

原 著

肥大型心筋症における ^{31}P magnetic resonance spectroscopy

佐久間 肇¹, 竹田 寛¹, 野村 新之¹
多上 智康¹, 山門 亨一郎¹, 紀ノ定保 臣¹
中川 毅¹, 岡本 紳也², 小西 得司²
中野 赳², 岡本 泰範³, 永澤 清³

¹三重大学医学部放射線科

²三重大学医学部第一内科

³横河メディカルシステムズ(株)

1. はじめに

^{31}P magnetic resonance spectroscopy (MRS)は心筋内の高エネルギー磷酸化合物の代謝異常を非侵襲的に測定できるため、心筋症患者の病態把握への応用が期待されている。従来より虚血時の心筋代謝の変化に関する検討は動物実験で数多く行われ、人心筋虚血における報告もかなり見られるが^{1),2)}、肥大型心筋症(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)患者の心筋 ^{31}P MRSにおける異常に関しては未だ十分な検討は行われていない。我々はHCM患者を対象に心筋 ^{31}P MRSの測定を行い、LVEFおよびGd-DTPA造影イメージとの比較検討を行った。

その結果、 ^{31}P MRSは従来のMRI検査と同程度の時間で施行でき、しかも従来の検査法では把握できない心筋変性に関する情報を提供し、臨床的にも有用と考えられたので報告する。

2. 対象と方法

対象は正常ボランティア5名(男性5名, 平均年齢29歳)とHCM患者13名(男性11名, 女性2名, 平均年齢51歳)である。HCM患者の中隔壁厚は1.3~2.7 cm, 平均2.0 cmで、続発性の心筋症は除外された。HCM 13例中10例の左室EFは60%以上で正常であったが、3例では心拡大とEFの低下(<30%)が認められた。これら3例は以前に明かな septal hypertro-

キーワード hypertrophic cardiomyopathy, MR spectroscopy, phosphorous metabolism, MRI

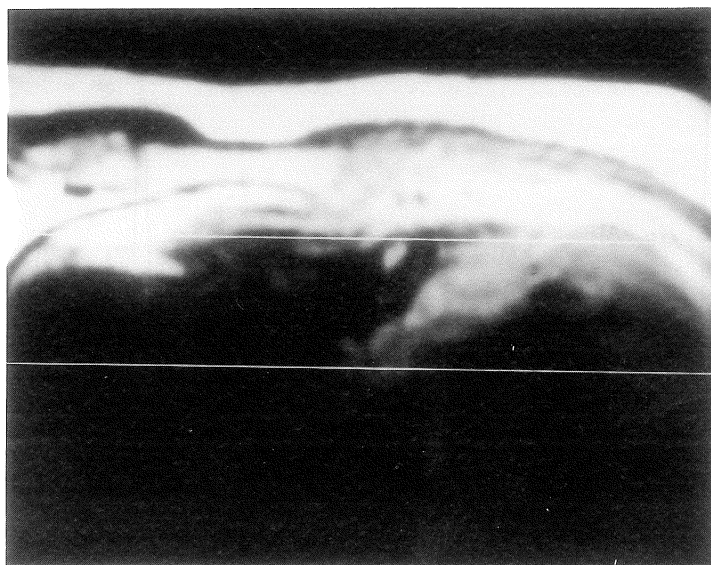


Fig. 1 : Transaxial surface coil image of the heart. Excitations were spatially local-

ized to the antero-septal part of the myocardium with DRESS sequence.

phy の病歴があり, HCM の拡張型心筋症様病態への移行と考えられたため検討対象に含めた。

使用した装置は GE 社製 SIGNA, 1.5 T, サーフェスコイルは送信 8 インチ, 受信 5 インチを用いた。患者は腹臥位でコイル前面に心筋中隔がくるよう位置決めを行った。心電図同期にて MR イメージを撮像し, 肝や胸壁が感度領域に入らぬことを確認した後, スライスの深さを 中隔から前壁の一部が含まれるように設定した (Fig. 1)。シミングを行った後, ^{31}P コイルに交換しデータを収集した。TR は RR 間隔とし, RF パルス強度は saturation の効果を減少させるため受信信号強度が最大となる値より約 3 db ほど低く設定し, 1024 回の FID の積算を行った。位置決めを含む検査時間は 45-50 分であった。

