

# 論文要旨

## Noninvasive Estimation of Impaired Hemodynamics for Patients with Acute Myocardial Infarction by Tei Index

〔 急性心筋梗塞症例における  
Tei index を用いた非侵襲的な血行動態評価 〕

高崎 州 亜

### 【背景および目的】

Tei index はドプラ心エコー法を用いた心時相解析により求められる新しい心機能指標であり、これまでにいくつもの有用性が報告されている。Tei index は等容収縮期 (isovolumic contraction time: ICT) と等容拡張期 (isovolumic relaxation time: IRT) の和を駆出時間 (ejection time: ET) で除したものであり、心室の収縮能と拡張能を総合的に評価できる指標である。心筋梗塞発症後の急性期には代償機転が充分働いておらず、左心機能が心行動態を規定する最も重要な因子と考えられる。本研究の目的は、急性心筋梗塞症例の心行動態異常を Tei index を用いて評価することが可能かどうかを検討することである。

### 【方法】

急性心筋梗塞連続 86 症例 (下壁梗塞 34 症例、前壁中隔梗塞 52 症例) において、全例に心エコーおよび心臓カテーテル検査を施行した。ドプラ心エコー法を用いて、僧帽弁流入血流速度波形の終了から開始までの時間 ( $a$  時間) と大動脈駆出時間 ( $b$  時間) を計測し、 $(a - b) / b$  として Tei index を算出した。僧帽弁流入血流速度波形の拡張早期波 (E 波) と心房収縮波 (A 波) の血流速度比 (E/A) および僧帽弁 E 波減速時間 (DcT) を計測した。またスワンガンツカテーテルを用いて、肺動脈楔入圧 (PCWP) および心係数を測定した。Forrester 分類に従って、PCWP が 18 mmHg 以上か否かおよび心係数が 2.2 L/min/m<sup>2</sup> 以上か否かにより 4 群に分類し (I 型: 血行動態正常、II 型: PCWP 上昇、III 型: 心係数低下、IV 型: PCWP 上昇かつ心係数低下)、Tei index との関連を検討した。

### 【結果】

- (1) 全症例において PCWP は、左室駆出率・僧帽弁 E/A・僧帽弁 E 波 DcT・peak CK および Tei index とそれぞれ有意な相関を認めたが、いずれも  $r \leq 0.40$  と比較的弱い相関であった。
- (2) 全症例を下壁梗塞症例と前壁中隔梗塞症例の 2 群に分類し、それぞれに対して解析を行ったところ、下壁梗塞症例では、PCWP および心係数はいずれの心機能指標とも相関を認めなかった。
- (3) これに対し前壁中隔梗塞症例においては、PCWP は僧帽弁 E/A・僧帽弁 E 波 DcT・peak CK および Tei index とそれぞれ有意な相関を認めた。特に僧帽弁 E 波 DcT と Tei index が

PCWP と最も良好な相関を認めた ( $r = -0.58, p < 0.0001, r = 0.59, p < 0.0001$ )。また、心係数は Tei index との間でのみ有意な相関を認めた ( $r = -0.42, p < 0.01$ )。

(4) 僧帽弁 E 波 DcT は、Forrester 分類の I 型と比較して II 型において有意に短縮していたが、III 型・IV 型では I 型と有意差はみられなかった。それに対し Tei index は、I 型に比べ II 型において有意に増大し、III 型・IV 型となるに従いさらに増大する傾向を示した。

(5) 心行動態異常 (Forrester 分類 II ~ IV 型) の診断における ROC 解析では、Tei index が最も高い正診率を得られた。Tei index  $\geq 0.60$  による心行動態異常診断の感度は 86%、特異度は 82%、正診率は 83%であった。

#### 【考察】

急性心筋梗塞症例において、Forrester 分類は症例の予後および血行動態と関連し、治療方針の決定に重要な役割を果たすことがこれまでに報告されてきた。実際の臨床現場においては、急性心筋梗塞症例の心行動態異常あるいは心不全の有無を迅速に評価することが求められる。本研究により、Tei index を用いることで前壁中隔心筋梗塞症例の心行動態異常を非侵襲的かつ簡便に評価することが可能であることが示された。

