

進行性筋ジストロフィー症
患者の左室収縮時相

Systolic time intervals
in patients with progres-
sive muscular dystrophy

野村 雅則
久田 澄夫
水野 康
望月 和男*
橋 俊世*
市江 良康*
二村 良博*
竹内 省三*
安井 昭二*
深津 要**

Masanori NOMURA
Sumio HISADA
Yasushi MIZUNO
Kazuo MOCHIZUKI*
Toshiyo TACHIBANA*
Yoshiyasu ICHIE*
Yoshihiro FUTAMURA*
Shozo TAKEUCHI*
Shoji YASUI*
Kaname FUKAZU**

Summary

Cardiac involvement in patients with Duchenne progressive muscular dystrophy (PMD) was studied by means of systolic time intervals (STI). STI was calculated from measurement of simultaneously recorded carotid pulse tracing, electrocardiogram and phonocardiogram.

These recordings were repeatedly taken once a year on each patient for the study period of three years. This study was based on 54 hospitalized patients. These were classified into eight stages according to the degree of the musculoskeletal dysfunction (stage I-VIII). Correction was made in ejection time (ET) and pre-ejection period (PEP) according to the heart rate (HR), because of their significant correlation to HR in 42 normal control subjects.

HR in PMD was found to be higher in all the stages, especially in the advanced, than in the control. Corrected ET (ETi) showed gradual abbreviation as the stage advanced. Corrected PEP (PEPi) and PEP/ET exhibited a marked prolongation and increment, respectively, even in early stages. These findings suggested the presence of a close relation between the impairment of left ventricular function and the progression of musculoskeletal dysfunction.

During the observation, progressive alteration in PEPi and PEP/ET was observed. The alteration was marked in PMD above the stage VI as compared to that in the lower stages. The marked alteration

名古屋保健衛生大学医学部 内科
豊明市沓掛町田染ヶ窪 1-98 (〒 470-11)
*名古屋大学医学部 第一内科
名古屋市昭和区鶴舞町 65 (〒 466)
**国立療養所鈴鹿病院
鈴鹿市笠登 (〒 513)

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fujita Gakuen University, Kutsukake-cho 1-98, Toyoake, 470-11
*The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University, Tsurumai-cho 65, Showa-ku, Nagoya, 466
**Suzuka Byoin National Sanatorium, Kasado, Suzuka 513

Presented at the 13th Meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Sound held in Tokyo, September 25-26, 1976

Received for publication November 1, 1976

of the same degree also occurred in PMD who showed no progression of musculoskeletal dysfunction during the period. These findings suggested the untoward effect of prolonged bedrest on left ventricular function, in addition to the impairment due to cardiac involvement itself.

Key words

Progressive muscular dystrophy Systolic time intervals (STI) Left ventricular function
Prolonged bedrest

はじめに

進行性筋ジストロフィー症 (PMD) においては、骨格筋と類似の変化が心筋、平滑筋にもみられる¹⁻⁷⁾。とくに Duchenne 型 (D 型 PMD) の患者では、その心侵襲の頻度が高い^{2,8)}。臨床上の所見として、頻脈^{3,5)}、種々の不整脈^{2,6,8)}、心肥大、特異な心電図変化があげられるが^{2,3,5,8-11)}、末期には呼吸器感染症のほか、突然うっ血性心不全をおこして死亡することもある^{1,4)}。臨床では全く心不全徴候を示さないにもかかわらず、心臓カテーター検査で潜在性心不全の存在が明らかにされたとの報告も多い^{5,12,13)}。このように PMD 患者の心行動態の把握は、日常生活管理上、機能訓練の運動量の決定、予後の推察に必要とされる。

我々は D 型 PMD 患者の左心機能を非観血的に調べる目的で、心機図を用いて左室収縮時相 (systolic time intervals) の解析を行った。さらに同一対象で、年に一度、3 年連続心機図を記録し、骨格筋病変の進展により生ずる日常生活障害の程度と、左室収縮時相との関連を検討した。