データ解析は GE 社製 GEN-1280 data processing station を用いて行った。FID は 10

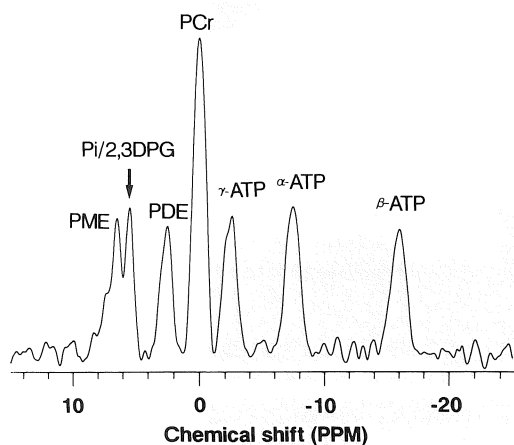
Hz の exponential line-broadening を行った後, フーリエ変換し, 位相補正, ベースライン補正を加え, Lorentzian ないし Gaussian function による curve fitting を行い, ピーク面積を算出した。

HCM 患者 13 例中 8 例で Gd-DTPA 造影 MRI を日を改めて施行した。TR は RR 間隔, TE は 20 msec, 積算回数は 4 回で, 造影前の体軸横断像を得た後, Gd-DTPA 0.2 mmol/KgW 静注後 5~15 分に同様のイメージを撮像した。両者ともスライス厚 5 mm, スライス間ギャップを 5 mm とし, マルチスライス法で 9-13 枚の像を得た。

3. 結 果

正常例の拡張期 (Fig. 2 a) および収縮期 (Fig

34M Normal (Diast.)



34M Normal (Syst.)

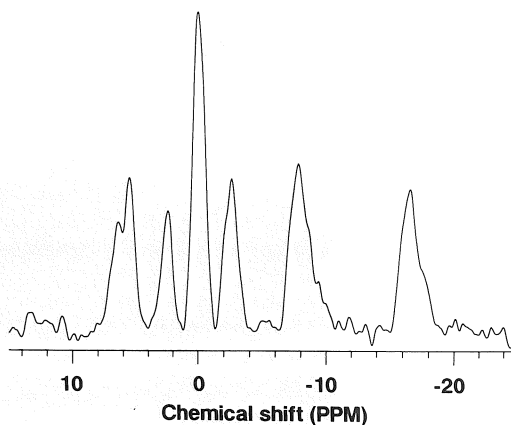


Fig. 2 : ³¹P DRESS spectra in normal myocardium. Free induction decays were acquired in diastolic (Fig. 2 a) and systolic (Fig. 2 b) phases in the cardiac cycles.

2 b)のスペクトルを示す。α, β, γ-adenosine triphosphate (ATP), phosphocreatine (PCr), phosphodiester (PDE), phosphomonoester (PME) 等のピークが良好に認められた。inorganic phosphate (Pi) のピークは PME に隣接する赤血球由来の 2, 3-diphosphoglycerate (DPG) のピークのために分離して評価することは困難であった。収縮期及び拡張期のスペクトルに有意の差は認められず、以後の症例では収縮期にデータを収集した。本例における PCr/β-ATP 比は約 1.9 であった。

Fig. 3 a に HCM 症例のスペクトルを示す。この例では正常と変わらないパターンを示し、PCr/β-ATP 比は約 1.5 であった。Fig. 3 b は同症例の単純 MRI, Fig. 3 c は Gd-DTPA 造影 MRI である。中隔厚は 23 mm で septal hypertrophy が認められたが、Gd-DTPA 造影 MRI では異常造影所見は認められなかった。

一方、Fig. 4 a に示す HCM 症例の心筋 MRS では、PCr が ATP に比べて明らかに低下し、異常パターンを示していた。本例の PCr/β-ATP 比は 0.53 とかなり低下していた。Fig. 4 b の造影前 MRI では内膜側を主体に心筋は軽度の高信

号を示し、Gd-DTPA 造影 MRI では、中隔から自由壁全体に及ぶ高度の不整な造影効果が認められ、前述の症例より高度の心筋障害が広範囲に存在するものと考えられた。

