

論文審査の結果の要旨

申請者名 望 月 庸 平

医学において、QRS 持続時間の延長は心不全患者の予後悪化と関連していることが報告されている。これは心室における心筋の電氣的活性の同期性が損なわれること（電氣的非同期）によって非協調的で非効率的な収縮が生じ、心拍出量の減少が引き起こされるためと考えられており、心臓再同期療法が心機能の劇的な改善を生じることからも支持されている。しかし、QRS 持続時間により心臓再同期療法の適応を決定すると 40-50%程度に心機能の改善が認められないことが報告され、電氣的な非同期ではなく実際の心筋運動の非同期（機械的非同期）の重要性が説かれるようになった。

獣医学においても、拡張型心筋症の予後に QRS 持続時間が関連すること、左脚ブロックを呈した犬で左室収縮能の低下を生じていることが報告されており、ヒトと類似した病態が存在している可能性が考えられる。しかし、イヌにおける心臓非同期が心機能にどのような影響を生じるか、もしくはその病態にどのような要素が関与するかについては十分に検討されていない。

そこで、申請者は、第 2 章で健常ビーグルに対しヒトで報告されている非同期指標の計測を行い、その適用の可否を検討した。第 3 章では左脚ブロックモデル犬を陽性コントロールとして、心エコー検査指標による非同期の検出力を検討した。第 4 章ではビーグルで作製した左脚ブロックモデル犬を、負荷をかけない Non-exercise group と運動負荷をかけた Exercise group とに分け、各群における心機能および非同期指標の経時的変化を評価した。そして、第 5 章ではビーグルよりも大型の雑種犬を用いて左脚ブロックモデルを作製し、心機能および非同期指標の経時的変化を評価した。

1. 正常ビーグルにおける非同期指標の検討（第 2 章）

非同期指標に関しては、複数の犬種を用いた参考範囲が報告されているの

みである。そこで、健常ビーグル 53 例に対して、M モード法や二次元スペックルトラッキングエコー (2D-STE) 法を用いた各種非同期指標を計測し、その再現性および参考範囲を求めた。その結果、M モード法を用いた心室中隔と左室後壁の最大内方変位点間の時間差である SPWMD が再現性が高く、過去の報告よりも参考範囲は狭く、非同期の簡易的な指標となり得ると考えられた。2D-STE 法を用いた非同期指標では、壁厚方向ストレインから得られた各セグメントのピーク到達時間の最大差 (MaxD-TpSR) と標準偏差 (6SD-TpSR) および収縮期におけるフレーム間のストレイン値の変化が左室全体の変化と逆方向を示すセグメントの割合 (DysSR) が、ヒトで報告されている基準値と類似した値を示し、犬における非同期の検出に有用である可能性が示唆された。

2. 左脚ブロックモデル犬に対する M モード法および 2D-STE 法による非同期性評価 (第 3 章)

犬での非同期指標を検討した報告は、壁厚方向および円周方向ストレインのピーク到達時間の標準偏差を検討した報告のみである。そこで、健常ビーグル 10 頭でカテーテルアブレーションにより左脚ブロック (LBBB) モデル犬を作製し、作製後に計測した非同期指標を陽性コントロールとして ROC 解析を行い、前章で挙げた指標に、M モードによる心室中隔と左室後壁の第一内方変位点間の時間差である first SPWMD を加えた指標の非同期検出力を評価した。各指標の至適 cut-off 値とその際における感度・特異度は、SPWMD 42.7 ms (感度 1.000、特異度 0.400)、first SPWMD 143.3 ms (感度 1.000、特異度 1.000)、DysSR 7.32 % (感度 1.000、特異度 0.900)、MaxD-TpSR 13.5 ms (感度 0.900、特異度 0.600)、6SD-TpSR 4.21 ms (感度 1.000、特異度 0.500) であった。以上より、SPWMD は単独では非同期検出には利用困難であり、first SPWMD や壁厚方向ストレインから得られた非同期指標は、LBBB による非同期の検出に有用であると考えられた。

