

論文要旨

A New Predictor of Improvement in Regional Left Ventricular Function Assessed by ST/HR Slope Derived from ST Elevation on Exercise Testing in Patients with Healed Myocardial Infarction

梗塞領域誘導の運動負荷時 ST 上昇における
ST/HR slope による
心筋 viability の評価に関する検討

中野 文雄

【序論および目的】

陳旧性心筋梗塞に於ける運動負荷時 ST 上昇の原因として高度の左室壁運動異常と心筋虚血の関与が考えられているが結論は出ていない。本研究の目的は、運動負荷時の ST/HR slope を用いて梗塞領域心筋の viability の評価が可能か否かについて検討することである。

【対象および方法】

1990年10月から2000年3月までの左回旋枝を除く75%以上の有意狭窄を有する1枝病変の陳旧性心筋梗塞症例で、トレッドミル運動負荷時に梗塞領域誘導で0.5mm以上のST上昇がみられた58例（右冠動脈：18例、左前下行枝：40例）を対象とした。

PTCA前のトレッドミル運動負荷時におけるST上昇に関するST/HR slope（STとHRの関係を示す15秒毎のプロットグラフでの運動終点から逆行性に12 pointの相関直線の傾き）の値を求める。左室壁運動の改善の評価は左室造影でcenterline methodを用いSD/chordを求め、PTCA前とrestudy時のSD/chordの差を求めた。

【結果】

- (1) 心筋シンチによる虚血群と非虚血群において、rate-pressure product、 Δ HR、 Δ STを比較したが両群間で有意差は認めなかった。
- (2) ST/HR slope の平均値は虚血群28例が $7.3 \pm 6.4 \mu\text{V}/\text{bpm}$ と非虚血群30例の $3.8 \pm$

2.8 μ V/bpm に対し、有意 ($p < 0.01$) に高かった。ST/HR slope 値が 5.0 μ V/bpm 以上を虚血の診断基準とすると診断能は Sensitivity: 85%、Specificity: 76%、Accuracy: 80% であった。

(3) PTCA 施行例 41 例のうち ST/HR slope 値が 5.0 μ V/bpm 以上の症例は 18 例で centerline method により算出した SD/chord 値は PTCA 前の -2.1 ± 0.7 から restudy 時の -1.2 ± 1.4 へ有意 ($p < 0.01$) な改善を認めた。これに対し、ST/HR slope 値が 5.0 μ V/bpm 未満の症例は 23 例で SD/chord 値は PTCA 前が -1.8 ± 0.9 で、restudy 時が -1.4 ± 1.1 と有意差を認めなかった。

【結論および考察】

梗塞領域の PTCA による左室壁運動改善の予測に、梗塞領域誘導の負荷時 ST 上昇における ST/HR slope 値は有用な指標となりうる。

論文審査の要旨

報告番号	医論第 1460 号	氏名	中野 文雄
審査委員	主査	上村 裕一	
	副査	中條 政敬	亀山 正樹

A New Predictor of Improvement in Regional Left Ventricular Function Assessed by ST/HR Slope Derived from ST Elevation on Exercise Testing in Patients with Healed Myocardial Infarction

〔梗塞領域誘導の運動負荷時 ST 上昇における ST/HR slope による心筋 viability の評価に関する検討〕

陳旧性心筋梗塞の有意狭窄病変に対し血行再建を行うことにより壁運動障害が改善することの予測、すなわち梗塞部位の viability の評価は従来の運動負荷心筋シンチグラムでは不十分である。そこで本研究は、運動負荷時の梗塞部誘導の ST 上昇に関する ST/HR slope を用いて梗塞領域心筋の viability の評価、すなわち血行再建により陳旧性心筋梗塞の壁運動改善を予測することが可能か否かについて検討することを目的とした。

本研究では左回旋枝を除く 75%以上の有意狭窄を有する 1 枝病変の陳旧性心筋梗塞症例で、トレッドミル運動負荷時に梗塞領域誘導で 0.05mV 以上の ST 上昇がみられた 58 症例を対象とした。冠動脈形成術前のトレッドミル運動負荷心電図の ST 上昇に関する ST/HR slope (ST と HR の関係を示す 15 秒毎のプロットグラフにおける運動終点から逆行性に 12 point の相関直線の傾き) 値を求めた。また、タリウム 201 運動負荷心筋シンチグラムを行い、運動時と安静時画像を比較し可逆性心筋虚血を認めた場合に虚血ありと判断した。左室壁運動の改善の評価法は左室造影で centerline method を用い SD/chord を求め、冠動脈形成術前と follow-up 時の SD/chord の差を求め、左室壁運動改善の指標とした。心筋 viability の評価、すなわち左室壁運動の改善の予測法として ST/HR slope 法と運動負荷心筋シンチグラム法の予測能の比較検討を行った。

