HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心不全患者における嫌気性代謝閾値でのガス交換比の上昇は予後と関連する
Author(s)	角谷, 尚哉
Description	配架番号：2514
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14051号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14051
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78276
Type	doctoral thesis
File Information	Naoya_Kakutani.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文

心不全患者における嫌気性代謝閾値での
ガス交換比の上昇は予後と関連する

(Studies on the relationships between increased respiratory exchange ratio at anaerobic threshold and adverse clinical outcomes in patients with heart failure)

２０２０年３月

北 海 道 大 学

角 谷 尚 哉

学 位 論 文

心不全患者における嫌気性代謝閾値での
ガス交換比の上昇は予後と関連する

(Studies on the relationships between increased respiratory exchange ratio at anaerobic threshold and adverse clinical outcomes in patients with heart failure)

２０２０年３月

北 海 道 大 学

角 谷 尚 哉

目　　次

1. 発表論文目録および学会発表目録 1
2. 学位論文内容の要旨 2
3. 緒言 5
4. 本研究で使用する略語と記号 9
5. 研究方法 10
5.1. 研究デザイン 10
5.2. 対象患者 10
5.3. 測定項目 11
5.3.1. 心肺運動負荷試験 (CPX) 11
5.3.2. V-slope 法による AT の決定方法 12
5.4. 臨床転帰 12
5.5. 統計学的解析方法 13
6. 結果 15
6.1. 傾向スコアマッチング前の患者背景 15
6.2. 傾向スコアマッチング前の CPX 指標 18
6.3. 有害事象の発生状況 19
6.4. 傾向スコアマッチング後の患者背景 20
6.5. 傾向スコアマッチング後の CPX 指標 21
6.6. AT RER の上昇と予後との関連 22
7. 考察 24
7.1. 本研究の特徴・意義 24
7.2. AT RER が上昇する要因 24
7.2.1. 呼吸調節機構と心不全 24
7.2.2. 換気障害と心不全 26
7.3. AT RER を評価する臨床的有用性について 27
7.4. 本研究の限界 27
8. 統括及び結論 28
9. 謝辞 29
10. 利益相反 30
11. 引用文献 31

1. 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した.

1. Naoya Kakutani, Arata Fukushima, Takashi Yokota, Takashi Katayama, Hideo Nambu, Ryo Shirakawa, Satoshi Maekawa, Takahiro Abe, Shingo Takada, Takaaki Furihata, Kota Ono, Koichi Okita, Shintaro Kinugawa, Toshihisa Anzai.
   Impact of High Respiratory Exchange Ratio During Submaximal Exercise on Adverse Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure.
   Circulation Journal, 2018: 82; 2753-2760.

本研究の一部は以下の学会に発表した.

1. Naoya Kakutani, Arata Fukushima, Takashi Yokota, Takashi Katayama, Ryo Shiarkawa, Satoshi Maekawa, Hideo Nambu, Takahiro Abe, Koichi Okita, and Shintaro Kinugawa.
   Respiratory Exchange Ratio at Anaerobic Threshold Predicts Adverse Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure.
   第 21 回日本心不全学会学術集会, 2017 年 10 月 14 日，秋田.

2. Naoya Kakutani, Arata Fukushima, Takashi Yokota, Takashi Katayama, Ryo Shirakawa, Satoshi Maekawa, Hideo Nambu, Takaaki Furihata, Junichi Matsumoto, Masaya Tsuda, Takayuki Nakajima, Katsuma Yamanashi, Yoshikuni Obata, Shingo Takada, Akimichi Saito, Koichi Okita, and Shintaro Kinugawa.
   High Respiratory Exchange Ratio at Submaximal Exercise Level Predicts Adverse Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure.
   90th Scientific Session of the American Heart Association (AHA) , 2017 年 11 月 14 日，アメリカ合衆国，アナハイム.

3. Naoya Kakutani, Arata Fukushima, Takashi Yokota, Takashi Katayama, Hideo Nambu, Ryo Shirakawa, Satoshi Maekawa, Takahiro Abe, Shingo Takada, Takaaki Furihata, Kota Ono, Koichi Okita, Shintaro Kinugawa, and Toshihisa Anzai.
   High Respiratory Exchange Ratio During Submaximal Exercise Predicts Adverse Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure.
   40th Annual congress of the European Society of Cardiology (ESC), 2018 年 8 月 28 日，ドイツ，ミュンヘン.

2. 学位論文内容の要旨

【背景と目的】

本邦における心不全患者数は年々増加しており，全死因のうち心不全を含む心疾患は第2位を占める予後不良の疾患である．心不全患者の予後規定因子の一つに，心肺運動負荷試験 (CPX) によって測定される最大酸素摂取量 (peak VO_2) がある．しかし，peak VO_2 は患者の検査に対するモティベーションに影響されやすいことや，重症心不全患者や整形外科疾患の重複症例では十分な負荷を掛けられず，過小評価されることがある．そのため，最大下運動において心不全の重症度や予後予測に有用な指標を明らかにすることは重要な課題である．

CPX 指標の一つであるガス交換比 (RER) は，二酸化炭素産生量 (VCO_2) を酸素摂取量 (VO_2) で除して算出され，漸増負荷において安静時から最大運動まで常にモニタリング可能であり，おもに有酸素運動中のエネルギー代謝 (脂肪酸代謝・糖代謝) の比率あるいは最大運動にいたっているか否かの評価に利用されている．RER はエネルギー代謝が糖代謝にシフトすることだけでなく，過呼吸によっても VCO_2 が増加することで高値を示す．心不全患者では，骨格筋内のエルゴレセプターが亢進することで運動時の過換気が生じることから，運動中の RER は上昇しやすいことが考えられる．しかしながら，これまでに心不全患者で最大下運動中の RER に着目した研究はなく，その臨床的意義も明らかとなっていない．

そこで本研究は，心不全患者では最大下運動時の RER が上昇しており，心不全の重症度と関連するという仮設を立て，検証することとした．

【対象と方法】

2009 年 1 月から 2016 年 3 月までに北海道大学病院において CPX を実施した心不全患者，連続 350 例を後向きに検討した．NYHA (New York Heart Association) 分類IV (1 例) および AT の検出が困難なもの (54 例) を除外し，最終的に 295 例を解析対象とした．CPX の運動負荷装置は自転車エルゴメータを使用し，breath-by-breath 法による呼気ガス分析を実施した．AT の決定には V-slope 法を用い，AT 時の RER (AT RER) を算出した．主要アウトカムは，全死亡と心不全増悪による再入院の複合イベントとした．追跡期間は，CPX 実施日から 3 年間とした．

【結果】

患者背景は，平均年齢 57±15 歳，男性 227 例 (77%)，NYHA 分類 III 69 例 (23%)，平均の左室駆出率 36±12%であった．CPX の結果，平均の peak VO_2 は

15.6±4.8 mL/min/kg，AT RER の中央値 (四分位範囲) は 0.97 (0.10) であった．AT RER の中央値である 0.97 で AT RER 低値群 (n=148) と AT RER 高値群 (n=147) の 2 群に分け，両群を比較したところ，AT RER 高値群は AT RER 低値群と比較して年齢と NYHA 分類 III の割合が高く，peak VO_2 が有意に低値であった．

次に，主要アウトカムである複合イベントの発生率を比較検討するにあたり，2 群間の患者背景を調整するため，年齢，性別，NYHA 分類を共変数とする傾向スコアマッチングを実施した．マッチング後の患者背景は，2 群間に有意な差はなかった．CPX 指標は，AT RER 高値群では AT RER 低値群と比較して AT 時の VCO_2 および分時換気量 (VE) が有意に高値であった．Kalpan-Meier の生存曲線では，AT RER 高値群では AT RER 低値群と比較して有害事象 (複合イベント) の発生率が有意に高かった (29% vs. 15%，*P*=0.01)．

なお，傾向スコアマッチングを実施する前の母集団において，年齢，BMI，NYHA 分類，LVEF，β 遮断薬の有無，ヘモグロビン，peak VO_2，lowest VE/VCO_2，AT RER ≥0.97 を目的変数とする Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った．その結果，AT RER ≥0.97 は独立した予後規定因子であった (ハザード比 2.09，95%信頼区間 1.17−3.53，*P*=0.01)．

【考察】

本研究では，AT RER が将来の心血管イベントの予測指標として活用できることを明らかにした．

AT RER 高値群では AT RER 低値群と比較して AT VCO_2 が有意に増加していたことから，RER の増加には VO_2 の減少ではなく VCO_2 の増加による影響が大きいことが示唆された．理論上，有酸素運動中の RER は 1.0 以下とされているが，本研究で評価した AT RER が 1.0 を超す症例も一部含まれていた．これは，運動時の RER が骨格筋を含む臓器あるいは細胞内におけるエネルギー代謝の割合 (内呼吸) だけでなく，肺胞と血管におけるガス交換 (外呼吸) および解剖学的死腔の影響が関与する指標であることが影響していると考える．そのため，AT RER は糖代謝へのシフトのみならず換気障害 (過換気)も関与している可能性が示唆された．

