

家族性アミロイドポリニューロパチーの  
心病変における左室拡張能の検討  
—digitized Mモードエコー法および  
パルスドプラー法による対比—

三澤卓夫

信州大学医学部第1内科学教室  
(主任: 関口 守衛教授)

**Noninvasive Assessment of Left Ventricular Diastolic  
Filling in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy :  
Comparative Analysis by Digitized M-mode Echocardiography  
and Pulsed Wave Doppler Echocardiography**

Takuo MISAWA

*Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine  
(Director : Prof. Morie SEKIGUCHI)*

To assess left ventricular (LV) diastolic filling in familial amyloid polyneuropathy, 18 patients were studied by digitized M-mode echocardiography and pulsed wave Doppler echocardiography. The echocardiographic data of the patients were compared with those of 25 age-matched normal subjects. None of the patients exhibited clinically overt heart disease or restrictive ventricular physiology, and all had normal values of LV systolic indexes. In the digitized M-mode echocardiographic examination, nine of the 18 patients (50%) had a reduction in the normalized peak rate of diastolic increase in LV internal dimension ( $1/D \cdot dD/dt$ ), and seven (39%) showed a decrease in the normalized peak rate of diastolic thinning of LV posterior wall ( $1/dPW \cdot dPW/dt$ ). The values of these indexes were significantly lower in the patients than in normal subjects ( $1/D \cdot dD/dt$ ,  $2.0 \pm 0.7$  vs  $3.0 \pm 0.6 \text{ sec}^{-1}$ ,  $p < 0.001$ , and  $1/dPW \cdot dPW/dt$ ,  $2.5 \pm 1.0$  vs  $5.5 \pm 1.1 \text{ sec}^{-1}$ ,  $p < 0.001$ , respectively). Pulsed wave Doppler echocardiography demonstrated a reduction in peak flow velocity of LV inflow during early diastolic filling (peak E) in 11 of the 18 patients (61%), and an increase in peak flow velocity at atrial contraction (peak A) in 11 patients (61%), as well as prolonged deceleration time of the early diastolic filling wave in 15 patients (83%). These resulted in a significantly lower peak E velocity ( $38 \pm 12$  vs  $48 \pm 10 \text{ cm/sec}$ ,  $p < 0.01$ ), and greater peak A velocity ( $42 \pm 10$  vs  $31 \pm 6 \text{ cm/sec}$ ,  $p < 0.001$ ) and deceleration time ( $163 \pm 52$  vs  $108 \pm 8 \text{ ms}$ ,  $p < 0.01$ ) in patients than in normal subjects. In addition, the incidence and magnitude of abnormalities in these indexes increased with the progression of neurologic disabilities, aging, duration of illness, and appearance of highly refractile myocardial echoes.

In conclusion, in patients with familial amyloid polyneuropathy, (1) LV diastolic abnormalities precede the development of clinically overt heart disease and systolic dysfunction, (2) the incidence and magnitude of diastolic abnormalities are related to the progression of the disease, and (3) pulsed wave Doppler echocardiography may be more sensitive than the digitized M-mode method for detecting diastolic abnormalities.

*Shinshu Med J 41: 409—421, 1993*

(Received for publication April 27, 1993)

---

**Key words:** familial amyloid polyneuropathy, left ventricular diastolic function, digitized M-mode echocardiography, pulsed wave Doppler echocardiography

家族性アミロイドポリニューロパチー, 左室拡張能, digitized Mモードエコー法, パルスドプラー法

---

## I 緒 言

全身性アミロイドーシスでは高頻度に心臓病変が認められ、心臓にアミロイドが沈着した状態は心臓（以下心と呼ぶ）アミロイドーシスと呼ばれている<sup>1)~5)</sup>。本症では、しばしばうっ血性心不全、刺激伝導障害<sup>1)~7)</sup>、重症心室性不整脈<sup>8)9)</sup>などがみられ、予後を左右するといわれている。

近年、心アミロイドーシスの診断および病態の評価に心電図<sup>6)~11)</sup>、心機図<sup>12)</sup>、Mモードおよび断層心エコー法<sup>13)~21)</sup>、パルスドプラー法<sup>22)~26)</sup>、technetium-99m-pyrophosphate (Tc-99m-PYP)心筋シンチグラフィ<sup>27)~32)</sup>、RIアンジオグラフィ<sup>33)34)</sup>等が有用であると報告されている。

本研究では、家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象として、digitized Mモードエコー法およびパルスドプラー法を施行し、心病変の評価、とくに左室拡張能異常の検出に関して両者の方法を対比検討したので報告する。

## II 対象および方法

### A 対象

対象は信州大学第1内科およびその関連施設で精査した家族性アミロイドポリニューロパチー患者18例（男10例、女8例）である。年齢は28~64歳（平均44.5±10.6歳）で、本邦最大の集積地<sup>35)</sup>である長野県上水内郡の出身者が大半を占める。家族性アミロイドポリニューロパチーの診断は、家族歴、臨床像と胃、直腸、腓腹神経あるいは腹壁脂肪組織からの生検を施行し、アミロイド沈着の証明により確定した。心アミロイドーシスの診断は、18例中14例において右室心内膜心筋生検あるいは剖検により確定、他の4例においては心アミロイドーシスに特徴的とされる右側胸部誘導QSパターン、肢誘導低電位差などの心電図所見<sup>1)~4)10)11)13)29)</sup>、Tc-99m-PYP心筋シンチグラフィによるびまん性の心筋の陽性描画<sup>27)~32)</sup>、断層心エコー図における心筋エコー輝度の増強<sup>19)~21)</sup>、の3つのうち、2つ以上の所見の存在により心アミロイドーシスと診断した。神経障害の重症度は、Coutinhoら<sup>36)</sup>に従い、以下のように分類した。Stage I：神経病変が下肢に限局している状態、Stage II：神経病変が上下肢に及ぶ状態、Stage III：広範な進行性障害のため臥床を余儀なくされている状態。対照群として血圧、胸部X線写真、12誘導心電図が正常で心疾患の存在

