

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 桑田志宏

本研究は、病変の主坐を心内膜側心筋におく疾患では、心エコー図組織ドップラー法を用いて心筋の局所運動を、心内膜側と心外膜側とに分けて解析することが、従来の心エコー図法よりも鋭敏な指標となりうるか否かを検討するものである。それには M モード法による組織ドップラートラッキング法と B モード法による組織ドップラーストレインレート法の二つの方法があり下記の結果を得ている。

1. M モード組織ドップラートラッキング法の臨床応用に際しその精度検定を行っている。水中で振幅 3.0cm、60cycles/min で上下運動するファントム装置を作成。ファントムの運動を M モード組織ドップラー法で記録。1 周期自動トラッキングさせ、指定した 3 点間の幅を初期幅、1 周期後の幅を自動トラッキング後の計測幅の相関は極めて良好であった。M モード法の長所である時間分解能を最大限に生かしつつ、距離分解能も保ち得る。つまり、最大振幅 2.0cm 以下、最大運動速度 7.0cm/sec で運動する人間の心筋壁の収縮運動の収縮運動解析におけるトラッキングのための精度は十分満たしているところの実験結果より判断した。
2. 正常群と、心臓血管造影検査にて左冠動脈回旋枝および右冠動脈に 75%以上の有意狭窄を示し、なおかつ断層心エコー図上左室後壁に明らかな壁運動低下を示さない重症冠動脈疾患群を対象とし、M モード組織ドップラートラッキング法を施行。左室後壁心内膜側半分の収縮期壁厚増加率 (ΔEndo)、心外膜側半分の収縮期壁厚増加率 (ΔEpi) を計測。 ΔEndo と ΔEpi の比 $\Delta\text{Endo}/\Delta\text{Epi}$ の cut off 値を 1.4 と定め、それ以下を陽性と定義すると sensitivity 94%、specificity 80%と高い診断率を得た。
3. 正常群と、アントラサイクリン低用量投与群(Doxorubicin 換算 300mg/m²以下)、中用量投与群(Doxorubicin 換算 300mg/m²以上 600mg/m²以下)、高用量投与群(Doxorubicin 換算 600mg/m²以上) を対象とし、M モード組織ドップラートラッキング法を施行。左室後壁全層の収縮期壁厚増加率は、

4 群間で有意差は認めなかったが、 $\Delta\text{Endo} / \Delta\text{Epi}$ は、アントラサイクリン中用量投与群と高用量投与群で、正常群より有意に低い結果を得た。

4. 正常群、冠動脈三枝に 75%以上の高度 3 枝病変を有し、なおかつ断層心エコー図上あきらかな壁運動異常を認めない重症冠動脈疾患群を対象とし B モード組織ドップラーストレインレート法を施行。ストレインレート収縮期のピーク値 peak systolic SR (peakSR)、およびストレインレート時間変化曲線の収縮期時間積分値 integrated SR (integSR)を計測。peakSR の心外膜側に対する心内膜側の比(peakSR Endo/Epi)、および integSR の心外膜側に対する心内膜側の比(integSR Endo/Epi)を算出した。peakSR Endo/Epi は、cut off 値を 1.25 と定め、それ以下を陽性にとると、sensitivity 93%、specificity 97%の診断率となった。integSR Endo/Epi は、cut off 値を 1.4 と定め、それ以下を陽性にとると sensitivity 100%、specificity 97%の診断率となった。
5. 正常群と、アントラサイクリン低用量投与群(Doxorubicin 換算 300mg/m²以下)、高用量投与群(Doxorubicin 換算 300mg/m²以上 600mg/m²以下)、を対象とし、B モード組織ドップラーストレインレート法を施行。peakSR Endo/Epi はアントラサイクリン高用量投与群において正常群に対して有意に低値を示し、さらに integSR Endo/Epi は、低用量群、高用量群とも正常群に対して有意に低値を示した。左室駆出分画は 3 群間で有意差を認めなかった。

組織ドップラー法を用いた心筋局所運動の解析、その臨床応用：心内膜下梗塞およびアントラサイクリン心筋傷害診断における有用性の検討は、動物実験で証明された生理学的、生化学的、病理学的左室壁筋層内不均等分布という事実を背景として、その文献学的考察、組織ドップラー法の開発の経緯を十分に検討し、超音波組織ドップラー法が非侵襲的に人心筋に対して検証し臨床的有用性を評価し得ることの考察が十分になされている。M モード組織ドップラートラッキング法の精度検定結果に対する検討、B モード組織ドップラーストレインレート法の精度検定実験報告の文献学的検討を踏まえ、臨床応用へと展開させ、全体に細部にわたる研究を行いつつ、前述した背景のなかでの位置付けをここらげている。

M モード組織ドップラートラッキング法により心内膜側半分と心外膜側半分にかけてその収縮運動を解析することにより重症多枝冠動脈疾患の高い診断率

を得たことは、重症多枝冠動脈病変を非侵襲的に診断し得る展望を見いだしたと言える。同様に通常の心エコー図法でその検出が困難であるアントラサイクリン心筋傷害の診断においても M モード組織ドップラートラッキング法がアントラサイクリン心筋傷害検出の鋭敏な指標であることが示された。

B モード組織ドップラーストレインレート法では重症多枝冠動脈疾患、アントラサイクリン心筋傷害の診断において M モード組織ドップラートラッキング法よりもさらに鋭敏な指標となることが示された。特にアントラサイクリン心筋傷害アントラサイクリン総投与量 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 以下の低用量群においても正常群と比較して有意差を認めたことは、B モード組織ドップラーストレインレート法が M モード組織ドップラートラッキング法よりもより高い診断率でアントラサイクリン心筋傷害を検出することが可能であることを示し、B モード組織ドップラーストレインレート法がより鋭敏で、gold standard といわれる心筋生検にさらに一步近づいたと考えられる。

M モード組織ドップラートラッキング法、B モード組織ドップラーストレインレート法とも重症冠動脈疾患、アントラサイクリン心筋傷害に対して極めて鋭敏な診断法であることが示唆された。M モード組織ドップラートラッキング法は関心領域の限定という限界を有するが、時間分解能において優れており、同一心筋組織を追跡できるという長所を有する。また B モード組織ドップラーストレインレート法はサンプリングポイントのずれという限界を有するが空間分解能において優れ、さらに B モード法という利点を活かして関心領域の拡大をはかることが可能となる。虚血性心疾患、アントラサイクリン心筋傷害の他にも Hypereosinophilic syndrome、Endomyocardial fibrosis、Endocardial fibroelastosis など心内膜に病変の主座をおく心筋疾患は多く存在する。心エコー図法は非侵襲的検査法である。組織ドップラー法の導入によりこれらの疾患に対し、より早期により高い診断率で非侵襲的診断が可能となる展望が開けたことを示し、その有用性は極めて意義深いものである。以上により本論文は学位の授与に値するものと考えられる。