Table 1 に正常群及び HCM 群の PCr/β-ATP, PDE/PCr 比の平均を示す。正常群の PCr/β-ATP 比は 1.52 ± 0.15 (mean ± SE) であったのに対し、HCM 群では 0.97 ± 0.12 と有意の低下を示した ($p < 0.05$)。また EF が低下した HCM 患者 3 名の PCr/β-ATP 比の平均は 0.45 ± 0.04 で、EF が正常の HCM 患者よりも有意に低下していた (1.13 ± 0.12 , $p < 0.05$)。PDE/PCr 比は患者群で上昇傾向が認められたが、有意差はなかった。

Fig. 5 は心エコーから求めた LVEF と PCr/β-ATP 比の関係を示したものである。2 つのパラメータの間には有意の相関を認めた ($r = 0.58$,

T.Y. 40M HCM

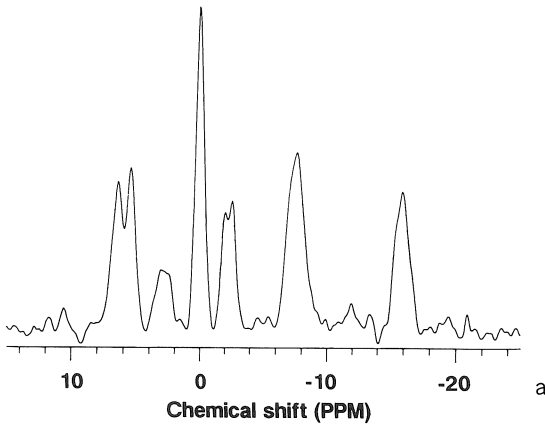
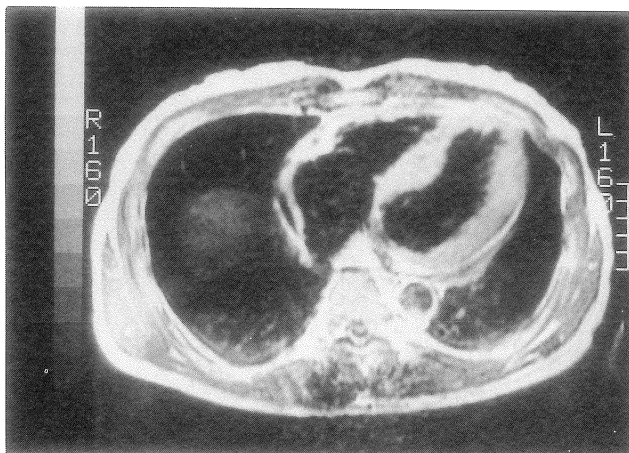
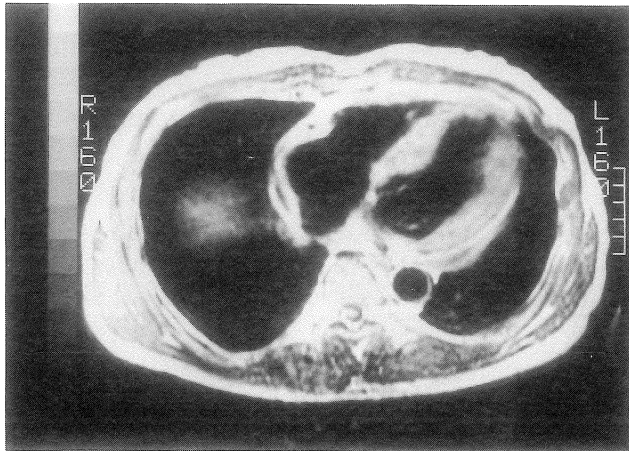


Fig. 3 : ^{31}P spectra in a patient with HCM (Fig. 3 a), which were quite similar to those in normal controls. Although LV was hypertrophic on plain (Fig. 3 b) and Gd-DTPA enhanced (Fig. 3 c) MR images, no abnormal myocardial enhancement was observed.



Y.S. 54M HCM

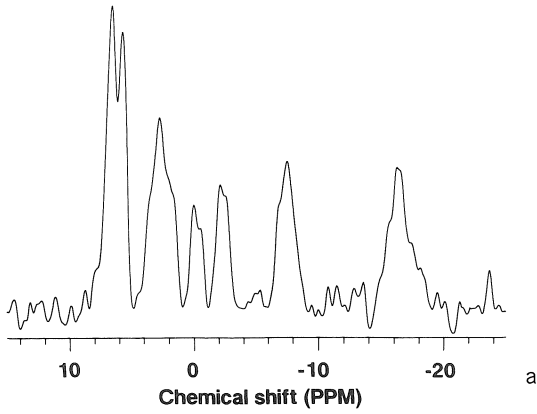


Fig. 4 : ^{31}P spectra in another patient with HCM (Fig. 4 a). PCr/ β -ATP ratio was markedly decreased. LV showed slightly increased myocardial intensity on plain MRI (Fig. 4 b) and abnormal enhancement was demonstrated in both septum and free wall on MRI with Gd-DTPA enhancement (Fig. 4 c).

