

学位論文審査結果の要旨

氏名	藤本 香織
審査委員	主査 石原 謙 副査 三宅 吉博 副査 高田 秀美 副査 藤岡 徹 副査 高野 昌平

論文名 肥大型心筋症における左房能動的機能の予後に対する付加的価値

審査結果の要旨

【諸言・目的】

肥大型心筋症(HCM)は不均一で非対称性に心筋が肥大する遺伝子疾患である。HCMの重要な合併症として脳梗塞リスクとなる心房細動、死亡率を上昇させる心不全などが知られている。近年、左房の大きさは慢性的な拡張機能不全のバイオマーカーとして認識され、左房拡大は左室の収縮能に関わらず運動耐容能や疾患の進行に関して強力な予測因子である。そのため、HCMでの左房機能の評価は疾患の進行を理解する上で役立つと期待される。

左房機能はブースタ機能、リザーバ機能、導管機能の3要素から成る。リザーバ機能は、更に能動的拡張能と受動的拡張能に分類され、Tomaらは左房圧波形の底辺であるX-トラフがリザーバ機能における左房の能動的機能と受動的機能の移行部であると報告している。

左房リザーバ機能の受動的拡張能は左室の長軸方向の短縮による僧帽弁輪部の移動での左房内腔拡大であり、導管機能は左室の拡張能に影響される。つまりHCMにおいて左房の受動的拡張能と導管機能は制限されており、これがHCMでの病態生理学的異常のメカニズムの一部と考えられ、左房の拡張能は収縮能とともに心不全発症に関して重要な役割を担っている。

発表者は次の3つの目的 1)実験モデルにおいてスペックルトラッキング法による左房の能動的機能と受動的機能の移行部を検証すること、2)実験での研究に基づいて左房の能動的、受動的機能ストレインを評価すること、3)HCM患者での心疾患イベントの発生に関して左房機能の関連を評価すること、を目的に本研究を行った。

【方法】

8頭の犬での実験で心電図 P 波の開始から左房圧曲線の X-トラフまでの時間が左房機能の能動的機能と受動的機能を分ける点として測定できた。また左房のストレインレートの2つめのピークのタイミングがP波からX-トラフまでの時間と一致する事を検証した。

続いて非閉塞性肥大型心筋症 (HNCM) 62人、閉塞性肥大型心筋症 14人に対して心エコー検査を施行した。スペックルトラッキング法を用いた左房機能指標として左房の能動的ストレイン、受動的ストレインを測定した。心疾患イベントとしては心臓死、心房細動(Af)、入院を必要とする心不全と定義した。

【結果】

実験結果より左房の圧曲線と左房容積、左房ストレインが同じ曲線を描くことを示した。また、Bland-Altman 分析で左房の X-トラフが左房容積の変曲点、またストレインレートの2番目のピークとほぼ一致する事を示した。さらに左房の収縮能と能動的拡張能の和を LA active strain とし、受動的拡張能と導管機能の和を LA passive strain として算出した。

HNCM, 閉塞型肥大型心筋症 (HOCM) との比較において、左房の収縮能である LAa に関しては両者の間に有意な差はみられなかったが、左房の LA passive strain は HOCM においてより低下する傾向がみられた。心イベントに関しては、フォローアップ期間中(平均 719 日)、9人に心イベントがみられた(心不全4人、Af 4人、死亡1人)。

多変量解析では、心イベントの発症に関して HOCM($p=0.027$, HR 0.156, 95% 0.30-0.81)と LA active strain($p=0.016$, HR 0.818, 95% 0.70-0.96)がそれぞれ独立した予測因子となり、更に LA active strain は従来の心エコーパラメータや左室の指標そして HOCM であることに加えて心イベント予測の精度を有意に($p=0.001$)改善することが明らかとなった。

【考察】

HCM や HHD などの心筋疾患では左室のスティフネスや左室心筋重量の増大が特徴的であるが、左室の拡張不全の正確な病態解明はなされておらず、左室拡張の影響を強くうける左房機能を解明することは本疾患群の診断に寄与できる。Barbier らは左房は能動的に収縮、拡張した後に、左室の長軸方向の収縮を通じて受動的に拡大するとした。本研究は左房機能を LA active strain と LA passive strain に分けて心イベントや左室拡張能との関連を検討した。

臨床的に使いやすい心エコーで計測できる LA active strain は、HCM の心イベントの独立した予測因子であり、従来の心エコーパラメータや左室グローバルストレインに加えて、予後予測に関して付加的な利益をもたらす事が示された。

【結語】

LA active strain は HCM において予後予測の精度を上げる付加的な情報をもたらす。また LA active strain、LA passive strain の区別は肥大型心における左房機能の代償性機能のメカニズムの理解をも助けると期待している。

平成29年2月1日に開催された公開審査会において、発表者は審査委員からの臨床的意義やHCMの病態の問題点、解析の基礎となるスペックルトラッキングの原理と限界、統計学の問題点等々の指摘と質問を受け、いずれにも的確に答え、今後の本研究に繋がる発展を伺わせた。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。