



Title	心不全患者における骨格筋障害の診断法および影響する因子の解明に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	仲野, 一平
Description	配架番号 : 2549
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14037号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77946
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ippei_Nakano_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 仲 野 一 平

	主査	教授	工藤 與亮
審査担当者	副査	准教授	北村 秀光
	副査	教授	山本 有平
	副査	教授	森本 裕二

学 位 論 文 題 名

心不全患者における骨格筋障害の診断法および影響する因子の解明に関する研究

(Studies on skeletal muscle abnormality in patients with heart failure:

Elucidation of novel diagnostic methods and influencing factors)

本学位論文は、心不全患者における骨格筋障害について、超音波検査による筋厚や筋質、血液検査による BDNF を測定し、これらの検査法が鑑別かつ効率的に骨格筋障害を評価しうることを示したものである。また、骨格筋障害を引き起こすことが報告されているループ利尿薬の使用と、骨格筋萎縮の指標である大腿周囲径との関連を検討し、ループ利尿薬の使用が骨格筋萎縮と関連していることを示したものである。

申請者は、心不全患者におけるこれらの骨格筋障害の診断法および影響する因子の解明に関し行なった臨床研究につき発表した。

審査にあたり、まず副査の森本教授から、筋輝度や BDNF を臨床指標として使用する際に感度、特異度やカットオフ値が有用だが査読者から指摘はあったかとの質問があり、申請者は、今回の論文において指摘はなく検討していなかった、と回答した。また、BDNF が一般的な検査項目になっていないのは測定が困難等の理由があるかという質問があり、申請者は、測定は困難ではないがまだ一般化がされていないためと考えられる、と回答した。さらに、骨格筋量の測定に BIA と DEXA をそれぞれ用いている理由について質問があり、申請者は、当初 BIA で測定したが、査読者から DEXA の方が正確との指摘を受けたため、改めて DEXA 施行し採用した経緯を回答した。また、ループ利尿薬は現在も心不全診療における第一選択薬なのかと質問があり、申請者は、効果やエビデンスから現在も第一選択薬として広く用いられている、と回答した。コホート研究サンプルサイズはどのように設定されたかとの質問があり、申請者は、心不全患者の栄養状態と疫学の関連を検討する研究のサブ解析である旨回答した。

副査の北村准教授から、骨格筋のエコーや BDNF は心不全以外でも一般化して評価できるのかと質問があり、申請者は、何れも他の疾患でも応用可能な指標の可能性があると回答した。また、BDNF 値は骨格筋の状態の改善に動的に伴うものかとの質問があり、申請者は、骨格筋の状態に伴って変化するものでこれにより治療の評価をすることができると考えられる、と回答した。さらに、BDNF が骨格筋以外の要因に影響される可能性はあるかとの質問があり、申請者は、全

身状態や治療等によって何らかの影響をうける可能性はあるが、今回の研究では対照群と心不全群で患者背景や基礎疾患に差がなく多変量解析でも筋機能と **BDNF** が独立して関連しており心不全による影響以外は除外できていると考えられる、と回答した。

副査の山本教授より、対照群はどのような集団かと質問があり、申請者は、北大病院の外来に心不全以外で通院中の方である、と回答した。また、対照群でも他の疾患により骨格筋に何らかの影響がある可能性について質問があり、申請者は、対照群の患者背景や併存疾患は心不全群と有意差がないが、それ以外の影響を完全に否定することは困難である、と回答した。さらに、心不全では **BIA** や **DEXA** が困難であるとの背景があるが、実際に本研究では施行できているのではないかと、との質問があり、申請者は、今回は研究のために全参加者で測定をしたが、日常診療では通常施行できるものではない、と回答した。また、骨格筋のエコーや **BDNF** が心不全患者に特有な所見だとなお有用だが他の病態との比較検討はないのかとの質問があり、申請者は、今回の研究では心不全によって筋輝度が付加的に悪化している、また **BDNF** は遅筋から分泌されるため心不全患者に特有の障害を反映し他疾患と差別化できる可能性はあるが、それ以上の検討はできていない、と回答した。

最後に、主査の工藤教授から、エコーに関して検者間・検者内誤差はどうかとの質問があり、申請者は、事前に評価し高い再現性が得られていることを確認した、と回答した。また、今回のエコーの研究では筋厚より筋輝度が重要ということか、との質問があり、申請者は、骨格筋量が運動耐容能や予後と関連することは既に知られているが、骨格筋の質については報告がないため筋輝度の方が重要ということではなく筋輝度に着目して検討を行った、と回答した。さらに、心不全において **BDNF** が低下する機序は何かと質問があり、申請者は、心不全では遅筋が特に障害され、遅筋から分泌される **BDNF** が低下すると考えられるが、詳細な機序は今後のさらなる研究を要する、と回答した。また、今回の研究の骨格筋のエコー、**BDNF**、ループ利尿薬はどのような相互関係にあるかと、との質問があり、申請者は、本研究は心不全における骨格筋障害の基礎の知見を臨床面でどのように利用できるかというテーマを軸として検討した一連の研究をまとめた形である、と回答した。

追加として、副査の北村准教授から、本研究の結果から今後心不全のループ利尿薬の使用が変わる可能性はあるかと、との質問があり、申請者は、筋萎縮との関連が報告されたのが最近でありすぐには難しいと思われるが、今後より大規模な研究等での知見が増えれば可能性がある、と回答した。

この研究内容は、欧州心臓病学会の **Euro Prevent 2019** において **Young Investigators' Award** に、第 **25** 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会にて優秀演題賞に選出されるなど高く評価され、今後、さらなる研究の発展が期待される。

審査員一同は、これらの研究成果や質疑応答の内容を高く評価し、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。