

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名            田中 伸弥



論 文 題 目

「心血管疾患の発症予防あるいは再発予防を目的とした臨床研究  
－高血圧症患者の左室肥大と急性心筋梗塞患者の血管内皮機能に着目して－」

指 導 教 授 承 認 印

増 田 卓



# 心血管疾患の発症予防あるいは再発予防を目的とした臨床研究

-高血圧症患者の左室肥大と急性心筋梗塞患者の血管内皮機能に着目して-

氏 名 田中 伸弥

## 高血圧症患者における中強度運動時の過剰な血圧上昇と左室肥大との関係 (研究 1)

【背景】長期的な血圧の上昇は、左室の圧負荷によって左室心筋重量(LVM)を増大する。高血圧症に合併する LVM の増大は、慢性心不全に至る左室リモデリングの初期段階であり、その結果生じる左室肥大(LVH)は心血管事故の発生頻度を高めることから、予後不良の徴候といわれている。そのため、高血圧症患者に対しては、血圧の管理ばかりではなく LVH の出現を防ぐことが重要な治療戦略と考えられている。

高血圧症に対する降圧療法は LVH の進行を予防するが、安静時血圧が降圧目標値に管理されていても、中強度運動である有酸素運動において過剰な血圧上昇を認める例がある。この過剰な血圧上昇は、心血管事故の発生率や死亡率を上昇する強力な規定因子であることが知られており、安静時の高血圧と同様に左室への圧負荷を増大させて LVH の出現に関与する可能性がある。そこで本研究は、降圧療法を受けている高血圧症患者において、中強度運動による過剰な血圧上昇が、LVH の出現に関与するか否かを明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

対象：北里大学病院の内科外来に通院し、降圧療法によって安静時血圧が 140/90 mmHg 未満に管理されている本態性高血圧症患者のうち、観察開始時に LVH を認めなかった患者 143 例を対象とした。

測定項目：患者背景因子として、年齢、性別、body mass index、安静時の血圧および心拍数、合併症、左室駆出率、推算糸球体濾過量、喫煙歴、服薬状況を診療録より調査した。空腹時に血液検査を行い、糖代謝の指標として血糖およびヘモグロビン A1c を、脂質代謝の指標として中性脂肪、LDL コレステロールおよび HDL コレステロールを測定した。Bruce 法にてトレッドミル運動負荷試験を行い、最高心拍数を測定した。中強度運動負荷として最高心拍数の 75%を目標心拍数に設定し、19 分間の自転車エルゴメータ運動負荷試験を行った。運動時の血圧上昇の指標として、運動負荷試験時の最高収縮期血圧と安静時の収縮期血圧の差( $\Delta$ SBP)を算出した。LVH の指標として、心臓超音波検査から LVM を算出し、体表面積で補正した左室心筋重量係数(LVMI)を採用した。観察開始時から 1 年毎に LVMI を評価し、その値が男性で 115 g/m<sup>2</sup>以上、女性で 95 g/m<sup>2</sup>以上となった時点を LVH の出現と定義した。また、24 時間ホルター心電図から得られた R-R 間隔を用いて心拍変動解析を行い、副交感神経活動(HF)と交感神経活動(LF/HF)を評価した。HF と LF/HF は、24 時間、8:00 から 17:00 の日中活動時、

00:00 から 6:00 の夜間睡眠時の 3 測定期間において、それぞれの平均値を算出した。動脈硬化の指標として、上腕-足首動脈間脈波伝播速度 (ba-PWV) を測定した。

**統計学的解析：**患者を観察開始時における  $\Delta$ SBP の 3 分位で 3 群に分類し、患者背景因子および自律神経活動を 3 群間で比較した。 $\Delta$ SBP と LVH 出現との関係は、Kaplan-Meier 法および Log-rank 検定を用いて検討した。さらに、LVH の出現を規定する因子を探索するため、 $\Delta$ SBP および患者背景因子を説明変数として、Cox 回帰分析を行った。