今回の研究により得られた知見は以下の点である。

- (1) 心筋シンチグラム所見によって分類した虚血群と非虚血群の比較において、責任冠動脈病変の冠動脈形成術により虚血群の SD/chord 値は有意な改善を認めたのに対し、非虚血群の SD/chord 値には有意な変化を認めなかった。
心筋シンチグラム上の梗塞領域心筋虚血所見の左室壁運動改善に対する予測能は Sensitivity: 63%、Specificity: 68%、Accuracy: 66%であった。
- (2) ROC curve 法を用いて求めた左室壁運動改善の予測に関する ST/HR slope 値の cut off 値は $5.0 \mu\text{V}/\text{bpm}$ であった。
ST/HR slope 値が $5.0 \mu\text{V}/\text{bpm}$ 以上の症例群では責任冠動脈病変の冠動脈形成術により SD/chord 値は有意な改善を認めたのに対し、ST/HR slope 値が $5.0 \mu\text{V}/\text{bpm}$ 未満の症例群では有意な変化を認めなかった。
ST/HR slope 値が $5.0 \mu\text{V}/\text{bpm}$ 以上であることの左室壁運動改善に対する予測能は Sensitivity: 85%、Specificity: 77%、Accuracy: 81%とより高い精度を示した。

本研究は、梗塞領域誘導の ST/HR slope 値が、心筋 viability の検出に心筋シンチグラムと比較し、有用な指標となりうるという新たな知見を提供した。運動負荷心筋シンチグラムで心筋 viability が無いと思われていた症例に対しても、運動負荷時 ST 上昇での ST/HR slope の測定は、可逆性心筋の検出に関して有用かつ簡便な指標となり得るという臨床的意義が新たに見いだされた。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。

試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 1460 号	氏名	中野 文雄
審査委員	主査	上村 裕一	
	副査	中條 政敬	亀山 正樹

主査および副査の3名は、平成 20 年 8 月 22 日、学位請求者 中野 文雄 君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、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なされ、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) ST/HR slope の指標はだれが、どのような根拠で考案したのか？
(回答) ST/HR slope は 1986 年に Okin らが初めて発表し、運動負荷心電図に於ける心筋虚血の診断能を向上させることが可能であると報告している。

質問 2) この指標は運動負荷心電図のどの誘導で、どの時期に求めるのか？
(回答) ST/HR の自動解析プログラムにより、運動負荷終了と同時に全誘導で自動解析され表示されるが、運動負荷終了時に最も大きな ST/HR slope 値を示した誘導での値を採用している。

質問 3) Healed myocardial infarction の定義と心筋 viability の定義はどうなっているか。
(回答) 発症から 3 日以内の心筋梗塞を Acute myocardial infarction と呼ぶのに対し、発症から 30 日以上経過した心筋梗塞を Healed myocardial infarction と定義している。一方、PET を用いた評価が心筋 viability の厳密な評価となっている。しかしながら临床上は、急性心筋梗塞のように冠動脈から心筋への血流が完全に遮断される場合や高度冠動脈病変由来の慢性心筋虚血が存在する場合に心筋収縮力が消失また低下した後、血行再建により心筋収縮力が回復するような場合に、心筋 viability があると判断している。

質問 4) 最初に何を根拠に心筋梗塞と診断したのか？タリウム心筋シンチグラムはこの時点では施行していないのか。この時点では保存的に治療されたのか。
(回答) 急性心筋梗塞は心電図と心筋逸脱酵素で定義されている。現場では臨床経過と心電図所見で急性心筋梗塞を疑い、次に心エコーと心筋逸脱酵素で急性心筋梗塞の診断を下している。心筋シンチグラムを急性期に施行することは殆どない。また本研究には、急性期は保存的に加療された症例も含まれるが、急性期に血行再建を行ったが、慢性期に再狭窄を生じた症例も含まれている。

質問 5) 左回旋枝領域の梗塞例を除外したのはなぜか？
(回答) 左室壁運動の評価に用いた centerline 法は左室造影の右前斜位での解析法であり、回旋枝領域の壁運動の解析は困難であることと、同領域は心電図変化が捉えにくい領域であるため除外している。

質問 6) 58 例が検討対象でそのうち前壁梗塞 35 例、下壁梗塞 23 例であるが、タリウム心筋シンチグラムでは 27 例に redistribution が認められ、31 例は rest と stress で欠損がなかったとあるが、固定欠損の症例は無かったのか。
(回答) 原著論文の中に The images were considered negative when no perfusion defect was seen in the both images. とあるが、これは表現に誤解を与える部分があるかと思われる。非虚血群の 31 例は全例タリウム心筋シンチグラム上固定欠損の症例で可逆性虚血を認めなかった症例群であり、論文中の perfusion defect とは可逆性虚血所見を意味している。

