

〔原著〕  $^{31}\text{P}$ -Magnetic Resonance Spectroscopy による肥大型  
心筋症の高エネルギー磷酸化合物代謝と  
左室心筋性状および機能との関係

石津谷 義昭\*

(平成4年11月12日受付, 平成4年11月30日受理)

要 旨

肥大型心筋症 (HCM) における心形態, 壁運動性からみた心筋収縮能の評価,  $T_2$  緩和時間からみた組織性状の検討, 心筋高エネルギー磷酸化合物代謝異常の評価を行うと共にそれぞれの関係を調べる目的で, HCM 12例を対象として MRI と  $^{31}\text{P}$ -MRS とを施行した。心電図同期スピニング法 MRI 上の収縮末期・拡張末期左室横断像から拡張期左室中隔厚, 左室中隔厚増加率, 拡張末期容積, 収縮末期容積, 一回心拍出量, 左室駆出分画, fractional shortening 値を求めた。また,  $T_2$  計算画像より  $T_2$  値を計測した。 $^{31}\text{P}$ -MRS は領域選択法 (ISIS) を用い, 得られたスペクトルのピーク高計測値より PCr/ $\gamma$ -ATP を計算した。結果として, 健常者および HCM の PCr/ $\gamma$ -ATP は, それぞれ,  $2.17 \pm 0.26$ ,  $1.63 \pm 0.19$  と HCM において有意に低値を示した。健常者および HCM の  $T_2$  値は, それぞれ,  $48.3 \pm 0.9\text{msec}$ ,  $50.3 \pm 2.8\text{msec}$  と HCM において有意に高値を示した。また, 収縮末期容積, 左室駆出分画, 左室中隔厚, 左室中隔厚増加率, posteroseptal, anteroseptal, anterolateral, posterolateral 領域の fractional shortening に有意差を認めた。HCM での検討としては, PCr/ $\gamma$ -ATP と  $T_2$  値, 左室駆出分画, anteroseptal・anterolateral 領域の fractional shortening との間に有意な逆相関が認められた。以上より, 高エネルギー磷酸化合物代謝異常と, 心筋性状, 左室駆出分画, fractional shortening との間には関連性があり, 磁気共鳴検査は HCM の臨床的研究に有用であると考えられた。

**Key words:**  $^{31}\text{P}$ -magnetic resonance spectroscopy, Magnetic resonance imaging, Hypertrophic cardiomyopathy,  $T_2$  relaxation time, Left ventricular function

**略語一覽:** HCM: hypertrophic cardiomyopathy, MRI: magnetic resonance imaging  
 $^{31}\text{P}$ -MRS:  $^{31}\text{P}$ -magnetic resonance spectroscopy, ISIS: image-selected in vivo spectroscopy, PCr: phosphocreatine, ATP: adenosine triphosphate

I. 緒 言

1945年に核磁気共鳴現象が発見されて以来多くの研究が積み重ねられ, MRI や MRS による様々な報告がなされてきた。特に心臓に関して, MRI は非侵襲的に任

意の方向からの像を得ることができ, また造影剤なしに心筋と心腔内が区別できるうえ, 信号強度や緩和時間による組織性状の検討が可能であり, その有用性は確立したものとなっている。一方, MRS は非侵襲的に生体の生化学的情報を得ることができ, 特に  $^{31}\text{P}$  に対し MRS

\* 千葉大学医学部内科学第三講座

Yoshiaki ISHIZUYA\*: Myocardial High Energy Phosphate Metabolism in the Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Correlation with Left Ventricular Function and Characteristics.

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba 260.

Received November 12, 1992, Accepted November 30, 1992.

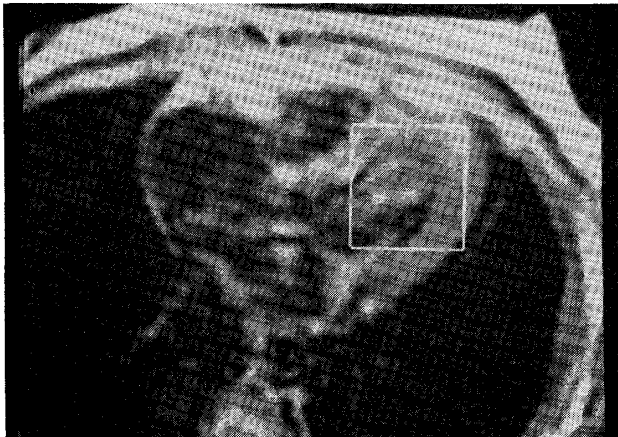


図 1. 健常者における ISIS の選択容積

を施行することによって生体の高エネルギー磷酸化合物代謝状態が評価可能である。

肥大型心筋症に関しては、MRI による形態的検討、心筋組織性状の検討や  $^{31}\text{P}$ -MRS による高エネルギー磷酸化合物代謝異常の研究が報告されているが、両者の包括的検討を行った研究はほとんど認められない。本研究では、HCM における MRI による心形態、壁運動性からみた心筋収縮能の評価、緩和時間からみた組織性状の検討、 $^{31}\text{P}$ -MRS からみた心筋高エネルギー磷酸化合物代謝異常の評価を行うと共にそれぞれの関係を調べた。

## II. 対象と方法

対象は厚生省研究班による肥大型心筋症の診断参考事項<sup>1)</sup>によって診断された HCM のうち、MRS と MRI とを 1 年以内の間隔で施行し得た、心不全のない、主に中隔肥厚を示す症例 12 例 (男性 9 例、女性 3 例) である。年齢は 31 歳から 70 歳で平均年齢 56.1 歳であり、MRS と MRI との検査間隔は 1 カ月から 10 カ月で平均 4.3 カ月である。対照として MRS と MRI とを 1 年以内の間隔で施行し得た健常者 4 例 (男性 4 例、平均年齢 31.8 歳、検査間隔平均 6 カ月)、MRS のみ施行した健常者 11 例 (男性 10 例、女性 1 例、平均年齢 31.7 歳)、MRI のみ施行した健常者 4 例 (男性 4 例、平均年齢 35.8 歳) を用いた。健常者では MRS と MRI とを共に施行し得た症例が少なくそのままでは統計学的検討が出来ないので、検討項目に応じて MRS のみ施行した健常者や MRI のみ施行した健常者のデータを母数に追加した。また、HCM 群中 1 例は手術 (左肺切除術) により心臓が大きく変位していたため心形態および壁運動解析対象から省いた。