前壁中隔梗塞症例においては、Tei index と PCWP および心係数との間に有意な相関を認めたと、下壁梗塞症例では有意な相関関係は認めなかった。この理由として、下壁梗塞症例においては、右心機能・房室伝導機能・僧帽弁逆流なども血行動態を決定する重要な因子となっており、左心機能指標だけでは十分に血行動態を反映しない可能性が考えられた。

#### 【結論】

前壁中隔急性心筋梗塞症例において、Tei index を用いた迅速かつ非侵襲的な心行動態異常の評価が可能であった。

(Journal of the American Society of Echocardiography Vol.17, No.6 2004 年 掲載)

# 論文審査の要旨

報告番号	医研第607号	氏名	高崎 州亜
審査委員	主査	坂田 隆造	
	副査	川平 和美	上村 裕一

## Noninvasive Estimation of Impaired Hemodynamics for Patients with Acute Myocardial Infarction by Tei Index

(急性心筋梗塞症例における Tei index を用いた非侵襲的な血行動態評価)

急性心筋梗塞症例において、心血行動態異常の有無は治療方針決定の上で重要である。Tei index はドプラ心エコー法を用いた収縮能と拡張能を総合的に評価できる心機能指標であるが、本研究の目的は、急性心筋梗塞症例の心血行動態異常を Tei index を用いて評価することが可能かどうかを検討することである。

対象は初回急性心筋梗塞連続 86 症例（下壁梗塞 34 症例、前壁中隔梗塞 52 症例）。心エコーを用いて左室 Tei index を含めた様々な心機能指標を計測した。また右心カテーテルにより肺動脈楔入圧 (PCWP) および心係数（体表面積で補正した心拍出量）を測定し、さらにこれらの計測値に基づき Forrester 分類に従って 4 群に分類した（I 型：正常血行動態、II 型：PCWP 上昇、III 型：心係数低下、IV 型：PCWP 上昇かつ心係数低下）。

本研究で得られた知見は以下の通りである。

- (1) 全症例において、PCWP は Tei index およびいくつかの心機能指標と有意な相関を認めたが、いずれも  $r \leq 0.40$  と比較的弱い相関であった。
- (2) 全症例を下壁梗塞症例と前壁中隔梗塞症例の 2 群に分類し、群別に解析した結果、下壁梗塞症例では、PCWP および心係数はいずれの心機能指標とも相関を認めなかった。
- (3) これに対し前壁中隔梗塞症例においては、PCWP は Tei index および僧帽弁 E 波減速時間との間に最も良好な相関を認めた ( $r = -0.58, p < 0.0001, r = 0.59, p < 0.0001$ )。また、心係数は Tei index との間にのみ有意な相関を認めた ( $r = -0.42, p < 0.01$ )。
- (4) 様々な心機能指標による心血行動態異常 (Forrester 分類 II ~ IV 型) の診断精度の比較では、ROC (Receiver Operating characteristics Curve) 解析にて Tei index が最も高い正診率を得られた。Tei index  $\geq 0.60$  による心血行動態異常診断の感度は 86%、特異度は 82%、正診率は 83%であった。
- (5) 前壁中隔梗塞症例においては血行動態異常の評価に Tei index は有用であったが、下壁梗塞症例ではいずれの指標によっても血行動態の評価は困難であった。この理由として、下壁梗塞症例においては、1) 右心機能・房室伝導機能・僧帽弁逆流など左室機能以外も血行動態を決定する重要な因子となっており、左心機能指標だけでは十分に血行動態を反映しない可能性や、2) 房室ブロックがあると Tei index 測定が不正確になる可能性が考えられた。

本研究は、Tei index を用いることで前壁中隔梗塞症例の心血行動態異常を非侵襲的かつ簡便に評価することが可能であることを報告したものであり、臨床の現場において大きく貢献するものと考えられる。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

# 最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 607 号	氏名	高崎 州亜
審査委員	主査	坂田 隆造	
	副査	川平 和美	上村 裕一

主査および副査の3名は、平成18年1月24日、学位請求者 高崎州亜 に対して論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には以下のような質疑応答がされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

