

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	渡邊 達
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第752号
学位授与の日付	平成29年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Failing left ventricles have an enhanced post-stimulation potentiation despite their impaired force frequency relationship. (左室収縮不全症例では頻度収縮性関係が障害されているにもかかわらず、刺激後増強反応を認める)
論文審査委員	主査 教授 土田 正則 副査 准教授 名村 理 副査 教授 南野 徹

博士論文の要旨

【背景】心不全における心臓ポンプ機能障害や不整脈の背景にカルシウム過負荷があると考えられているが、カルシウム過負荷を臨床レベルでどのように定義・検出し治療に結びつけられるかはいまだにわかっていない。

Force-frequency relationship (FFR: 頻度収縮性関係) とは、心拍数の変化に伴って心室収縮がどう変化するかの関係のことであり、臨床的には心房ペーシングを行い心拍数を増加させた時の左室の収縮力 (左室収縮期圧の立ち上がり速度の最大値: 左室 dp/dt max) の変化で表すことができ、正常左室収縮能症例では一般的に増加する。左室収縮不全症例の左室収縮は心拍数の増加に伴い効果的に増加しない (FFR の障害) (Heart vessels 2010;26:253)。

また、左室収縮不全症例ではペーシング終了後に心拍間隔が長くなった時の最初の心拍で左室 dp/dt max が増強する post-stimulation potentiation: (PSP: 刺激後増強反応) を認めること (Heart vessels 2013;28:336-344) を申請者らは報告してきた。この両現象は頻拍中に多くのカルシウムをサイクルさせようとしているにもかかわらず心拍数が早く利用しきれないカルシウム過負荷状態であると示唆される。

【目的】左室収縮不全患者で FFR と PSP を評価し、心拍依存性に FFR, PSP が障害されているかどうかを調べることを目的とする。

【方法】対象:

新潟大学病院に、初発心不全症状、もしくは左室収縮不全評価のために入院した特発性拡張型心筋症 (DCM) 症例 24 例を対象とした。2 次性心筋症や冠動脈造影で 75% 以上の狭窄を有する症例、弁膜症症例は除外した。また洞頻脈 (1 例)、Wenckebach ブロックが 120bpm 以下 (5 例)、頻拍中の期外収縮 (2 例) は除外し、最終的に 16 例の患者を本研究対象として選択した。なお、カテーテル施行時にはアンジオテンシン変換酵素阻害剤 (angiotensin-converting enzyme inhibitor: ACEI) またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB) などの心不全加療で症状はコントロールされていた。また今

回ほとんどの症例でβ遮断薬の導入前に本検査を施行したが、3例のみあらかじめ導入されていた。正常コントロールについては、安定狭心症症例（3例）、胸痛症候群症例（3例）でいずれの症例も左室収縮EF:60%以上を満たす6例で検討を行った。

評価方法：

心臓カテーテル検査は大腿動静脈に6, 7Fr シースを挿入し、右心カテーテル、冠動脈造影、左室造影を行った。また心房ペーシング下に先端圧センサー付きカテーテルにてFFRを評価した。ペーシングは20秒ごとに行い左室圧は持続的に計測した。

FFRはそれぞれの心拍でペーシングを止める直前の2拍の左室 dp/dt max の平均とした。ΔFFRは基本調律時の左室 dp/dt max とFFRとの差と定義した。

またペーシングを止めた直後の心収縮力はペーシング中と比して大きくなることはPSPとして知られ報告されており、本研究ではペーシング停止直後の最初の自発心拍をPSP beatと定義し、ペーシング時の2拍の左室 dp/dt max の平均とPSP beatの左室 dp/dt max との差をΔPSPと定義した。

統計解析：

DCM群とコントロール群の2群に分け、群間比較にはChi square検定、Students t検定を用いた。全ての値は平均値±標準偏差あるいはn(%)として記載し、P<0.05を統計学的に優位とした。また、統計解析ソフトとしてJMP 5.0.1J (SAS institute inc, Cary NC, USA)を使用した。

【結果】患者背景をtable 1に示す。DCM群は、年齢48±2歳で左室駆出率は30±10%と高度に低下しており、カテーテル時のNYHA classは2度：88%、3度：12%であった。

コントロール群は、年齢58±4歳で、左室駆出率は70±7%であった。

①FFRについて：

安静時の心拍数は両群において差は認められなかった。(79±13/分 vs 76±12/分) 最大ペーシング心拍は120ppmがDCM2例、コントロール2例、130ppmがDCM4例、コントロール1例、140bpmがDCM10例、コントロール3例であった。目標心拍(140ppm)まで到達する前に停止した理由は、WenckebachブロックがDCMで5例、コントロールで2例、収縮期血圧低下がDCMで3例、心房性不整脈がDCMで1例、コントロールで1例であった。

DCM群では安静時の左室 dp/dt max はコントロール群に比べて優意に低値を示し(872±251 vs 1370±123mmHg/秒, P=0.0002)、心拍増加時の各心拍数でΔFFRも低値を示した(例：心拍数120/分の時、77±143 vs 331±131 mmHg/秒, P=0.0011)。

②PSPについて

PSPはDCM群で高値を示し心拍依存性に増加したのと対照的に、コントロール群では陰性の値を取る例もあり低値であった。(例：心拍数120/分の時、294±173 vs -152±131mmHg/秒, P<0.0001)

【考察】

収縮不全症例ではFFRが障害されているにもかかわらず大きなPSPが得られることが示された。FFRの障害とPSPの増強の根本的なメカニズムは不明ながら、カルシウム過負荷に対する不応性がその一因とされ、この研究の方法で生体の心臓においてカルシウム過負荷を推測できる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

心不全における心臓ポンプ機能障害の背景にカルシウム過負荷があると考えられているが、臨床レベルでどのように検出し治療に結びつけられるかはいまだ不明である。本研究はカルシウム過負荷の指標であ

る Force-frequency relationship (FFR : 頻度収縮性関係)、post-stimulation potentiation (PSP: 刺激後増強反応) を心不全患者において心拍依存性に評価することが目的である。

特発性拡張型心筋症 (DCM) 症例 16 例、コントロール 6 例で検討を行い、カテーテル時に心房ペースメーカ下で左室に先端圧センサー付きカテーテルを留置し FFR、PSP を評価した。DCM 群は年齢 48 ± 2 歳で左室駆出率は $30 \pm 10\%$ と高度に低下していた。FFR については、DCM 群では安静時コントロール群に比べて優位に低値を示し、心拍増加時の各心拍数で Δ FFR も低値を示した。PSP では DCM 群で高値を示し心拍依存性に増加したのと対照的にコントロール群では低値であった。

心不全症例では FFR が障害されているにも関わらず大きな PSP が得られることが示され、カルシウム過負荷に対する不応性がその一因と考えられた。

本論文は、生体の心臓においてカルシウム過負荷を推測できる可能性が示唆される重要な論文である。