呼吸運動は，頸動脈小体や骨格筋のエルゴレセプターなどからの求心性の情報入力によって制御される．心不全患者では，これらの呼吸調整機構が障害されることで，安静時および運動時に換気が亢進することが報告されている．AT RER 高値群では，AT RER 低値群と比較して AT 時の VE ならびに呼吸数の有意な増加、および呼気終末二酸化炭素分圧の有意な減少を認めた．このことから，AT RER 高値群は AT RER 低値群と比較して AT レベルの運動中にすでに過換気が生じていたことが示

唆された．また，心不全患者では運動時に肺コンプライアンスの低下による肺胞換気量の低下および肺血流量の低下によって換気血流比の低下が生じる (V/Q ミスマッチ)．運動中の換気効率の有効な指標である lowest VE/VCO_2 は，AT RER 高値群で AT RER 低値群と比較して有意に高値を示し，先行研究と一致する結果となった．以上より，運動中の換気血流比の不均衡および呼吸調整機能の障害によって，AT 付近での過換気を誘発した可能性が考えられた．

本研究で評価した AT RER は最大下運動で評価可能なため，十分な負荷をかけることができない重症心不全患者や整形外科疾患などの合併症を有する心不全患者でもリスク評価の一助となることが期待される．

【結論】

慢性心不全患者において，CPX によって評価した AT RER は，全死亡および心不全増悪による再入院の独立した予測因子となりうることを明らかにした．AT RER は，十分な負荷をかけられない重症心不全患者にも活用できる可能性が示唆された．

3. 緒言

本邦は超高齢社会を迎え，2025 年には 65 歳以上高齢者が占める割合は 30%になると推測されている．加齢に伴い生活習慣病などを背景とする循環器疾患の罹患率は増加し，それらが進行することで虚血性心疾患や高血圧性心筋症などの器質的変化が生じる．これらによって心機能は徐々に低下し，その終末像としてポンプ機能が破綻することで，心不全症状が出現する (Tsutsui et al., 2019) (**図 1**).

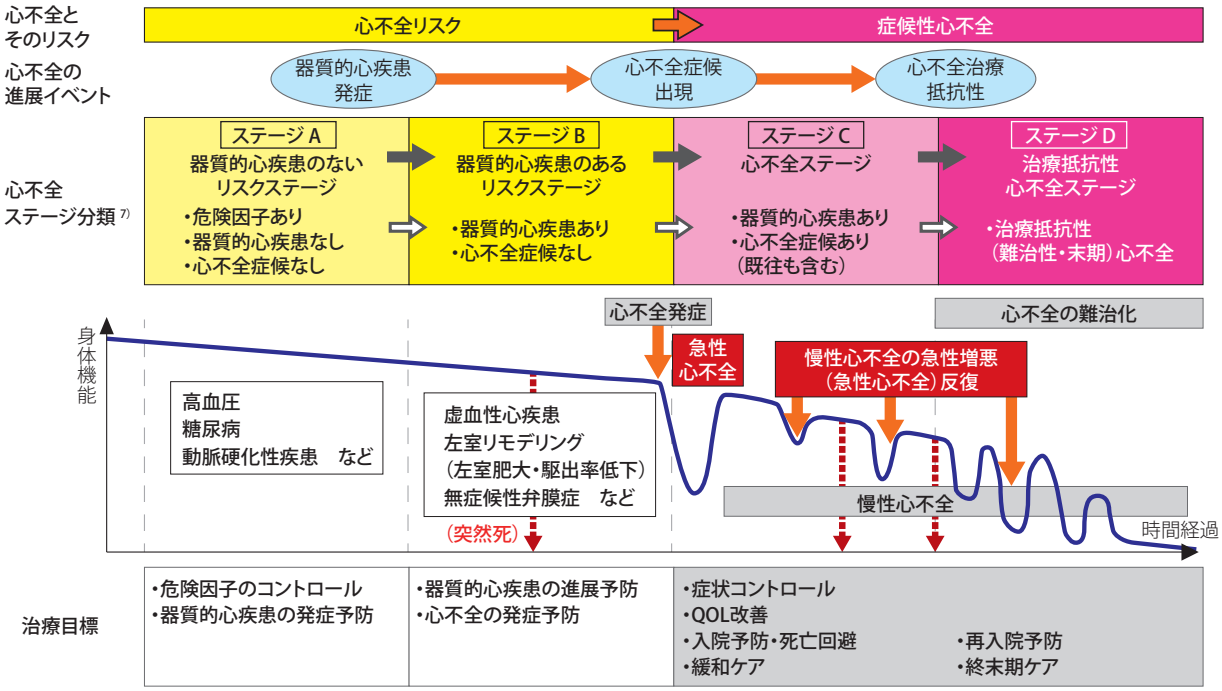

図 1. 心不全の進展ステージ (Tsutsui et al., 2019) より引用.

心不全は「心臓が悪いために，息切れやむくみが起こり，だんだん悪くなり，生命を縮める病気」と定義されている．本邦における患者数は年々増加しており，2035 年まで毎年 1 万人ずつ増加すると推測されている (Shimokawa et al., 2015). 本邦の死因のうち，心不全を含む心疾患は第 2 位であることから，心不全を早期診断，治療，予後予測を行うことは極めて重要な課題である.

心不全患者の予後規定因子の一つに，全身持久力の指標である最大酸素摂取量 (peak VO_2; peak oxygen uptake) がある (Mancini et al., 1991) (**図 2**). Peak VO_2 はトレッドミルや自転車エルゴメータの負荷装置を用いて症候限界性の漸増負荷をかける心肺運動負荷試験 (CPX; cardiopulmonary exercise testing) によって測定され，VO_2 は 1

分間に体重 1kg あたりに体内に取り込むことができるあるいは体内で利用できる酸素量を示す．Peak VO_2 は，予後予測のみならず心不全の重症度や治療の効果判定にも有用な指標であり，本邦のガイドラインでもクラス I としてその活用が推奨されている (Tsutsui et al., 2019)．しかしながら，peak VO_2 は患者の検査に対するモチベーションに影響されることや，重症心不全患者や整形外科疾患の重複症例では十分な負荷を掛けられず peak VO_2 が過小評価されることがある．したがって，心不全患者の重症度や予後予測に有用な指標を，最大下運動において明らかにすることは重要な課題である．

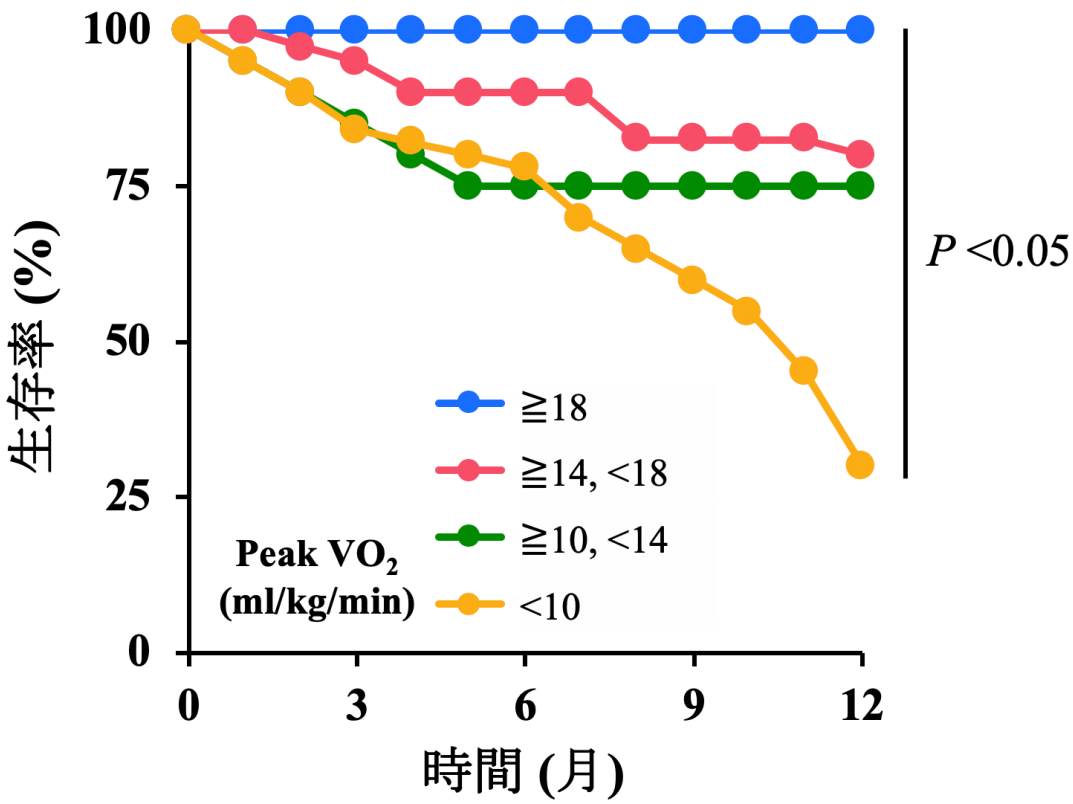

図 2．心不全患者の最大酸素摂取量と予後の関係
(Mancini et al., 1991) より引用改変

CPX 指標の一つであるガス交換比 (RER; respiratory exchange ratio) または呼吸商 (RQ; respiratory quotient) は，二酸化炭素産生量 (VCO_2) を酸素摂取量 (VO_2) で除して算出される．RER は外呼吸の状態を反映するとともに，エネルギー基質の

