Karim Talib A, Sato N, **Sakamoto N**, Tanabe Y, Takeuchi T, Saijo Y, Kawamura Y, Hasebe N. Enhanced transmural dispersion of repolarization in patients with J wave syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23(10):1109-14.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	坂本 央
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>審査委員長</p> <p>糸谷 晋一 </p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>審査委員</p> <p>岡 沢 卓之 </p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>審査委員</p> <p>川村 蒼一郎 </p> </div> </div>			
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance represents the depolarizing and repolarizing electrically damaged foci causing malignant ventricular arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy</p> <p>(肥大型心筋症の心臓 MRI 遅延造影域は、電気生理学的脱分極異常と再分極異常を反映し、致死性心室性不整脈の起源となる)</p>			
<p>肥大型心筋症 (HCM)は、若年者—中年の心臓突然死の原因の第一位を占める、循環器領域におけるきわめて重要な疾患である。HCM の心臓突然死の原因のほとんどは致死性心室性不整脈であることが知られているが、そのメカニズムおよび発生部位などについてはこれまで明らかではなかった。</p>			

坂本央氏の今回の研究は、1) HCMにおける心筋障害部位を心 MRIにおけるガドリニウム遅延造影像(LGE)により同定し、2) 当大学病院循環器内科で専門的に施行している、心臓カテーテル法による臨床心臓電気生理学的検査技術を駆使し、不整脈源性を示す異常電位記録部位と LGE が合致すること、言い換えれば解剖学的異常と電気生理学的異常の密接な関連を、世界で初めて明らかにした研究である。さらに本研究において氏は3) HCMにおける電気生理学的異常が心筋の脱分極相のみならず再分極相にも認められることをも、臨床心臓電気生理学上の一手技である、電極押し付け法による单相活動電位記録の波形から解明した。本研究は、不整脈学の分野で権威ある Heart Rhythm 誌(Impact factor 5.076)に掲載されており、すでに多くの論文・総説等に引用されている。今回の査問において、氏は小生のいくつかの質問に適切に回答し、必要な医学知識も十分備えていると考えられた。

以上より、今回提出された坂本央氏の論文は、学位に適合する価値のある論文であると判定する。