

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	木下 弘喜
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Prognostic significance of oscillatory ventilation at rest in patients with advanced heart failure undergoing cardiopulmonary exercise testing （心肺運動負荷試験における重症心不全患者の安静時呼吸変動の予後的意義）			
論文審査担当者			
主査	教授	吉栖 正生	印
審査委員	教授	志馬 伸朗	
審査委員	教授	高橋 信也	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>慢性心不全は予後不良の症候群であり、高齢社会とともに顕著に増加している。現在本邦において罹患者は100万人以上と言われ、2040年頃まではその絶対数が増加を続けると推定されているため、現代はまさに心不全の時代といっても過言ではない。慢性心不全は、心疾患死亡の原因としても多数を占めており、再入院を繰り返すことなどにより多額の医療費を消費する重要な因子としても憂慮されている。</p> <p>心不全の増悪予防として様々な試みがなされており、心不全患者個々の病態把握や重症度評価、あるいは予後予測法が、様々な視点より研究されている。その中でも、漸増運動負荷中における1呼吸ごとの呼気中二酸化炭素排出量の持続的測定から循環リザーブを推定する心肺運動負荷試験（CPX: Cardiopulmonary Exercise Test）は、その精緻な測定手法にもかかわらず再現性が高く、運動耐容能の定量的機能評価から心移植適応まで広く応用されるとともに、心血管リハビリテーションの効果判定にも有用であることが報告されている。一般にCPXは運動負荷量を漸増させながらガス交換レベルを経時的に測定していく手法が用いられるが、一部の心不全患者においては、運動負荷量と比例して直線的に増加するはずの分時換気量の変化が不安定となり、波状に振動性変化を呈する場合が散見される。これを運動時周期性呼吸変動（EOV; Exercise oscillatory ventilation）と称する。先行研究では、運動時に安静時の呼吸変動量より15%以上大きな振幅性変動が認められかつその時間が全運動時間のうち60%以上で認められるものをEOVと定義している。EOVの原因としては、神経体液性因子の亢進や運動に相応する心拍出量増加の不足など様々な要因が考えられているものの、その機序解明はいまだに不十分である。諸家の研究報告によれば、EOV陽性心不全患者は陰性患者に比較して長期予後が不良であるとされているため、EOVは重症心不全患者の指標と考えられている。その一方で予備的検討において、運動前の安静時から既にEOVが認められ、運動とともに更に振幅が増大する症例も存在することに気付いていた。</p> <p>そのため、本研究では慢性心不全患者における安静時EOVの存在が長期予後の指標なのかどうかを検証することを目的とした。</p> <p>【方法】2013年1月から2014年12月までの期間に広島大学病院あるいは尾道総合病院でCPX検査を施行したNew York Heart Association機能分類クラスIIIに該当する慢性心不全患者（n=234）を、CPX中の分時換気量の変動に応じて、次の3つのグループに分類した：安静時から変動性呼吸が認められ、それが運動時間の6割以上でも継続的に認められた患者群（グループ1, n=29）、運動中のみ変動性呼吸を全運動時間の6割以上で認めた患者群（グループ2, n=38）。および変動性呼吸が安静時およびCPX検査中を通して認められなかった患者群（グループ3, n=167）。すべての患者について、全死亡、心血管イベント、および心不全増悪による入院の複合転帰を評価するために、CPX検査後2年以上（中央値、3.6±1.6年）に亘り追跡調査を行った。</p> <p>【結果】これら3群の背景因子とCPXにより定量した運動耐容能を比較すると、グループ1の心不全患者の運動耐容能が有意に低いことが分かった。NYHAクラスIIIの心不全患者における</p>			

検討であるので全体的にも低値グループが対象ではあったが、グループ1に関してはほとんどの患者で心移植の相対適応の区分に属した。またグループ1は他のグループと比較し、心房細動罹患率・NTpro-BNP値が高く、左室収縮率が低く、左室容積が大きい結果であった。従って、安静時EOVの存在は、そもそも心機能がより低下している患者において出現するものであることが推察された。これら3群の長期予後を Kaplan-Meier 予後曲線により解析すると、やはりグループ1の死亡率が有意に高かった。全死亡、複合心血管イベントの発生もグループ間で異なり、グループ1で最も有意に高値を呈した。安静時EOV陽性の他には左室収縮率低下、左室拡張末期容積上昇、最大酸素摂取量低下、NTpro-BNP高値が予後不良因子であったが、多変量ハザード分析では、NTpro-BNPの上昇と安静時EOV陽性のみが独立した心血管イベントの予測因子であることが示された。グループ2はグループ3と比較して有意差は認めなかった。従って、安静時から変動性呼吸を認めることが臨床上有意義な所見であり、これらの結果は、2016年のステートメントで公表された定義と矛盾しないと同時に、労作時のみに認める変動性呼吸に関しては更なる評価が必要であると解釈された。

【考察】本研究の主要な発見は2つである。(i) 安静時および運動中の両方で変動性呼吸を呈したNYHAクラスIII心不全患者は、変動性呼吸を認めない患者、運動中のみの変動性呼吸を伴う患者よりも、心血管死または心不全入院の複合転帰がより増加した。(ii) 安静時および運動中の両方で観察され変動性呼吸は、NYHAクラスIII心不全患者の複合転帰の独立した予測因子であった。血行動態も評価した上で変動性呼吸を観察した研究では、変動性呼吸の要素は酸素摂取量でも、二酸化炭素排泄の問題ではなく、運動中に心係数が上がらないことが変動性呼吸の予測因子であったと報告されている。即ち、漸増する負荷に心拍出が追従できなくなると変動性呼吸につながる発生機序が介在している可能性が高いと考察された。これらのことから、今回の研究結果は以下のように考える。安静時の酸素需要を満たすのに十分な心拍出量を有していた患者は、CPX検査の安静時相で変動性呼吸を認めず、対象者の心機能が運動強度の増加に対応して一回拍出量を適切に増加させるのに十分ではなかった場合、変動性呼吸を発症したものと考えられる。加えてより進行した心不全の患者は、安静時においても適切な末梢臓器灌流を維持することができないために安静時から変動性呼吸を示し、運動中にも継続的に観察されるか、さらには増強されたと理解される。もちろん、PaCO<sub>2</sub>およびPaO<sub>2</sub>に対する化学感受性の増加や、圧反射障害、更には心拍数調節障害など、他の因子も報告されており、様々な要因が除外できるわけではないが、心係数と組織灌流レベルが変動性呼吸の主要な要素であることが本研究より演繹された。同時に、本研究では労作時のみで呼吸性変動を認めた患者群は非呼吸変動群と有意差を認めず、今後のEOVの定義を再考するうえで、重要な検証になったと思われる。労作時のみ変動性呼吸を認めた患者群に関しては、従来の評価基準に則して予後予測を行うと、過大評価となりうるものが推測されるため、呼吸変動の臨床意義に関しては更に検証を積む必要があると考えられた。

以上の結果から本論文は、安静時から変動性呼吸を認める心不全患者の予後が変動性呼吸を認めない患者より悪いこと、運動時のみに変動性呼吸を認める患者の予後が変動性呼吸を認めない患者と比較すると統計学的な有意差をもたないことを示した。変動性呼吸の定義に関してはここ20数年変化し、またその原因も明らかにされていないところがあるが、本研究は変動性呼吸の本質にせまるために重要な所見を提供した研究と考える。

よって審査委員会委員全員は、本論文が木下弘喜に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。