利用状況にも影響されることが知られている．理論上，脂肪酸のみをエネルギー基質とした際は約 0.71，グルコースのみでは 1.0 となるが，一般には脂肪酸とグルコースの両方をエネルギー基質として利用するため，安静時の RER は 0.8～0.9 となる (Clark, 2006)．もし脂肪酸代謝が障害されている場合は，エネルギー産生の多くを糖代謝に頼らざるを得ず，必然的に RER が上昇することが予想される．さらに，脂肪酸代謝が正常な場合でも，運動強度が増加するにつれて酸素利用効率の高いグルコースの利用割合がシフトするため RER は 1.0 を超えない範囲で増加し，無酸素運動が加わり始めると 1.0 を上回る (Dickstein et al., 1990)．これは，無酸素運動の代謝産物である乳酸が筋肉から血中に放出される際にアシドーシスへの移行を防ぐために血中の重炭酸イオン (HCO_3^-) が緩衝し，乳酸を分解する際に生じた CO_2 が呼気によって体外に排出するためである (**図 3**)．また，過換気では，VCO_2 が増加するため RER が高値を示すことが知られている．実際に心不全患者では，骨格筋内のエルゴレセプターが亢進することで運動時の過換気が生じることから (Balady et al., 2010; Metra et al., 1992)，運動中の RER は上昇しやすいと考えられる．

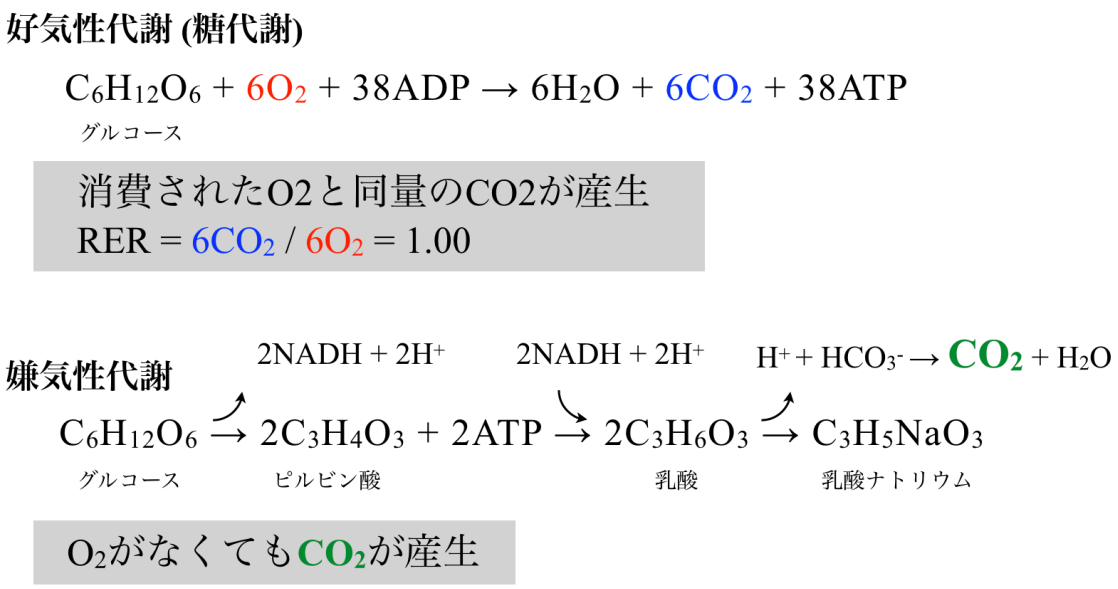

図 3.嫌気性代謝で CO_2 が過剰に産生される概念図

これまでの RER に関する報告は，主に安静時のエネルギー代謝の比率を推察することや，最大負荷に至っているか否かの評価に利用されてきた．Zurlo らは，健常者を対象に 24 時間連続で測定した安静時の RER と，外側広筋の筋生検によって

評価した脂肪酸代謝や糖代謝に関連する酵素活性との相関関係を検討した．その結果，安静時の RER は脂肪酸代謝の指標である β ヒドロキシアシル CoA と負の相関を示した (Zurlo et al., 1994)．つまり，安静時の RER は骨格筋におけるエネルギー代謝の比率を反映しており，RER が高値を示すほど脂肪酸代謝の比率が低下していること意味する．また，アメリカ心臓協会のステートメントにおいては，最大負荷における RER が 1.10 を上回ることが十分な運動負荷をかけた目安として用いられている (Balady et al., 2010).

一方，CPX では安静時より運動終了 (つまり最大負荷時) まで常に RER をモニタリングしているが，これまでに心不全患者で運動負荷 (漸増負荷) 途中の最大下運動中の RER に着目した研究はなく，その臨床的意義も明らかとなっていない.

そこで本研究では,「心不全患者では最大下運動時の RER が上昇しており，それは心不全の重症度と関連する」という仮設を立て，検証することとした.

4. 本研究で使用する略語と記号

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである.

ACE-I：angiotensin converting enzyme inhibitor；アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ARB：angiotensin II receptor blocker；アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AT：anaerobic threshold；嫌気性代謝閾値
BMI：body mass index；肥満度指数
BNP：brain natriuretic peptide；脳性ナトリウム利尿ペプチド
CPX：cardiopulmonary exercise testing；心肺運動負荷試験
eGFR：estimated glomerular filtration rate；推算糸球体濾過量
$ETCO_2$：end-tidal CO_2；呼気終末二酸化炭素分圧
IQR：interquartile range；四分位範囲
LVDd：left ventricular end-diastolic diameter；左室拡張末期径
LVEF：left ventricular ejection fraction；左室駆出率
NYHA：New York Heart Association；ニューヨーク心臓協会
RC：respiratory compensation；呼吸性代償
RER：respiratory exchange ratio；ガス交換比
RQ：respiratory quotient；呼吸商
RR：respiratory rate；呼吸数
VCO_2：CO_2 output；二酸化炭素産生量
VO_2：O_2 uptake；酸素摂取量
VD；dead-space volume：死腔換気量
VE：minute ventilation；分時換気量
VT；tidal volume：一回換気量

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

本研究は単施設の後向き観察研究であり，2009 年 1 月から 2016 年 3 月までに心不全の診断で CPX を実施した心不全患者を登録した．心不全の定義は，フラミンガム基準に基づいて診断したうっ血性心不全による入院歴が 1 回以上あるものとした．本研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査会に承認され (IRB No. 017-0128)，「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した．

5.2. 対象患者

図 4 に示すように，本研究では 2009 年 1 月から 2016 年 3 月の間に北海道大学病院において CPX を実施した心不全患者，連続 350 症例を対象とした．除外基準は New York Heart Association (NYHA) 分類 IV (1 例)，AT の検出が困難なもの (54 例) とした．最終的に 295 例の患者を解析対象とした．

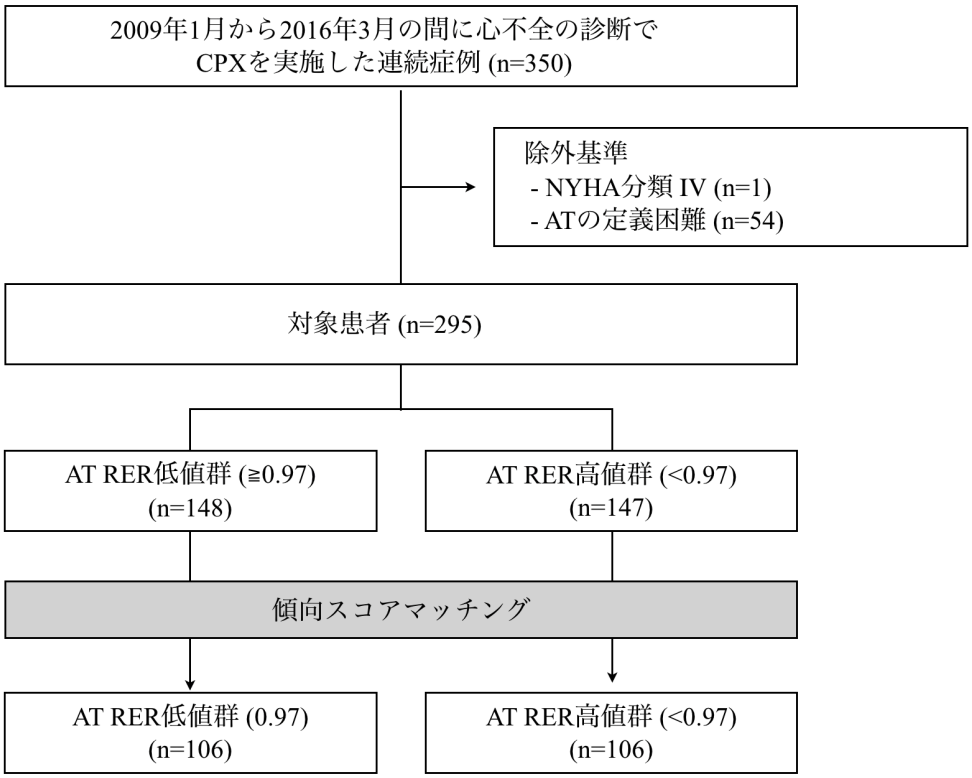

図 4. 本研究のフローダイアグラム

5.3. 測定項目

5.3.1. 心肺運動負荷試験 (CPX)