$^{31}\text{P}$ -MRS は超伝導 MR 装置 (Gyrosan S15, 1.5T, Philips medical systems—放射線医学総合研究所) を使用し、直径 15cm の表面コイル上で被験者を腹臥位とし

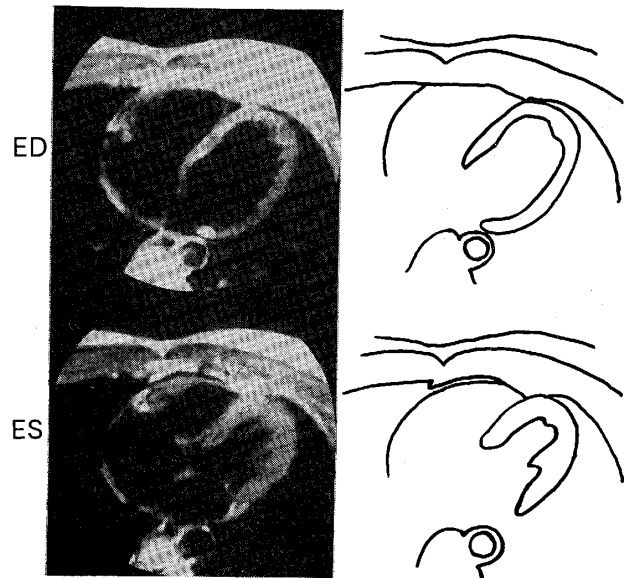


図 2. 拡張末期と収縮末期における左室中央レベル横断像とトレース図  
(上) 拡張末期 (ED)  
(下) 収縮末期 (ES)

左前胸部をコイルに密着させた。MRS の測定としては領域選択法 (ISIS) を用い、図 1 に示すようにスピネコー法による左室横断像上で心室中隔と左室前壁とが主に含まれるような  $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}$  の選択容積を決定し、心電図同期を行い心電図上の R 波から 300 msec 後の収縮末期に MRS を測定した。その際のパルス繰り返し時間は 2 秒以上、信号収集は 512 回、収集サンプル数は 1024 回、データ収集時帯域は 2000 Hz とした。得られたデータは、20% の直流補正および 10 Hz の line broadening を行い、フーリエ変換後、位相補正として 0 次補正を施行し、得られたスペクトルの各々のピーク高の計測値より  $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$  を計算した。

MRI は超伝導 MR 装置 (Vista MR, 0.5T, Picker international) を用い。被験者は仰臥位とし、心電図同期スピネコー法で収縮末期と拡張末期の左室中央レベル横断像をエコー時間 40 msec で撮影した (図 2)。これらの画像から拡張期左室中隔厚、左室中隔厚増加率を求め、さらにこれらの画像に対し picture analyser  $\Sigma 5$  を用いた左室容量解析と領域分割解析とを施行し、左室容量解析として area length 法による拡張末期容積、収縮末期容積、一回心拍出量、左室駆出分画を、領域分割解析として重心重ね合わせ法 48 分割解析による fractional shortening 値を測定した (図 3)。なお、48 分割した fractional shortening 値は、左室心筋を posteroseptal, anteroseptal, anteroapical, anterolateral, posterolateral の 5 領域に大別し、その領域ごとに平均し検討の対象とした (図 4)。

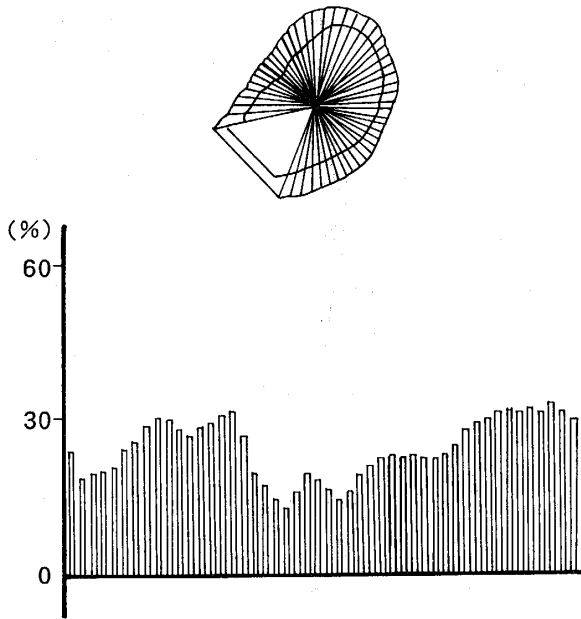


図 3. 領域分割解析法  
 (上) 重心重ね合わせ法48分割の一例  
 (下) Fractional shortening 値

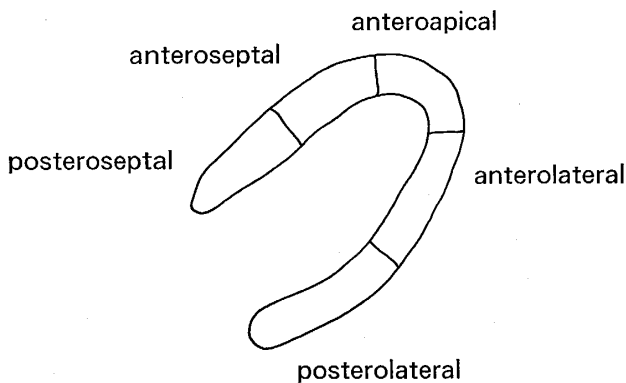


図 4. 心筋の領域分割模式図

T<sub>2</sub> 値は、収縮末期に心電図同期をかけ、エコー時間 30, 60, 90msec のマルチエコー法にて撮像された第一エコー像と第三エコー像とから計算した。この際測定範囲として、T<sub>2</sub> 計算画像上の <sup>31</sup>P-MRS 選択領域相当範囲内の収縮期心筋上に単一または複数の関心領域を設定し、その領域内に含まれた心筋の T<sub>2</sub> 値の平均値を使用した。図 5 は健常例の T<sub>2</sub> 計算画像を示す。図中の正方形は、<sup>31</sup>P-MRS 選択領域相当範囲を意味し、この範囲の心筋より T<sub>2</sub> 値が計測された。

統計処理として、HCM 群と健常者群との有意差検定には unpaired t 検定を用い、p<0.05 をもって有意差ありとした。相関係数の有意性検定も同様に p<0.05 をもって有意とした。

