



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	第 1021 号
氏名	菊池 祥平
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	<p>Clinical Significance of Abnormal Relaxation Pattern of the Transmitral Flow Velocity Waveform in Older Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (左室駆出率の維持された高齢者における、弛緩障害型僧帽弁口流入血流速度波形の臨床的意義)</p> <p>Circulation Journal 2013;77:2551-2557</p>
論文審査担当者	<p>主査： 三島 晃 副査： 早野 順一郎, 大手 信之</p>

## 論文内容の要旨

### 【背景・目的】

左室駆出率が維持された心不全（Heart Failure with preserved Ejection fraction: HFpEF）は心不全患者の約半数を占めており、左室駆出率の低下した心不全と同等にその予後は不良であることが知られている。HFpEFの病態には年齢、性別、腎機能障害などの心臓外因子の関与が指摘されているが、心機能においては左室拡張能障害がHFpEFの主因であり左室拡張能評価が病態の把握に重要である。非侵襲性や簡便性のため心エコードプラ法による左室拡張能の評価が日常臨床で広く行われているが、その中でも僧帽弁口流入血流速度波形（Transmitral flow velocity waveform: TMF）による解析はほぼ全症例で施行されている方法である。TMFには、正常型、弛緩障害型、偽正常型と拘束型の4つの波形パターンが存在し、順により重症の左室拡張障害を意味する。代償期の心不全患者のほとんどが弛緩障害型を示すが、心疾患を有さず左室拡張能の比較的保たれた高齢者も同様の弛緩障害型を呈す。左室拡張能の異なる両者が同様のTMFを示す機序についてはこれまでに十分な研究が行われていないため、今回我々はその機序に関して検討した。

### 【方法】

冠動脈疾患を疑われて心臓カテーテル検査を施行し、検査前日に心エコー図検査を実施した患者を対象とした。心筋症、弁膜症、心房粗／細動、急性冠症候群は除外した。心エコードプラ法を用い左室拡張能の指標としてTMFの拡張早期波（E）と心房収縮波（A）を計測した。左室造影の解析で左室駆出率 $>50\%$ の患者のうち、TMFが弛緩障害型（ $E/A < 1$ ）を示す173例を研究対象とした。カテ先マンメーターで左室圧を精密測定し、左室弛緩時定数 $\tau$ 、左室最低圧と左室pre-A波圧（左房圧の代用指標）を記録した。患者を弛緩障害群（ $\tau \geq 48\text{ms}$ ）と弛緩能維持群（ $\tau < 48\text{ms}$ ）の2群に分けて比較検討した。

### 【結果】

TMFのE（ $60.9 \pm 14.2$  vs  $60.3 \pm 14.2$  cm/s,  $P=0.78$ ）およびE/A（ $0.8 \pm 0.1$  vs  $0.7 \pm 0.1$ ,  $P=0.35$ ）には両群間で有意差がみられなかった。左室最低圧（ $r=0.65$ ,  $P<0.0001$ ）と左室pre-A波圧（ $r=0.65$ ,  $P<0.0001$ ）はそれぞれ左室弛緩時定数 $\tau$ と有意な正の相関を認めた。左室最低圧（ $6.9 \pm 2.2$  vs  $3.6 \pm 2.9$  mmHg,  $p<0.0001$ ）と左室pre-A波圧（ $9.5 \pm 2.4$  vs  $6.1 \pm 3.0$  mmHg,  $p<0.0001$ ）は、いずれも弛緩障害群で弛緩能維持群に比べ有意に高値であったが、急速流入期の左房－左室間圧較差（左室pre-A波圧－左室最低圧として計算）には有意差がみられなかった。（ $2.6 \pm 1.4$  vs  $2.5 \pm 1.5$  mmHg,  $p=0.89$ ）

### 【考察】

TMFは僧帽弁口における左房－左室間圧較差により規定され、左室拡張障害の進行に伴いTMFは変化する。弛緩障害型TMFには比較的左室弛緩能の保たれた患者から障害が進行した患者まで幅広く属することが以前より認識されていた。本研究の結果でも、左室弛緩能の異なる2群間でTMFのEおよびE/Aのいずれにおいても有意な差を認めなかった。本研究において左室最低圧と左室pre-A波圧（平均左房圧に相当）を用いて、その機序を明らかにした。

左室弛緩障害の進行した群では左室弛緩能の保たれた群と比べて左室最低圧と左室pre-A波圧のいずれにも有意な上昇を認めたが、その圧較差は同等であった。また左室弛緩能のゴールドスタンダードである左室弛緩時定数 $\tau$ と、左室最低圧および左室pre-A波圧の間に有意な正の相関関係を認めたことから、左室弛緩障害の進行に伴い左室最低圧と平均左房圧は同程度に上昇し、その結果Eを規定する拡張早期の左房－左室間圧較差には弛緩障害群と弛緩能維持群間で有