運動負荷装置は自転車エルゴメータ (Aerobike 75XLII，Combi Wellness，東京) を用いた．CPX のプロトコールを**図 5** に示す．3 分間の安静座位と 3 分間のウォーミングアップを 0W で実施し，その後，運動負荷として 5〜20W/分の漸増負荷をかけた．漸増負荷量の選択は，運動時間が 10 分程度になるように設定した (Balady et al., 2010). 呼気ガス分析は breath-by-breath 法を用い, Aeromonitor AE-300S (ミナト医科学, 大阪) を使用して 10 秒間の平均値を算出した．評価項目は，VO_2，VCO_2，分時換気量 (VE; minute ventilation)，呼吸数 (RR; respiratory rate)，呼気終末二酸化炭素分圧 ($ETCO_2$; end-tidal CO_2)，RER とした．

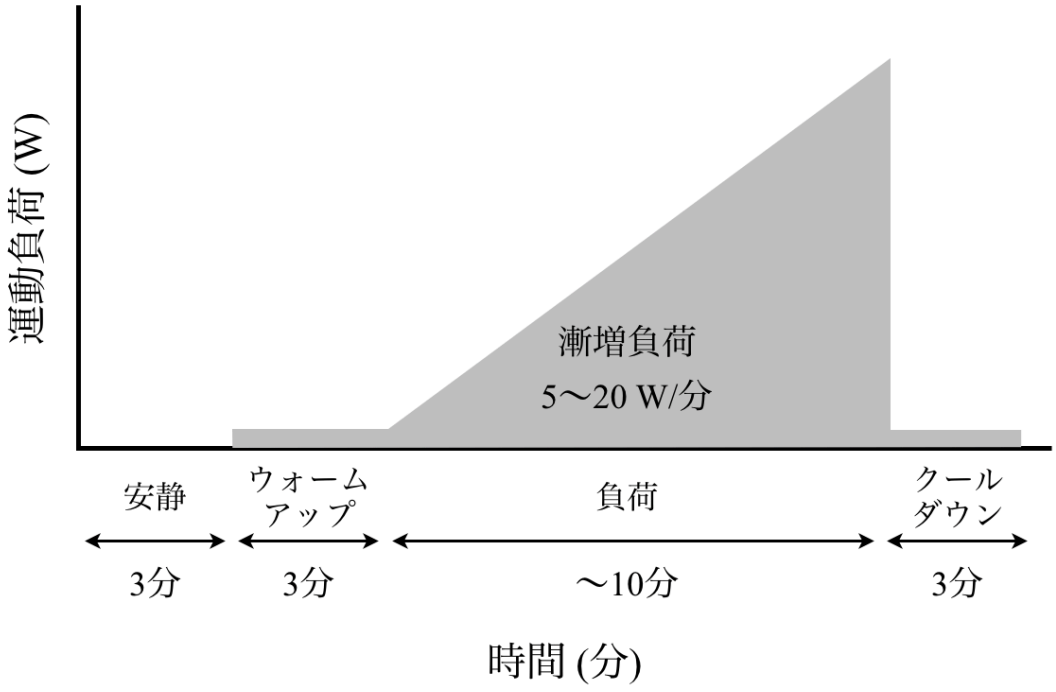

図 5. CPX のプロトコール

CPX では，安静より漸増負荷，クールダウンまで VO_2・VCO_2・RER・VE などの指標をリアルタイムでモニタリングすることが可能である．

5.3.2. V-slope 法による AT の決定方法

AT の決定にはゴールドスタンダードである V-slope 法を用いた．V-slope 法による AT の決定方法を**図 6** に示す．X 軸を VO_2，Y 軸を VCO_2 とし，漸増負荷中の VO_2-VCO_2 関係をプロットしたグラフで VO_2-VCO_2 関係が 45 度以上になる点を AT とした (Dickstein et al., 1990)．なお，解析は 2 名以上の十分な CPX の経験を有するものが実施した．

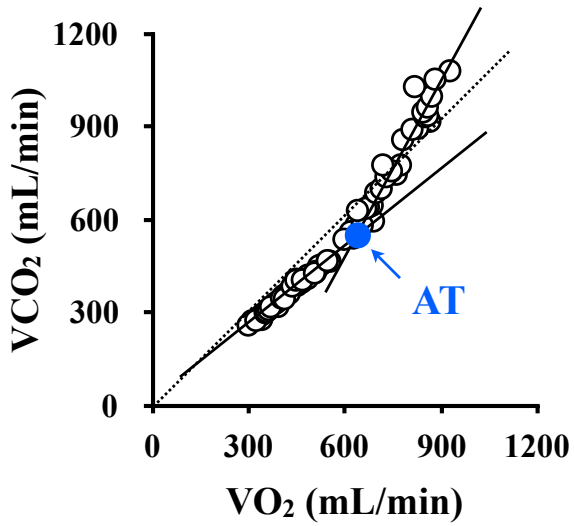

図 6. V-Slope 法による AT の決定方法

5.4. 臨床転帰

主要アウトカムは, 有害事象として全死亡と心不全増悪による再入院の複合イベントとした．臨床記録より後方視的に調査し，追跡期間は CPX 実施日から 3 年間とした．

5.5. 統計学的解析方法

連続変数は正規分布している場合は平均値±標準偏差で表記し，非正規分布の場合は中央値 (IQR) で示した.

まず，安静時の RER (Rest RER)，最大下運動である AT 時の RER (AT RER)，最大運動時の RER (Peak RER) のうち，予後規定因子である peak VO_2 と最も関連するものを明らかにするため，スピアマンの相関係数をそれぞれ算出した (**図 7**). 有意な相関関係を認めた AT RER に着目し，全ての心不全患者の AT RER の中央値 (0.97) で全体を 2 群に分け両群を比較した. 連続変数は対応のない t 検定もしくはマンホイットニーの U 検定を，名義尺度については χ^2 検定もしくはフィッシャーの正確確率検定をそれぞれ適切な手法を用いて実施した.

