

別紙 1-1

### 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 加納 直明

論 文 題 目


Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS

(左室収縮位相エントロピー: 幅の狭い QRS 波を呈する 拡張型心筋症患者における新規予後予測因子)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

神谷 番 一 郎 

名古屋大学教授

委員

長 純 恒 二 

名古屋大学教授

委員

碓氷 章 考 

名古屋大学教授

指導教授

室原 豊 明 

## 論文審査の結果の要旨

今回、左心室全体の機械的非同期収縮 (LVMD) の指標である  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi を用いて心電図同期心筋単光子放射型コンピュータ断層撮影法の位相解析から得られたエントロピーは、正常 QRS 幅を呈する拡張型心筋症 (DCM) の新規予後予測因子であることを示した。また、心筋生検検体を用いて逆転写ポリメラーゼ連鎖反応を施行した結果、心筋小胞体  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (SERCA2a) の mRNA 発現量とエントロピーは有意な負の相関関係にあることも示した。この結果から、左心室全体の LVMD が予後予測因子となった背景として、心筋カルシウムハンドリング異常を反映している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1、本研究ではカーディオレポ®を用いて位相解析を行っているが、このソフトウェアでは尖度や歪度を評価することは出来ない。その他の位相解析ソフトウェアである QGS 等では解析可能であるが、LVMD の指標のうち phase SD と bandwidth は心臓超音波検査の LVMD と良好に相関する一方で、尖度と歪度は相関が弱いと複数の報告があり、LVMD の指標としては現在まで phase SD と bandwidth が主に用いられている。Phase SD と bandwidth に関しては、本研究で予後に対する cox 単変量解析を行うとエントロピーと同様に有意な予後規定因子であったが、その中でもエントロピーが最も強い予後規定因子であった。また、phase SD と bandwidth は心基部の影響を受けて数値が変動しやすいが、エントロピーはその影響を受けにくい点でも DCM の LVMD 評価に適していると考えた。

2、一般的に電氣的非同期性のある、すなわち幅の広い QRS 波の患者では LVMD を認めることが多いが、正常 QRS 波の患者においても 27-56% に LVMD を認めたと報告されており、このような不一致が臨床に起こりうる。この事象は心筋細胞障害を反映している可能性があると考えられており、本研究においてはエントロピー高値群において心筋カルシウムハンドリングを司る SERCA2a の mRNA 発現量低下を認めた。以上より、電氣的非同期性を認めない患者で左室全体の LVMD を認める場合はより高度な心筋障害の可能性があると考えた。

3、本研究では SERCA2a 以外のカルシウムハンドリング関連蛋白として、ホスホランバン、リアノジン受容体、ナトリウム/カルシウム交換体の mRNA 発現量を測定しており、いずれもエントロピーと有意な相関関係を認めなかった。不全心においては SERCA2a の mRNA 発現量の低下を認める報告が多い一方で、ホスホランバンは不変であったという報告が多い。左心室全体の LVMD が高度の群において SERCA2a の mRNA 発現量のみ低下、その他は不変という結果は、過去の報告と照らし合わせると不全心筋を反映しているとして矛盾がないと考えた。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するのに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	加納 直明
試験担当者	主査 神谷香一郎		長紀弘	碓氷章孝
	指導教授		室原豊明	

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 本研究では拡張型心筋症の機械的非同期性の指標としてエントロピーを用いているが、その他の指標である尖度、歪度、phase SD、bandwidth について
2. 電氣的非同期性と機械的非同期性が一致しないことの意義について
3. 心筋生検検体を用いた逆転者ポリメラーゼ連鎖反応に関して、SERCA2a 以外のカルシウムハンドリング関連蛋白のmRNA発現量と評価に関して

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。