- 【質問1】 Table 1 の発症から病院到着までの時間で、明らかな胸痛症状を認めなかった症例の時間はどのようにして計測したのですか？
- 【回答】 胸痛症状がはっきりせず発症時間が正確に分からない症例に関しては、経過時間の計測対象から除外しています。
- 【質問2】 高齢者において特に何らかの特徴的な所見を認めましたか？
- 【回答】 年齢別の解析は行っておりませんので、今後の検討課題とさせていただきます。
- 【質問3】 「Tei index は心筋梗塞急性期の血行動態の評価には有用であるが、治療後の血行動態を示すものではない」とあるが、これは治療により血行動態が改善するからですか？
- 【回答】 その通りです。慢性期以降の陳旧性心筋梗塞症例においては、Tei index と血行動態との間には有意ではありますが、弱い相関しか認めないという報告があります。
- 【質問4】 心筋梗塞が発症して血行動態に破綻をきたし BNP が上昇してくるのは、どれぐらいの時期と考えられますか？
- 【回答】 今回の対象症例では、急性期に BNP を計測していない症例が多かったため検討できておりません。
- 【質問5】 Table 1 の comorbidities とは具体的に何を表しているのですか？
- 【回答】 心疾患とは直接関係しないその他の合併症のことであり、具体的には間質性肺炎や前立腺癌・大腸癌・潰瘍性大腸炎・骨髄異形成症候群などがありました。
- 【質問6】 Table 3 の Area under the curve は何を意味しているのですか？
- 【回答】 ROC 解析における ROC 曲線下面積のことであり、縦軸に感度・横軸に (1-特異度) をとり、例えば Tei index の値の cut-off point を連続的に変化させて、それぞれの感度と (1-特異度) をプロットして ROC 曲線を得ます。感度と特異度の両方が高いほど、この ROC 曲線下面積は大きくなります。この面積は通常 0.5 から 1.0 の間の値を示し、0.5 は診断精度が最も低く、1.0 に近づくほど診断精度が高くなることを表します。
- 【質問7】 本研究においては心血行動態異常の診断に Tei index 0.6 を cut-off point として用いているが、他の論文では 0.77 や 0.91 を用いています。対象とする疾患や目的によって、Tei index の基準は変わりますか？
- 【回答】 心筋梗塞や拡張型心筋症など心疾患によって心機能障害の程度が異なるため、Tei index の増加の程度も変わってきます。また予後や血行動態など何を診断するかによっても、Tei index の基準値が異なってくると考えています。
- 【質問8】 「急性期の血管拡張薬や tPA を使用した症例は少ないため、本研究における薬物治療による影響は比較的少ないと考えられる」とあるが、このような症例を除外すればより優れた結果が出たのではないですか？
- 【回答】 薬物治療を行った症例を省けばより良い結果になった可能性がありますが、連続症例で検討したいという考えからそのような症例も除外しませんでした。
- 【質問9】 「本研究で retrospective に得られた Tei index  $\geq 0.6$  という診断基準を、今後 prospective に検証する必要がある」とあるが、その後そのような研究はなされていますか？
- 【回答】 現在、進行中であります。
- 【質問10】 Tei index について、他の心機能指標との差異を説明してください。
- 【回答】 心機能指標には、左室陽性および陰性 dP/dt・一回拍出量・左室駆出率・等容収縮時間・等容拡張時間・駆出時間・左室スティフネスなどがありますが、いずれも多様な心機能の一面しか表していません。実際、代表的な心機能指標である左室駆出率は心アミロイドーシスの末期心不全症例において軽度の低下しか示さず、症例の予後とも弱い相関しかありません。一方 Tei index は、収縮能と拡張能両方の指標を含み、代表的収縮能指標の左室陽性 dP/dt と拡張能指標の左室陰性 dP/dt と良好な相関を示し、さらに心不全例の予後とよく相関し、総合的な心機能指標と考えられます。