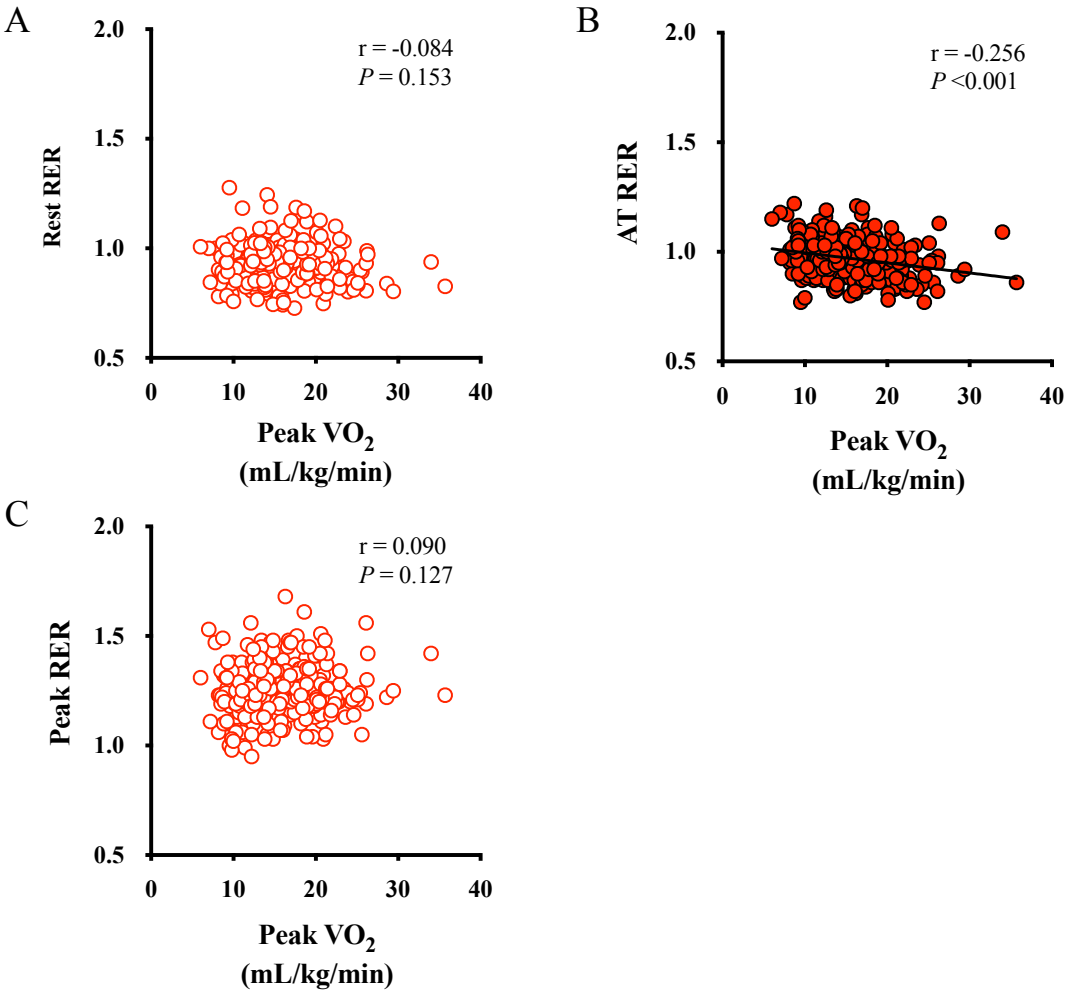

図 7. Rest (A)，AT (B)，Peak (C) での RER と peak VO_2 との関係

次に，2 群間で主要アウトカムである全死亡・心不全増悪による再入院 (複合イベント) の発生率を比較検討するにあたり，両群間の患者背景を調整するため，年齢，性別，NYHA 分類を共変量とする傾向スコアマッチングを実施した．その後，Kaplan-Meier 法を用いて推定し，Log-rank 検定を行った．

また，傾向スコアマッチングを実施する前の母集団において，AT RER が有害事象に与える影響を評価するために，Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った．目的変数を P <0.05 および既存の予後予測因子である年齢，BMI，NYHA 分類，LVEF，β 遮断薬の有無，ヘモグロビン，peak VO_2，lowest VE/VCO_2，AT RER の高値とした．

すべての検定において，P <0.05 を統計学的有意と判断した．すべての統計解析は JMP Pro® 13.0 (SAS Institute，NC) を使用した．

6. 結果

6.1. 傾向スコアマッチング前の患者背景

患者背景を**表 1** に示す．平均年齢は 57±15 歳，男性 227 例 (77%)，NYHA 分類IIIは 69 例 (23%)，平均の LVEF は 36±12%であった．CPX の結果，平均の peak VO_2 は 15.6±4.8 mL/min/kg で，rest RER は 0.92 (0.12)，AT RER は 0.97 (0.10)，peak RER は 1.23 (0.16) であった．

AT RER の中央値である 0.97 で 2 群に分類し，両群間を比較したところ，AT RER 高値群 (≥0.97) は AT RER 低値群 (<0.97) と比較して年齢および NYHA 分類III の割合が有意に高かった．また，BMI，β 遮断薬の内服率，ヘモグロビン値が有意に低値であった．

表 1．患者背景 (傾向スコアマッチング前

変数	全体	AT RER		*P* 値
		低値群 (<0.97)	高値群(≥0.97)	
人数	295	148	147	
年齢，歳	57 ± 15	55 ± 15	60 ± 15	0.006
男性, n (%)	227 (77)	114 (78)	112 (76)	0.784
BMI, kg/m^2	23.1 ± 4.2	23.8 ± 4.2	22.5 ± 4.1	0.007
基礎心疾患				
虚血性心疾患	54 (18)	21 (14)	33 (22)	0.072
弁膜症	40 (14)	20 (14)	20 (14)	<0.999
高血圧性心疾患	32 (11)	15 (11)	16 (11)	<0.999
拡張型心筋症	91 (31)	52 (35)	39 (27)	0.130
NYHA 分類 (I/II/III)	41/185/69	23/101/24	18/84/45	0.014
併存疾患, n (%)				
高血圧	108 (37)	51 (35)	56 (38)	0.629
糖尿病	78 (27)	34 (23)	44 (30)	0.188
心エコー所見				
LVDd, mm	61.2 ± 10.7	61.6 ± 11.4	61.5 ± 10.6	0.929
LVEF, %	36 ± 12	37 ± 13	35 ± 12	0.413
内服薬, n (%)				
β 遮断薬	259 (89)	134 (92)	123 (85)	0.043
ACE-I または ARB	259 (89)	131 (90)	126 (87)	0.360
血液生化学検査				

eGFR, mL/min/1.73m^2	62.8 ± 26.3	63.1 ± 21.6	62.3 ± 30.1	0.821
ヘモグロビン, g/dL	13.2 ± 1.8	13.6 ± 1.6	12.9 ± 1.9	0.001
BNP, pg/mL	206 (324)	212 (325)	192 (321)	0.541

結果は平均値±標準偏差, 中央値 (四分位範囲) または人数 (%) で示す.

BMI, 肥満度指数; NYHA, ニューヨーク心臓協会, LVDd, 左室拡張末期径; LVEF, 左室駆出率; ACE-I, アンジオテンシン変換酵素阻害薬; ARB, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬; eGFR, 推算糸球体濾過量; BNP, 脳性ナトリウム利尿ペプチド.

また， AT RER 低値群と AT RER 高値群における各群の代表的な V-slope および各種 CPX 指標のタイムトレンドを示す (**図 8, 9**).

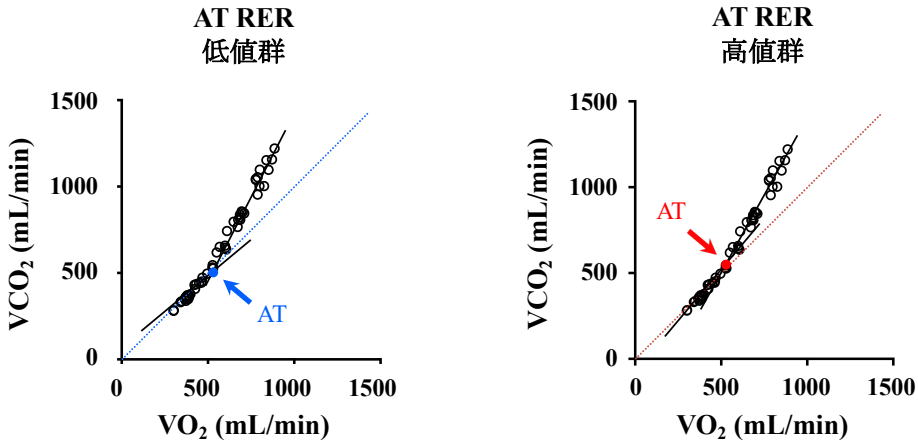

図 8. 各群における V-slope の代表図

RER は VCO_2/VO_2 によって算出されるため，V-slope では RER は傾きを示す．AT RER 高値群では，AT RER 低値群と比較して，AT 時 (または AT 直前) の傾き (つまり AT RER) が大きい．

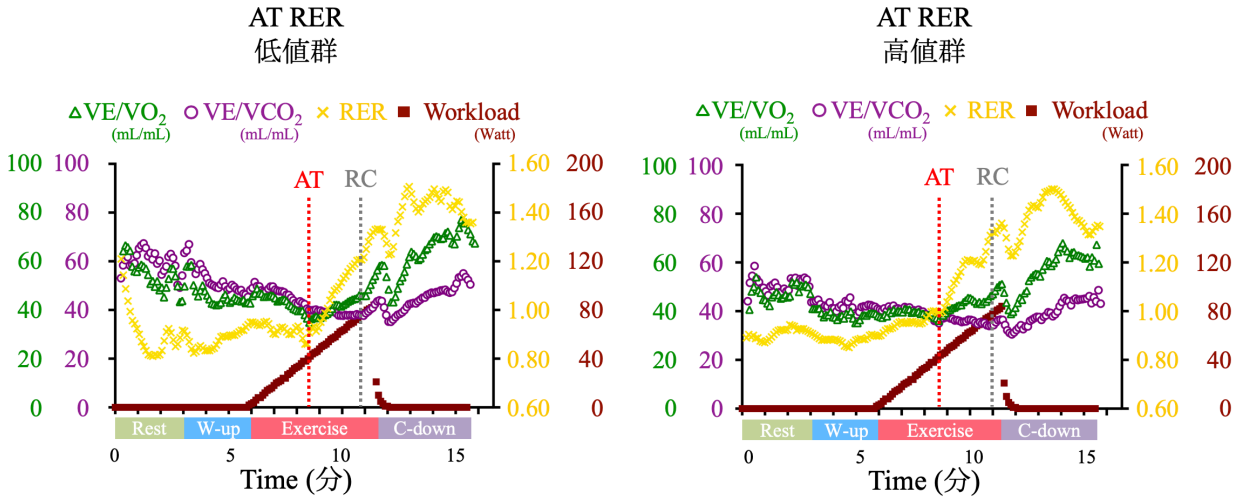

図 9. 各群におけるタイムトレンドの代表図

RER (黄線) が増加し始める変曲点が AT に該当する．AT RER 群では，AT 時の RER が高値である．

6.2. 傾向スコアマッチング前の CPX 指標

CPX の結果を**表 2** に示す．平均の peak VO_2 は 15.6±4.8 mL/min/kg で，rest RER は 0.92 (0.12)，AT RER は 0.97 (0.10)，peak RER は 1.23 (0.16) であった．