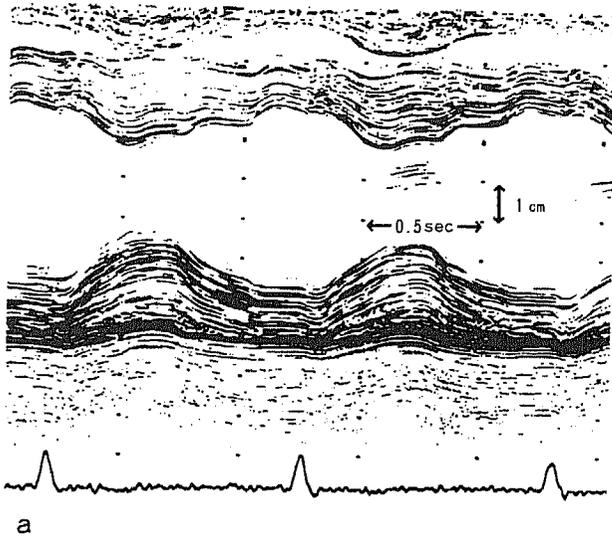
しない健常例25例（男14例、女11例、年齢29~70歳、平均43.9±10.5歳）について同様に、以下に述べる計測を行った。

### B 心エコー図検査

心臓超音波診断装置東芝製SSH-40A（探触子2.4MHz）、SSH-160A（探触子2.5MHz）あるいはAloka製SSD-870（探触子2.5MHz）を用いて、断層心エコー図より得られるMモード像を紙送り速度50あるいは100mm/secでストリップチャートレコーダーに記録した。いずれの症例も左半臥位で検査を施行した。Mモード心エコー図より腱索レベルの心室中隔、左室後壁を記録し、また、僧帽弁、大動脈弁のMモード像の同時記録を行った。続いて、パルスドプラー法を用いて僧帽弁輪部にサンプルボリュームを設定し、左室流入血流速度の記録を行った。いずれも呼吸停止下で、心電図、心音図を同時記録し、計測には連続3心拍の平均値を用いた。

Mモード心エコー図より、通常の方法<sup>37)</sup>により、①心室中隔厚（VST）、②左室後壁厚（PWT）、③左室拡張末期径（EDD）、④左室収縮末期径（ESD）を計測し（Fig. 1a）、percent fractional shortening（% FS）を算出した。

次いで、記録されたMモード心エコー図の心室中隔左室側、左室後壁心内膜面、心外膜面をトレースし、Kontron製心機能解析装置Cardio 200を用いて、コンピューター解析を行った（digitized Mモードエコー法）。この際、計測誤差をできるだけ少なくする目的で、解析は全て1人の医師（T. M.）が行い、その結果を他の医師（M. H.）が検閲する方法をとった。左室収縮能の指標として、左室内径の経時的変化より得られる一次微分の最小値を同時に得られる左室内径の値で除した絶対値  $\text{peak negative } 1/D \cdot dD/dt$ （以下収縮期 $1/D \cdot dD/dt$ ）（Fig. 1b）、左室後壁の経時的変化より得られる一次微分の最大値を同時に得られる左室後壁厚の値で除した  $\text{peak positive } 1/PW \cdot dPW/dt$ （以下収縮期 $1/PW \cdot dPW/dt$ ）（Fig. 1c）を算出した。次いで拡張期指標として、左室内径の一次微分の最大値を左室内径の最大値で除した  $\text{peak positive } 1/D \cdot dD/dt$ （以下拡張期 $1/D \cdot dD/dt$ ）（Fig. 1b）、左室後壁厚の一次微分の最小値を左室後壁厚の最大値で除した絶対値  $\text{peak negative } 1/PW \cdot dPW/dt$ （以下拡張期 $1/PW \cdot dPW/dt$ ）（Fig. 1c）を計測した。また、左室等容弛緩時間（left ventricular isovolumic relaxation time；LVIRT）を、



- a. M-mode echocardiogram of left ventricle.
- b. Computer output of left ventricular echocardiogram. Upper trace represents plots of left ventricular dimension and lower trace shows those of the normalized rate of change in left ventricular internal dimension ( $1/D \cdot dD/dt$ ). LVD = left ventricular internal dimension.
- c. Upper panel shows plots of left ventricular posterior wall thickness, and lower panel reveals those of the normalized rate of change in posterior wall thickness ( $1/PW \cdot dPW/dt$ ). PWT = left ventricular posterior wall thickness.

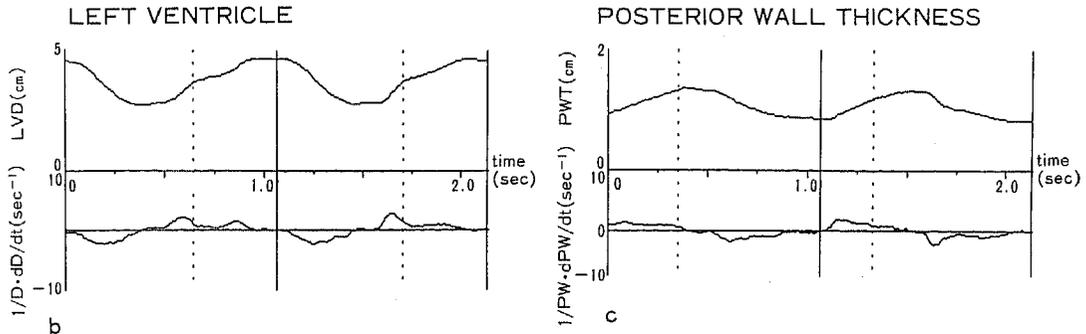


Fig. 1 M-mode echocardiogram and its computer output obtained from a 44-year-old woman with familial amyloid polyneuropathy.

