

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 辻 永 真 吾

学 位 論 文 題 名

慢性心不全患者における
運動時拡張早期左室内圧較差と運動耐容能との関連に関する研究

(Studies on Diastolic Intra-left Ventricular Pressure Difference During Exercise: Strong Determinant and Predictor of Exercise Capacity in Patients with Heart Failure)

【背景と目的】運動耐容能の低下は慢性心不全の主症状であり、重要な予後規定因子の一つである。運動時の心拍出量増大は運動耐容能保持に寄与するといわれ、健常では、運動時の心拍応答により左室充満時間が短縮するにも関わらず、拡張早期左室内圧較差 (intraventricular pressure difference: IVPD) が亢進して左室充満が保持される。従って、運動時 IVPD は心不全患者の運動耐容能と関連すると予想されるが、心不全における運動時 IVPD の意義は不明である。近年、カラーMモード心エコー法を用いて非侵襲的に IVPD を推定することが可能となった。本研究の目的は慢性心不全患者における運動時 IVPD と運動耐容能との関連について運動負荷心エコー法を用いて検討することである。

【対象と方法】対象は米国心臓病学会の心不全に関するガイドライン上、ステージ B や C に該当する慢性心不全患者で、2016年7月から2018年1月までに北海道大学病院循環器内科に心不全で入院し、心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise testing: CPX) を施行した連続 160 症例である。このうち、心房粗細動調律、心筋虚血が証明されている冠動脈疾患、二次性僧帽弁閉鎖不全症以外の有意な左心系弁膜症、人工弁置換後、閉塞性肥大型心筋症、末梢動脈疾患、高度貧血、先天性心疾患、肺疾患、心膜疾患、左心補助人工心臓植込み後の症例は除外し、最終的に 55 例を解析対象とした。CPX で最大酸素摂取量 (peak oxygen consumption: peak VO_2) を求め、運動耐容能の指標とした。その 1 週以内に臥位エルゴメーターを用いて運動負荷心エコー検査を行った。安静時と負荷の程度を統一するために、CPX で得られた嫌気性代謝閾値レベルの負荷量で最大下運動時、最大負荷量の 80% で最大運動時の画像を取得した。ディスク法で左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF)、ドプラ法で 1 回拍出量や心拍出量、左室流入血流速度波形の E 波、僧帽弁輪運動速度である s' や e' 、 E/e' を計測した。左室流入血流のカラーMモード心エコー像からオイラーの運動方程式を用いて IVPD を推定した。また、先行研究より peak VO_2 14 mL/kg/min 以上を運動耐容能保持群、14 未満を運動耐容能低下群と定義した。

【結果】55 例のうち、心エコー画質が不良で解析不能であった 5 例を除外し、50 例 (年齢: 59 ± 16 歳、安静時 LVEF: $39 \pm 15\%$ 、虚血性心疾患 16%) で解析を行った。35 例が運動耐容能保持群、

15例が運動耐容能低下群に該当した。両群で、1回拍出量は運動により有意には増加しなかったが（保持群：62±16 mL→69±18 mL→72±17 mL、P=NS vs 安静時；低下群：48±17→48±21→47±22、P=NS vs 安静時）、運動時の1回拍出量は保持群で高値であった（P<0.05）。保持群では、運動により心拍出量が有意に増加したが（4.1±1.0 L/min→6.8±2.2 L/min→8.0±2.4 L/min、P<0.05 vs 安静時）、低下群では増加しなかった（3.1±0.8 L/min→3.9±1.2 L/min→3.8±1.4 L/min、P=NS vs 安静時）。低下群では、運動により E/e' は上昇したが（18.5±5.1→21.8±7.4→25.0±10.0、P<0.05 vs 安静時）、保持群では上昇しなかった（12.4±5.3→14.4±6.9→14.7±9.1、P=NS vs 安静時）。保持群では、運動時に IVPD は有意に増大したが（1.9±0.9 mmHg→4.1±2.0 mmHg→4.7±2.1 mmHg、P<0.05 vs 安静時）、低下群では増大せず（1.9±0.8 mmHg→2.1±0.9 mmHg→2.1±0.9 mmHg、P=NS vs 安静時）、運動時 IVPD は保持群で高値であった（P<0.05）。全例で安静時 IVPD は peak VO₂ と相関せず、最大下運動時と最大運動時 IVPD は peak VO₂ と有意に正相関した（最大下運動時 IVPD：R=0.54、P<0.001；最大運動時 IVPD：R=0.69、P<0.001）。安静時 LVEF が低下した（LVEF<40%）28 症例のみの検討では、最大運動時 IVPD は peak VO₂ と有意に正相関し（R=0.64、P<0.01）、安静時 LVEF が保持された（LVEF≥40%）22 症例でも同様であった（R=0.65、P<0.01）。多変量解析では、最大運動時 IVPD は運動時 LVEF から独立して peak VO₂ を規定した（β=0.62、P<0.01）。さらに、最大下運動時 IVPD により運動耐容能低下を予測する receiver operating characteristic 曲線下面積は 0.81、閾値 3.0 mmHg による感度は 87%、特異度は 71% であった。運動耐容能低下を予測するロジスティック回帰分析において、年齢や B 型ナトリウム利尿ペプチドと最大下運動時の E/e' を加えたモデルに、さらに最大下運動時 IVPD を加えることで、カイ二乗値は有意に増加し（21.7→27.3、P=0.03）、運動耐容能低下の予測において、最大下運動時 IVPD は従来指標に対する付加的価値を有した。

【考察】本研究は、慢性心不全患者において、LVEF に関わらず運動時 IVPD は運動耐容能と関連することを明らかにした。さらに、最大下運動時 IVPD により運動耐容能の低下を良好に予測し得ることを示した。運動耐容能を維持するには、酸素摂取量の構成要素である心拍出量と末梢の酸素消費量が運動時に増大する必要がある。心拍出量は、心拍数と 1 回拍出量の積であり、運動時に心拍数が増加すると左室充満時間は短縮し、左室への血液流入量とそれに引き続く 1 回拍出量を低下させる方向に働く。これを代償するために拡張早期の左室圧下降が増強して IVPD が増大する。従って、運動時 IVPD が増大することによって、運動時の心拍出量が増加し、心不全患者における運動耐容能の保持に寄与したと考えられる。IVPD は、左室のサクシオンを反映する指標と考えられており、収縮末期の左室収縮によって蓄えられた弾性エネルギーが弾性反跳として放出され、引き続き拡張早期の左室壁の急速な変形によって生じると考えられている。したがって、心不全患者における運動時 IVPD の亢進は、左室の収縮予備能や拡張予備能と強く関連することが予想され、運動負荷時の IVPD は、LVEF の程度に関わらず慢性心不全患者の治療効果予測や予後予測のための新たなマーカーになり得る可能性がある。そして、最大下運動時 IVPD により運動耐容能低下を良好に予測し得たことは、心不全患者に過度な負荷を強わずに低強度の運動で運動耐容能を予測できる可能性があると考えられた。

【結論】慢性心不全患者において、LVEF の程度に関わらず運動時 IVPD は運動耐容能と密接に関連した。さらに、低強度の運動で評価した最大下運動時 IVPD により心不全患者に過度な負荷を強いることなく心不全患者の運動耐容能を予測できる可能性が示唆された。