AT RER 高値群群では AT RER 低値群と比較して，有意に peak VO_2, AT $ETCO_2$, AT Load が低く，lowest VE/VCO_2，AT VCO_2，AT VE，RR，rest RER，AT RER，および peak RER が高かった．

表 2．CPX 指標 (傾向スコアマッチング前

変数	全体	AT RER		*P* 値
		低値群 (<0.97)	高値群(≥0.97)	
人数	295	148	147	
Peak VO_2, mL/kg/min	15.6 ± 4.8	16.6 ± 5.0	14.5 ± 4.4	<0.001
Peak load, watt	83 ± 35	90 ± 35	76 ± 33	<0.001
Lowest VE/VCO_2	35.5 ± 7.1	34.4 ± 6.8	36.6 ± 7.3	0.010
AT VO_2, mL/kg/min	9.9 ± 2.5	10.1 ± 2.4	9.7 ± 2.7	0.180
AT VCO_2, mL/kg/min	9.6 ± 2.5	9.2 ± 2.2	10.1 ± 2.7	0.002
AT VE, L/min	22.2 ± 5.6	21.5 ± 4.9	22.8 ± 6.1	0.036
AT RR, min	23 ± 5	22 ± 5	24 ± 5	<0.001
AT $ETCO_2$, %	5.3 ± 0.8	5.4 ± 0.7	5.2 ± 0.9	0.018
AT Load, watt	41 ± 19	43 ± 16	39 ± 21	0.037
Min VD/VT	0.28 ± 0.04	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.203
Rest RER	0.92 (0.12)	0.88 (0.09)	0.96 (0.10)	<0.001
AT RER	0.97 (0.10)	0.92 (0.08)	1.02 (0.08)	<0.001
Peak RER	1.23 (0.16)	1.20 (0.13)	1.28 (0.16)	<0.001

結果は平均値±標準偏差，中央値 (四分位範囲) または人数 (%) で示す．

AT, 嫌気性代謝閾値; RER, ガス交換比; CPX, 心肺運動負荷試験; VO_2, 酸素摂取量; VE, 分時換気量; VCO_2, 二酸化炭素産生量; RR, 呼吸数; $ETCO_2$, 呼気終末二酸化炭素分圧; VD, 死腔換気量; VT, 1 回換気量.

6.3. 有害事象の発生状況

主要アウトカムである全死亡と心不全増悪による再入院のフォローアップが可能であったものは，295 例のうち 233 例 (79%) で，フォローアップ期間の中央値は 1,030 日であった．複合有害事象は 47 例 (20%) で発生しており，その内訳は全死亡が 4 例 (2%)，心不全増悪による再入院が 43 例 (18%) であった．

6.4. 傾向スコアマッチング後の患者背景

マッチング後の c 統計量は 0.68 だった．両群間で患者背景に有意な差はなかった (**表 3**).

表 3．患者背景 (傾向スコアマッチング後)

	AT RER		*P* 値
	低値群 (<0.97)	高値群 (≥0.97)	
人数	106	106	
年齢，歳	59 ± 15	58 ± 15	0.838
男性, n (%)	82 (77)	78 (74)	0.632
BMI, kg/m^2	23.2 ± 4.2	22.8 ± 4.3	0.495
基礎心疾患			
虚血性心疾患	16 (15)	26 (25)	0.120
弁膜症	19 (18)	15 (14)	0.575
高血圧性心疾患	12 (11)	12 (11)	>0.999
拡張型心筋症	34 (32)	25 (24)	0.220
NYHA 分類 (I/II/III)	14/71/21	13/73/20	0.956
併存疾患, n (%)			
高血圧	42 (40)	43 (41)	>0.999
糖尿病	28 (26)	32 (30)	0.648
心エコー所見			
LVDd, mm	61.6 ± 11.9	61.6 ± 10.1	0.954
LVEF, %	37 ± 13	35 ± 12	0.472
内服薬, n (%)			
β 遮断薬	97 (92)	94 (89)	0.482
ACE-I または ARB	97 (92)	95 (90)	0.632
血液生化学検査			
eGFR, mL/min/1.73m^2	61.5 ± 19.2	61.7 ± 31.7	0.972
ヘモグロビン, g/dL	13.4 ± 1.7	13.0 ± 1.8	0.097
BNP, pg/mL	208 (340)	182 (264)	0.220

結果は平均値±標準偏差，中央値 (四分位範囲) または人数 (%) で示す.

略語は表 1 と同様.

6.5. 傾向スコアマッチング後の CPX 指標

AT RER 高値群では，AT のみならず rest および peak での RER も有意に高値であった．また，AT RER 高値群では，AT VCO_2 および AT VE が有意に高値であった (**表 4**).

表 4. CPX 指標 (傾向スコアマッチング後)

	AT RER		*P* 値
	低値群 (<0.97)	高値群 (≥0.97)	
人数	106	106	
Peak VO_2, mL/kg/min	16.1 ± 5.0	14.9 ± 4.5	0.063
Peak load, watt	83 ± 33	80 ± 35	0.238
Lowest VE/VCO_2	35.6 ± 7.1	35.7 ± 6.3	0.870
AT VO_2, mL/kg/min	10.1 ± 2.3	9.9 ± 2.8	0.580
AT VCO_2, mL/kg/min	9.2 ± 2.2	10.2 ± 2.9	0.004
AT VE, L/min	21.2 ± 4.4	22.8 ± 6.3	0.033
AT RR, min	22 ± 5	23 ± 5	0.061
AT $ETCO_2$, %	5.3 ± 0.7	5.2 ± 0.7	0.469
AT Load, watt	41 ± 16	41 ± 23	0.876
Min VD/VT	0.29 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.559
Rest RER	0.89 (0.08)	0.95 (0.10)	<0.001
AT RER	0.92 (0.07)	1.02 (0.08)	<0.001
Peak RER	1.18 (0.13)	1.29 (0.16)	<0.001

結果は平均値±標準偏差，中央値 (四分位範囲) または人数 (%) で示す.
略語は表 2 と同様.

6.6. AT RER の上昇と予後との関連

Kaplan-Meier の生存曲線では，AT RER 高値群 (≥0.97) では低値群 (<0.97) と比較して有害事象の発生が有意に高かった (29% vs. 15%，Log-rank 検定 *P*=0.014) (**図 10**).

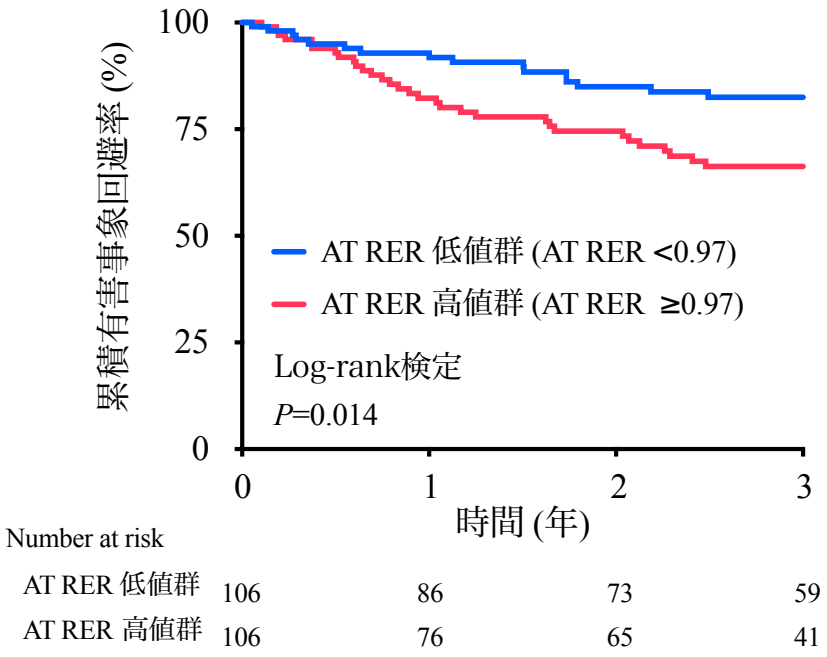

図 10. AT RER と累積有害事象回避率

また，傾向スコアマッチングを実施する前の母集団において，目的変数を年齢, BMI, NYHA 分類, LVEF, β 遮断薬の有無, ヘモグロビン, peak VO_2, lowest VE/VCO_2, AT RER ≥0.97 を目的変数とする Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った．その結果，AT RER ≥0.97 は独立した予後規定因子であった（**表 5**）．

表 5. Cox 比例ハザードモデル

共変量	ハザード比	95%信頼区間	*P* 値
年齢, 歳	0.98	0.96−1.00	0.033
BMI, kg/m^2	0.99	0.91−1.07	0.868
NYHA 分類 III	1.13	0.59−2.17	0.709
LVEF, %	0.97	0.94−1.00	0.035
β 遮断薬	0.93	0.34−2.53	0.883
ヘモグロビン, g/dL	1.07	0.91−1.26	0.421
Peak VO_2, mL/kg/min	0.93	0.83−1.03	0.149
Lowest VE/VCO_2	1.07	1.01−1.14	0.024
AT RER ≥0.97	2.09	1.17−3.53	0.013

略語は表 1, 2 と同様.