心音図上の II<sub>A</sub>より僧帽弁開放までの時間として算出した。

なお、すでに報告<sup>19)21)</sup>した通り、断層心エコー図上、心筋のエコー輝度が増強し、隣接する組織のエコー信号が認識できなくなるまでエコー強度を低下させた状態でも認められる顆粒状のエコーを、“granular sparkling echoes”と定義した<sup>15)-21)</sup>。

また、パルスドプラー法より得られた左室流入血流速度の波形より、下記に示す拡張期諸指標を求めた。

- ① 拡張早期最大流入速度 (peak E), ② 心房収縮期最大流入速度 (peak A), ③ peak E/peak A (E/A), ④ 拡張早期波の減速時間 (DT) (Fig. 2)。

### C 統計処理

結果は平均±標準偏差で表わし、家族性アミロイドポリニューロパチー患者より得られた値を、健常群の

上限あるいは下限の値と比較した。2群間の数値の比較はStudentのt検定を、また3群間の比較は、分散分析(一元配置法)を用いて行い、危険率5%以下を有意差あり、と判定した。

## III 結 果

### A 家族性アミロイドポリニューロパチー患者の臨床像 (Table 1)

家族性アミロイドポリニューロパチー全例でさまざま運動あるいは感覚障害がみとめられ、その重症度は、stage I, II, III, それぞれ6例ずつであった。罹病期間は1年半~11年で、5年未満7例、5年以上11例であった。うっ血性心不全やその他の心症状を示した例はなかった。また、他の合併心疾患は認められなかった。

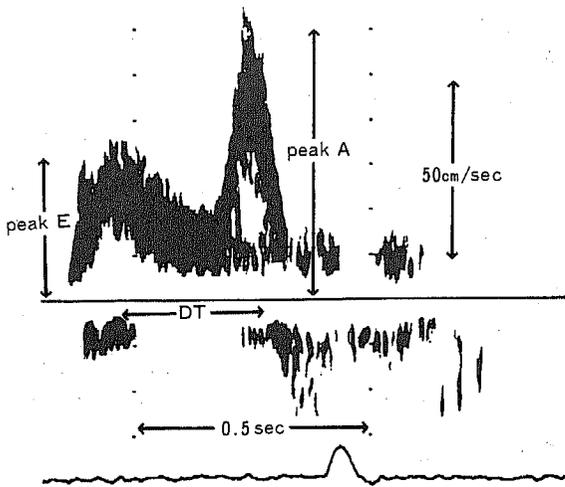


Fig. 2 Pulsed Doppler waveform of left ventricular diastolic inflow velocity from the same patient as in Fig. 1. Peak E = peak flow velocity during early rapid diastolic filling ; Peak A = peak flow velocity at atrial contraction ; DT = deceleration time of early diastolic wave.

Table 1 Clinical and echocardiographic findings

	FAP	Normal	p value
Number	18	25	
Age(yr)	44.5±10.6	43.9±10.5	NS
Male/Female	10/8	14/11	
Duration(yr)	6.1±2.6		
HR(beats/min)	62.8±6.9	65.5±5.9	NS
VST(mm)	11.9±2.4	8.6±1.0	p<0.001
PWT(mm)	11.2±2.5	8.6±1.3	p<0.001
EDD(mm)	45.6±5.1	47.6±4.2	NS
ESD(mm)	29.6±5.2	30.5±3.4	NS
FS(%)	39.0±6.8	38.3±4.0	NS

Duration = duration of illness ; EDD = end-diastolic dimension ; ESD = end-systolic dimension ; FAP = familial amyloid polyneuropathy ; FS = percent fractional shortening ; HR = heart rate ; PWT = left ventricular posterior wall thickness ; VST = ventricular septal wall thickness.

家族性アミロイドポリニューロパチー患者と健常群で、年齢、心拍数、左室内径、%FSには、有意差がみられなかった。心室壁厚は家族性アミロイドポリニューロパチーで有意に大であり、7例(39%)で心室中隔に、4例(22%)で左室後壁に肥厚を認めた。

“granular sparkling echoes”は8例(44%)に認められ、そのうち2例は心室中隔に、1例は左室後壁に、残り5例は、心室中隔と左室後壁の双方にみられた。

**B Digitized Mモード心エコー図所見 (Table 2)**

健常群におけるそれぞれの平均値は収縮期1/D・dD/dtは2.1±0.3sec<sup>-1</sup>(1.5~2.7)、拡張期1/D・

dD/dtは3.0±0.6sec<sup>-1</sup>(1.9~4.5)、収縮期1/PW・dPW/dtは3.4±0.6sec<sup>-1</sup>(2.2~4.5)、拡張期1/PW・dPW/dtは5.5±1.1sec<sup>-1</sup>(2.1~7.6)、LVIRTは64±3msec(51~69)であった。

家族性アミロイドポリニューロパチー患者では、収縮期1/D・dD/dtは平均2.3±0.6sec<sup>-1</sup>(1.4~3.6)、収縮期1/PW・dPW/dtは平均3.1±1.1sec<sup>-1</sup>(0.8~5.8)で健常群と有意差がみられなかったが、拡張期1/D・dD/dtは平均2.0±0.7sec<sup>-1</sup>(0.9~3.5)、拡張期1/PW・dPW/dtは平均2.5±1.0sec<sup>-1</sup>(0.6~4.6)で有意に低値を示し、LVIRT

Table 2 Digitized M-mode echocardiographic findings

	FAP	Normal subjects	p value
1/D · dD/dt (sec <sup>-1</sup> )			
systole	2.3±0.6 (1.4 to 3.6)	2.1±0.3 (1.5 to 2.7)	NS
diastole	2.0±0.7 (0.9 to 3.5) (50%)	3.0±0.6 (1.9 to 4.5)	p<0.001
1/PW · dPW/dt (sec <sup>-1</sup> )			
systole	3.1±1.1 (0.8 to 5.8)	3.4±0.6 (2.2 to 4.5)	NS
diastole	2.5±1.0 (0.6 to 4.6) (39%)	5.5±1.1 (2.1 to 7.6)	p<0.001
LVIRT (msec)	89±23 (60 to 135) (61%)	64±3 (51 to 69)	p<0.001

1/D · dD/dt (systole)=normalized peak rate of decrease in left ventricular internal dimension during systole; 1/D · dD/dt (diastole)=normalized peak rate of increase in left ventricular internal dimension during diastole; 1/PW · dPW/dt (systole)=normalized peak rate of systolic thickening of posterior wall; 1/PW · dPW/dt (diastole)=normalized peak rate of diastolic thinning of posterior wall; LVIRT=left ventricular isovolumic relaxation time. The numbers in parentheses indicate the range and the incidence of abnormalities of each value.