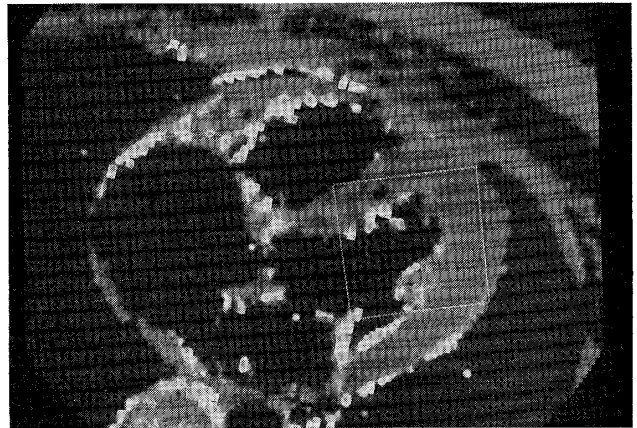


図 5. 健常者における T<sub>2</sub> 計算画像

### III. 結 果

#### 1. <sup>31</sup>P-MRS

<sup>31</sup>P-MRS の健常例を図 6 に示す。左から、phospho-monoester (PME), 無機磷 (Pi), phosphodiester (PDE), クレアチン磷酸 (PCr),  $\gamma$ -ATP,  $\alpha$ -ATP,  $\beta$ -ATP のピークが認められる。HCM の <sup>31</sup>P-MRS では、図 7 のように健常例と同様のピークは認められるものの  $\gamma$ -ATP に比較して PCr のピークは低い。

#### 2. HCM と健常者の測定値の比較

表 1 は HCM 群と健常者群との各測定値の平均値±標準偏差と両群間の有意差とを示す。PCr/ $\gamma$ -ATP の平均値±標準偏差は HCM 12 例で  $1.63 \pm 0.19$  であり、健常者 15 例の  $2.17 \pm 0.26$  に比較し有意に低値を示した。T<sub>2</sub> 値は HCM 12 例で  $50.3 \pm 2.8$  msec であり、健常者 8 例の  $48.3 \pm 0.9$  msec に比べ有意に延長した。また画像解析の結果では、収縮末期容積、左室駆出分画、左室中隔厚、左室中隔厚増加率、および posteroseptal, anteroseptal, anterolateral, posterolateral 領域の fractional shortening に両群間でそれぞれ有意差を認めた。

#### 3. HCM における各測定値の相互関係

表 2 は HCM 群内での PCr/ $\gamma$ -ATP とその他の測定値との相関関係を示す。T<sub>2</sub> 値、左室駆出分画、そして anteroseptal, anterolateral 領域の fractional shortening との間に有意な相関関係が認められた。すなわち、PCr/ $\gamma$ -ATP と T<sub>2</sub> 値とは逆相関を示し、心筋高エネルギー磷酸代謝異常が進展するとともに T<sub>2</sub> 値は延長する傾向が認められた (図 8)。PCr/ $\gamma$ -ATP と左室駆出分画とは逆相関を示し、心筋高エネルギー磷酸代謝異常の進展とともに左室駆出分画は増大する傾向が認められた (図 9)。PCr/ $\gamma$ -ATP と anteroseptal 領域の fractional shortening とは逆相関を示し、心筋高エネルギー磷酸代謝異常の進展とともに同部位の fractional shortening

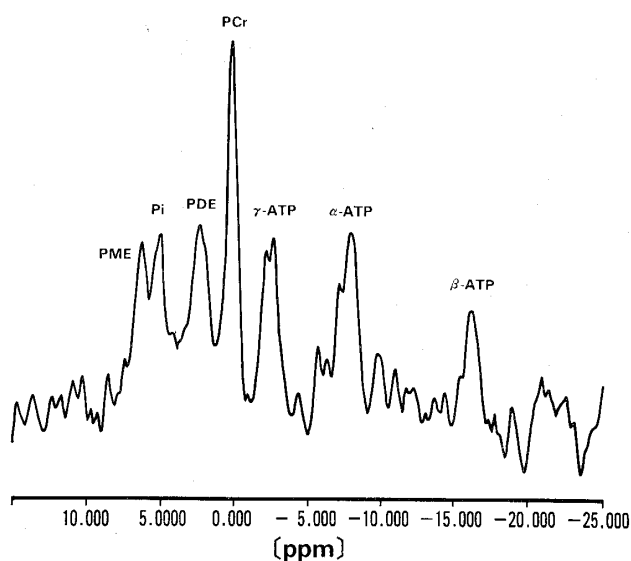
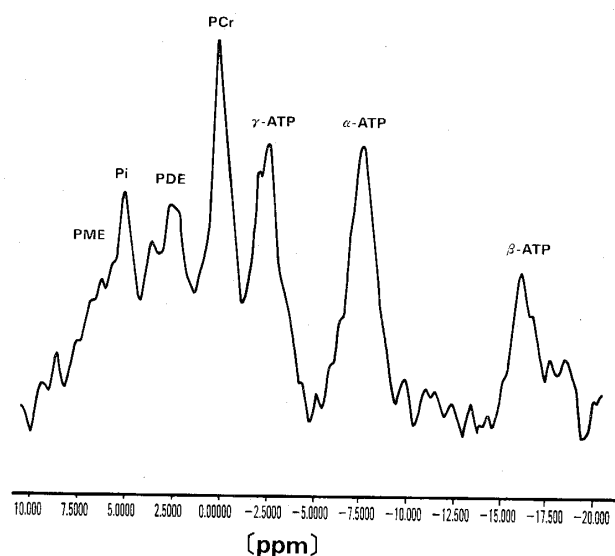
図 6. 健常者における  $^{31}\text{P}$  スペクトル図 7. HCM における  $^{31}\text{P}$  スペクトル

表 1. HCM 群と健常群における各測定値の比較

	HCM 群 (Mean $\pm$ S.D.)	健常群 (Mean $\pm$ S.D.)	
PCr/ $\gamma$ -ATP	1.63 $\pm$ 0.19 (n = 12)	2.17 $\pm$ 0.26 (n = 15)	p < 0.01
T <sub>2</sub> 値	50.3 $\pm$ 2.8 (n = 12)	48.3 $\pm$ 0.9 (n = 8)	p < 0.05
拡張末期容積	87.8 $\pm$ 21.6 (n = 11)	100.6 $\pm$ 23.5 (n = 8)	N. S.
収縮末期容積	25.2 $\pm$ 9.4	43.9 $\pm$ 7.7	p < 0.01
一回心拍出量	62.6 $\pm$ 20.3	56.7 $\pm$ 16.7	N. S.
左室駆出分画	71.0 $\pm$ 10.6	55.8 $\pm$ 3.8	p < 0.01
左室中隔厚	23.9 $\pm$ 4.7	10.3 $\pm$ 0.9	p < 0.01
左室中隔厚増加率	1.20 $\pm$ 0.09	1.30 $\pm$ 0.12	p < 0.05
Fractional shortening			
posteroseptal	44.8 $\pm$ 12.1	26.6 $\pm$ 5.1	p < 0.01
anteroseptal	52.2 $\pm$ 12.2	29.7 $\pm$ 3.5	p < 0.01
anteroapical	22.5 $\pm$ 6.7	18.3 $\pm$ 6.3	N. S.
anterolateral	35.5 $\pm$ 13.9	22.1 $\pm$ 4.9	p < 0.05
posterolateral	44.7 $\pm$ 9.2	29.7 $\pm$ 1.3	p < 0.01