対象と方法

1. 対象

PMD 患者はその日常生活の障害度により、Table 1 の厚生省班会議分類のごとく、8 つの段階 (stage) に分けられる。このうち、stage I~IV の患者は自力歩行が可能であり、stage V 以上の患者では自力歩行が不能となり、さらに stage VI 以上の患者は四つ這いも不能な状態となる。今回対象とした患者は国立療養所鈴鹿病院に入院中

Table 1. Stage of musculoskeletal dysfunction in patients with progressive muscular dystrophy

I	歩行可能	介助なく階段昇降可能
II	歩行可能	階段昇降に介助
III	平地歩行可能	階段昇降不能 椅子からの立ち上り可能
IV	平地歩行可能	椅子からの立ち上り不能
V	歩行不能	四つ這い可能 椅子上 ADL 独立
VI	歩行不能	四つ這い不能 車椅子上 ADL に要介助
VII	移動不能	自力で坐位保持可能 姿勢が悪く背部支持必要
VIII	寝たきり	最大限の介助を必要とする

Table 2. Materials of progressive muscular dystrophy classified according to the musculoskeletal dysfunction

Stage	Number			Total	Age
	1973	1974	1975		mean (range)
I	6	4	2	12	10.3 (6~14)
II	10	6	5	21	11.8 (7~16)
III	1	3	0	4	11.8 (8~15)
IV	1	1	2+(4)	4+(4)	12.5 (9~16)
V	11	7	8	26	11.4 (9~18)
VI	23	24	24	71	13.5 (10~22)
VII	1	8	9	18	16.3 (10~24)
VIII	1	1	4	6	16.2 (10~18)
Total	54	54	54+(4)	162+(4)	13.0 (6~24)

の D 型 PMD 患者で、1973, 1974, 1975 年の連続 3 年ほぼ同一時期に心機図を記録した 54 名の男子である (Table 2). 1973 年から 1975 年の 2 年間に stage の進行した患者は 30 名で、1 stage 進んだ者 14 名、2 stage 7 名、3 stage 6 名、4 stage 3 名であった。健常対照として、心血管系に異常の認められない 6~21 歳の男子 42 名 (平均年齢 12.1 歳) を用いた。

2. 記録の方法

心機図の記録にはフクダ電子製多要素心音計 EMR 60 SD, フクダ電子製 TY 302, 303 トランスデューサを用いて、背臥位、呼気停止時に心電図第 II 誘導、左第 3 肋間での低、中、高音心音図とともに 100 mm/sec の紙送り速度で記録した。

3. 左室収縮時相 (STI) の計測

STI の測定には、心電図、心音図と同時に記録された頸動脈脈波曲線の連続する 5 心拍を用いた。駆出時間 (ET) は、頸動脈脈波の立上りより切痕までを、心電図 Q 波の開始より II 音大動脈成分までの Q-II_A 時間から、ET を引いて前駆出時間 (PEP) とした。さらに PEP と ET の比、PEP/ET を求めた。

4. STI の心拍数補正

STI が心拍数に依存することはよく知られて

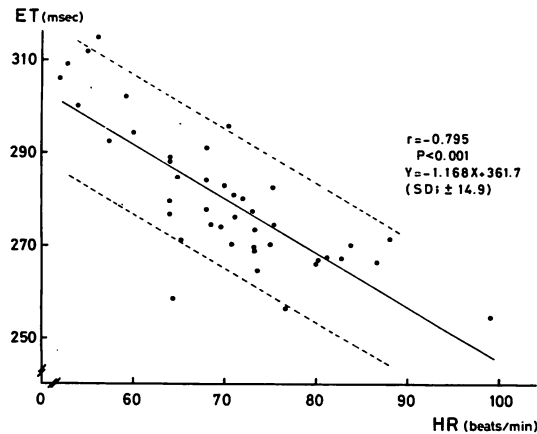


Fig. 1. The relationship of ejection time (ET) to heart rate (HR) in normal subjects.