意な変化を生じることなく同様な TMF を示すと考えられた。

**【結論】**

弛緩障害型 TMF を示す左室駆出率の維持された患者において、左室最低圧と平均左房圧は左室弛緩障害の程度に正相関して同程度の上昇を認めるため、弛緩障害の進行にも関わらず拡張早期の左房－左室間圧較差は有意な変化を呈さない。従ってこのような対象において、左室弛緩能の TMF を用いた評価は困難である。

## 論文審査の結果の要旨

【背景・目的】左室駆出率が維持された心不全 (Heart Failure with preserved Ejection fraction: HFpEF) は心不全患者の約半数を占め予後は不良である。HFpEF の病態には心臓外因子も関与するが、心機能では左室拡張能障害が HFpEF の主因である。心エコー検査で左室拡張能は評価され、僧帽弁口流入血流速波形 (Transmitral flow velocity waveform: TMF) はほぼ全症例で施行される。TMF には、正常型、弛緩障害型、偽正常型と拘束型の 4 つの波形がある。代償期の多くの心不全患者および心疾患を有さず左室拡張能の比較的保たれた高齢者は、弛緩障害型を呈す。左室拡張能の異なる両者がなぜ同様の TMF を示すのか、その機序について検討した。

【方法】心臓カテーテル検査と心エコー検査を実施した患者のうち、左室駆出率 $>50\%$ で TMF が弛緩障害型 ( $E/A<1$ ) を示す 173 例を対象とした。左室弛緩時定数  $\tau$ 、左室最低圧と左室 pre-A 波圧 (左房圧の代用指標、TMF の拡張早期波 (E) と心房収縮波 (A) を測定し、弛緩障害群 ( $\tau \geq 48\text{ms}$ ) と弛緩能維持群 ( $\tau < 48\text{ms}$ ) の 2 群に分け比較検討した。

【結果】TMF の E および E/A には両群で有意差がなかった。左室最低圧 ( $r=0.65$ ,  $P<0.0001$ ) と左室 pre-A 波圧 ( $r=0.65$ ,  $P<0.0001$ ) はそれぞれ左室弛緩時定数  $\tau$  と有意な正の相関を認めた。左室最低圧 ( $6.9 \pm 2.2$  vs  $3.6 \pm 2.9$  mmHg,  $p<0.0001$ ) と左室 pre-A 波圧 ( $9.5 \pm 2.4$  vs  $6.1 \pm 3.0$  mmHg,  $p<0.0001$ ) は、いずれも弛緩障害群で有意に高値であったが、急速流入期の左房-左室間圧較差には有意差がみられなかった。

【考察】TMF は僧帽弁口における左房-左室間圧較差により規定され、本研究でも左室弛緩能の異なる 2 群間で TMF の E および E/A のいずれにおいても有意な差を認めなかった。左室弛緩障害の進行した群では左室最低圧と左室 pre-A 波圧のいずれにも有意な上昇を認めたが、その圧較差は弛緩能維持群と同等であった。左室弛緩障害の進行に伴い E を規定する拡張早期の左房-左室間圧較差には両群で有意な変化は無く同様な TMF を示すと考えられた。

【結論】弛緩障害型 TMF を示す左室駆出率の維持された患者は、弛緩障害の進行にも関わらず拡張早期の左房-左室間圧較差は有意な変化を示さなかった。従ってこのような患者に於いては、左室弛緩能を TMF で評価するのは困難である。

### 【審査の内容】

以上の論文内容をもとに第 I 副査の早野教授から、1) 平均左房圧の定義と代用値の妥当性は? 2) 弛緩障害群の原因は何か? など 9 項目の質問が、主査の三島から、1) 対象を左室弛緩時定数 48 ms で分ける根拠は? 2) 両群を区別する指標の開発は? など 10 項目の質問があった。第 II 副査の大手教授からは、1) 慢性心不全のエビデンスに基づく治療法は? 2) 急性心不全の治療法は? など専門領域に関する 3 項目の質問があった。学位申請者はこれらの質問に十分満足のできる回答を行い、学位論文の趣旨を深く理解し大学院修了者に相応しい学力を備えていると考えられた。本研究は、左室収縮能が保たれながらも左室拡張能の異なる患者が同様の僧帽弁口流入血流速波形を示す機序を解明したもので、今後の心不全の効果的な治療に大きく貢献することが期待される。よって申請者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると審査委員会は判定した。

論文審査担当者 主査 三島 晃 教授      副査 早野 順一郎 教授・大手 信之 教授