N. S. : not significant

は増大する傾向が認められた (図10)。また, PCr/ $\gamma$ -ATP と anterolateral 領域の fractional shortening とは逆相関を示し, 心筋高エネルギー磷酸代謝異常の進展とともに同部位の fractional shortening は増大する傾向が認められた (図11)。

#### IV. 考 案

##### 1. HCM の MRI 所見

MRI は, 非侵襲的に心臓の任意の方向からの像を得ることができ, また造影剤なしに心筋と心腔内が区別できるうえ, 信号強度や緩和時間による組織性状の検討が

可能であり, HCM についてもこれらの特徴を生かした多くの報告がなされている。Farmer ら<sup>2)</sup> は, HCM の MRI において, 形態的变化の他に心筋の MR 信号強度の不均一性を認めたことを報告している。Higgins ら<sup>3)</sup> は, 心拍同期 MRI による左室中央レベル横断像と心臓超音波法による HCM の壁厚測定結果を比較し, 中隔壁厚では前者の 2.2  $\pm$  0.8 cm に対し後者では 2.4  $\pm$  0.6 cm, 後側壁厚では 1.3  $\pm$  0.7 cm に対し 1.4  $\pm$  0.7 cm とよく一致しており, 肥大形態もおおむね両者で一致していたことを述べている。一方, 左室長軸像や左室短軸像を用いた MRI と超音波法との比較は, Stratemeier ら<sup>4)</sup>,

表 2. HCM群における PCr/γ-ATPと 各測定値との関係

	r	
T <sub>2</sub> 値	-0.68	p<0.05
拡張末期容積	-0.12	N. S.
収縮末期容積	0.55	N. S.
一回心拍出量	-0.38	N. S.
左室駆出分画	-0.70	p<0.05
左室中隔厚	0.15	N. S.
左室中隔厚増加率	-0.44	N. S.
Fractional shortening		
posteroseptal	-0.26	N. S.
anteroseptal	-0.73	p<0.05
anteroapical	-0.09	N. S.
anterolateral	-0.72	p<0.05
posterolateral	-0.41	N. S.

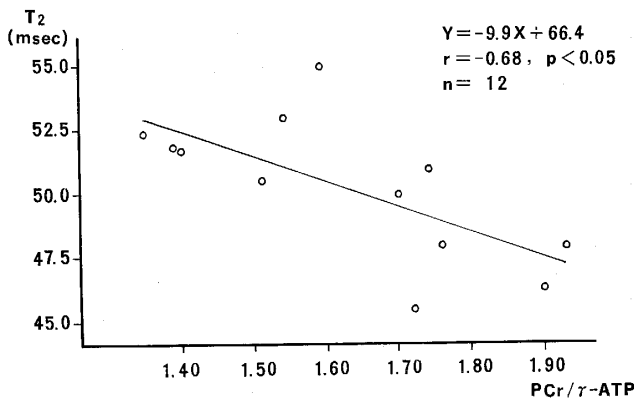


図 8. PCr/γ-ATP と T<sub>2</sub> 値との相関

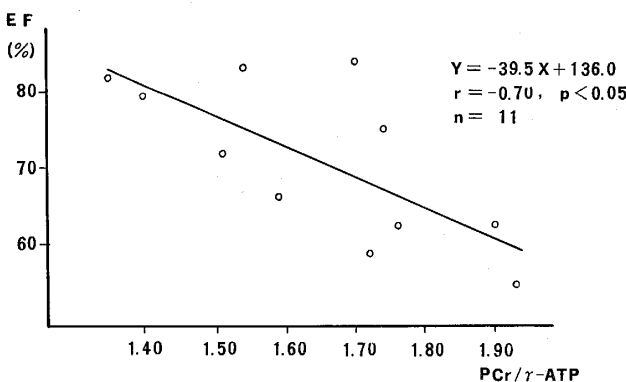


図 9. PCr/γ-ATP と左室駆出分画(EF)との相関

鈴木ら<sup>5)</sup>, Masuda ら<sup>6)</sup>によって検討されており, いずれも左室壁厚, 左室径ともに強い相関を認めている。また, MRI と左室造影による 左室容積や左室駆出分画との間にも良好な相関がある。

本研究は, 形態学的評価として一般に用いられている

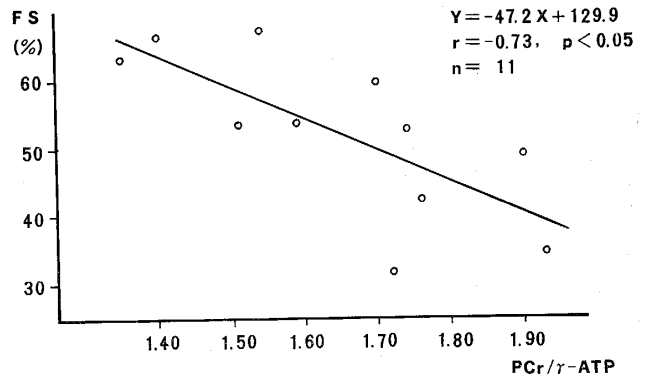


図 10. PCr/γ-ATP と anteroseptal 領域の fractional shortening との相関

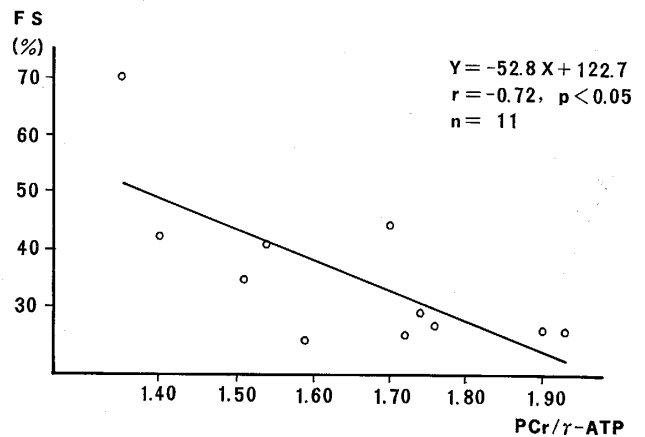


図 11. PCr/γ-ATP と anterolateral 領域の fractional shortening との相関

心臓超音波法や左室造影法ではなく MRI を基に形態学的評価を行ったが, 前述の報告の結果より MRI の計測値をそれらの代用として用いることに問題はないと考えられる。ただし, 今回の検討は MRS と同レベルで検討したため, MRI については左室中央レベル横断像での検討となり, 壁厚はやや 過大評価されていると思われる。