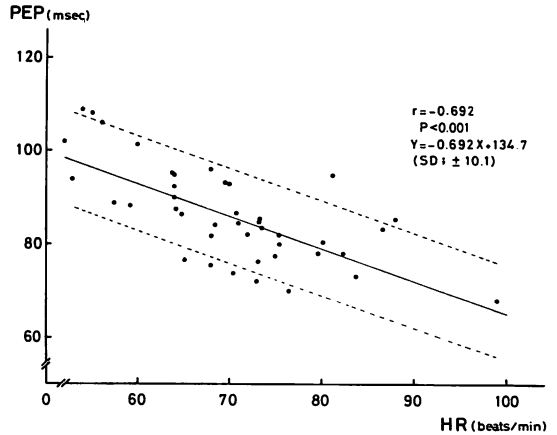


Fig. 2. The relationship of pre-ejection period (PEP) to heart rate (HR) in normal subjects.

いる^{14,15}。健常者 42 名の ET, PEP の心拍数に対する関係を、横軸に心拍数をとったグラフ上にプロットして検討した。ET は心拍数との間に $r = -0.795$ ($p < 0.001$) の負の相関関係にあり、その直線回帰式は $Y = -1.17 \times HR + 361.7$ であった (Fig. 1)。PEP も同様に $r = -0.692$ ($p < 0.001$) で、心拍数と負の相関を認め、 $Y = -0.69 \times HR + 134.7$ の直線回帰式を得た (Fig. 2)。この結果から PMD 患者、健常者の ET, PEP の比較検討には、回帰式より得た index, $ET_i = 1.17 \times HR + ET$ (msec), $PEP_i = 0.69 \times HR + PEP$ (msec) を用いた。

結 果

1. 心拍数

3 年連続で心機図を記録した D 型 PMD 患者、延べ 166 例の心拍数を各 stage ごとに分け、健常者と比較すると、どの stage の患者でも心拍数は健常者よりも多く、stage I, IV の患者を除きその差は有意であった。患者の中では、stage の進行にしたがい心拍数は増加する傾向にあったが、隣り合う stage 間には有意な差は無かった (Fig. 3)。

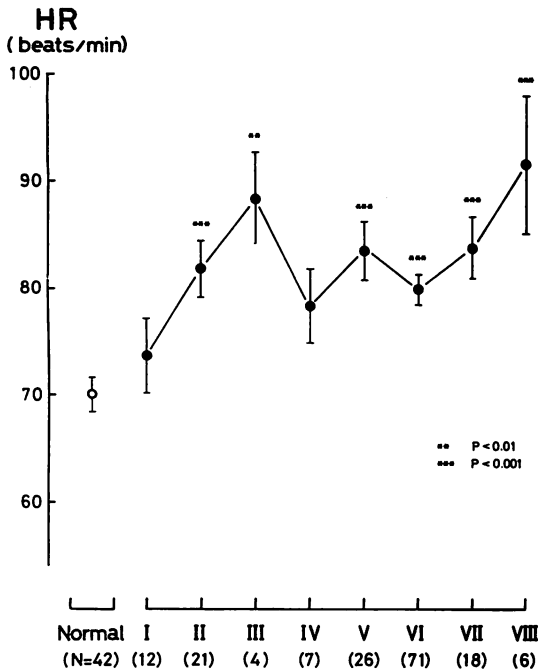


Fig. 3. Heart rate (HR) in patients with progressive muscular dystrophy (PMD) and age-matched normal control subjects.

PMD is classified into eight stages according to their musculoskeletal dysfunction. Each circle shows mean value and one standard error.

2. 日常生活障害度 (stage) と STI

ETi は stage I, II, III の患者では、健常者と差は無いが、stage IV の患者からは、stage の悪化につれて ETi は短縮し、とくに stage V と VI の患者の間では、その差は有意であった (Fig. 4).

PEPi は健常者と運動能力に大きな差異の無い stage I の患者で、すでに健常者よりも有意に延長していた。Stage 数の増加とともに PEPi は漸増し、なかでも stage VI と VII の患者間の差は有意であった (Fig. 5).

