

氏名	小川 孝二郎		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 10361 号		
学位授与年月	令和 4 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	心臓再同期療法デバイスの胸郭インピーダンス測定法による至適化と心エコー図検査による至適化の結果比較		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	平松 祐司
副査	筑波大学教授	医学博士	堀米 仁志
副査	筑波大学教授	医学博士	久賀 圭祐
副査	筑波大学教授	博士（医学）	山岸 良匡

論文の内容の要旨

小川氏の博士学位論文は、心臓再同期療法（Cardiac resynchronization therapy; CRT）デバイス植込みを実施した心不全患者において、従来の心エコー図検査によるデバイス設定の至適化の結果を著者が新たに導入した胸郭インピーダンス測定法によるデバイス設定の至適化の結果と比較し、両至適化法の優劣や特性を後方視的に検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）CRT デバイス植込み後にも心機能改善が必ずしも得られない“Non-responder”患者群が存在する。Non-responder となる理由として、不適切な心房心室間伝導時間（Atrio-ventricular delay; AV delay）の設定や心室間・心室内伝導時間（Interventricular/ Intraventricular delay; VV delay）の設定があり得る。これらの至適化には従来心エコー（Ultrasonic echocardiography; UCG）による心拍出量の計測が用いられてきた。著者は、胸郭インピーダンスの心拍動による変化から心拍出量を計測するインピーダンスカーディオグラフィー（Impedance cardiography; ICG）に着目し、CRT デバイス設定の至適化を行う上で ICG が有用である可能性を見出している。著者は、ICG と UCG による AV delay と VV delay の至適化の結果を比較し、次に示す 3 仮説を検証している。AV delay に関しては、(1) 僧帽弁閉鎖不全症（Mitral valve regurgitation; MR）のある患者では、ICG で至適化した AV delay（AVD-ICG）と UCG で至適化した AV delay（AVD-UCG）は異なる；(2) MR のない患者では、AVD-ICG と AVD-UCG は同等である；(3) AVD-ICG と AVD-UCG の間には正の相関を認める；という仮説を立てている。また、VV delay に関しては、ICG と UCG による至適化の結果は同等との仮説を立てている。

（方法）著者は、2 医療施設における CRT デバイス装着患者 42 名を対象として後ろ向き観察研究を行っている。ICG、UCG 検査ともにデバイス留置から約 1 週間後に実施されていた。至適化のプロセスとしては、ICG、UCG いずれにおいても、まず VV delay を 0 ミリ秒（左室－右室同時ペーシング）に固定して AV delay の至適化を行い、続いて至適化された AV delay を固定して VV delay を至適化した。

（結果）著者は、AVD-ICG と AVD-UCG がともに正規分布し、AVD-ICG と AVD-UCG の数値の差は 19 名（45%）において 20 ミリ秒以内であることを明らかにしている（AVD マッチ群）。平均 AVD-ICG は平均 AVD-UCG に比べ有意に短いながら（ $P = 0.018$ ）、単純回帰分析では AVD-ICG と AVD-UCG の間に正相関を検出している（ $r = 0.48, P = 0.001$ ）。MR がないか軽度である患者に絞った場合、AVD-ICG と AVD-UCG の間にはさらに強い正相関があることを著者は明らかにしている（ $r = 0.52, P = 0.003$ ）。

中等度以上の MR を有する患者群では AVD-ICG と AVD-UCG の間に有意な相関を認めず ($r = 0.39$, $P = 0.21$)、単変量解析では、AVD-ICG と AVD-UCG の差が 20 ミリ秒より大きい患者群では、中等度以上の MR が有意に多いことを著者は明らかにしている ($P = 0.037$)。他方、ICG および UCG により至適化した VV delay (VVD-ICG、VVD-UCG) は両者とも非正規分布となり、中央値に有意差を認めていない ($P = 0.15$)。

(考察) 著者は、中等度以上の MR のある症例のみならず、対象患者全体でも平均 AVD-ICG が平均 AVD-UCG に比べ有意に短く、仮説に反する結果であることを明らかにしている。AVD-ICG が AVD-UCG に比べて短く算出される MR 以外の要因として、(1) 年齢 (若年)、(2) 体表面積が大きいことが挙げられ、それぞれの理由として、(1) 若年者は血管エラスタンスが高く、胸郭を必ずしも固定容積と近似し得ないこと、(2) 電極間距離の身長体重での代用式の妥当性が損なわれ得ることを著者は考慮している。他方、VVD-ICG と VVD-UCG には有意差を認めず、仮説に合致したことを著者は明らかにしている。本研究では、僧帽弁輪部 (左室流入路) のドップラー法を用いて UCG による AV delay の至適化がなされたが、この方法が必ずしも 1 回拍出量の最大化に繋がらない可能性もあり、中等度以上の MR 併存例においては直接前方心拍出量の計測を行って AV delay の至適化を行う方が妥当であろうと著者は考察している。

(結論) 結論として著者は、UCG を用いた AV delay の至適化において、特に中等度以上の MR が併存する際には、直接前方心拍出量を計測しながら AV delay を至適化とすることが推奨されるとしている。CRT デバイス植込み後に中等度以上の MR がある例では、ICG と UCG それぞれによって至適化した AV delay に乖離を生じやすく、注意を要すると結論付けている。

審査の結果の要旨

(批評)

本学位論文は、心臓再同期療法デバイス植込みを実施した心不全患者において、従来の心エコー図検査によるデバイス設定の至適化の結果と胸郭インピーダンス測定法による新たなデバイス設定の至適化の結果を比較し、両至適化法の差異や特性を後方視的に検討したものである。心臓再同期療法における未解決課題に取り組み、新たな至適化手法の導入により重症心不全患者の予後改善に寄与し得る解析結果を示した優れた論文である。

令和 3 年 12 月 20 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。