表 1 で示したように, HCM 群では左室中隔厚が健常者群に比べて有意に増加し, 一方, 左室中隔厚増加率は有意に低下していた。また, 収縮末期容積は有意に減少し, 左室駆出分画は有意に増加し, fractional shortening は anteroapical を除く他の部分で有意に増大し, 拡張末期容積は減少傾向を認めた。一般に HCM では, 著明な心室壁肥厚に伴い左室重量が増加し, 拡張末期容積および収縮末期容積は正常ないし減少し, 拡張期コンプライアンスの低下により拡張末期圧が上昇し, また, 駆出分画等の収縮期指標は正常ないし亢進する。小林ら<sup>7)</sup>は左室横断像を用いた検討の中で, HCM では左室駆出率の増大が見られ (77±15%), 左室腔狭小化を示

したとしている。これらの結果は、HCM で一見、左室機能が增加していることを思わせるが、左室中隔厚増加率は HCM で健常者に比べ有意に低下しており、単位心筋当りの心収縮能は明らかに低下していることを示している。表1の結果は以上の HCM における変化とよく一致しており、今回対象とした HCM の MRI による形態的、機能的変化は、これまで言われてきた HCM の実態に即しているものと考えられる。

## 2. HCM と緩和時間

$T_1$  値、 $T_2$  値とは、電磁波パルスにより核磁気共鳴が起こり励起状態にある原子核が電磁波パルスを切ることによって励起前の状態に戻っていく過程で観察される現象の時定数であり、一般に、格子運動(主に分子運動)の振動数が共鳴周波数と異なると  $T_1$  値は延長し、スピン同士でエネルギーの授受が迅速に行われた場合(分子運動が遅い場合)  $T_2$  値は短くなる。生体内では常磁性物質やイオンの存在により、その電子スピンの影響で  $T_1$ 、 $T_2$  値は短縮し、例えば  $T_2$  値の生体組織での測定は、水分量、自由水と結合水との割合、脂肪量などに影響され、炎症、浮腫などにより変化する。本研究では HCM の  $T_2$  値は健常者に比べ有意に延長していた。本研究と同様の検討を行っている研究として、土用下ら<sup>8)</sup>は肥大型心筋症と高血圧性肥大心とを検討し、肥厚部位の心筋  $T_2$  値は高血圧群に比べて肥大型心筋症で有意に延長していたと述べており、吉田ら<sup>9)</sup>は、肥大型心筋症において拡張期  $T_1$ 、 $T_2$  値は拡張期壁厚と有意な正相関を示し、また、高血圧や正常の心筋に比べ  $T_1$ 、 $T_2$  値いずれも大であったと述べている。HCM における  $T_2$  値延長の考案として、土用下らは心筋性状の違いによるものとし、水分含有量と相関関係にある  $T_2$  値の相違は心筋細胞そのものの相違、あるいは心筋細胞の配列状況、線維化の程度を反映している可能性があるとしている。また、吉田らは HCM における肥大のメカニズムが分子レベルの水の組織状態に影響している可能性や、心筋血流の違いや線維化の程度などが影響している可能性があるとしている。しかしながら両者とも、心筋血流、線維化、心筋細胞の変化で  $T_2$  値が変化することの基礎実験データの提示を行ったり、あるいは文献的考察結果を示してはいない。また、HCM における  $T_2$  値に関する動物実験の論文も見当たらない。

HCM では、心室壁の肥厚に加え、病理組織学的には肥大した奇妙な形の心筋細胞が錯綜配列し細胞内の筋原線維自体の錯綜配列も認められ、心筋性状の変化が認められる。また、病態生理学的には心筋虚血が重要な役割を担っているであろうと考えられている。すなわち、

Cannon ら<sup>10)</sup>や O'gara ら<sup>11)</sup>によれば、小動脈冠疾患、冠動脈の収縮期心筋圧迫による狭窄、心筋酸素需要増加時の心筋血流の増加の限界、心筋重量の増加に比べ相対的に不十分な冠微小血管系の発達、左室拡張能の障害と冠動脈灌流を障害する拡張末期圧の増加、心筋重量の増加による心筋酸素需要の増加などが HCM における心筋虚血の原因と考えられ、また、Maron ら<sup>12)</sup>は、HCM の剖検例の83%に心筋内小動脈の中膜、内膜肥厚と内腔の狭窄を認め、かつ、このような小動脈は心筋の網維化内に有意に多くみられたとしている。

心筋血流の変化、すなわち心筋虚血に伴う  $T_2$  値や MR 信号強度に関する基礎的研究として Higgins ら<sup>13)</sup>は、犬の心筋梗塞作成24時間後摘出心において梗塞部のスピンエコー上の信号強度、 $T_1$  値、 $T_2$  値の増大を示し、梗塞部の水分含有率と  $T_2$  値との間の強い正の相関の存在を報告している。また、Wesbey ら<sup>14)</sup>は、前下行枝結紮による心筋梗塞作成犬に対する心電図同期 MRI の結果として、スピンエコー法での前壁の信号強度の増加と  $T_2$  値の有意な延長を報告している。臨床的にみた心筋虚血の研究として、McNamara ら<sup>15)</sup>、Fisher ら<sup>16)</sup>は、急性心筋梗塞患者の梗塞部心筋の高い MR 信号強度と  $T_2$  値の延長を報告し、Ahmad ら<sup>17)</sup>は、不安定および安定狭心症、急性心筋梗塞患者に MRI を行い、各疾患の Thallium 正常灌流領域の  $T_2$  値は正常範囲であったが、不安定狭心症の異常灌流領域の  $T_2$  値は有意に延長しており、かつ心筋梗塞部心筋と有意差はなかったと報告している。各報告で少しずつ差はあるものの、基礎的研究、臨床的研究いずれの場合も虚血性変化に伴い  $T_2$  値は増大する。