PEP/ET も PEPi と同様の傾向で、stage I の患者ですでに健常者と比較して有意な増加を示し、stage VI から VII の患者間で著明な増加を認めた (Fig. 6).

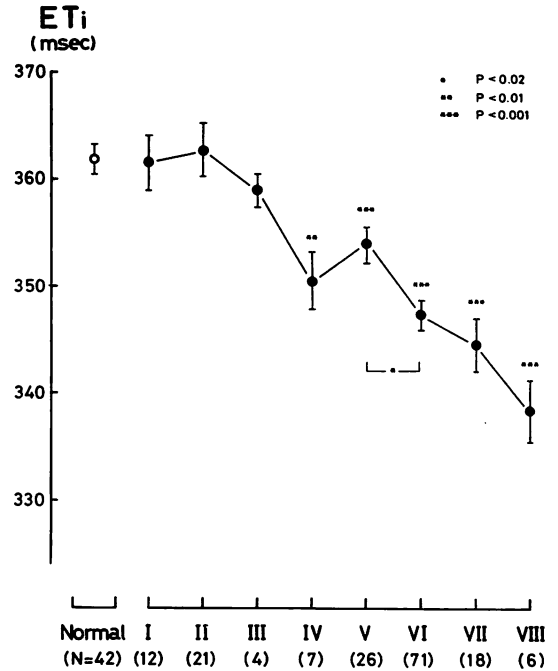


Fig. 4. Corrected ejection time (ETi) in patients with progressive muscular dystrophy (PMD) and age-matched normal control subjects.

ETi shows gradual abbreviation as the stage advances. Significant difference is present between normal control and above stage IV. Difference between stage V and VI is also significant.

3. STI の経年変化

1973年から1975年にかけての対象患者の STI の経年変化と、stage の進行の有無についての関連を検討した。2年同じ stageにとどまった患者と、stage の進行した患者の ETi はともに減少する傾向にあったが、両者での ETi の減少の程度には差異は認めなかった (Fig. 7).

Stage の進行した患者 30 名の中には、1 stage 進んだもの 14 名、2 stage 7 名、3 stage 6 名、4 stage 3 名が含まれているが、stage の進行数と ETi の減少との間に一定の関係は認められなかった。PEPi については、歩行可能な stage I~IV から進行した患者に比べて、stage VI から進んだ

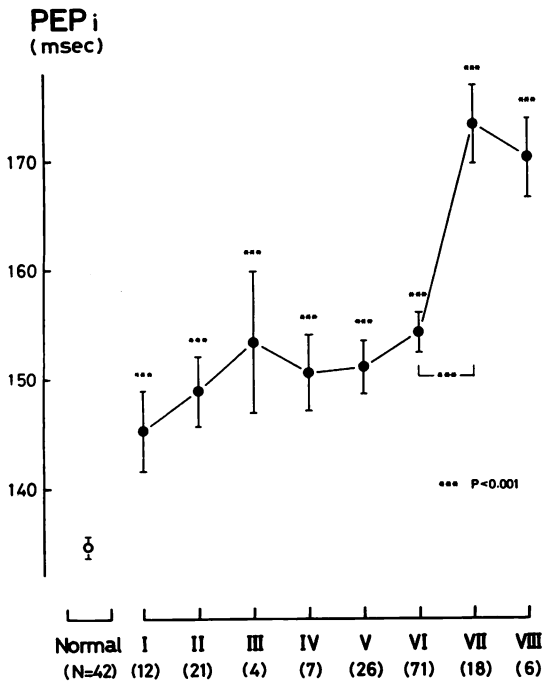


Fig. 5. Corrected pre-ejection period (PEPi) in patients with progressive muscular dystrophy (PMD) and normal control.

A marked prolongation in PMD is found to be present even in early stages.