Table 3 Pulsed Doppler echocardiographic findings

	FAP	Normal subjects	p value
peak E (cm/sec)	38±12 (25 to 70) (61%)	48±10 (38 to 71)	p<0.01
peak A (cm/sec)	42±10 (30 to 58) (61%)	31±6 (23 to 37)	p<0.001
E/A	0.95±0.33 (0.55 to 1.57) (83%)	1.66±0.59 (1.09 to 3.90)	p<0.001
DT(msec)	163±52 (80 to 300) (83%)	108±8 (90 to 120)	p<0.001

peak E=peak flow velocity of left ventricular inflow during rapid diastolic filling; peak A=peak flow velocity of left ventricular inflow at atrial contraction; E/A=the ratio of peak E to peak A; DT=deceleration time of left ventricular early diastolic wave. The numbers in parentheses indicate the range and the incidence of abnormalities of each value.

Table 4 Relation of left ventricular diastolic indexes derived from digitized M-mode echocardiography to neurologic stage, age, duration of illness, and granular sparkling echoes

	Neurologic stage			Age (yrs)		p value
	I	II	III	<45	≥45	
number	6	6	6	9	9	
1/D · dD/dt (sec <sup>-1</sup> )	2.5±0.5 (0%)	2.0±0.5 (50%)	1.3±0.4* (100%)	2.3±0.5 (22%)	1.5±0.6 (77%)	p<0.05
1/PW · dPW/dt (sec <sup>-1</sup> )	3.2±0.9 (17%)	2.6±0.6 (17%)	1.5±0.7******* (83%)	3.0±0.9 (22%)	1.8±0.8 (56%)	p<0.05
LVIRT (msec)	68±8 (17%)	86±14* (66%)	118±9***** (100%)	77±18 (33%)	98±20 (89%)	p<0.01

\* p<0.05 vs stage I, \*\* p<0.01 vs stage I, \*\*\* p<0.001 vs stage I, \*\*\*\* p<0.05 vs stage II

	Duration of illness (yrs)			Granular sparkling echoes		
	0 to 5	>5	p value	(+)	(-)	p value
number	7	11		8	10	
1/D · dD/dt (sec <sup>-1</sup> )	2.3±0.5 (29%)	1.7±0.7 (64%)	NS	1.4±0.5 (87%)	2.3±0.5 (20%)	p<0.01
1/PW · dPW/dt (sec <sup>-1</sup> )	3.0±0.9 (14%)	2.1±1.0 (55%)	NS	1.8±1.0 (75%)	2.9±0.8 (10%)	p<0.05
LVIRT (msec)	71±12 (29%)	117±40 (82%)	p<0.01	126±26 (100%)	72±12 (30%)	p<0.001

The numbers in parentheses indicate the incidence of abnormalities in each value. Abbreviations as in Tables 2 and 3.

は平均89±23msec (60~135) で有意に延長していた。

C パルスドプラー心エコー図所見 (Table 3)

健常群では、それぞれの平均値は peak E は48±10 cm/sec (38~71), peak A は31±6cm/sec (23~37), E/A は1.66±0.59 (1.09~3.60), DT は108±8msec (90~120) であった。

また、家族性アミロイドポリニューロパチー患者では、peak E は平均38±12cm/sec (25~70), peak A は平均42±10cm/sec (30~58), E/A は平均0.95±0.33 (0.55~1.57), DT は平均163±52msec (80~300) で、peak E, E/A は健常群に比して有意に低値を、peak A, DT は有意に高値を示した。

D 左室拡張障害の検出における digitized M モードエコー法とパルスドプラー法の対比 (Table 2, 3)

家族性アミロイドポリニューロパチー患者では、拡張期1/D · dD/dt は9例 (50%) で1.9sec<sup>-1</sup>以下、拡張期1/PW · dPW/dt は7例 (39%) で2.1sec<sup>-1</sup>以下

と健常群の下限を下回り、LVIRT は11例 (61%) で健常群上限の69msec を越えていた。また、peak E は、11例 (61%) で38cm/sec 以下、E/A は15例 (83%) で1.09以下で健常群の下限を下回り、peak A は、11例 (61%) で37cm/sec 以上、DT は15例 (83%) で120msec 以上であり健常群の上限を上回っていた。上記のように、拡張期指標の異常は、digitized M モードエコー法を用いて計測した指標よりも、パルスドプラー法による指標において、より高頻度に認められた。

E 左室拡張期指標と臨床像との対比 (Table 4, 5)

家族性アミロイドポリニューロパチー患者における左室拡張期指標の異常の頻度、程度は神経障害の重症化、加齢、罹病期間の長期化および断層心エコー図上 “granular sparkling echoes” の出現に伴い増大した。

IV 考 察

本研究の結果、家族性アミロイドポリニューロパチ

Table 5 Relation of left ventricular diastolic indexes derived from pulsed wave Doppler echocardiography to neurologic stage, age, duration of illness, and granular sparkling echoes

	Neurologic stage			Age		p value
	I	II	III	<45	≥45	
number	6	6	6	9	9	
peak E (cm/sec)	46±14 (33%)	37±11 (66%)	33±6 (83%)	43±15 (44%)	34±6 (66%)	NS
peak A (cm/sec)	38±5 (50%)	42±12 (66%)	45±10 (66%)	37±5 (44%)	47±11 (78%)	p<0.05
E/A	1.18±0.34 (66%)	0.91±0.33 (83%)	0.75±0.12* (100%)	1.15±0.31 (66%)	0.73±0.15 (78%)	p<0.05
DT (msec)	139±27 (83%)	163±40 (83%)	188±70 (83%)	140±34 (78%)	186±57 (89%)	p<0.05

\* p&lt;0.05 vs stage I

	Duration of illness			Granular sparkling echoes		
	0 to 5years	>5	p value	(+)	(-)	p value
number	7	11		8	10	
peak E (cm/sec)	45±16 (43%)	34±6 (73%)	NS	33±6 (75%)	43±14 (50%)	NS
peak A (cm/sec)	39±6 (57%)	44±11 (64%)	NS	46±13 (63%)	39±5 (60%)	NS
E/A	1.18±0.42 (57%)	0.80±0.15 (100%)	p<0.05	0.75±0.13 (100%)	1.10±0.37 (70%)	p<0.05
DT (msec)	134±34 (71%)	182±53 (91%)	p<0.05	189±60 (88%)	144±34 (80%)	NS

The numbers in parentheses indicate the incidence of abnormalities in each value. Abbreviations as in Tables 2 and 3.

