

【17】

氏 名	山 内 文 武 <small>やま うち ふみ たけ</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第677号
学位授与の日付	平成28年3月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管）)
学位論文題目	Effect of a cardiac rehabilitation program on exercise oscillatory ventilation in Japanese patients with heart failure (日本人心不全患者における労作時周期性呼吸の心臓リハビリテーションによる効果)
論文審査委員	(主査) 教授 古 市 照 人 (副査) 教授 安 隆 則 教授 福 田 宏 嗣

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

重症慢性心不全患者が異常な呼吸様式を有することはよく知られており、周期性呼吸（oscillatory ventilation）もその一つである。心不全患者において周期性呼吸は、夜間就寝中に出現するCheyne Stokes呼吸として知られているが、運動時にも出現することがあり、労作時周期性呼吸（exercise oscillatory ventilation：EVO）と呼ばれる。労作時周期性呼吸は心不全が重度になるにつれ、より顕著に表れることが報告され、予後不良のサインとされている。しかしながら、労作時周期性呼吸の振幅（amplitude）及び周期（cycle length）は様々であり、これらと心不全の重症度や治療効果との関連性は、あまり知られていない。

今日心臓リハビリテーションは心不全患者の血行動態やQuality of Lifeのみならず、予後も改善し得る優れた治療として確立されている。心臓リハビリテーションは重症心不全患者においても有効であると考えられているが、労作時周期性呼吸に対する効果についてはこれまで報告がない。

【目 的】

本研究では、重症慢性心不全患者に認められる労作時周期性呼吸に対する心臓リハビリテーションの効果を検討した。

【対象と方法】

本研究は群馬県立心臓血管センターの定める生命倫理委員会の承認を得た上で、指針に従い行わ

れ、2008年1月から2013年12月までに同センターにて心臓リハビリテーションプログラムを施行した3933例の患者のうち、心肺運動負荷試験（cardio pulmonary exercise test：CPX）中に、労作時周期性呼吸を認めた重症心不全患者26例（男性：24例、平均年齢：62歳）を対象とした。また、労作時周期性呼吸の定義は、1）運動負荷中に分時換気量曲線上少なくとも3回以上の周期的な揺らぎを認め、2）その周期長の変動が20%以内であること、3）揺らぎの振幅の平均が少なくとも5L/分以上とした。心臓リハビリテーションプログラムは、30～60分の運動プログラムと30分の教育プログラムとし、週3回5か月間、計60セッションを目標に行った。心臓リハビリテーションプログラム開始直前と5か月後に心エコー図、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値測定とCPXを行った。

【結 果】

全26症例で5か月間の心臓リハビリテーションプログラムにおいて、施行できたのは、目標の計60セッション中、 23 ± 12 セッションであった。リハビリテーションプログラム終了後も全例で労作時周期性呼吸は残存していた。リハビリテーションプログラム終了後、血漿BNP値は有意に低下した（ 967 ± 796 から 477 ± 336 pg/ml、 $p=0.017$ ）。心エコー指標では右室収縮期圧（right ventricular pressure：RVSP）が有意に低下した（ 38.0 ± 14.0 から 28.0 ± 8.9 mmHg、 $p=0.026$ ）。CPX諸量では、嫌気性代謝閾値（anaerobic threshold：AT）は有意に増加（ 10 ± 2 から 11 ± 3 ml/kg/min、 $p=0.026$ ）し、最大酸素摂取量（peak VO_2 ）は、増加傾向（ 14 ± 3 から 16 ± 5 ml/kg/min、 $p=0.053$ ）、分時VE換気量/炭酸ガス排出量スロープ（VE vs VCO_2 slope）は低下傾向（ 39 ± 9 から 35 ± 6 、 $p=0.081$ ）を示した。労作時周期性呼吸の周期には変化がなかった（ 70 ± 14 から 77 ± 32 sec、 $p=0.158$ ）が、振幅は有意に減少した（ 19 ± 12 から 12 ± 5 l/min、 $p=0.009$ ）。心臓リハビリテーションプログラム開始前、労作時周期性呼吸における振幅と周期は有意に相関した（ $r=0.483$ 、 $p=0.046$ ）。振幅（ $r=0.63$ 、 $p=0.001$ ）、周期（ $r=0.47$ 、 $p=0.021$ ）は、何れもVE vs VCO_2 slopeと有意な相関を示した。振幅は血漿BNP値との間に有意な相関を認めたが（ $r=0.62$ 、 $p=0.007$ ）、周期は認めなかった（ $r=0.37$ 、 $p=0.129$ ）。心臓リハビリテーションプログラム終了後、振幅（ $r=0.30$ 、 $p=0.898$ ）と周期（ $r=0.25$ 、 $p=0.238$ ）それぞれの変化率とVE vs VCO_2 slopeの変化率との間に有意な相関は認められなかった。一方、振幅の変化率は血漿BNP値の変化率との間に有意な相関を認めたが（ $r=0.76$ 、 $p=0.002$ ）、周期の変化率は認めなかった（ $r=0.23$ 、 $p=0.427$ ）。