患者での PEPi の増加は大きく、同じ stage VI にとどまった患者 14 名の平均値の動きは、これに比べて若干少なかった (Fig. 8). PEP/ET は stage VI 以上の患者では、この stage より軽症の stage の患者と比較して、PEP/ET の増加の程度は大きく、stage VI からの stage 進行の有無にかかわらず、同じ程度の変化を示した (Fig. 9).

考 案

心機図より求めた左室収縮時相 (STI) は、非観血的に左心機能を評価するための指標として、記録方法の簡便さ、繰り返し調べられることもあり、臨床的に広く用いられている。STI 諸値は健常者でも年齢、性により差があり、加齢とともに増加し、心拍数との間に高い負の相関関係にあるこ

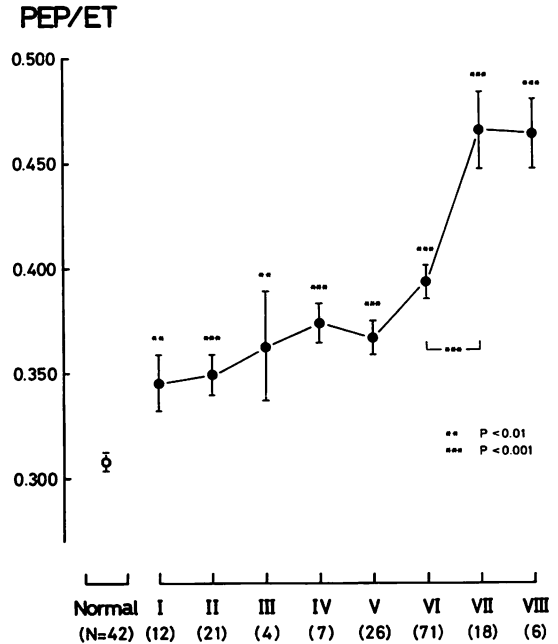


Fig. 6. PEP/ET in patients with progressive muscular dystrophy (PMD) and normal control.

A marked increment in PMD is found to be present even in early stages.

とが報告されている¹⁴⁻¹⁶。我々が健常者から得た駆出時間 (ET), 前駆出時間 (PEP) も心拍数と有意な負の相関を示し、STI 諸値の比較検討には心拍数で補正した値を用い、年齢による STI 諸値の差を少なくするために、対象とした D 型 PMD 患者と似た年齢分布を示す健常者を用いた。年に 1 回、3 年連続で心機図の記録を行った D 型 PMD 患者延べ 166 人の左室駆出時間 (ET), 前駆出時間 (PEP) を心拍数で補正した ETi, PEPi, および PEP と ET の比 PEP/ET を求め、日常障害度 (stage) で分類し、健常者で得られた ETi, PEPi, PEP/ET と比較検討した。

その結果、日常生活障害の程度が強くなる (すなわち stage が進行する) にしたがって ETi は短縮し、PEPi は延長し、PEP/ET は増大した。この成績は高橋らの報告と一致している¹⁹。なかでも PEPi, PEP/ET は、骨格筋障害の少ない

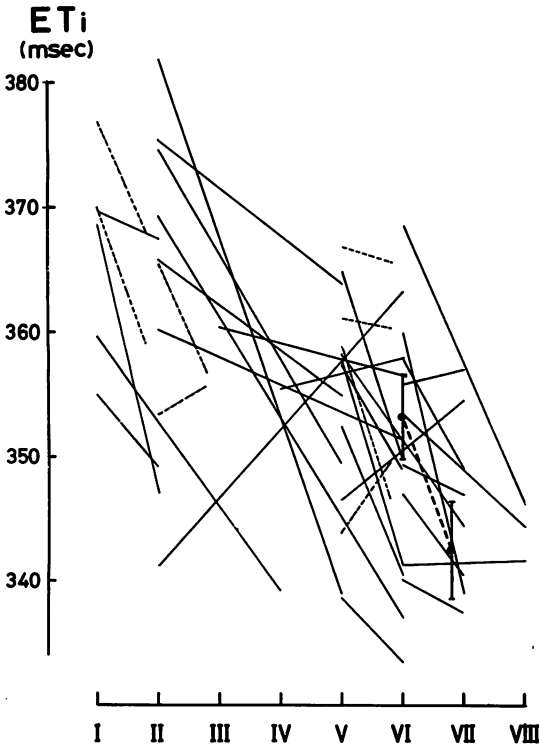


Fig. 7. Individual alteration in corrected ejection time (ETi) during the study period of three years in patients with progressive muscular dystrophy.

