



Title	慢性心不全患者における運動時拡張早期左室内圧較差と運動耐容能との関連に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	辻 永, 真吾
Description	配架番号 : 2471
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13457号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74764
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shingo_Tsujinaga_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 辻 永 真 吾

審査担当者 主査 教授 生 駒 一 憲
副査 教授 松 居 喜 郎
副査 准教授 中 村 幸 志
副査 教授 渥 美 達 也

学 位 論 文 題 名

慢性心不全患者における
運動時拡張早期左室内圧較差と運動耐容能との関連に関する研究
(Studies on Diastolic Intra-Left Ventricular Pressure Difference During
Exercise: Strong Determinant and Predictor of Exercise Capacity
in Patients with Heart Failure)

申請者は、慢性心不全患者における運動時拡張早期左室内圧較差（IVPD）と運動耐容能との関連を明らかにするために、様々な左室駆出率（LVEF）を有する慢性心不全患者 50 例を対象に心肺運動負荷試験と運動負荷心エコー法を行った。本研究は、運動時 IVPD は LVEF の程度に関わらず心不全患者の運動耐容能と密接に関連することを明らかにした。さらに、低強度の運動負荷で得られた最大下運動時 IVPD により心不全患者の運動耐容能低下（peak $\dot{V}O_2 < 14$ mL/kg/min）を、従来指標に対する付加的価値を有しつつ、receiver operating characteristic 曲線下面積 0.81、閾値 3.0 mmHg による感度 87%、特異度 71% で良好に予測し得ることを報告した。

審査にあたり、まず副査の中村准教授から運動時 IVPD そのものより運動時の IVPD 増加量の方が重要ではとの質問があり、申請者は運動時の IVPD 増加量は左室サクシンの運動に対する予備能を、運動時 IVPD そのものは運動時の左室サクシンの強さを反映しているため、運動時の IVPD 増加量のみならず運動時 IVPD そのものも重要であると回答した。また、同准教授から 1 割の症例が運動負荷心エコー時の画質が不良で評価できなかったとあるが、特定の原因があったのかという質問があり、申請者は特定の原因はなく、運動負荷時の心エコー画像が不良となる症例は一定数存在すると回答した。副査の渥美教授から虚血性心疾患を有する患者の割合が運動耐容能低下群にやや多かったが IVPD への影響はなかったかと質問があり、申請者は左室心尖部の機能が IVPD 発生に影響したという過去の報告から壁運動異常の部位や程度が IVPD 発生に影響を与えた可能性があり、実際に心尖部に高度壁運動異常を有する虚血性心疾患症例では IVPD は低値であったと回答した。また、同教授から、運動時 IVPD と心不全の予後との関連についての質問があり、申請者は運動時 IVPD が低値な症例は心不全増悪入院を含む心血管イベントが有意に多く、今後、運動時 IVPD と予後との関連に関するデータを論文化する予定であると回答した。副査の松居教授から IVPD 解析用ソフトウェアは一般的に使用できるのかという質問があり、申請者は現時点では研究用の自家製ソフトウェアであり、現時点では商品化されていないと回答した。また同教授から IVPD と 1 回拍出量や心拍出量とは関連があったのかという質問があり、申請者は IVPD とそれらの間には有意な正の相関関係があったと回答し

た。さらに同教授から、二次性僧帽弁閉鎖不全症以外の有意な左心系弁膜症を除外したのは何故かとの質問があり、申請者は僧帽弁狭窄症や一次性僧帽弁閉鎖不全症では心エコー指標である e' や E/e' をそのまま適用してはならない疾患群としてガイドラインに明記されており、また大動脈弁狭窄症や大動脈閉鎖不全症では左室流出路の時間速度積分値が不正確になる可能性があったため、IVPD の規定因子や IVPD との関連性を検討する上で潜在的な交絡因子を有すると考えられた左心系弁膜疾患群は除外したと回答した。そして同教授から収縮機能指標の Ees と拡張早期の IVPD が相関したのは何故かとの質問があり、申請者は IVPD は左室サクシオンの指標であり、収縮末期の弾性反張である $elastic\ recoil$ の影響を受けるため、負荷依存性のない収縮機能指標である Ees と相関したと考えられると回答した。最後に主査の生駒教授から対象患者で選択バイアスが生じていないかどうかの質問があり、申請者は本研究では心不全の多様性のために除外症例が多くなったが、その一方で IVPD と $peak\ VO_2$ との関連や IVPD の規定因子を検討する上で、結果に影響し得る潜在的な交絡要因を有する疾患群をしっかりと除外することができたと回答した。また同教授から IVPD 測定に要する時間に関する質問があり、申請者はカラー M モード像を取得し、得られた静止画をソフトウェアに取り込むと数分で測定結果を得られ、煩雑な解析は不要であると回答した。さらに同教授から IVPD の臨床応用に関する質問があり、申請者は運動時 IVPD は心不全の治療反応性や予後予測マーカーになり得る可能性を秘めており、さらには低強度の運動で評価した最大下運動時 IVPD によって心不全患者の運動耐容能の低下を良好に予測できたことから、心不全患者に過度な負担をかけずに運動耐容能を推定できる指標になり得ると回答した。

この論文は、慢性心不全患者において運動時 IVPD は LVEF の程度に関わらず運動耐容能と密接に関連することを明らかにし、さらに、低強度の運動負荷で得られた最大下運動時 IVPD により心不全患者に過度な負担をかけずに運動耐容能を良好に予測し得ることを示した点において高く評価され、運動時 IVPD は、今後の慢性心不全患者の運動耐容能の予測指標になり、心不全の治療効果や予後予測のための新たなマーカーになることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。