7. 考察

7.1. 本研究の特徴・意義

今回我々は，CPX によって評価した AT RER の上昇が，心不全患者における全死亡と心不全入院の複合有害事象と関連することを示した．これまでは，おもに有酸素運動中のエネルギー代謝 (脂肪酸代謝・糖代謝) の比率あるいは最大運動にいたっているか否かの評価に利用されていた RER を，本研究では将来の心血管イベントの予測指標として活用できることを明らかにした．さらに AT RER は最大下運動で評価可能なため，十分な負荷をかけることができない重症心不全患者や整形外科疾患などの合併症を有する心不全患者でもリスク評価の一助となることが期待される．

7.2. AT RER が上昇する要因

本研究で着目した RER は，VCO_2/VO_2 によって算出される．RER が高値となるためには，VCO_2 が増加する，あるいは VO_2 が減少する必要がある．本研究では AT 時の VO_2 および VCO_2 の値を AT RER 高値群と AT RER 低値群で比較すると，AT 時の VCO_2 のみ AT RER 高値群で有意に増加していた．このことから，AT RER の上昇には VCO_2 の増加による影響が大きいことが示唆された．

理論上，有酸素運動中の RER は 1.0 以下とされているが (Dickstein et al., 1993)，AT RER が 1.0 を超える，つまり VCO_2 が VO_2 を上回るには，AT 時 (あるいは AT 直前) で嫌気性代謝が加わる必要がある (**図 3**).

しかしながら，これらの VCO_2/VO_2 の関係性は骨格筋を含む臓器あるいは細胞内におけるエネルギー代謝 (脂肪酸代謝・糖代謝) の割合の違いによる変動であり (内呼吸)，今回着目した RER は内呼吸に加えて肺胞と肺血管におけるガス交換 (外呼吸) および解剖学的死腔の影響を受ける指標である．本研究では，AT RER の中央値は 0.97 であったが，AT RER が 1.0 を超す症例も一部含まれていた．したがって，AT RER 高値群では糖代謝へシフトのみならず，換気障害 (つまり過換気) の影響も関与している可能性が示唆された．

次に心不全における換気障害が生じるメカニズムについて考察する．

7.2.1. 呼吸調節機構と心不全

呼吸運動は延髄を中心とする脳幹の呼吸中枢によって調節され，横隔膜や肋間筋などの呼吸筋が収縮，弛緩を繰り返すことで引き起こされる．呼吸中枢は，

PaO_2 や $PaCO_2$ を感知する化学受容器と，呼吸運動を感知する機械受容器，さらには骨格筋に存在するエルゴレセプターからの求心性の情報入力によって呼吸運動を制御する (**図 11**)．エルゴレセプターは骨格筋の機械的刺激や代謝の変化を感知する受容器で，筋収縮や乳酸濃度の向上によって呼吸運動が亢進するよう作用する (Weatherald et al., 2018).

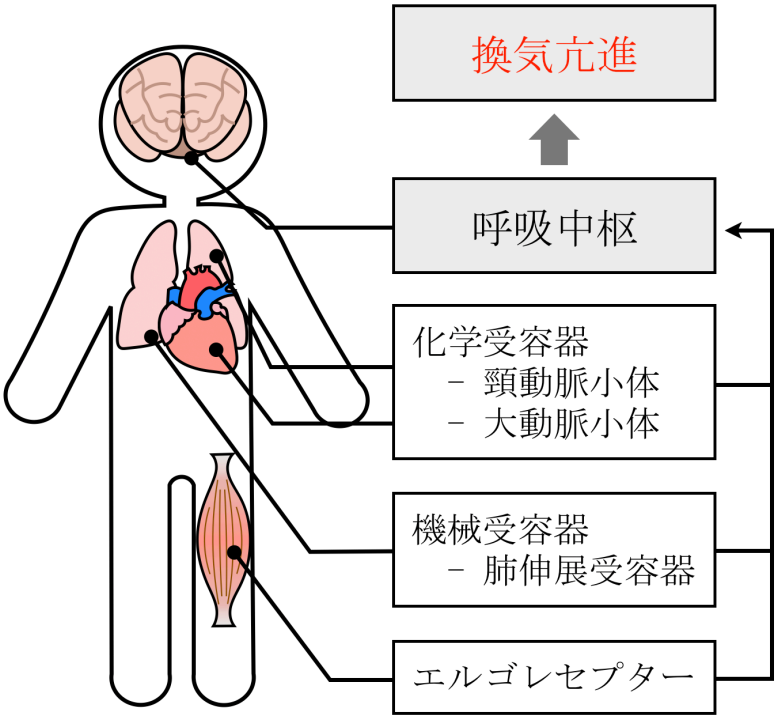

図 11．呼吸調節機構の概念図

過去の報告により，心不全患者ではこれらの呼吸調整機構が障害されることで，安静時および運動時に換気が亢進することが明らかとなっている (Lloyd, 1990; Olson et al., 2010; Ponikowski et al., 1999; Roberts et al., 1986)．これらの障害が重症化すると，小さい呼吸から一回換気量が漸増し大きな呼吸となった後，一回換気量が漸減し呼吸停止が起こり，その後再び同様の周期を繰り返す呼吸 (チェーン・ストークス呼吸) を呈したり (Ponikowski et al., 1997)，運動耐容能低下の原因となることも報告されている (Piepoli et al., 2006; Ponikowski et al., 2001).

本研究で実施した CPX の指標からは，これら呼吸調整機構の異常を直接的に評価することはできないが，AT における VE ならびに呼吸数の有意な増加および

$ETCO_2$ の有意な減少を認めたことから，AT RER 高値群は AT RER 低値群と比較して AT レベルの運動中にすでに過換気が生じていたことが示唆された．

7.2.2. 換気障害と心不全

肺におけるガス交換を効果的に行うためには，肺胞換気量と肺血流量が十分であることに加えて，肺の各領域で換気量と血流量のマッチング，すなわち換気血流比が適切に保たれていることが重要となる．心不全では肺コンプライアンスの低下によって肺胞換気量が低下することや (Dube et al., 2016)，運動時に肺血流量が増加しにくいことによって換気血流比が低下することが報告されている (Adachi et al., 2003) **(図 12)**.

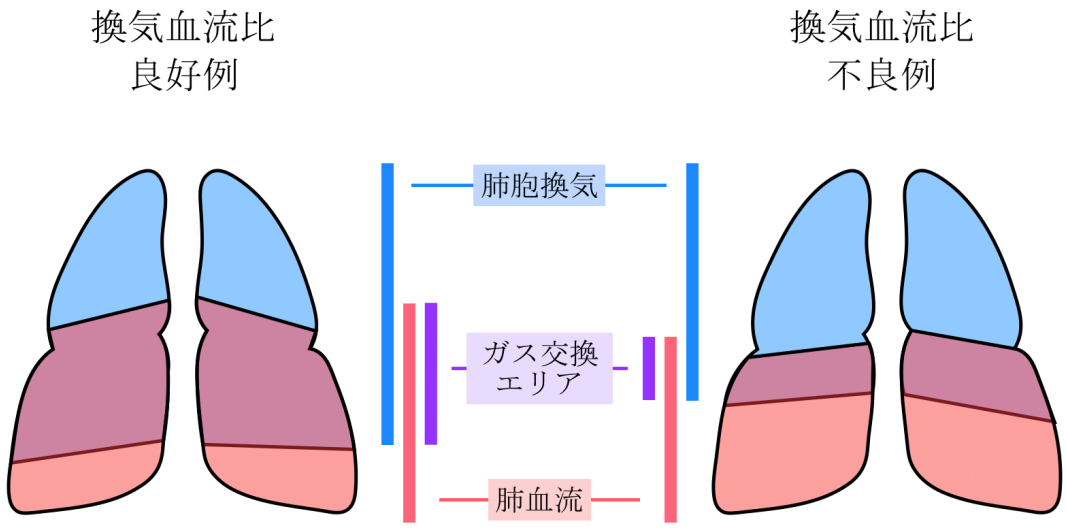

図 12. 換気血流比の良好例と不良例
心不全では肺胞換気量の低下および肺血流量が低下することで，ガス交換エリアが減少する．

本研究の結果では，死腔換気率の指標である minimum VD/VT には有意差がなかったものの，運動中の換気効率の有用な指標である lowest VE/VCO_2 は AT RER 高値群で AT RER 低値群と比較して有意に高値を示した．これは，AT RER 高値群で