No difference is found in alteration on each value in patients who show progression of the stages (solid line). Similar tendency is found in patients who show no progression of the stages (dotted line). Solid circle and bar indicate mean value and one standard error.

stage I の患者ですでに健常者との差が有意であり, stage VI と VII の患者の間で最大の差異が認められた。

STI と心拍出量の関係については, Weissler にはじまり数多くの報告があり^{17,18)}, 対象を特定の疾患に限定した場合は, 比較的高い相関関係が示されている¹⁷⁾. PEP は ET よりも cardiac index, stroke index と高い相関関係にある. PEP/ET もやはり同様の関係にあるが, 左室 perfor-

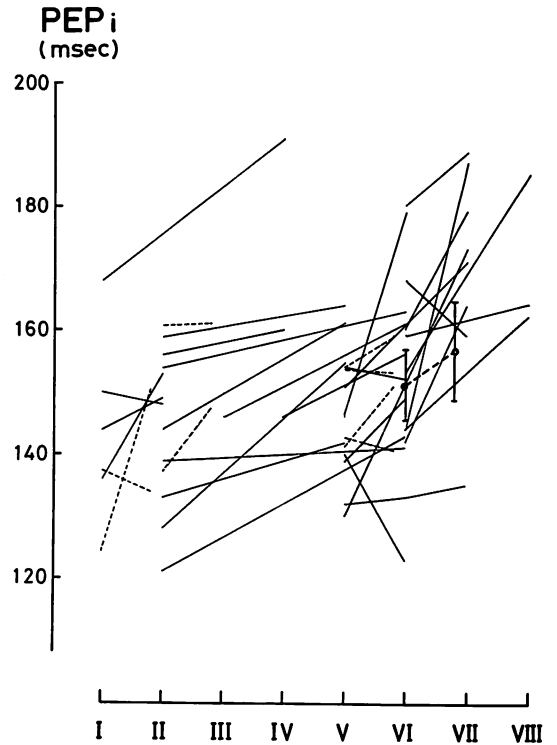


Fig. 8. Individual alteration in corrected pre-ejection period (PEPi) during the study period of three years in patients with progressive dystrophy.

Progressive alteration is found to be present (solid line), which is marked in PMD above stage VI as compared to PMD in lower stages. The marked alteration of the same degree is also present in PMD above stage VI who show no progression of the musculo-skeletal dysfunction during the period (dotted line). Solid circles and bars indicate mean value and one standard error.

mans を表す指標のうちでは, 駆出分画 (EF) と高い相関を示すとされている¹⁸⁾. 以上の点より, D型 PMD 患者での ETi の短縮, PEPi の延長, PEP/ET の増大は cardiac index, stroke index の低下, 駆出分画の減少をもたらす左心機能の低下を示唆するものであり, 骨格筋障害の進行と左心機能の低下との間には何らかの並行する関係のあることが考えられる. 病理学的に PMD 患

