HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	全身疾患に伴う心筋症における新規診断および予後指標に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	小林, 雄太
Description	配架番号：2646
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14700号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83017
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuta_Kobayashi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　小林　雄太

	主査	教授	若狭　哲
審査担当者	副査	教授	今野　哲
	副査	准教授	平田　匠

学 位 論 文 題 名

全身疾患に伴う心筋症における新規診断および予後指標に関する研究
(Studies for novel diagnostic and prognostic indicators in patients with cardiomyopathy caused by systemic disease)

二次性心筋症は何らかの全身疾患に続発する心筋疾患であり、進行すると心機能障害や不整脈から心不全や突然死をきたすことから、早期の診断ならびに治療介入が望ましいとされる。一方で、疾患そのものの希少性により、その診断法や適切な治療開始時期については不明な点も多い。本学位論文は、こうした二次性心筋症の診断ならびに予後判定に有用な新しい指標の同定について申請者らが行った二つの研究について報告したものである。第一章では、心サルコイドーシス患者において、心電図から簡便に取得可能な測定値である TpTe/QT が致死性不整脈に代表する有害事象の発生と関連するのみならず、既知の予後指標である BNP や LVEF に比してより高い有害事象予測能を示し、心サルコイドーシス診療における TpTe/QT の有用性を示唆した。また第二章では、筋ジストロフィーに続発する心臓病変について、標準的な診断指標とされる心臓 MRI の LGE が、同疾患に認められるびまん性線維化病変の検出に不向きであることに着目し、ECV を用いて検討を行うことで、従来の指標よりも診断感度が高く早期診断に有用であることを示唆した。

審査にあたり、副査の平田准教授から、有害事象の発生要因に関する多変量解析において stepwise 法を用いているが、最終的に除外された変数は有害事象と関連がないと考えるのか質問があり、申請者は心サルコイドーシスの予後指標がはっきりしていないので stepwise 法を用いて探索的に検証すべきという査読者の提案があったが、調整因子を強制投入した解析においても TpTe/QT は有意な予測因子であったこと、一方で除外された項目が関連してないとは言えないと回答した。また、LGE が上昇しているのに ECV が上昇していない症例についてはどう考えるのかという質問に対して、局在が強くびまん性病変が主体ではない場合にはそのような結果が起こりうると回答した。また、LVEF が保たれている患者のみを対象として、従来の基準では検出できない前心臓病変に対して ECV が有用な診断指標たりうるのか評価することが重要ではないか

との指摘があり、申請者は今後の研究課題であると回答した。次に、副査の今野教授から、ECV の基準は既報をもとに決定しているが、自施設で健常者を集めて設定すべではないかとの質問がった。申請者は、当初はその予定であったが、若年患者が多く難しかったと回答した。また ECV の値は MRI 機種の違いに影響されるのか質問があり、ガドリニウム造影の前後の値で計算するため機種の差による影響を受けにくいこと、そのため既報の値も参照可能であると判断したと回答した。また、TpTe は簡便に取得できる指標で EF よりも優れているということだが、現在はこの指標が広く用いられているのかという質問があり、最近は AI を用いた心不全予測に移行してきていると回答があった。さらに TpTe は心サルコイドーシスの治療後にどう変わるのかという質問があり、少なくとも直後には変化がないため炎症ではなく線維化を反映していると考えられると回答した。最後に主査の若狭教授から、TpTe と ECV はそれぞれ逆の対象疾患である筋ジストロフィーおよび心サルコイドーシス患者の診断に応用できるのかという質問があった。申請者は、心サルコイドーシスは病変局在が特徴的であること、また不整脈が予後に与える影響が大きいため心電図指標がより重要であると考えると回答した。また、ECV の値そのものと LGE の値あるいは EF は相関がなさそうに見えるが、本当に線維化を反映しているのかという質問があった。申請者は、一度の測定値のみなのでもう少し経過をみてみる必要があり、今後の検討課題であると回答した。また基準値設定の問題により ECV の感度が高すぎるのではという質問があり、他の心不全患者では上昇していないため、筋ジストロフィーに特徴的な所見である可能性もあると回答した。

全ての質問に対して申請者は適切に回答した。研究の立案、統計解析、結果の解釈について、また今後の研究への展望ならびに社会への貢献についても十分な理解と考察が得られていると考えられた。

本論文の成果は、将来的に二次性心筋症の早期発見ならびに予後評価、またこれに基づく治療戦略の構築ならびに各種治療効果の判定方法の確立に貢献す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単位取得なども併せ、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。