

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
奥田 信昭	主査 教授 北 浦 泰 副査 教授 勝 間 田 敬 弘 副査 教授 米 田 博 副査 教授 南 敏 明 副査 教授 窪 田 隆 裕
主論文題名 Depressed Myocardial Contractile Reserve in Patients With Obstructive Sleep Apnea Assessed by Tissue Doppler Imaging With Dobutamine Stress Echocardiography (組織ドプラ・ドブタミン負荷エコー図法による評価で閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者は心筋収縮予備能が低下している)	
学位論文内容の要旨	
<p><目的> 閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)の患者は冠動脈疾患、心不全、不整脈などを起こしやすいとされ、特に慢性心不全の病因や増悪因子として注目されている。動物実験において低酸素下で左室収縮機能が低下することが証明されており、OSAS 患者においても連日繰り返される低酸素発作のため左室収縮機能障害が惹起されている可能性があるが、未だ明らかにされていない。</p> <p>そこで、本研究では従来の心エコー法より鋭敏に左室収縮機能および拡張機能を反映する組織ドプラ検査(TD)を用いて OSAS 患者における心機能を検討した。また、ドブタミンを負荷し組織ドプラ検査(TDDS)をすることにより、潜在的な左室機能障害の有無を検討した。</p> <p><対象と方法> 大阪医科大学睡眠外来を受診し、OSAS が疑われるため終夜睡眠ポリグラフ検査を受けた 30 症例(平均年齢 51 歳、男性 25 名、女性 5 名)を対象とした。未成年者、65 歳以上、不整脈、心電図異常、心エコー異常および胸部症状のある症例は除外した。</p> <p>Rechtschaffen と Kales による標準的な終夜睡眠ポリグラフ検査で睡眠 1 時間あたりの無呼吸と低呼吸の合計回数が 15 未満の I 群(13 名)と 15 以上の II 群(17 名)の 2 群に分類した。心エコー検査およびドブタミン負荷心エコー・TDDS は終夜ポリグラフ検査終了 48 時間以内に行った。左室機能の指標は断層心エコー図法により計測し、ドブタミン負荷は 5mg/kg/分から開始し 5mg/kg/分(low dose)、30mg/kg/分(pre-peak)および 40mg/kg/分(peak)の時点で TD を記録した。TDDS image は心尖部二腔像、四腔像および長軸像において関心領域を中隔、側壁、前壁、下壁、前壁中隔および後壁の各基部と中部に設置し、計 12 区域で計測した。これら 12 区域から収縮期ピーク速度(Sm)および拡張早期ピーク速度(Em)の平均を計測し I、II 群間で比較した(<i>t</i> 検定)。</p> <p><結果> 患者背景は BMI が I 群で 25.5±2.1 kg/m²、II 群で 28.3±3.9 kg/m²(<i>p</i><0.05)と後者で高く、血清 HDL コレステロールは前者で 56±14 mg/dl、後者で 46±11 mg/dl と後者で低かった(<i>p</i><0.05)。しかし、その他の年齢、性、HbA1c、BNP などには差がなかった。左室心筋重量係数は I 群で 84±13 g/m²、II 群で 98±20 g/m² と II 群で大きかった(<i>p</i><0.05)が、通常的心エコー検査成績では左房径、左</p>	

室駆出率、左室壁厚、左室腔、左室流入血流速波形に差を認めなかった。

TDDS において平均 Sm および Em は値が大きいほど収縮機能および拡張機能が良好であることを示し、正常心筋では血中ドブタミン濃度の上昇に従ってこれらの値が増加する。平均 Sm 値はドブタミン負荷前および low dose では I、II 群間に差がなく、pre-peak ($p < 0.05$) および peak ($p < 0.01$) 時のみ差がみられ、その値は TDDS の stage とともに段階的に増加したが、増加量は I 群に比較して II 群で少なかった ($p < 0.05$)。一方、平均 Em 値はドブタミン負荷前および全ての TDDS stage において I 群より II 群で小さかった ($p < 0.05$)。また、平均 Em 値は平均 Sm 値と同様に TDDS の stage とともに増加したが、その増加量は II 群で少なかった ($p < 0.05$)。

< 考察と結論 >

OSAS 患者において心エコー検査で左室形態および左心機能に異常を認めない症例に、TD 法を用いドブタミン負荷を行って重症 OSAS 患者で左室機能の予備能の低下を明らかにした。その機序は、いずれも低酸素発作による交感神経活性亢進、心筋細胞のカルシウム輸送障害にもとづく心筋弛緩遅延および心筋線維化によると推定される。これまで拡張機能を評価する優れた方法がなかったが TD 法は鋭敏に拡張機能を評価することが可能で、OSAS 患者において左室収縮機能予備能が低下する前に拡張機能予備能が低下していることが示された。これは低酸素が心筋細胞のカルシウム輸送を障害し、心筋弛緩を遅延させたり心筋線維化を促進しているためと思われる。

以上より、OSAS は左室収縮機能予備能が低下する前に拡張機能予備能を低下させ、心不全の増悪、進展に関与していると考えられる。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	奥田 信昭
論文審査担当者		主 査 教授 北 浦 泰 副 査 教授 勝 間 田 敬 弘 副 査 教授 米 田 博 副 査 教授 南 敏 明 副 査 教授 窪 田 隆 裕	
主論文題名 Depressed Myocardial Contractile Reserve in Patients With Obstructive Sleep Apnea Assessed by Tissue Doppler Imaging With Dobutamine Stress Echocardiography (組織ドプラ・ドブタミン負荷エコー図法による評価で閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者は心筋収縮予備能が低下している)			
論文審査結果の要旨			
<p>慢性心不全(CHF)は加齢とともに発症頻度が増加するため、人口の高齢化に伴い CHF に対する対策が重要となっている。最近、CHF 患者に閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)が高頻度に合併することが明らかになり、CHF の病因や増悪因子との関連が重要視されている。しかし、OSAS が心機能に与える早期の影響については明らかでない。</p> <p>申請者は、OSAS が疑われたため終夜睡眠ポリグラフ検査を受け、通常的心エコー検査で心機能が正常と診断された患者を対象とし、組織ドプラ法(TD)を用いてドブタミン負荷を行い、左室収縮機能、拡張機能およびその予備能を評価している。OSAS の程度を無呼吸低呼吸指数に従って軽症群および重症群に分類し、左室機能を鋭敏に評価可能なTDにより評価を行っている。その結果、ドブタミン負荷の程度に従って重症群で先ず拡張機能、次いで収縮機能の反応低下を認めている。</p> <p>すなわち、重症 OSAS 患者では左室収縮予備能のみならず拡張予備能が低下しており、その機序は低酸素発作のため交感神経活性が亢進していることや低酸素による心筋細胞のカルシウム輸送障害による弛緩遅延および心筋線維化によると推定している。</p> <p>これらの知見は OSAS の左室機能に対する影響を明らかにし、CHF に対して最近行われるようになった酸素療法に論拠を与えるものである。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第9条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Chest 131(1): 1-8, 2007 (in press)</p>			