心筋細胞の変化や線維化に伴う  $T_2$  値や MR 信号強度の変化の理由として、移植の拒絶反応時の組織学的変化と  $T_2$  値などの関連性が参考となる。Sasaguri ら<sup>18)</sup>、Huber ら<sup>19)</sup>、Tscholakoff ら<sup>20)</sup>は、動物移植心での MR 信号強度と  $T_2$  値の有意な増加を報告している。Lund ら<sup>21)</sup>は人移植心の心筋  $T_2$  値の検討を行い、生検上異常のない移植心の  $T_2$  値は正常心筋の  $T_2$  値と差はなかったが、生検上異常を認めた移植心では  $T_2$  値は増大していたと報告している。拒絶反応時の心筋障害、心筋変性、細胞浸潤、間質浮腫などによって  $T_2$  値が増大することより、HCM の、錯綜配列を示し奇妙な核の肥大した心筋が  $T_2$  値の増大を示す可能性はあり得ると思われる。

以上より、心筋虚血や移植心で認められたような  $T_2$  値などの変化が HCM でも認められ得ることは十分に考えられ、恐らく、HCM の病理組織学的、虚血的变化の程度が強いほど  $T_2$  値の増大の程度も大きくなるもの

と推測される。

### 3. HCM と <sup>31</sup>P-MRS

本研究における HCM の PCr/ $\gamma$ -ATP は健常者に比較し有意に低値を示した。同様の結果は、Whitman ら<sup>22)</sup>や、Rajagopalan ら<sup>23)</sup>、関谷<sup>24)</sup>、佐久間ら<sup>25)</sup>の研究でも認められている。Whitman らは先天性心肥大の 8 カ月の女兒に表面コイルを用いた <sup>31</sup>P-MRS を施行し、PCr/Pi は  $1.0 \pm 0.05$ 、PCr/ATP は  $1.3 \pm 0.1$  と正常児のそれぞれ  $2.0 \pm 0.3$ 、 $2.0 \pm 0.1$  に比べ低下していたとした。Rajagopalan ら<sup>23)</sup>は 2 例の HCM に対し rotating frame 法を用いた <sup>31</sup>P-MRS を施行し、1 例では PCr/ $\gamma$ -ATP が低下していたとした。関谷は 17 例の HCM を対象に ISIS を用いた <sup>31</sup>P-MRS を施行し、HCM の PCr/ $\gamma$ -ATP は正常例よりも有意に低値を示すことを示した。佐久間らは、拡張型様肥大型心筋症 3 例を含む HCM 13 例を対象に depth-resolved surface coil spectroscopy (DRESS) を用いた <sup>31</sup>P-MRS を施行し、PCr/ $\beta$ -ATP が正常群  $1.52 \pm 0.15$ 、HCM 群  $1.13 \pm 0.12$ 、拡張型様 HCM 群  $0.45 \pm 0.04$  であることを示した。HCM で PCr/ATP が低値を示すことについての基礎的研究として、最近一部の心筋症ではミトコンドリア DNA の変異が検出されており、この結果エネルギー産生の低下が引き起こされ、かつ細胞障害が引き起こされるとされている<sup>26)</sup>。しかしこの変異は全例に認められるわけではなく心筋症との関連はなお不明の点が多い。一般に心筋では、エネルギー産生が低下した場合 PCr も低下するが、エネルギー産生に異常がない場合でも心仕事量が増大して ATP の代謝回転が速くなると見かけ上 PCr は低下する<sup>27)</sup>。従って、過動状態の HCM の心筋では見かけ上の PCr の低下に伴い PCr/ATP が低下している可能性も考えられる。また、参考として、T<sub>2</sub> 値の場合と同様に心筋虚血<sup>28-33)</sup>や移植心<sup>34-36)</sup>の研究結果をみると、心筋の変化に伴い PCr、ATP の減少、pH の低下、Pi の上昇、PCr/ATP と PCr/Pi の低下が認められ得る。つまり、心筋虚血の存在による心筋障害や心筋変性があれば PCr/ATP は低下し得ると考えられる。現時点で HCM の PCr/ATP の低下が何に起因するかは不詳であるが、少なくとも <sup>31</sup>P-MRS は以上のような変化を臨床的に捉えることのできる唯一の方法であり、HCM における高エネルギー磷酸代謝の解明のために必須な手段と思われた。

### 4. HCM における MRI と <sup>31</sup>P-MRS の関係

いままで述べてきたように、MRI による形態的、機能的検討、T<sub>2</sub> 値による心筋組織性状の検討、<sup>31</sup>P-MRS の検討は各々が文献的に得られた知見とよく一致してい

た。これらのデータ間にどのような関係が存在するかを検討した文献としては佐久間ら<sup>25)</sup>のものがある。佐久間らは、拡張型様肥大型心筋症 3 例を含む HCM 13 例を対象に DRESS による心筋 <sup>31</sup>P-MRS を施行し、左室収縮能としての左室駆出分画と心筋組織性状を反映する指標としての Gd-DPTA 造影イメージとの比較検討を行っている。その結果、PCr/ $\beta$ -ATP は正常群  $1.52 \pm 0.15$ 、HCM 群  $1.13 \pm 0.12$ 、拡張型様 HCM 群  $0.45 \pm 0.04$  であり、HCM と拡張型様 HCM をまとめて解析した場合 PCr/ $\beta$ -ATP と左室駆出分画の間には  $r = 0.58$  の相関が認められ、Gd-DPTA 造影で心筋異常造影像の認められなかった群と認められた群とで PCr/ $\beta$ -ATP は、それぞれ  $1.20 \pm 0.18$ 、 $0.50 \pm 0.06$  と有意差が認められたとしている。上記結果は、HCM において PCr/ATP が低値であること、心筋組織性状の変化が強いほど PCr/ATP が低値であることでは今までの知見や本研究の結果と同一であるが、左室駆出分画に関する相関関係は本研究と逆になる。しかし、佐久間らは元々病態の異なる HCM と拡張型様 HCM とをまとめて研究の対象としており、心不全のない例のみを対象とした本研究と同一には論じられない。佐久間らは、左室駆出分画が 80% 以上と過動性を呈し PCr/ $\beta$ -ATP が低値の症例のことを記載はしているものの、HCM と拡張型様 HCM との間の線形相関存在の前提の基に考案を加えてはいない。

