HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心エコー法による血行動態の先進的洞察：超高齢社会で問題となる循環器疾患への適用［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	石坂, 傑
Description	配架番号：2676
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14932号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85741
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ISHIZAKA_Suguru_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　石坂　傑

主査　　教授　　若狭　哲
審査担当者　副査　　教授　　近藤　英司
副査　　教授　　上田　佳代

学 位 論 文 題 名

心エコー法による血行動態の先進的洞察：超高齢社会で問題となる循環器疾患への適用
(Challenges to establish the assessment strategy in cardiovascular diseases occurring in elderly patients using echocardiography)

社会の高齢化に伴い、加齢とともに進行する循環器疾患は増加傾向にある。特に高齢患者では疾患由来の症状がはっきりしないことも少なくないため、非侵襲的検査による的確な病態評価とスクリーニングにより、至適な治療法およびその時期を選択することが重要である。本学位論文は、加齢と関連が深い循環器疾患の代表的病態である、左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）と大動脈弁狭窄症（AS）について、主に心エコー検査の指標を用いてその病態評価に寄与する因子を特定するために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、左室の形態変化を呈しない様な早期の HFpEF 患者において、運動耐用能の低下を予測する因子を検証した。結果として、肺血管コンプライアンス低下に関連した右室-肺動脈カップリングの障害と、MRI 検査で検出可能な左室心筋線維化が早期の運動耐用能低下と関連しており、必ずしも左室拡張障害は伴わないことを示した。また第二章では、高度 AS の身体所見の一つである遅脈に注目し、これと関連するカテーテル検査指標である $T_{LV\text{-}Ao}$ には、AS 重症度を反映する大動脈弁圧格差増大と左室収縮能低下の双方が影響するという仮説をもとに、それらが与える影響が AS の重症度によって異なることを示した。

審査にあたり、副査の近藤教授から、右室-肺動脈カップリングの機序は何かとの質問があり、申請者は、右心系は肺循環に圧負荷が生じた状態である肺高血圧に弱いという背景から、右室が後負荷に対してどの程度頑張って収縮出来ているかを評価する指標が右室-肺動脈カップリングであると回答した。また、外来診療における遅脈の検出方法について問われ、聴診と触診により脈の伝播の時間的ずれとして診察されると回答した。また、遅脈を有する AS 症例に対してどのように治療介入するのかと問われ､問題となるのは本来経過観察となる中等度 AS 症例であるが、こうした症例については将来的に弁置換術となる可能性が高いと考えて心エコー法等を用いた慎重な経過観察を行うべきと考えると回答した。次に、副査の上田教授から HFpEF の治療薬に関

する情報が無かったが結果に影響を与えるのではないかという質問があり、申請者は HFpEF に対する治療薬は現時点では殆ど無いのが現状であると回答した。また、第二章における重複症例の取り扱いについて質問があり、観察時期が異なることに伴い AS 重症度が大きく異なるため解析に含めたと回答した。またこれに関して結果が過大評価される可能性があるとの指摘があり、申請者は考察に追記すると回答した。さらに、心エコーによる AS 重症度評価の際に、収縮障害が存在すると重症度が過小評価されるのではないかとの指摘があり、そのような可能性を配慮して圧格差や流速ではなく弁口面積のみで評価したと回答した。最後に主査の若狭教授から、軽症 HFpEF 患者における運動耐用能低下について、肺動脈圧のみならず右室-肺動脈カップリング障害も関連が認められたとのことだが、これに関して右心機能はどのように関与しているのか質問があり、申請者は右心機能低下が顕在化はしないまでも予備能が低下している状態と考えると回答した。またこの結果を受けて臨床にどのように応用できると考えているかという質問に対しては、軽度 HFpEF 患者に対しては肺高血圧を検出するために積極的に運動負荷検査を行うこと、また治療として先ずは心血管リスクを抑えること、将来的には肺血管拡張薬の臨床応用も考慮されると回答した。また中等度 AS 症例の $T_{LV\text{-}Ao}$ 延長には、左室収縮機能低下が影響しているとのことだが、この収縮能低下が AS が原因かあるいは他に原因があるかによって大動脈弁に介入すべきかどうかの判断に影響するのではという質問に対して、申請者は中等度 AS 症例の収縮能低下の原因を考えるのは予後を見極める上で重要であるが、今のところ原因ははっきりとしないこと、一方で臨床所見で遅脈の有無をしっかり確認することは重要であると考えていると回答した。また、$T_{LV\text{-}Ao}$ と臨床症状、特に運動耐用能などとの関連はあるのかという質問に対しては、有症候性の AS 患者を対象としているため運動負荷は行われていないが、NYHA 機能分類とは関連する傾向が認められたと回答した。

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、将来的に症状の把握が難しい高齢者における循環器疾患病態進行の早期発見ならびに各種治療の至適時期の決定を含む、治療戦略の再評価・構築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。