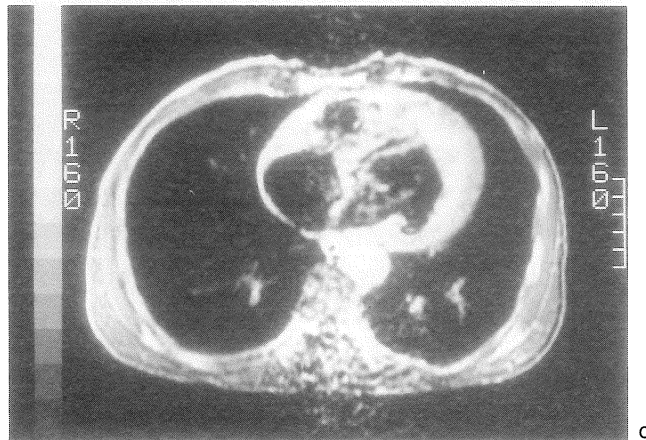
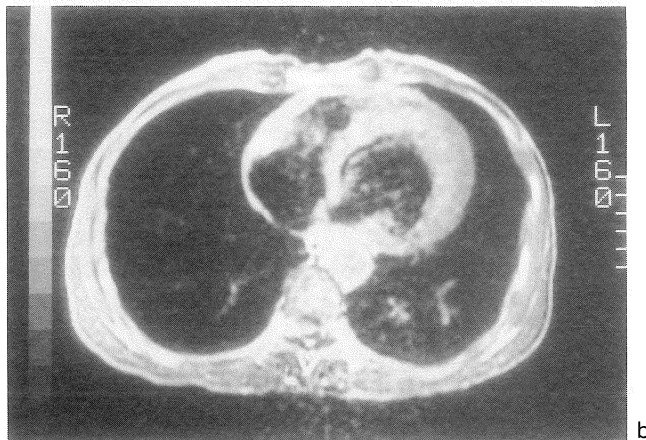


Table 1. Metabolites Ratios in ³¹P MRS (Mean ± SE)

	PCr/β-ATP	PDE/PCr
Controls (n=5)	1.52 ± 0.15	0.38 ± 0.06
HCM (n=13)	0.97 ± 0.12	1.11 ± 0.36
Normal EF (10/13)	1.13 ± 0.12	0.87 ± 0.41
Decreased EF (3/13)	0.45 ± 0.04	1.93 ± 0.67

(* p<0.05, ** p=NS)

PCr/β-ATP

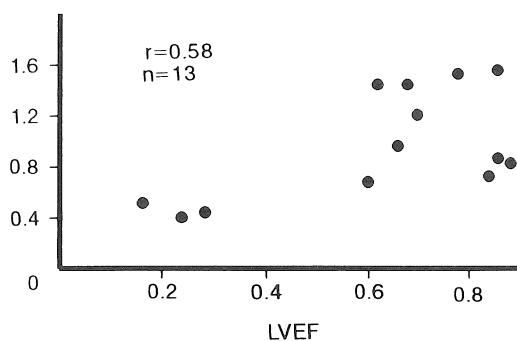
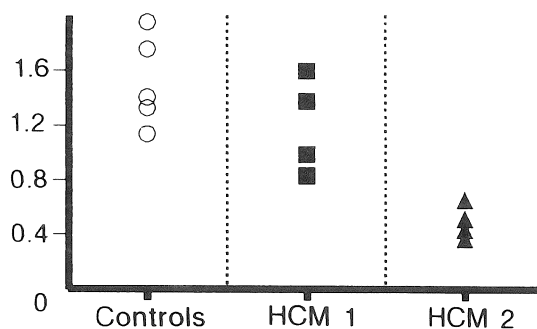


Fig. 5 : Correlation between LVEF and PCr/β-ATP ratios.