より顕著な換気血流比の不均衡 (V/Q ミスマッチ) が生じていた可能性があり，先行研究と一致する結果となった．以上より，運動中の換気血流比の不均衡 (つまり換気効率の低下) が AT 付近での過換気を誘発した可能性が考えられた．

7.3. AT RER を評価する臨床的有用性について

CPX で評価した peak VO_2 は心不全患者の強力な予後予測因子であるが，最大負荷をかけられない患者においては過小評価となるリスクをはらんでいる．このため，最大負荷をかけなくても運動耐容能の評価や予後予測に利用可能な CPX 指標の発掘に注目が集まっており，近年は最大下運動での評価が可能な lowest VE/VO_2 (正常値<33) が労作時息切れと関連を示す他，全死亡や心不全増悪による再入院リスクを予測する因子として，広く活用されるようになっている (Myers et al., 2009)．しかしながら，複数の指標を使って，心不全の状態や運動能力の評価，さらには治療効果の判定を行うことは重要であり，また RER はエネルギー代謝の割合の評価にも利用できることから，これまでの指標に付加価値をもたらすことが期待される．

また，最大下運動で評価可能であることの利点として，AT レベル以下の運動 (つまり有酸素運動) では交換神経を過度に刺激することがないため (Sales et al., 2019)，過度の血圧上昇や不整脈の発生などのリスクを最小限にし，より安全に検査を行うことができることが挙げられる．さらに，高齢者では整形外科的疾患などの合併症を有するケースが多く見られるが，AT RER は AT レベルまで運動できれば評価可能なため，負荷を十分にかけられない心不全患者でも将来の心血管イベントの予測に活用することができる．

7.4. 本研究の限界

本研究の限界として，第一に単施設の後向き研究であることが挙げられる．第二に，CPX 当日の食事内容を統一していないことがあげられる．安静時の RER はエネルギー基質を反映するため，脂質を多く摂ったものは RER が低く，糖質を多く摂ったものは RER が高い値をとる傾向がある (Westerterp, 1993)．そのため，同一の食事内容を摂取した条件下での検証が求められる．最後に，イベント発生数が 47 例と少なく，AT RER の予後予測の精度を他の指標と組み合わせて検討できていない点がある．今後はこれらを改善するための，前向き研究を実施することが望まれる．

8. 統括及び結論

本研究の新知見は以下の通りである.

- 慢性心不全患者において，CPX によって評価した AT RER は，独立した心血管イベント (全死亡・心不全増悪による再入院) の予測因子となりうることを明らかにした.
- AT RER は，最大運動でなくても評価可能な指標であるため，十分な負荷をかけられない重症心不全患者にも活用できる可能性が示唆された.

9. 謝辞

本研究を遂行し学位論文を作成するに当たり，本研究の機会を与えていただくとともに，多くの御指導と御支援を賜りました北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 安斉俊久教授に深謝申し上げます.

北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 福島 新先生 (現 あさぶハート・内科クリニック院長) ならびに北海道大学病院臨床研究開発センター 横田 卓特任講師には，博士課程での研究全般・学位論文作成に，ご多忙のなか，懇切丁寧に御指導いただき大変感謝しております.

本研究に当たり，日頃より多くの御指導・御助力を頂きました北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室 絹川真太郎講師，髙田真吾先生，斎藤晶理先生，降旗高明先生，津田正哉先生，松本純一先生，片山貴史先生，白川亮介先生，前川 聡先生，南部秀雄先生，山梨克真先生，尾畑嘉一先生，仲野一平先生，阿部隆宏先生に感謝申し上げます.

本研究において，貴重な御指導・御助言を頂き，データ解析に御助力を頂きました北海道大学病院臨床研究開発センター生物統計室 大野浩太先生に深く感謝申し上げます.

本論文作成に当たり，御多忙の中御助言頂きました審査委員の先生に深く感謝申し上げます.

また，本臨床研究に参加して下さったすべての患者様，関係者の皆様に深く感謝申し上げます.

最後に，大学院入学後も温かく見まもり，時には激励してくれた両親はじめ家族に心より感謝いたします.

2020 年 3 月

角谷尚哉

10. 利益相反

開示すべき利益相反状態はない.

11. 引用文献

Adachi, H., Oshima, S., Sakurai, S., Toyama, T., Hoshizaki, H., Taniguchi, K., and Ito, H. (2003). Nitric oxide exhalation correlates with ventilatory response to exercise in patients with heart disease. Eur. J. Heart Fail. *5*, 639-643.

Balady, G.J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G.F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M.*, et al.* (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. *122*, 191-225.

Clark, A.L. (2006). Exercise and heart failure: assessment and treatment. Heart. *92*, 699-703.

Dickstein, K., Aarsland, T., Svanes, H., and Barvik, S. (1993). A respiratory exchange ratio equal to 1 provides a reproducible index of submaximal cardiopulmonary exercise performance. Am. J. Cardiol. *71*, 1367-1369.

Dickstein, K., Barvik, S., Aarsland, T., Snapinn, S., and Millerhagen, J. (1990). Validation of a computerized technique for detection of the gas exchange anaerobic threshold in cardiac disease. Am. J. Cardiol. *66*, 1363-1367.

Dube, B.P., Agostoni, P., and Laveneziana, P. (2016). Exertional dyspnoea in chronic heart failure: the role of the lung and respiratory mechanical factors. Eur. Respir. Rev. *25*, 317-332.

Lloyd, T.C., Jr. (1990). Effect of increased left atrial pressure on breathing frequency in anesthetized dog. J. Appl. Physiol. (1985). *69*, 1973-1980.

Mancini, D.M., Eisen, H., Kussmaul, W., Mull, R., Edmunds, L.H., Jr., and Wilson, J.R. (1991). Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation. *83*, 778-786.

Metra, M., Dei Cas, L., Panina, G., and Visioli, O. (1992). Exercise hyperventilation chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. Am. J. Cardiol. *70*, 622-628.

Myers, J., Arena, R., Oliveira, R.B., Bensimhon, D., Hsu, L., Chase, P., Guazzi, M., Brubaker,

P., Moore, B., Kitzman, D.*, et al.* (2009). The lowest VE/VCO2 ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure. J. Card. Fail. *15*, 756-762.

Olson, T.P., Joyner, M.J., and Johnson, B.D. (2010). Influence of locomotor muscle metaboreceptor stimulation on the ventilatory response to exercise in heart failure. Circ. Heart Fail. *3*, 212-219.

Piepoli, M.F., Kaczmarek, A., Francis, D.P., Davies, L.C., Rauchhaus, M., Jankowska, E.A., Anker, S.D., Capucci, A., Banasiak, W., and Ponikowski, P. (2006). Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. Circulation. *114*, 126-134.

Ponikowski, P., Anker, S.D., Chua, T.P., Francis, D., Banasiak, W., Poole-Wilson, P.A., Coats, A.J., and Piepoli, M. (1999). Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. Circulation. *100*, 2418-2424.

Ponikowski, P., Chua, T.P., Anker, S.D., Francis, D.P., Doehner, W., Banasiak, W., Poole-Wilson, P.A., Piepoli, M.F., and Coats, A.J. (2001). Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. Circulation. *104*, 544-549.

Ponikowski, P., Chua, T.P., Piepoli, M., Ondusova, D., Webb-Peploe, K., Harrington, D., Anker, S.D., Volterrani, M., Colombo, R., Mazzuero, G.*, et al.* (1997). Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. Circulation. *96*, 2586-2594.

Roberts, A.M., Bhattacharya, J., Schultz, H.D., Coleridge, H.M., and Coleridge, J.C. (1986). Stimulation of pulmonary vagal afferent C-fibers by lung edema in dogs. Circ. Res. *58*, 512-522.

Sales, M.M., Sousa, C.V., da Silva Aguiar, S., Knechtle, B., Nikolaidis, P.T., Alves, P.M., and Simoes, H.G. (2019). An integrative perspective of the anaerobic threshold. Physiol. Behav. *205*, 29-32.

Shimokawa, H., Miura, M., Nochioka, K., and Sakata, Y. (2015). Heart failure as a general pandemic in Asia. Eur. J. Heart Fail. *17*, 884-892.

Tsutsui, H., Isobe, M., Ito, H., Ito, H., Okumura, K., Ono, M., Kitakaze, M., Kinugawa, K., Kihara, Y., Goto, Y.*, et al.* (2019). JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure ― Digest Version ―. Circ. J. *83*, 2084-2184.

Weatherald, J., Sattler, C., Garcia, G., and Laveneziana, P. (2018). Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. Eur. Respir. J. *51*.

Westerterp, K.R. (1993). Food quotient, respiratory quotient, and energy balance. Am. J. Clin. Nutr. *57*, 759S-764S; discussion 764S-765S.

Zurlo, F., Nemeth, P.M., Choksi, R.M., Sesodia, S., and Ravussin, E. (1994). Whole-body energy metabolism and skeletal muscle biochemical characteristics. Metabolism. *43*, 481-486.