一患者の心病変、特に左室拡張機能に関して、以下の所見が得られた。

- 1 左室拡張障害が、digitized Mモードエコー法では拡張期1/D・dD/dtの低下、拡張期1/PW・dPW/dtの低下およびLVIRTの延長として示され、また、パルスドプラー法による左室流入血流パターンではpeak Eの減少、peak Aの増加、E/Aの減少およびDTの延長として認められる。
- 2 左室拡張障害は、心症状、心室壁肥厚、心筋エコー輝度の増強(“granular sparkling echoes”)ならびに収縮障害が出現する以前にすでに認められる。
- 3 左室拡張障害の頻度、程度は、神経障害の重症化、加齢、罹病期間の長期化および“granular sparkling

echoes”の出現に伴って増大する。

- 4 左室拡張障害は、パルスドプラー法による計測において、digitized Mモードエコー法によるそれよりも、より高頻度に認められる。

全身性アミロイドーシスの内でも原発性および骨髄腫に合併するアミロイドーシスは高率に心病変を合併し、それがしばしば死因となることが知られている<sup>1)~5)</sup>。家族性アミロイドポリニューロパチーは、下肢からはじまる末梢神経障害、悪心、嘔吐、下痢、起立性低血圧などの自律神経症状を主症状とする常染色体優性の遺伝形式を呈する全身性アミロイドーシスである<sup>35)38)</sup>。本症ではほぼ全例に心病変を合併するが、他の全身性アミロイドーシスの心病変に比して、うっ

心性心不全や拘束型の血行動態をきたすことは末期まで比較的少ない<sup>5)35)39)</sup>といわれており、刺激伝導障害や徐脈性不整脈およびこれらに伴う Adams-Stokes 症候群などがしばしばみられる<sup>6)~11)</sup>。

#### A 心アミロイドーシスの左室拡張、充満に関する従来の見解

これまで心アミロイドーシスの、左室収縮、拡張能の評価に関していくつかの心機図<sup>12)</sup>、Mモードおよび断層心エコー図法<sup>13)~21)</sup>、パルスドプラー法<sup>22)~26)</sup>、心筋シンチグラフィ<sup>27)~32)</sup>、RIアンジオグラフィ<sup>33)34)</sup>、心臓カテーテル法<sup>40)~44)</sup>による報告がみられる。

一般に、心アミロイドーシスは拘束型血行動態を示す代表的な疾患であるといわれている。しかし、最近まで左室拡張障害、流入障害の特徴に関しては報告者により様々で、一定の見解は得られていなかった<sup>45)</sup>。Meaneyら<sup>41)</sup>、Swantonら<sup>42)</sup>は心臓カテーテル法による左室圧-容積曲線を解析した結果、以下の記載を行っている。すなわち、本症の重症例で心室拡張期圧曲線上“dip and plateau”型を呈する例では、拡張早期急速流入は増加し、これに引き続く拡張中期から後期にかけての流入は著しく減少する。また、Appletonら<sup>46)</sup>もパルスドプラー法を用いて左室流入血流速度を検討し、左室拡張末期圧の上昇を伴い、左室圧曲線で“square root”型の存在を認めた心アミロイドーシスでは、拡張早期急速流入速度は正常あるいは増加するが、急速流入時間、心房収縮期流入速度は減少すると報告した。さらに、Hongoら<sup>33)</sup>、Kinoshitaら<sup>23)</sup>は“dip and plateau”型を示さない家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象として、それぞれRIアンジオグラフィ、パルスドプラー法により左室流入様式を分析し、左室弛緩障害と拡張早期流入の減少および代償的な心房収縮の増大が認められることを明らかにした。これに対して、Tybergら<sup>43)</sup>、St. John Suttonら<sup>10)</sup>、Aroneyら<sup>34)</sup>はそれぞれ左室造影法、digitized Mモードエコー法、RIアンジオグラフィを用いて左室充満特性を解析した結果、左室拡張期圧曲線が“square root”型を示し、拘束型血行動態を呈した症例においても左室弛緩の延長（弛緩障害）および急速流入期の流入減少とそれに伴う代償的な心房収縮期の流入増加がみられると述べた。WHO/ISFCの定義と分類<sup>47)</sup>によれば、拘束型心筋症の診断基準は確立されておらず、はたして本症の心室拡張期圧曲線が収縮性心膜炎と同一の“square root”型を示すのか否かについては疑問が残されている<sup>48)~52)</sup>。いずれにせ

よ、心アミロイドーシスの左室流入障害に関して、前述のように相反する見解が存在する理由は不明確と言わざるを得ないが、それぞれの報告における症例数が少数であること、研究対象例の内容、左室流入に影響する年齢や合併疾患等に差異があることが一因と考えられる。

最近、Kleinら<sup>23)~25)</sup>、Hongoら<sup>26)</sup>はパルスドプラー法により早期例から進行例に及ぶ多数例の心アミロイドーシス患者を対象として左室流入血流を解析し、注目すべき成績を得た。すなわち、早期例では、左室等容弛緩時間の延長、拡張早期流入速度の減少、流入時間の延長および心房収縮の代償的増加（弛緩障害型）を示し、心筋へのアミロイド沈着の進展につれて流入血流パターンは一見正常化（“pseudonormalization”：偽正常型）する。さらに重症化した例では、急速流入速度は増加、流入時間は短縮し、心房収縮速度は減少する（拘束型）。