p<0.05). しかし、EFが80%以上と左室壁運動が良好でも、PCr/β-ATP比が0.8前後と明かな低値を示すものも存在した。

Fig. 6に正常群5名と、HCM症例のうちGd-DTPA造影MRIが施行された8名のPCr/β-ATP ratio比の分布を示した。HCM症例ではGd-DTPA造影像で異常造影像の見られなかったものを1群、心筋に異常造影像の認められたものを2群と区別して表示した。HCM 1群のPCr/β-ATP比が1.20±0.18であったのに対し、心筋異常造影所見の認められたHCM 2群のPCr/β-ATPは0.50±0.06と強い低下傾向を示していた (p<0.01)。

PCr/β-ATP



HCM 1 : no abnormal enhancement
 HCM 2 : abnormal enhancement in the septum and free wall

Fig. 6 : PCr/β-ATP ratios in normal controls and patients with HCM who underwent MRI with Gd-DTPA enhancement.

4. 考 察

HCMは心筋の不均等肥大と肥大部心筋細胞の錯綜配列を特徴とする原因不明の心筋疾患であり、肥大は中隔にみられることが多い。その予後には個人差が極めて大きく、長期にわたり無症状で経過するもの、突然死をきたすもの等多様である。また、心筋変性が高度となり拡張型心筋症様の病態へと移行し心不全に陥る例もあり臨床的に問題となる³⁾。このため³¹P MRSにより、心筋変性の程度を非侵襲的に早期に評価できれば臨床的価値は高いと思われる。

今回の我々の検討では、HCM 患者における PCr/ β -ATP 比の平均は正常コントロールに比して有意の低下傾向を示した。豊岡らは特発性心筋症モデルであるシリア系ハムスター (Bio 14. 6) を用い、心筋症ハムスターでは対照動物に比し PCr/ATP 比の低下が認められたと報告している⁴⁾。また Whitman らは 8 カ月の家族性の HCM 女児の心筋 MRS を測定し、正常例と比べて PCr/Pi 比及び PCr/ATP 比が低下していたとの報告を行っている^{5),6)}。一般に心筋の Pi のピークには心腔内や心筋内の血液からの 2, 3-DPG の信号が重なるため⁷⁾、PCr/Pi 比は今回の検討対象から除外したが、HCM 13 名における PCr/ β -ATP 比の低下傾向はこれらの報告とよく一致していた。

HCM における PCr/ β -ATP 比は左室 EF と正の相関を示し、拡張型心筋症様病態へと移行した EF が 30% 以下の 3 例では PCr/ β -ATP 比は高度に低下していた。これらの症例は、心筋変性が高度となり左室機能を維持できなくなった HCM の 1 つの終末像と考えられ、MRS の異常はこの病態をよく反映していると考えられる。一方、LVEF が極めて良好に保たれていても PCr/ β -ATP 比のかなり低下した症例が 3 例ほど認められ興味深い。こうした例では左室壁運動には未だ異常が現れない段階の心筋変性を ³¹P MRS が早期に検出している可能性があり、今後詳細に検討を加えたいと考えている。

Gd-DTPA 造影 MRI が施行された HCM 8 例に関しては、PCr/ β -ATP 比の低下が著しい症例ではいずれも中隔から自由壁に及ぶ広範な領域で異常造影効果が認められた。この異常造影像がどのような病理像を反映しているかは今後の検討課題であるが、なんらかの高度の心筋変性を反映していることは確かと思われる。今回得られた心筋スペクトルは中隔から前壁の一部にかけての信号の平均であるため、心筋変性が中隔の一部に限局していたり、変性が軽度で

ある場合には、HCM であっても正常に近いスペクトルパターンを示したものと考えられる。

DRESS 法による ³¹P MRS の測定は比較的容易であり、患者の拘束時間も 50 分程度と MRI と同程度でルーチンの検査法として十分利用可能である。HCM は心筋が肥厚しており、しかも心筋異常が中隔という比較的スペクトルを得やすい部位に発現し、DRESS 法を利用するのに適した疾患と思われる。HCM の診断に ³¹P 心筋 MRS を用いることにより、従来の検査法では判断できない患者の心筋変性の程度を判定でき、ひいては患者の予後や治療効果の判断にも有用な情報が得られるものと期待される。