# 最終試験の結果の要旨

- 【質問 11】 弁膜症の存在は、Tei index に影響を及ぼさないのですか？  
【回答】 大動脈弁狭窄症では、駆出時間が延長するため b 時間が長くなり Tei index が小さくなります。程度は小さいですが、大動脈弁閉鎖不全症や僧帽弁狭窄症でも Tei index は過小評価されます。しかし僧帽弁閉鎖不全症（MR）に関しては、有意な影響はないと考えています。
- 【質問 12】 急性心筋梗塞では 2~3 割の例で MR を合併すると言われているが、本研究に MR 合併例は含まれていますか？  
【回答】 本研究では MR を含めた中等度以上の弁膜症合併例は除外しています。軽度の MR 合併例については含まれています。
- 【質問 13】 Table 1 について、下壁梗塞群と前壁中隔梗塞群とでは僧帽弁 E 波減速時間等の各項目に有意差はなかったのですか？  
【回答】 下壁梗塞群と前壁中隔梗塞群間の各項目の有意差検定は行っておりませんが、有意差がある可能性があります。両群間に心機能障害の重症度に差がある可能性があります。
- 【質問 14】 Table 1 の chronic medications というのは、具体的にどのような薬剤ですか？  
【回答】 急性心筋梗塞を発症する前に定期内服されていた薬剤で、主に Ca-blocker などの降圧薬や高脂血症薬などです。
- 【質問 15】 前壁中隔梗塞群では Tei index により心行動態異常を評価可能でしたが、下壁梗塞群では評価できなかった理由は何ですか？  
【回答】 下壁梗塞では、左室機能低下以外に右室梗塞・僧帽弁逆流・房室ブロック等の他の因子が心行動態を修飾する可能性があります。実際に下壁梗塞群において、Forrester IV型で Tei index が比較的良い症例を検討したところ、左室駆出率は保たれているが右室梗塞を伴っており、そのために心拍出量が低下していると思われました。また同時に、洞性頻脈および 2:1 の房室ブロックを認めました。そのため左室収縮期に P 波が出現し、肺動脈楔入圧が著明に上昇しておりました。このような例を見ると、房室ブロックや右室梗塞を合併した例では、左室 Tei index では Forrester 分類を予測することは難しいと考えられます。また房室ブロックがあると Tei index の計測が不正確となり、良い結果が得られなかった可能性もあります。
- 【質問 16】 下壁梗塞群において、房室ブロックなどの影響が強くと影響されると危惧されるのであれば、除外するか又は明記した方が良かったのではないですか？ブロックの症例はどのくらい含まれているのですか？  
【回答】 ブロックの詳細に関しては検討しておりません。今後の課題としたいと思います。
- 【質問 17】 下壁梗塞群での Forrester 分類の分布はどのようになっていますか？  
【回答】 下壁梗塞群では、Forrester 分類の I 型が 22 例、II 型が 4 例、III 型が 6 例、IV 型が 2 例であり、それぞれの群間で Tei index に差を認めませんでした。
- 【質問 18】 なぜ下壁梗塞で Tei index と心行動態の関連が少なかったのかが解明されれば、もっと良い論文になったと思われます。  
【回答】 コメント有難うございます。
- 【質問 19】 Tei index の測定は a 時間と b 時間の測定がほぼ同時であることが前提ですが、a 時間測定と b 時間測定との心拍と b 時間測定との心拍とはどれぐらいの時間のずれがありますか？  
【回答】 全く同時に a 時間と b 時間を計測することはできませんが、計測するの心拍の時間のずれはせいぜい十数秒程度の差で、心拍数もほぼ同等です。
- 【質問 20】 「Swan-Ganz カテーテルを用いる必要があるかどうかのスクリーニングに Tei index が有用である」とあるが、実際に CCU ネットワーク関連施設において Swan-Ganz カテーテルを入れるかどうかの決定に Tei index を用いていますか？  
【回答】 現在のところは Tei index だけで Swan-Ganz カテーテルを入れるかどうかを決めることはしておりません。しかし医療経済の面からも、このような評価法が普及することを望んでおります。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士（医学）の学位を与えるに足る資格をもつものと認めた。