

氏名	濱田 佳江		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8875 号		
学位授与年月	平成 30年 12月 31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	急性非代償性心不全における右室長軸収縮能を用いた予後予測の検討		
主査	筑波大学教授	医学博士	川上 康
副査	筑波大学教授	医学博士	鴨田 知博
副査	筑波大学講師	博士（医学）	下條 信威
副査	筑波大学助教	博士（神経科学）	小金澤 禎史

論文の内容の要旨

濱田佳江氏の博士学位論文は、急性心不全を対象とした前向き多施設共同研究を行い、2D スペックルトラッキング法を用いたストレイン解析により、従来の心エコー指標と比較して予後予測指標となるかを解析したものである。その要旨は以下のとおりである。2D スペックルトラッキング法は、画像上のスペックルをフレームごとに追跡して、その位置情報から心筋の歪み、ストレイン値を測定する方法で壁運動異常の鋭敏な定量評価を可能とした心エコー法による心機能評価法である。多くの心疾患を対象として、予後予測に有用とする報告があるが、急性心不全における有用性は確立しておらず、予後予測因子も同定されていない。

対象と方法：著者の研究は、前向き多施設共同研究である茨城心血管評価研究のメイン研究として行われた。2012年1月から2015年3月まで、茨城県内11の参加施設へ、急性非代償性心不全で入院となった患者を連続的に登録し、2016年3月までフォローアップをおこなっている。十分な心不全加療をおこなったのち、退院直前に身体所見・採血検査・心エコー検査を行った。スペックルトラッキング解析は、心エコーデータをDICOMでDVDに保存し、心エコー装置に依存せずに解析可能なソフトウェア、TomTecを使用している。ストレイン解析は、右室自由壁のみにおける長軸方向ストレインの平均値（RV-fwLS）、右室自由壁および心室中隔を含めた右室全体の長軸方向のストレイン平均値（RV-GLS）、左室長軸方向ストレイン平均値（LV-GLS）、左室円周方向ストレインの平均値の心筋中層（LV-GCS）を計測している。一次エンドポイントを心血管死と心不全悪化による心不全入院、二次エンドポイントを心血管死と定義している。

結果：618例の急性心不全患者のうち、追跡期間（中央値427日）のうちに、215例に一次エンドポイントが発生し、心血管死は81例であった。一次イベントに関して、イベント群では、非イベント群と比較すると、高齢であり、NYHAクラスIII/IVを呈する割合が多く、body mass index (BMI)、拡張期血圧が低値であり、BUN・BNPが高値であり、ヘモグロビン・血清ナトリウム値・eGFRが低値であった。エコー所見上は、イベント群では非イベント群と比較して、RV-fwLSとRV-GLSが障害されており、さらに体面積あたりの左房容積（LAVI）、下大静脈（IVC）径が大きく、重症僧帽弁逆流症の割合が多い

と述べている。対照的に、左室駆出分画 (LVEF)、LV-GLS、LV-GCS は 2 群間で有意差を認めなかった。RV-fwLS は LV-GLS ($r = 0.41, p < 0.001$) および LV-GCS ($r = 0.38, p < 0.001$) と中等度の相関を認めず、RV-GLS は LV-GLS と LV-GCS いずれとも強い相関を示すとしている。時間依存性 ROC 曲線から、最適な RV-fwLS カットオフ値は -13.1% であり、研究対象患者全体を RV-fwLS 保持群 ($< -13.1\%$) と RV-fwLS 障害群 ($\geq -13.1\%$) とに 2 分している。単変量解析では、TAPSE および RV-fwLS がともに一次エンドポイントに関する予後規定因子であった。RV-GLS は予後と関連を認めなかった。従来のエコー指標である IVC 径と重症 MR の有無を加えた多変量解析のモデルでは、RV-fwLS 障害群、IVC 径、重症 MR の有無が有意に一次エンドポイントに関する予後規定因子であることが示された。従来のエコー指標である IVC 径、重症 MR に加えて、拡張期血圧、AF、NYHA クラス III/IV、BUN、BNP を加えた多変量解析のモデルにおいても、RV-fwLS 障害群は独立した予後規定因子であることが示された。81 例の心血管死 (二次エンドポイント) に関して解析を行ったところ、RV-fwLS 障害群は単変量解析において心血管死と有意に関連を認めている。拡大した LAVI と増大した IVC も同様に心血管死と有意に関連を認めている。しかし、臨床データ (年齢、AF、NYHA クラス III/IV、BUN、BNP) と心エコーデータ (IVC、LAVI) を共変量に加えて多変量解析を行ったところ、RV-fwLS 障害群は心エコーパラメータの中で唯一、心血管死の独立した予後規定因子であることが示されている。対象を左室駆出率保持型心不全に局限して解析を行ったところ、RV-fwLS 障害群は単変量解析・多変量解析いずれにおいても一次エンドポイントに関する有力な予後規定因子であると述べている。また左室駆出率低下型心不全を対象を局限して同様の解析を行ったところ、RV-fwLS 障害群および LAVI が、単変量解析・多変量解析において一次エンドポイントに関する予後規定因子であることが示された。右室不全は、左室充満のための十分な血液を送りだすことができず、左室からの一回拍出量が減少するため、全身の還流障害をきたす。しかし、右心不全の病態でもっとも重要な点は、臓器うっ血により肝臓、腎臓、腸管の臓器障害を生じることである。予後において最も重要な点はこれらの臓器障害にあり、急性期に右室自由壁長軸の収縮能低下をきたしている症例は、予後悪化の可能性があると述べている。

審査の結果の要旨

(批評) 急性心不全を対象とした大規模な前向き多施設共同研究で、ストレインを用いた詳細な心機能観察をおこない 2D スペックルトラッキング法の有用性を明らかにした。著者の研究から、急性心不全の予後予測に重要な因子は、左室収縮能ではなく、右室自由壁長軸の収縮能であることが明らかになった。急性心不全における病態の理解を深め予後予測因子を同定した先進的研究であり、学術的価値の高い優れた学位論文である。

平成 30 年 11 月 6 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。