5. ま と め

正常対照 5 名、肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 患者 13 名の ³¹P magnetic resonance spectroscopy (MRS) を DRESS 法により測定し、HCM 患者のうち 8 名では Gd-DTPA 造影 MRI も施行した。PCr/ β -ATP 比は正常群では 1.52 ± 0.15 (mean \pm SE) であったのに対し、HCM 群では 0.97 ± 0.12 と有意に低下していた ($p < 0.05$)。また、EF が 30% 以下に低下していた HCM 患者 3 名の PCr/ β -ATP 比は 0.45 ± 0.04 で、EF が 60% 以上の 10 名の HCM 患者よりも有意に低下していた (1.13 ± 0.12 , $p < 0.05$)。PCr/ β -ATP 比と EF は有意の相関を示したが ($r = 0.58$, $p < 0.05$)、EF が良好でも PCr/ β -ATP 比のかなり低下した症例がみられた。一方、PCr/ β -ATP 比の高度に低下した症例では、Gd-DTPA 造影イメージ上心筋全体に異常な造影効果が認められ、強い心筋変性の存在が示唆された。HCM 患者における心筋 ³¹P MRS は左室壁運動等では把握できない心筋代謝異常に関する情報を反映し、臨床的にも有用と考えられた。

文 献

- 1) Bottomley PA. Human in vivo NMR spectroscopy in diagnostic medicine: Clinical tool or research probe? *Radiology* 1989; 170: 1-15
- 2) Bottomley PA, Herfkens RJ, Smith LS, et al. Altered phosphate metabolism in myocardial infarction: P-31 MR spectroscopy. *Radiology* 1987; 165: 703-707
- 3) Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1086-1102
- 4) Toyooka T, Nagayama K. Noninvasive tissue characterization of myocardium by topical H-1 and P-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Heart vessels Suppl* 1985; Suppl 1: 50-53
- 5) Chance B, Leigh JS, Smith DS, et al. Phosphorous magnetic resonance spectroscopy studies of the role of mitochondria in the disease process. *Ann NY Acad Sci* 1986; 488: 140-153
- 6) Whitman GJR, Chance B, Bode H et al. Diagnosis and therapeutic evaluation of a pediatric case of cardiomyopathy using phosphorous-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 745-749
- 7) Gober JR, Schwartz GC, Schaefer S, et al. Detection of myocardial inorganic phosphate and pH using ^{31}P -MRS "motion editing". *Book of abstract: Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1989; 36

³¹P Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

H. SAKUMA,¹ K. TAKEDA,¹ K. YAMAKADO,¹
Y. KINOSADA,¹ T. NAKAGAWA,¹ S. OKAMOTO²
T. KONISHI,² T. NAKANO,² Y. OKAMOTO³
K. NAGASAWA³

¹*Department of Radiology*

²*First Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine*

2-174, Edobashi, Tsu, Mie 514

³*Yokogawa Medical Systems*

4-7-127, Asahigaoka, Hino, Tokyo 191

Thirteen patients with HCM and 5 normal volunteers were examined with a GE 1.5T SIGNA system. The surface coil was placed anterior to septal wall of the heart and cardiac spectra were obtained using a gated DRESS sequence. In 8 of 13 patients, additional cardiac MR imaging with Gd- DTPA enhancement was performed. The PCr/ATP ratio in patients with HCM (0.97 ± 0.12 , mean \pm SE) was significantly lower than that in normal controls (1.52 ± 0.15 , $p < 0.05$). Patients with decreased EF ($n = 3$) showed lower PCr/ATP ratio (0.45 ± 0.04) as compared with that in patients with normal EF ($n = 10$, 1.13 ± 0.12 , $p < 0.05$). The PCr/ATP ratio correlated significantly with EF ($r = 0.58$, $p < 0.05$). Three patients, however, showed decreased PCr/ATP ratio (< 0.8) in spite of quite normal LV wall motion (EF $> 80\%$). On Gd- DTPA enhanced cardiac images, abnormal enhancement was noted in the septum and free wall in 4 patients. These patients showed significantly decreased PCr/ATP ratio (0.50 ± 0.06) as compared with that in patients without abnormal myocardial enhancement (1.20 ± 0.18 , $p < 0.01$). ³¹P NMR spectroscopy is thought to be useful for the evaluation of myocardial disorder in patients with HCM