3. 左脚ブロックモデル犬における心機能と非同期性の経時的変化と運動負

荷がそれらに与える影響（第4章）

非同期モデル犬の心機能変化に関して、モデル作製後から左室駆出率が低下するという報告がある一方、モデル作製後も左室駆出率は低下しないという報告があり、犬においては非同期が心機能に及ぼす影響に関して一定の見解が得られていない。そこで、12頭のビーグル（体重 10.4 ± 1.0 kg）で前章と同様に LBBB モデルを作製し、安静状態を保った Non-exercise group ($n=6$) と、作製後2週間目からトレッドミルによる運動負荷（13 km/hr、15分間、1日1回）を加えた Exercise group ($n=6$) に無作為に分け、モデル作製前（Pre）、運動負荷開始後2週目（Ex2weeks）、および6週間目（Ex6weeks）に心エコー検査および非同期指標の計測を行い、群間および群内比較を行った。Non-exercise group では左室駆出率に有意な変化は認められなかったが、Exercise group では左室駆出率が経時的に減少し、Preと比較して Ex2weeks および Ex6weeks で有意な低下を示した。非同期の指標では、DysSR および first SPWMD が両群とも有意な増加を示した。このことから、LBBB による非同期は、左室駆出率に対し単独で有意な変化を生じないが、運動負荷が加わることで左室駆出率の有意な低下を生じることが示された。また、心エコーによる非同期指標は負荷の有無に関わらず経時的に悪化していくことが示され、非同期が非同期を悪化させるという説を支持するものと考えられた。

4. 左脚ブロックによる心機能障害に体格が与える影響（第5章）

第4章の結果から、非同期による心機能低下には罹患動物の心臓のサイズが関与している可能性が考えられた。そこで、ビーグルよりも大型の雑種犬6頭（体重 21.5 ± 3.4 kg）を用いて LBBB モデル犬を作製し、Non-exercise group ($n=3$) と Exercise group ($n=3$) に分類し、前章と同様にモデル作製前（Pre）、運動負荷開始後2週目（Ex 2 weeks）および6週間目（Ex 6 weeks）に心エコー検査および非同期指標の計測を行い、群間および群内比較を行った。その結果、Non-exercise group および Exercise group の両群において左室駆出率が経時的に減少する傾向が認められ、Non-exercise

group において Pre と比較して Ex6weeks で有意な低下を示した。非同期指標では、DysSR が Exercise group において、Pre と比較して Ex2weeks と Ex6weeks で有意な増加を示した。first SPWMD は Non-exercise group および Exercise group の双方で Pre と比較して Ex2weeks および Ex6weeks で有意な増加を示した。このことから、大型犬種において LBBB による非同期は、負荷の有無に関わらず独立して心機能低下を生じることが示され、非同期による心機能障害に心臓の大きさが影響することが示された。また、exercise group は非同期性の悪化がより早期に生じる傾向が認められ、大型犬ではビーグルよりも非同期が重度であり、そのために運動負荷の影響を強く受けたものと考えられた。

以上のように、本論文は犬の心臓非同期指標の検出力および心機能の変化に影響する要因として運動と心臓の大きさを取り上げて検討を行った。その結果、M モード法による first SPWMD および壁厚方向ストレインの DysSR が再現性、検出力とも優れており犬の非同期検出に有用であることを明らかにした。また、大型犬では心臓非同期単独で左室収縮能の低下を生じることが示唆され、臨床獣医師は心臓非同期を疑う犬の診療にあたる際に、犬の体格を含めて非同期の評価を行う必要があることを示した。また、心臓非同期を呈する中型犬においても、運動負荷が加わることで心機能低下を生じる可能性、非同期が増悪される可能性があり、運動制限が必要となる可能性が示唆しており、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。