心臓において <sup>31</sup>P-MRS の結果と T<sub>2</sub> 値とを比較した報告はない。今回の結果は、組織性状を示す T<sub>2</sub> 値の異常と代謝変化を示す PCr/ $\gamma$ -ATP との間に関連性があることを明らかにしたものである。しかし、両者の関係の具体的内容は不明であり、どのような性状変化が代謝と関係しているのか、組織性状と代謝変化のどちららが先行するのかなど今後検討すべき問題は多い。以上、本研究の結果示唆されることとしては、心不全のない主に中隔肥厚を示す HCM では、左室駆出分画や fractional shortening と高エネルギー磷酸化合物代謝との間に関連性があり、これらの値が増大するほど代謝異常の程度が強いくこと、また心筋性状と高エネルギー磷酸化合物代謝との間に関連性があり、心筋性状の変化の程度と代謝異常の程度が同一傾向を示すことであり、今まで特に関連性を指摘されて来なかった HCM の各測定値の間にいくつかの有意な相関関係が認められたことは、HCM の研究における一つの方向性を示すものとして有用と考えられた。今後、これらの関係が病態生理学的に一元的に理解されて行けば HCM の解明にも役立つものと思われた。

## V. 結 語

HCM 群および健常者群において心筋高エネルギー磷酸化合物代謝, 心筋組織性状, 左室機能を測定, 検討した。

1) 健常者の PCr/ $\gamma$ -ATP は  $2.17 \pm 0.26$ , HCM では  $1.63 \pm 0.19$  であり, HCM において有意に低値を示した。

2) 健常者の  $T_2$  値は,  $48.3 \pm 0.9$  msec, HCM では  $50.3 \pm 2.8$  msec であり, HCM において有意に高値を示した。

3) HCM は健常者に比べ, 収縮末期容積の減少, 左室中隔厚の増大, 左室中隔厚増加率の低下, および左室駆出分画, posteroseptal, anteroseptal, anterolateral, posterolateral 領域の fractional shortening の増大を認めた。

4) HCM では, PCr/ $\gamma$ -ATP と  $T_2$  値, 左室駆出分画, anteroseptal・anterolateral 領域の fractional shortening との間に有意な負の相関が認められた。

以上より, 心筋性状と高エネルギー磷酸化合物代謝との間に関連性があること, 左室駆出分画や fractional shortening と高エネルギー磷酸化合物代謝との間に関連性があることが認められ, 磁気共鳴検査は HCM の様々な変化をよく表現し HCM の解明に有用な情報を与えるものと考えられた。

## 謝 辞

稿を終わるにあたり, 御指導, 御校閲を賜った恩師稲垣義明教授に厚く御礼申し上げます。また, 終始御指導, 御助力を賜った増田善昭助教授をはじめとする教室の諸兄, ならびに放射線医学総合研究所の館野之男先生をはじめとする諸先生方に厚く御礼申し上げます。

本論文は学位審査論文である。

## SUMMARY

To evaluate the correlation of the high energy phosphate metabolism with  $T_2$  relaxation time and left ventricular function, twelve hypertrophic cardiomyopathy patients were examined with magnetic resonance imaging and phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy.

End-diastolic septal thickness, percent systolic thickening of the septum, end-diastolic volume of left ventricle, stroke volume, left ventricular ejection fraction and fractional shortening were measured and calculated using end-diastolic and end-systolic left ventricular transversal magnetic resonance images.  $T_2$  relaxation time was mea-

sured on the  $T_2$  calculated image. Phosphorus-31 spectrum was obtained using image-selected in vivo spectroscopy technique, and peak heights of PCr and gamma-ATP were measured.

The mean ratio of PCr to gamma-ATP was  $1.63 \pm 0.19$  in HCM group and significantly lower than in normal group ( $2.17 \pm 0.26$ ).  $T_2$  relaxation time was  $50.3 \pm 2.8$  msec in HCM group and significantly higher than in normal group ( $48.3 \pm 0.9$  msec).

There were significant increase of ejection fraction, septal thickness, fractional shortenings of posteroseptal, anteroseptal, anterolateral, posterolateral walls, and significant decrease of end-systolic volume, percent systolic thickening of the septum in HCM group compared with normal group.

There were significant correlations between PCr/gamma-ATP and  $T_2$  relaxation time, PCr/gamma-ATP and ejection fraction, PCr/gamma-ATP and fractional shortenings of anteroseptal, anterolateral walls in HCM group.

These results show that the magnetic resonance examinations are useful in studying of HCM.

## 文 献

- 1) 戸嶋裕徳: 特発性心筋症診断の手引. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和57年度研究報告集 13-15, 1983.
- 2) Farmer D, Higgins CB, Yee E, Lipton MJ, Wahr D and Ports T: Tissue characterization by magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 55: 230-232, 1984.
- 3) Higgins CB, Byrd III BF, Stark D, McNamara M, Lanzer P, Lipton MJ, Schiller NB, Botvinick E and Chatterjee K: Magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 55: 1121-1126, 1985.
- 4) Stratemeier EJ, Thompson R, Brady TJ, Miller SW, Saini S, Wismer GL, Okada RD and Dinsmors RE: Ejection fraction determination by MR imaging: comparison with left ventricular angiography. *Radiology* 158: 775-777, 1986.
- 5) 鈴木順一, 坂本二哉, 川久保清, 羽田勝征, 天野恵子, 竹中 克, 長谷川一朗, 塩田隆弘, 杉本恒明, 西川潤一: 磁気共鳴画像診断法における左室短軸断面の臨床的重要性. *J Cardiol* 17: 249-258, 1987.
- 6) Masuda Y, Imai H, Watanabe S, Inagaki Y, Tateno Y and Ikehira H: Magnetic resonance imaging of the cardiovascular system: application in function and tissue characterization in function and tissue characterization. *Jpn Circ J* 54: 276-282, 1990.