#### B 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける左室拡張、流入障害

本研究で対象とした家族性アミロイドポリニューロパチー患者は、うっ心性心不全、心室壁の著明な肥厚、あるいは左室収縮障害を認めず、何れも心アミロイドーシスの早期例<sup>19)21)22)31)33)</sup>と考えられた。今回の検討の結果、本症では、digitized Mモードエコー法による左室内径、壁運動の変化ならびに拡張期時相の解析により、また、パルスドプラー法を用いた左室流入血流パターンの評価によって、左室拡張障害が高頻度に存在することが明らかとなった。その特徴は左室の弛緩障害であり、digitized Mモードエコー法では拡張期 $1/D \cdot dD/dt$ および $1/PW \cdot dPW/dt$ の低下ならびにLVIRTの延長として、パルスドプラー法ではpeak Eの減少、peak Aの増加、DTの延長として認められた。この左室拡張障害は、心症状、心室壁肥厚、“granular sparkling echoes”ならびに収縮障害の出現する以前にすでに検出されること、また、左室拡張障害の頻度、程度は神経障害の重症化、加齢、罹病期間の長期化および“granular sparkling echoes”の出現に伴って増大することが確認された<sup>19)21)22)31)33)</sup>。

Digitized Mモードエコー法は、左室の壁厚減少率（rate of thinning）を計測しうる唯一の非観血的手段である<sup>53)</sup>。しかし、本研究では左室拡張障害が、パルスドプラー法による計測においてdigitized Mモードエコー法によるそれよりも、より高頻度に認められ、拡張障害の検出上感度が高いと考えられた。この理由

としては以下のことが考えられる。第一に、心室局所の不調和充填 (asynchronous regional filling) は、局所壁運動異常の存在する病的心でもちろんのこと<sup>54)55)</sup>、壁運動異常の見られない正常心でもしばしば認められる<sup>55)56)</sup>ことが知られている。したがって、Mモード法による一方向からのアプローチのみでは全ての領域における拡張機能を完全に評価することは不可能である。第二は、digitized Mモードエコー法における再現性の問題である。今回は検者間の誤差を少なくする目的で、同一の医師が心室中隔左室側、左室後壁心内膜面、心外膜面をトレースしたが、他の非観血的方法に比して、特に interobserver variability の大きな点が本法の短所であるといわれている<sup>57)</sup>。第三に、肥満者や肺気腫が存在する場合には、今回の計測に必要な傍胸骨アプローチによるMモード心エコー図の記録は困難な場合が多い。これに対して、パルスドプラー法や、RIアンジオグラフィによる拡張能の評価は、局所壁運動異常の有無にとらわれることなく血流を全体として把握することが可能である<sup>58)</sup>。また、パルスドプラー法で左室流入血流の記録に必要な心尖部からの記録も傍胸骨アプローチによるMモード法に比べると容易である。

### C 本研究の問題点と臨床的意義

一般に、左室流入血流速度は拡張期における左室・左房間の圧較差を反映し、流入血流パターンは左室の弛緩、コンプライアンス、左房のコンプライアンス等の内因性因子 (intrinsic factors) の他、前負荷、後負荷、心拍数、その他多彩な因子により規定されている<sup>59)60)</sup>。本研究ではこれらの因子全てを検討しえなかったため、今回の結果のみからは家族性アミロイドポリニューロパチーで左室拡張、流入障害を生じる機序について完全な説明を避けなければならない。しかし、従来の報告<sup>61)62)</sup>では、① 心筋内へのアミロイド沈着による心筋細胞の消失、間質線維化およびこれに基づく心室壁の伸展性の低下、② 冠動脈壁へのアミロイド沈着による心筋虚血の出現、が考えられている。

従来、各種心疾患で左室拡張障害が高率に存在することは知られていたが、臨床的意義に関しては不明な点が少なくなかった。しかし、近年、うっ血性心不全を呈する各種心疾患患者の左心機能に関して、約1/3の例では収縮能は正常あるいはやや低下しているのみであることが明らかとなり、うっ血性心不全が左室収縮障害の結果としてではなく、主として拡張障害に起因する左室前負荷の増大による結果生じているとの注

目すべき見解<sup>63)65)</sup>がみられる。そして、心アミロイドーシスは高齢者の高血圧性心疾患、大動脈弁狭窄症などととも、この様な左室拡張障害に基づくうっ血性心不全を合併する代表的な疾患といわれている。最近 Klein ら<sup>25)</sup>は、パルスドプラー法を用いて心アミロイドーシス患者の左室流入血流パターンを検討して、いわゆる拘束型 (急速流入速度増加、流入時間短縮、心房収縮速度減少) を示す例は他の流入血流パターン (正常型、弛緩障害型) を呈する例に比して1年後の生存率が有意に低値を示し、心臓死の予知に関して、パルスドプラー法が従来のMモードおよび断層心エコー図による方法に比してより有用であると興味深い報告を行った。今回対象とした家族性アミロイドポリニューロパチー患者の中には、うっ血性心不全を呈した例やパルスドプラー心エコー図上“拘束型”を示した例はみられなかったが、本症患者の中でも病期が進行して末期に至るとうっ血性心不全や拘束型血行動態を呈する例も認められる<sup>51)9)35)</sup>。したがって、今後、左室拡張、流入障害と臨床症状、予後との関連を明らかにする目的で、より詳細な経時的検討が必要と考えられる。

### V 結 語

家族性アミロイドポリニューロパチー患者18例を対象として digitized Mモードエコー法およびパルスドプラー法を用い、本症の心臓における左室拡張能について以下の結果を得た。

- 1 左室拡張障害が、digitized Mモードエコー法では拡張期1/D・dD/dtの低下、拡張期1/PW・dPW/dtの低下およびLVIRTの延長として示され、また、パルスドプラー法による左室流入血流パターンではpeak Eの減少、peak Aの増加、E/Aの減少およびDTの延長として認められる。
- 2 左室拡張障害は、心症状、心室壁肥厚、心筋エコー輝度の増強 (“granular sparkling echoes”) ならびに収縮障害が出現する以前にすでに認められる。
- 3 左室拡張障害の頻度、程度は、神経障害の重症化、加齢、罹病期間の長期化および“granular sparkling echoes”の出現に伴って増大する。
- 4 左室拡張障害は、パルスドプラー法による計測において、digitized Mモードエコー法によるそれよりも、より高頻度に認められ、拡張障害の検出上感度が高いと考えられる。