また、心臓リハビリテーションプログラム施行終了後のAT、peak VO_2 、VE vs VCO_2 slope、振幅の各変化率を用いて、多変量解析を行ったところ、振幅の変化率のみが血漿BNP値の変化率の独立した予測因子であった。

【考 察】

労作時周期性呼吸は心拍出量、循環時間、換気応答の異常により生ずるとされる。本研究では5か月間の心臓リハビリテーションプログラムを施行することにより、AT、peak VO_2 で評価される運動耐容能及び血漿BNP値の有意な改善を示すとともに、労作時周期性呼吸の消失までは至らなかったが、振幅が有意に減少した。心臓リハビリテーションプログラム開始前、労作時周期性呼吸の振幅がVE vs VCO_2 slope、血漿BNP値と相関がみられたことから、心機能、心不全の重症度、予後に

関する指標と考えられた。また、心臓リハビリテーションプログラム終了後の振幅の変化率が血漿BNP値の変化率と相関がみられ、かつ多変量解析において血漿BNP値の変化率の独立した予測因子であったことから、心臓リハビリテーションプログラムによる労作時周期性呼吸の改善が心機能の改善と関連し、さらには予後改善につながる可能性が考えられた。

【結 論】

本研究において、重症慢性心不全患者に認められる労作時周期性呼吸は、心臓リハビリテーションプログラムを行うことにより改善が得られ、さらに心臓リハビリテーションプログラムが予後改善にも寄与する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

重症心不全患者が異常な呼吸様式を有することはよく知られており、運動時に出現する労作時周期性呼吸 (exercise oscillatory ventilation : EOV) もその一つである。EOVは心不全が重症になるにつれ、より顕著に表れることが報告されているが、EOVの振幅 (amplitude) 及び周期 (cycle length) は様々であり、これら因子と心不全の重症度や治療効果との関連性はあまり知られていない。今日心臓リハビリテーションは、循環器疾患の優れた治療として確立されており、重症心不全患者においても有効であると考えられるが、EOVに対する効果の報告はない。申請者は連続3933例の心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise test : CPX) によるスクリーニングでEOVを有する慢性心不全症例26例を検出した。そしてこれら26例に5か月間の心臓リハビリテーションプログラムを実施し、EOVに対する心臓リハビリテーションの効果をCPX、心エコー図検査、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値から検討した。結果、5か月間の心臓リハビリテーションプログラム終了後、全例でEOVは残存していたが血漿BNP値と心エコー図検査での右室収縮期圧は有意に低下した。CPX諸量では、嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold : AT) と最大酸素摂取量 (peak VO_2) は有意に増加し、EOVの振幅は有意に減少した。また、EOVの振幅と周期は、いずれもVE vs VCO_2 slopeと有意に相関し、さらに振幅は血漿BNP値とも相関を示した。心臓リハビリテーションプログラム前後の変化率においては、振幅の変化率と血漿BNP値の変化率が有意に相関した。またAT、peak VO_2 、VE vs VCO_2 slope、振幅の各変化率を独立変数とした多変量解析で血漿BNP値の変化率の予測を試みたところ、振幅の変化率のみが血漿BNP値の変化率の独立した予測因子であった。EOVは心拍出量、循環時間、換気応答の異常により生じるとされ、本研究では心臓リハビリテーションプログラムを施行することにより、EOVの成分のうち、振幅を有意に低下させると共に、AT、peak VO_2 で評価される運動耐容能及び血漿BNP値の有意な改善を示した。また、振幅がVE vs VCO_2 slope、血漿BNP値と相関を認めたことから、心機能、心不全の重症度、予後に関する指標と考えられた。さらに、多変量解析にて振幅の変化率が血漿BNP値の独立した予測因子であったことから、申請者は本論文において、心臓リハビリテーションプログラム施行によるEOVの改善が心機能の改善と相関し、予後改善にもつながる可能性が示唆されると結論づけた。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、2008年1月から2013年12月までの期間に心臓リハビリテーションプログラムを施行した3933例という豊富な症例から客観的な統計解析を用い、重症心不全患者の治療の一環として行われた研究であり、研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

労作時周期性呼吸（exercise oscillatory ventilation：EOV）は心不全が重症になるにつれ、より顕著に表れることが報告されているが、EOVの振幅（amplitude）及び周期（cycle length）は様々であり、これら因子と心不全の重症度や治療効果との関連性はあまり知られていない。申請論文では、重症心不全患者に認めるEOVの振幅と周期を分析し、心不全重症度を示す様々な指標と比較検討しており、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、豊富な症例から抽出された対象を確立した検査法及び確立統計解析法を用いて、EOVに対する心臓リハビリテーションプログラムの効果を検討している。そこから導き出された結論は、これまでに報告されてきた心臓リハビリテーションプログラムの結果と比較しても、論理的に矛盾するものではなく、妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文は、EOVが心臓リハビリテーションプログラムを施行することにより改善し、さらには予後改善につながる可能性を示唆した点で、一般臨床に大いに役立つ研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、循環器疾患及び心臓リハビリテーションを学んだ上で、実験計画を立案し、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Heart and Vessels

31：1659-1668, 2016