- 7) 小林史朗, 榊原 誠, 今関安雄, 今井 均, 渡辺 滋, 増田善昭, 稲垣義明, 守田文範, 植松貞夫, 有水 昇, 池平博夫, 福田信男, 館野之男: 心電図同期 MRI による左心機能の検討. *J NMR Med* 7(Suppl 1): 178, 1987.
- 8) 土用下裕子, 村上暎二, 竹越 襄, 松井 忍, 中藤秀明, 円山寛人: 磁気共鳴映像法からみた肥大型心筋症の肥大形態と心筋性状: 高血圧性心肥大との対比. *J Cardiol* 18: 113-119, 1988.
- 9) 吉田 茂, 上野雄二, 有田幹雄, 西尾一郎, 増山善明: 磁気共鳴イメージング (MRI) による肥大型の組織性状について. *J Cardiol* 18: 329-337, 1988.
- 10) Cannon III RO, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM and Epstein SE: Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 71: 234-243, 1985.
- 11) O'gara PT, Bonow RO, Maron BJ, Damske BA, Lingen AV, Bacharach SL, Larson SM and Epstein SE: Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assesment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 76: 1214-1223, 1987.
- 12) Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE and Roberts WC: Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 8: 545-557, 1986.
- 13) Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, Sievers R, Sheldon P, Kaufman L and Crooks LE: Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol* 52: 184-188, 1983.
- 14) Wesbey G, Higgins CB, Lanzer P, Botvinick E and Lipton MJ: Imaging and characterization of acute myocardial infarction in vivo by gated nuclear magnetic resonance. *Circulation* 69: 125-130, 1984.
- 15) McNamara MT, Higgins CB, Schechtmann N, Botvinick E, Lipton MJ, Chatterjee K and Amparo EG: Detection and characterization of acute myocardial infarction in man with use of gated magnetic resonance. *Circulation* 71: 717-724, 1985.
- 16) Fisher MR, McNamara MT and Higgins CB: Acute myocardial infarction: MR evaluation in 29 patients. *Am J Roentgenol* 148: 247-251, 1987.
- 17) Ahmad M, Johnson RF Jr, Fawcett HD and Schreiber MH: Magnetic resonance imaging in patients with unstable angina: comparison with acute myocardial infarction and normals. *Magn Reson Imaging* 6: 527-534, 1988.
- 18) Sasaguri S, LaRaia PJ, Fallon JT, Aylesworth CA, Brady TJ and Buckley MJ: Early detection of cardiac allograft rejection using proton nuclear magnetic resonance. *Circulation* 70(suppl II): II-165, 1984.
- 19) Huber DJ, Kirkman RL, Kupiec-Weglinski JW, Araujo JL, Tilney NL and Adams DF: The detection of cardiac allograft rejection by alterations in proton NMR relaxation times. *Invest Radiol* 20: 796-802, 1985.
- 20) Tscholakoff D, Aherne T, Yee ES, Derugin N and Higgins CB: Cardiac transplantations in dogs: evaluation with MR. *RadioLOGY* 157: 697-702, 1985.
- 21) Lund G, Morin RL, Olivari MT and Ring WS: Serial myocardial T2 relaxation time measurements in normal subjects and heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 7: 274-279, 1988.
- 22) Whitman GJR, Chance B, Bode H, Maris J, Haselgrove J, Kelley R, Clark BJ and Harken AH: Diagnosis and therapeutic evaluation of a pediatric case of cardiomyopathy using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 5: 745-749, 1985.
- 23) Rajagopalan B, Blackledge MJ, McKenna WJ, Bolas N and Radda GK: Measurement of phosphocreatine to ATP ratio in normal and diseased human heart by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy using the rotating frame-depth selection technique. *Ann N Y Acad Sci* 508: 321-332, 1987.
- 24) 関谷政夫: 心筋 <sup>31</sup>P-MRS の臨床応用に関する基礎的検討. 日磁医誌 (印刷中)
- 25) 佐久間肇, 竹田 寛, 野村新之, 多上智康, 山門亨一郎, 紀ノ定保臣, 中川 毅, 岡本紳也, 小西得司, 中野 越, 岡本康範, 永澤 清: 肥大型心筋症における <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy. 日磁医誌 10: 168-175, 1990.
- 26) 杉山 理, 田中雅嗣, 小澤高将: ミトコンドリア心筋症. 内科 66: 893-897, 1990.
- 27) 市原和夫: 虚血心筋のエネルギー代謝. 虚血心筋, 安孫子保, 市原和夫編集 pp. 65-75, 富士書院, 札幌, 1987.
- 28) Flaherty JT, Weisfeldt ML, Bulkley BH, Gardner TJ, Gott VL and Jacobus WE: Mechanisms of ischemic myocardial cell damage assessed by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation* 65: 561-571, 1982.
- 29) Bottomley PA, Herfkens RJ, Smith LS, Brazzamano S, Blinder R, Hedlund LW,

- Swain JL and Redington RW: Noninvasive detection and monitoring of regional myocardial ischemia in situ using depth-resolved  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* **82**: 8747-8751, 1985.
- 30) Bottomley PA, Smith LS, Brazzamano S, Hedlund LW, Redington RW and Herfkens RJ: The fate of inorganic phosphate and pH in regional myocardial ischemia and infarction: a noninvasive  $^{31}\text{P}$  NMR study. *Magn Reson Med* **5**: 120-142, 1987.
- 31) Malloy CR, Matthews PM, Smith MB and Radda GK: Influence of propranolol on acidosis and high energy phosphates in ischaemic myocardium of the rabbit. *Cardiovasc Res* **20**: 710-720, 1986.
- 32) Guth BD, Martin JF, Heusch G and Ross J: Regional myocardial blood flow, function and metabolism using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy during ischemia and reperfusion in dogs. *J Am Coll Cardiol* **10**: 673-681, 1987.
- 33) Schaefer S, Camacho SA, Gober J, Obregon RG, DeGroot MA, Botvinick EH, Massie B and Weiner MW: Response of myocardial metabolites to graded regional ischemia:  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy of porcine myocardium in vivo. *Circ Res* **64**: 968-976, 1989.
- 34) Walpoth BH, McGregor CG, Aziz S, Billingham ME, Jardetzky NW, Jardetzky O, Jamieson SW and Shumway NE. Assessment of myocardial rejection by nuclear magnetic resonance ( $^{31}\text{P}$  NMR). *Circulation* **70**(suppl II): II-165, 1984.
- 35) Canby RC, Evanochko WT, Barrett LV, Kirklin JK, McGiffin DC, Sakai TT, Brown ME, Foster RE, Reeves RC and Pohost GM: Monitoring the bioenergetics of cardiac allograft rejection using in vivo P-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* **9**: 1067-1074, 1987.
- 36) 渡辺浩志, 鈴木盛一, 金城勝, 雨宮浩:  $^{31}\text{P}$  NMR によるラット保存心の移植後エネルギー代謝の検討. *移植* **24**: 129-133, 1988.

一般試薬      写真薬品  
臨床検査薬    輸入薬品

和光純薬工業(株) 特約店

薬 研 社

代表取締役 関 昇

千葉市末広4丁目19-5  
TEL 0472 (65) 4 1 4 1