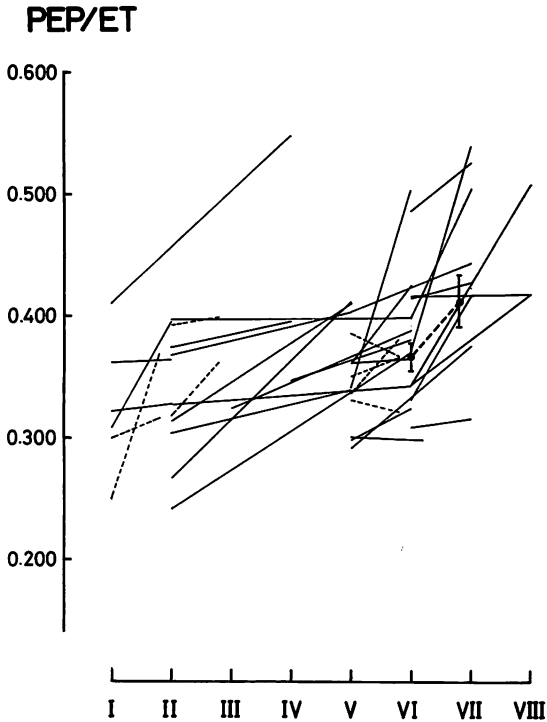


Fig. 9. Individual alteration in PEP/ET in patients with progressive muscular dystrophy during the study period of three years.

The tendency similar to PEPi in Fig. 8 is also present. See Fig. 8 for abbreviations.

者では骨格筋、心筋、平滑筋の各筋に変性、線維化等の類似の病変がみられ、系統的な筋肉全般の疾患と考えられている。剖検で線維化巣は左室の後壁から側壁にかけてみられ、右室壁の線維化は軽度と報告されている⁷⁾。したがって、我々の得た STI による左心機能の低下を示唆する所見は、左室壁の変性、線維化による機能障害と考えられる。

一方、個々の D 型 PMD 患者について stage の進行と STI の関係を見ると、ETi は 2 年間に stage が進み、日常生活障害の程度が強まった患者と同じ stage にとどまった患者とでは、どちらも同じ程度に減少した。PEPi, PEP/ET でみると、最初から比較的重症の stage VI の患者では、

2 年間の stage 進行の有無に関係なく、PEPi の延長、PEP/ET の増加が認められた。この変化は、初回記録時に stage V 以下であった患者に比べて著しかった。この結果、stage VI を含む日常生活障害度上重症の患者の左心機能低下には、骨格筋障害の進行と左心機能の低下との間に示唆された何らかの並行する関係のほかに、別の要因の関与が考えられた。

PMD 患者は経過中に骨格筋障害の程度が強くなり、発症時には自力歩行可能であった者が、次第に日常の運動能力が制限され、ベッド固定での生活を余儀なくされるようになる。このような長期にわたるベッド固定は、顕性心不全への移行を妨げているという考えは多い^{3,5,13)}。

一方、この長期にわたるベッド固定が左心機能の低下をきたすとの報告があり、PDM 患者の左心機能の評価のさいに、この点に関して注意を払う必要がある²⁰⁾。四つ這いも不能な stage VI 以上で、これより軽症の患者に比べ、左心機能の低下が著しいことが示唆され、stage VI からの長期にわたるベッド固定の左心機能に及ぼす影響を反映していると考えられた。

すなわち、D 型 PMD 患者にみられた左心機能の低下の要因として、1 つは本疾患の基本的病変による左心室筋への侵襲であり、他はとくに重症患者でみられる長期安静による廃用性の機能低下と考えられる。

要 約

Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 (D 型 PMD) 54 名、6~24 歳 (平均 13.0 歳) を対象として、年に 1 度 3 年連続で、頸動脈波、心音図、心電図を同時記録し、心拍数 (HR)、駆出時間 (ET)、前駆出時間 (PEP)、PEP/ET を測定した。42 名の健常者 6~21 歳 (平均 12.1 歳) から求めた ET、PEP は、それぞれ心拍数と $r = -0.795$ ($p < 0.001$)、 $r = -0.692$ ($p < 0.001$) で、負の相関関係を示し、 $ET_i = 1.17 \times HR + ET$ 、 $PEP_i = 0.69 \times HR + PEP$ のごとく補正をした値で検討した。D 型 PMD

患者は, 骨格筋障害の程度により stage I~VIII に分けられた. 心拍数は健常者に比し有意に多かったが, stage 間に差はなかった.

