

氏名（本籍）	加藤 崇	（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第1206号	
学位授与日付	令和4年7月20日	
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文題目	Impact of accelerated washout of Technetium-99m-sestamibi on exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome: single-center experience	
審査委員	（主査）教授	土井 潔
	（副査）教授	矢部 大介 教授 松尾 政之

論文内容の要旨

【緒言】

急性冠症候群では適切なタイミングに冠血行再建術を行うことが障害心筋の救済や死亡率の低減につながる。テクネチウム標識心筋血流製剤(^{99m}Tc-sestamibi)を用いた心筋血流シンチグラフィは梗塞心筋や救済心筋領域の評価法として有用で死亡率とも関連する。冠血行再建術後の急性冠症候群患者では冠動脈の閉塞により虚血にさらされた領域のうち、障害を受けたが救済された心筋では^{99m}Tc-sestamibiの洗い出し亢進(washoutの亢進)がみられ、ミトコンドリア機能障害を反映すると考えられている。また、運動耐容能も急性冠症候群患者において重要な予後予測因子である。さらに、動物実験では心筋や骨格筋のミトコンドリア機能障害が不全心の運動耐容能の減少と関連していると報告されている。以上から、急性冠症候群発症後の心筋ミトコンドリア機能の評価により、発症後の運動耐容能改善の程度を予測しようと推測される。本研究では、急性冠症候群患者において、^{99m}Tc-sestamibiのwashoutの亢進と心機能および運動耐容能の関連を後方視的に検討した。

【対象と方法】

本研究は、2016年4月より2018年8月までの間に急性冠症候群のため岐阜県総合医療センターに入院となり、経皮的冠動脈形成術から7日(中央値)以内に^{99m}Tc-sestamibiを用いた心筋血流シンチグラフィを施行された165名を対象とした。心筋血流シンチグラフィはPhilips社製BrightView X with XCT apparatusを用い、^{99m}Tc-sestamibiを注射したのち早期像(約1時間後)と後期像(約4時間後)の2回撮影を行い、早期像、後期像ともにQPS software(Cedars-Sinai Medical Center, LA, USA)を用いて自動的にtotal perfusion deficits: TPDsを算出し後期像のTPDsから早期像のTPDsを減じたものを Δ TPDと定義した。また術後1ヶ月以内と3ヶ月後の時点で心肺運動負荷試験、心エコー図検査および血液検査を行なった。心肺運動負荷試験で、無酸素性代謝閾値時の酸素摂取量(Anaerobic Threshold: AT)を運動耐容能の指標とした。心エコー図にて左室駆出率(Left ventricular ejection fraction: LVEF)を算出し、血液検査にて脳性ナトリウム利尿ペプチド(Brain natriuretic peptide: BNP)を計測した。 Δ TPDの中央値により2群に分けATやLVEF, BNPの改善度を解析するとともに、 Δ TPDがATの改善度の独立した予測因子となるかどうかを多変量ロジスティック回帰分析にて解析した。

【結果】

今回の研究結果は以下であった。

1. Δ TPD \geq 4%群においてATは術後1ヶ月(10.8 \pm 4.2 ml/kg/min)から3ヶ月後(11.9 \pm 2.3 ml/kg/min)にかけて有意に改善を認めた($p < 0.001$)。 Δ TPD $<$ 4%群でもこの傾向は同様でありATは術後1ヶ月(11.4 \pm 1.8 ml/kg/min)から3ヶ月後(12.1 \pm 2.2 ml/kg/min)にかけて有意に改善を認めた($p < 0.001$)。 Δ TPD \geq 4%群において Δ TPD $<$ 4%群と比較してATは術後1ヶ月に有意に低値($p = 0.027$)であったが、3ヶ月後のATは2群間で有意差を認めなかった($p = 0.60$)。
2. Δ TPD \geq 4%群においてLVEFは術後1ヶ月(52.8 \pm 8.8%)から3ヶ月後(57.4 \pm 9.3%)にかけて有意に改善を認めた($p < 0.0001$)。 Δ TPD $<$ 4%群でもこの傾向は同様でありLVEFは術後1ヶ月(56.2 \pm 8.1%)から3ヶ月後(59.4 \pm 7.2%)にかけて有意に改善を認めた($p < 0.001$)。 Δ TPD \geq 4%群において Δ TPD $<$ 4%群と比較してLVEFは術後1ヶ月に有意に低値($p = 0.009$)であったが、3ヶ月後のLVEFは2群間で有意差を認めなかった($p = 0.13$)。
3. BNPは Δ TPDに関わらず術後1ヶ月から3ヶ月後にかけて有意に改善を認めた(Δ TPD \geq 4%群と Δ TPD $<$ 4%群のいずれの群においても $p < 0.001$)。 Δ TPD \geq 4%群において Δ TPD $<$ 4%群と比較してBNPは術後1ヶ月、3ヶ月後ともに高値であった(それぞれ $p = 0.001$, $p = 0.025$)。
4. 多変量ロジスティック回帰分析にて Δ TPDはATの改善度の独立した予測因子であり、ROC曲線から Δ TPDの最適なcut-off値は6%と考えられ、その場合の感度は60.0%、特異度は71.4%であった。

【考察】

本研究では、急性冠症候群患者の救済心筋を反映する Δ TPDが運動耐容能の指標であるATの改善度の独立した予測因子であることが証明された。 Δ TPD \geq 4%群では Δ TPD $<$ 4%群より術後1ヶ月以内のLVEFが低値であったにも関わらず3ヶ月後には大きく改善しており、心機能の回復が運動耐容能の向上につながったと考えられた。運動耐容能の改善にミトコンドリア機能が寄与した可能性が考えられた。

【結論】

急性冠症候群患者において ^{99m}Tc -sestamibiのwashoutの亢進がATの改善度の予測因子となる。

論文審査の結果の要旨

申請者 加藤 崇は、 ^{99m}Tc -sestamibiのwashoutの亢進が慢性期の運動耐容能の指標であるATの改善度の予測因子となることを明らかにした。本知見は急性冠症候群における心筋のミトコンドリア機能と運動耐容能の関連を明示した点で循環器学にならならず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Takashi Kato MD, Toshiyuki Noda MD, PhD, Shinichiro Tanaka MD, PhD, Hiroto Yagasaki MD, Makoto Iwama MD, PhD, Shintaro Tanihata MD, PhD, Masazumi Arai MD, PhD, Shinya Minatoguchi MD, PhD, Hiroyuki Okura MD, PhD : Impact of accelerated washout of Technetium-99m-sestamibi on exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome: single-center experience
Heart Vessels (doi 10.1007/s00380-022-02058-3)