本論文の要旨は、第49回日本超音波医学会（1986年10月札幌）、第6回欧州超音波医学会（1987年6月ヘルシンキ）、第52回日本循環器学会（1988年5月秋田）、第36回および第38回日本心臓病学会（1988年9月東京、1990年10月広島）で発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御鞭撻をくださいました信州大学第1内科関口守衛教授に深謝いたします。また、本研究に関して終始御指導をいただきました信州大学第1内科本郷 実博士ならびに第1内科循環器班の諸先生方に厚く御礼申しあげます。

文 献

- 1) Brandt K, Cathcart ES, Cohen AS: A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. *Am J Med* 44: 955-969, 1968
- 2) Buja LM, Khoi NBA, Roberts WC: Clinically significant cardiac amyloidosis. Clinicopathologic findings in 15 patients. *Am J Cardiol* 26: 394-405, 1970
- 3) Kyle RA, Bayrd ED: Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine* 54: 271-299, 1975
- 4) Roberts WC, Waller BF: Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 52: 137-146, 1983
- 5) 池田修一, 大和真史, 本郷 実: 心臓とアミロイド. 阿部正和, 尾前照雄, 河合忠一 (編), 内科Mook No.35 アミロイドーシス, 第1版, pp144-154, 金原出版, 東京, 1987
- 6) Olofsson BO, Andersson R, Furberg B: Atrioventricular and intraventricular conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 208: 77-80, 1980
- 7) Eriksson P, Karp K, Bjerle P, Olofsson BO: Disturbances of cardiac rhythm and conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Br Heart J* 51: 658-662, 1984
- 8) Falk RH, Rubinow A, Cohen AS: Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 3: 107-113, 1984
- 9) Hongo M, Okubo S, Yamada Y, Misawa T, Kono J, Iwanami S, Kinoshita O, Kusama S, Ikeda S-I: Development of high-grade ventricular arrhythmias in familial amyloid polyneuropathy. In: Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E (eds), *Amyloid and Amyloidosis*, pp 459-464, Plenum Publishing Corporation, New York, 1988
- 10) 加藤孝和, 沢山俊民, 津田 司, 荒木淑郎, 栗原 照幸: 家族性アミロイドポリニューロパチーの心電図所見—熊本県25例の検討—. *呼と循* 30: 843-848, 1982
- 11) 池田修一, 進藤政臣, 柳澤信夫, 治田精一: 家族性アミロイドポリニューロパチーの心電図異常. *日内会誌* 71: 787-794, 1982
- 12) Kono J, Hongo M, Okubo S, Yamada H, Misawa T, Kinoshita O: Left ventricular systolic and diastolic time intervals in familial amyloid polyneuropathy. *Jpn Circ J* 53: 291-297, 1989
- 13) Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KPWJ: Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol* 49: 9-13, 1982
- 14) St. John Sutton MG, Reichek N, Kastor JA, Giuliani ER: Computerized M-mode echocardiographic analysis of left ventricular dysfunction in cardiac amyloid. *Circulation* 66: 790-799, 1982
- 15) Siqueira-Filho AG, Cunha CLP, Tajik AJ, Seward JB, Schattenberg TT, Giuliani ER: M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 63: 188-196, 1981
- 16) Bhandari AK, Nanda NC: Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 51: 817-825, 1983
- 17) Backman C, Olofsson BO: Echocardiographic features in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 214: 273-278, 1983

- 18) Nicolosi GL, Pavan D, Lestuzzi C, Burelli C, Zardo F, Zanuttini D: Prospective identification of patients with amyloid heart disease by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 70: 432-437, 1984
- 19) Hongo M, Ikeda S-I: Echocardiographic assessment of the evolution of amyloid heart disease: a study with familial amyloid polyneuropathy. *Circulation* 73: 249-256, 1986
- 20) Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC Jr, Boinay P, Rubinow A, Skinner M, Cohen AS: Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 59: 418-422, 1987
- 21) Hongo M, Misawa T, Kinoshita O, Yamada H, Kono J, Okubo S, Sekiguchi M: Computerized M-mode echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Jpn Circ J* 54: 32-42, 1990
- 22) Kinoshita O, Hongo M, Yamada H, Misawa T, Kono J, Okubo S, Ikeda S-I: Impaired left ventricular diastolic filling in patients with familial amyloid polyneuropathy: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Br Heart J* 61: 198-203, 1989
- 23) Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR, Luscher TF, Gertz MA, Tajik AJ: Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 13: 1017-1026, 1989
- 24) Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Taylor CL, Kyle RA, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ: Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 16: 1135-1141, 1990
- 25) Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ: Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation* 83: 808-816, 1991
- 26) Hongo M, Kono J, Yamada H, Misawa T, Tanaka M, Nakatsuka T, Kinoshita O, Okubo S, Sekiguchi M: Doppler echocardiographic assessments of left ventricular diastolic filling in patients with amyloid heart disease. *J Cardiol* 21: 391-401, 1991
- 27) Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB jr, Cohen AS: Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 51: 826-830, 1983
- 28) Eriksson P, Backman C, Bjerle P, Eriksson A, Holm S, Olofsson BO: Non-invasive assessment of the presence and severity of cardiac amyloidosis: a study in familial amyloidosis with polyneuropathy by cross sectional echocardiography and technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy. *Br Heart J* 52: 321-326, 1984
- 29) 本郷 実, 山田博美, 大久保信一, 平山二郎, 藤井忠重, 草間昌三, 池田修一: 全身性アミロイドーシスの心病変: 心筋シンチグラフィによる検討. *J Cardiogr* 15: 163-180, 1985
- 30) 本郷 実, 三沢卓夫, 山田博美, 平山二郎, 大久保信一, 藤井忠重, 草間昌三, 池田修一: Technetium-99m-pyrophosphate, technetium-99m-methylene diphosphonateおよび gallium-67-citrate シンチグラフィによる心アミロイドーシスの診断的意義—ALアミロイドーシス, 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける検討—. *日内会誌* 75: 1-8, 1986
- 31) Hongo M, Hirayama J, Fujii T, Yamada H, Okubo S, Kusama S, Ikeda S-I: Early identification of amyloid heart disease by technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy: a study with familial amyloid polyneuropathy. *Am Heart J* 113: 654-662, 1987
- 32) Gertz MA, Brown ML, Hauser MF, Kyle RA: Utility of technetium Tc 99m pyrophosphate bone scanning in cardiac amyloidosis. *Arch Intern Med* 147: 1039-1044, 1987
- 33) Hongo M, Fujii T, Hirayama J, Kinoshita O, Tanaka M, Okubo S: Radionuclide angiographic assessment of left ventricular diastolic filling in amyloid heart disease: a study of patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Am Coll Cardiol* 13: 48-53, 1989