骨格筋障害が強い者ほど, ETi は短縮, PEPi は延長, PEP/ET は増加と左心機能の低下を示唆し, 両者の間に並行する関係があると考えられた. これらの左室収縮時相は, 這って動くこともできない stage VI 以上の患者で, PEPi の延長, PEP/ET の増加が著明で, 2年の間 stage VI から進行した患者も, 進行のなかった患者も, 同程度の上記変化を示した. この結果より, D型 PMD 患者で, STI より示唆された左心機能の低下は, 骨格筋病変の進展に並行する関係にあるとともに, 強いられた安静の心臓に対する影響の反映と考えられた.

文 献

- 1) Zatuchni J, Aegerter EE, Molthan L, Shuman CR: The heart in progressive muscular dystrophy. *Circulation* 3: 846-853, 1951
- 2) Weisenfeld S, Messinger WJ: Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy. *Amer Heart J* 43: 170-187, 1952
- 3) Gilroy J, Cahalan JL, Berman R, Newman M: Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* 27: 484-493, 1963
- 4) Duke M, Crosby DC: Clinical hemodynamic, electrocardiographic, and vectorcardiographic observations in progressive muscular dystrophy of 34 years' duration. *Amer Heart J* 67: 251-257, 1964
- 5) Perloff JK, Deleon AC Jr, O'Doherty D: The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. *Circulation* 33: 625-648, 1965
- 6) Demany MA, Zimmerman HA: Progressive muscular dystrophy, hemodynamic, angiographic, and pathologic study of a patient with myocardial involvement. *Circulation* 40: 377-384, 1969
- 7) 杉浦 浩, 花之内基夫, 福島昭治, 白井智之, 立松正衛, 高橋道人, 林 活次, 加藤敏也: 進行性筋ジストロフィー (D.M.P.) の病理組織学的検索. 最新医学 30: 2054-2062, 1975
- 8) Rubin IL, Bucheberg AS: The heart in progressive muscular dystrophy. *Amer Heart J* 43: 161-169, 1952
- 9) Lowenstein AS, Arbeit SR, Rubin IL: Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy. *Amer J Cardiol* 9: 528-533, 1962
- 10) Slucka C: The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Circulation* 38: 933-940, 1968
- 11) 中川番市, 加藤敏也, 岡本 進, 後藤 浩, 山本耕平, 村木寛茂: 筋ジストロフィー症の心電図所見. 心臓 3: 138-151, 1971
- 12) Gailani S, Danowski TS, Fisher DS: Muscular dystrophy. Catheterization studies indicating latent congestive heart failure. *Circulation* 17: 583-588, 1958
- 13) Wahi PL, Bhargava KC, Mohindra S: Cardio-respiratory changes in progressive muscular dystrophy. *Brit Heart J* 33: 533-537, 1971
- 14) Harris LC, Weisslen AM, Manske AO, Danford BH, White GD, Hammill WA: Duration of the phases of mechanical systole in infants and children. *Amer J Cardiol* 14: 448-455, 1964
- 15) Golde D, Burstin L: Systolic phases of the cardiac cycle in children. *Circulation* 42: 1029-1036, 1970
- 16) 松尾修三, 奥 保彦, 橋場邦武: 本邦正常学童の左室収縮時間 (Systolic time interval) の検討. 心臓 8: 584-593, 1976
- 17) Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD: Bed-side techniques for the evaluation of ventricular function in man. *Amer J Cardiol* 23: 577-583, 1969
- 18) Garrard CL Jr, Weissler AM, Dodge HT: The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. *Circulation* 42: 455-462, 1970
- 19) 高橋 功, 菊池 洋, 中野義澄, 渡辺晴雄, 金子二郎: Duchenne 型筋ジストロフィー症の左室機能に関する研究——ことに運動機能障害および自律神経機能との関連において——. 内科 34: 861-866, 1974
- 20) Kovick RB, Fogelman AM, Abbasi AS, Peter JB, Pearce ML: Echocardiographic evaluation of posterior left ventricular wall motion in muscular dystrophy. *Circulation* 52: 447-454, 1975