質問 7) 心筋シンチグラムで虚血群 27 例、非虚血群 31 例とあるがこの 2 群間で ST/HR slope 値の差はなかったのか。
(回答) ST/HR slope 値は虚血群 27 例の平均値が $7.3 \pm 6.4 \mu V/bpm$ と非虚血群 31 例の $3.8 \pm 2.8 \mu V/bpm$ に対し、有意に高値を示した。

質問 8) 心筋梗塞後の運動負荷時 ST 上昇の機序には諸説があるようだが、本論文の報告から 6 年経過して、この機序に関して新たな機序の報告はないか。
(回答) 当初は梗塞誘導運動負荷 ST 上昇は心室瘤も含め、傷害心筋の壁運動低下が ST 上昇

の機序と考えられていたが、運動負荷 ST 上昇症例の中に今回と同様に血行再建により左室壁運動が改善する症例も報告され、ST 上昇に虚血が関与しているとする報告も散見される。さらに最近の PET を用いた研究では、心筋虚血が運動負荷 ST 上昇の原因であると報告している。しかし現在でも機序に関しての定説はないと思われる。

質問 9) Figure 5 で ST/HR slope の大きい方が壁運動改善がよくみられ、小さい方での壁運動改善度は軽度であったとあるが、これから推測すると虚血群の ST/HR slope は大きい値が多いということか？

(回答) 御指摘の通り、虚血群での ST/HR slope 値は大きい値が多く、非虚血群に比較して有意に大であった。

質問 10) 心筋シンチグラムでいう虚血の所見とはどのようなものを言うのか。

(回答) タリウム、テクネシウムなど幾つかの核種が用いられるが、特にタリウムが広く使われている。負荷時の撮像で、高度狭窄病変を有する冠動脈が栄養している心筋領域にタリウム集積低下の所見がみられ、安静時の撮像では同部位におけるタリウム集積が正常化するような場合を心筋虚血の所見として判定している。

質問 11) この研究は虚血群と非虚血群に分けているが、その分ける基準は？

(回答) タリウム心筋シンチグラムの所見に基づき、可逆性の心筋虚血が存在すれば虚血群、なければ非虚血群と分けている。

質問 12) ST/HR slope 以外に ST/HR loop という方法があるが、これは何を意味しているのか？

(回答) ST/HR slope と ST/HR loop は心拍数を横軸に、ST 変化を縦軸にプロットし経時的な変化をみて虚血の評価を行う。ST/HR loop は運動中から回復期にかけて描かれるループの回転方向で虚血を評価している。ST 低下の場合、ループが時計方向の回転であれば true positive である可能性が高く、たとえ ST 低下が有意であっても ST/HR loop が反時計回転あるいは直線的であれば false positive である確率が高いとされている。

質問 13) Centerline method の SD/chord の基準は各施設によって決めていると記載されているが、各施設で正常値を求めてそれで判断していくことになるのか？

(回答) 今のところ正常値の明確な基準はない。正常値は各施設で左室壁運動が正常であった 100 名の centerline method 解析値を入力し、その平均値±標準偏差の値が基準値としてプログラムされている。そのため正常値は施設間で微妙に変わってくる可能性がある。

質問 14) この解析ソフトは日本光電社の独自のソフトか？他社では出来ないのか？

(回答) ST/HR slope は海外で発表されたものであるが、本研究で用いた解析ソフトは鹿児島市医師会病院循環器科と日本光電社で共同開発したオリジナルソフトで、特許を得ている。

質問 15) ST/HR slope 値のカットオフを $5.0 \mu\text{V}/\text{bpm}$ とした理由は何か？

(回答) ROC curve 法をもちいて決定し、Sensitivity と Specificity が最も高い $5.0 \mu\text{V}/\text{bpm}$ を ST/HR slope 値のカットオフ値として採用した。

質問 16) 統計処理で McNemar's test とあるがどのような統計法か？

(回答) 2 群間で χ^2 検定を行う場合に母集団が同一であるときに用いられる。例えば本研究のように異なる方法論での予測能を同一母集団で比較する場合などに用いられる。

質問 17) この研究では ST elevation での解析であるが、ST depression の場合にこの ST/HR slope はどのように使われるのか？

(回答) 通常的心筋虚血のスクリーニングに用いられるが、偽陽性の判別が容易になるため心筋虚血の診断能が向上するといわれている。

質問 18) ジギタリス服用群を除外した理由は何か？

(回答) ジギタリスはその薬物自体の効果として安静時心電図の ST 低下を生じ、また運動負荷心電図で偽陽性を示し易いとされているので除外した。

以上の結果から、3 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。