- 34) Aroney CN, Ruddy TD, Dighero H, Fifer MA, Boucher CA, Palacios IF: Differentiation of restrictive cardiomyopathy from pericardial constriction: assessment of diastolic function by radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 13: 1007-1014, 1989
- 35) Ikeda S-I, Hanyu N, Hongo M, Yoshioka J, Oguchi H, Yanagisawa N, Kobayashi T, Tsukagoshi H, Ito N, Yokota T: Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy: clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain* 110: 315-337, 1987
- 36) Coutinho P, Silva AM, Lima JL, Barbosa AR: Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner GG, Costa PP, Freitas F (eds), *Amyloid and amyloidosis: Excerpta Medica*, pp 88-98, Amsterdam, 1980
- 37) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58: 1072-1083, 1978
- 38) Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 75: 408-427, 1952
- 39) Gertz MA, Kyle RA, Thibodeau SN: Familial amyloidosis: a study of 52 north American-born patients examined during a 30-year period. *Mayo Clin Proc* 67: 428-440, 1992
- 40) Chew C, Ziady GM, Raphael MJ, Oakley CM: The functional defect in amyloid heart disease. *Am J Cardiol* 36: 438-444, 1975
- 41) Meaney E, Shabetai R, Bhargava V, Shearer M, Weidner C, Mangiardi LM, Smalling R, Peterson K: Cardiac amyloidosis, constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 38: 547-556, 1976
- 42) Swanton RH, Brooksby IAB, Davies MJ, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MIM: Systolic and diastolic ventricular function in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 39: 658-664, 1977
- 43) Tyberg TI, Goodyer AVN, Hurst VW, Alexander J, Langou RA: Left ventricular filling in differentiating restrictive amyloid cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 47: 791-796, 1981
- 44) Yamakado T, Fukui A, Kato N, Maruyama S, Okubo S, Hayashi T, Mori S, Futagami Y, Hamada M, Nakano T: Analysis of left ventricular diastolic function by pressure-volume relation in cases with idiopathic restrictive cardiomyopathy and amyloid restrictive cardiomyopathy. *Heart Vessels [Suppl]* 5: 80-83, 1990
- 45) Plehn JF, Friedman BJ: Diastolic dysfunction in amyloid heart disease: restrictive cardiomyopathy or not?. *J Am Coll Cardiol* 13: 54-56, 1989
- 46) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL: Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 11: 757-768, 1988
- 47) Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 44: 672-673, 1980
- 48) Hirota Y, Kohriyama T, Hayashi T, Kaku K, Nishimura H, Saito T, Nakayama Y, Suwa M, Kino M, Kawamura K: Idiopathic restrictive cardiomyopathy: differences of left ventricular relaxation and diastolic wave forms from constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 52: 421-423, 1983
- 49) Hirota Y, Shimizu G, Kita Y, Nakayama Y, Suwa M, Kawamura K, Nagata S, Sawayama T, Izumi T, Nakano T, Toshima H, Sekiguchi M: Spectrum of restrictive cardiomyopathy: report of the national survey in Japan. *Am Heart J* 120: 188-194, 1990
- 50) Foale R, Shahi M: Restrictive cardiomyopathy and specific heart muscle disease. *Curr Opin Cardiol* 5: 314-319, 1990
- 51) 弘田雄三: 拘束型心筋症. 杉本恒明, 松本昭彦, 杉下靖郎, 門間和夫 (編), *Annual Review 循環器*, 第一

- 版, pp 131-134, 中外医学社, 東京, 1990
- 52) Vaitkus PT, Kussmaul WG: Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy: a reappraisal and update of diagnostic criteria. *Am Heart J* 122: 1431-1441, 1991
  - 53) Friedman BJ, Plehn JF: Noninvasive analysis of ventricular diastolic performance: in quest of a clinical tool. *J Am Coll Cardiol* 12: 944-946, 1988
  - 54) Yamagishi T, Ozaki M, Kumada T, Ikezono T, Shimizu T, Furutani Y, Yamaoka H, Ogawa H, Matsuzaki M, Matsuda Y, Arima A, Kusakawa R: Asynchronous left ventricular diastolic filling in patients with isolated disease of the left anterior descending coronary artery: assessment with radionuclide ventriculography. *Circulation* 69: 933-942, 1984
  - 55) Gaasch WH, Blaustein AS, Bing OHL: Asynchronous (segmental early) relaxation of the left ventricle. *J Am Coll Cardiol* 5: 891-897, 1985
  - 56) Bonow RO, Vitale DF, Bacharach SL, Maron BJ, Green MV: Effects of aging on asynchronous left ventricular regional function and global ventricular filling in normal human subjects. *J Am Coll Cardiol* 11: 50-58, 1988
  - 57) Pollick C, Fitzgerald PJ, Popp, RL: Variability of digitized echocardiography: size, source, and means of reduction. *Am J Cardiol* 51: 576-582, 1983
  - 58) Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JI, Yoran C, Frater RWM, Yellin EL: Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 74: 187-196, 1986
  - 59) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 12: 426-440, 1988
  - 60) Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE: Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 78: 672-683, 1988
  - 61) Smith RRL, Hutchins GM: Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *Am J Cardiol* 44: 413-417, 1979
  - 62) Saffitz JE, Sazama K, Roberts WC: Amyloidosis limited to small arteries causing angina pectoris and sudden death. *Am J Cardiol* 51: 1234-1235, 1983
  - 63) Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA: Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 54: 778-782, 1984
  - 64) Soufer R, Wohlgeleinter D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, Berger HJ, Zaret BL: Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 55: 1032-1036, 1985
  - 65) Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ: Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 312: 277-283, 1985

(5. 4. 27 受稿)