**【結果】**全患者の平均年齢は  $65.3 \pm 9.1$  歳で、男性 100 例 (69.9%)、女性 43 例 (30.1%) であった。全患者の安静時の血圧および心拍数は  $126 \pm 16 / 75 \pm 11$  mmHg、 $72 \pm 11$  /min であり、安静時血圧と心拍数には 3 群間で有意差を認めなかった。全患者の  $\Delta$ SBP は  $39 \pm 19$  mmHg であり、 $\Delta$ SBP の 3 分位で比較すると  $\Delta$ SBP が低い群から順に  $20 \pm 9$  mmHg、 $36 \pm 6$  mmHg、および  $59 \pm 13$  mmHg であった ( $P < 0.001$ )。観察開始時における LVMI は  $\Delta$ SBP が高値な群ほど有意に高値を示したが ( $P = 0.040$ )、ba-PWV は 3 群間で有意差を認めなかった。自律神経活動は、3 測定期間のいずれにおいても、 $\Delta$ SBP が高値な群ほど LF/HF は有意に高値を示した (いずれも  $P$  trend  $< 0.01$ )。一方、HF は全ての測定期間において、3 群間で有意差を認めなかった。LVH の出現は、 $2.5 \pm 1.6$  年の観察期間で 47 例 (32.9%) に認められた。 $\Delta$ SBP の 3 分位で比較すると、 $\Delta$ SBP が低い群から順に 6 例 (12.8%)、13 例 (27.1%)、28 例 (58.3%) であり、 $\Delta$ SBP が高値な群ほどその出現率は有意に高値であった ( $P < 0.001$ )。Cox 回帰分析の結果、 $\Delta$ SBP は、年齢、性別、安静時血圧を含む患者背景因子で調整した後でも LVH 発症の有意な規定因子であった ( $\Delta$ SBP 10 mmHg 上昇毎のハザード比 1.45, 95%信頼区間 1.22-1.73,  $P < 0.001$ )。さらに、年齢や性別、あるいは糖尿病、脂質異常症、および慢性腎臓病の有無、 $\beta$  遮断薬服用の有無で患者を分類したサブグループ解析でも、 $\Delta$ SBP は LVH 出現の独立した規定因子であった (いずれも  $P < 0.05$ )。

**【考察】**本研究は、降圧療法によって安静時血圧が降圧目標値に管理された高血圧症患者であっても、運動時の過剰な血圧上昇は LVH の出現を規定する独立した因子であることを初めて明らかにした。さらに、この結果は、年齢や性別、あるいは糖尿病、脂質異常症、および慢性腎臓病の有無、 $\beta$  遮断薬服用の有無で分類したサブグループ解析においても同様の結果であった。これらのことより、高血圧症患者においては、LVH の出現を予防するために、安静時血圧ばかりではなく運動時の血圧上昇を降圧療法の治療標的とする必要があると考えられた。すなわち、中強度運動時に過剰な血圧上昇を認める高血圧症患者は、交感神経活動の亢進を減衰させるなどの治療を追加することで、LVH の出現を予防できる可能性が示された。

**【結語】**高血圧症患者における中強度運動時の過剰な血圧上昇は、LVH の出現を規定する因子であった。



## 急性心筋梗塞患者に対する神経筋電気刺激が血管内皮機能に与える影響（研究 2）

【背景】動脈硬化は、血管壁の器質的变化に先行して、血管内皮細胞の機能的障害によって引き起こされると言われている。血管内皮障害は、虚血性心疾患(IHD)患者の心疾患の再発や生命予後に対する独立した危険因子であるため、IHD 患者の血管内皮機能を改善することは動脈硬化性疾患の二次予防の観点から極めて重要である。心臓リハビリテーションにおける運動療法として、有酸素運動は血管内皮機能を改善することが知られているが、入院早期の血行動態が不安定な急性心筋梗塞(AMI)患者は、心負荷を軽減する必要性から、十分な運動療法を行えない場合がある。

一方、神経筋電気刺激(NMES)は、身体に電流を流して他動的に筋収縮を引き起こす物理療法の一つである。近年、NMES の長期効果として、安定した状態にある慢性心不全患者の血管内皮機能を改善することが報告されているが、入院期 AMI 患者に対する NMES が血管内皮機能を改善するか否かは未だ報告されていない。そこで本研究は、入院期 AMI 患者を対象に、単回の NMES が末梢循環動態および血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

対象：北里大学病院心臓血管センターに入院し、心臓リハビリテーションが処方された患者のうち、100m の病棟内歩行が可能となった男性の AMI 患者 34 例を対象とした。

研究プロトコル：NMES の電気刺激強度を、患者が許容し得る最大刺激強度とした高刺激群 17 例と、筋収縮を伴わない低刺激群 17 例の 2 群に患者を割り付けた。NMES は、総合刺激装置(ES-510、伊藤超短波)を用いて、ベッド上臥位の状態で左右の大腿四頭筋と下腿三頭筋に対して通電時間 5 秒、休止時間 5 秒の周期で同時に 30 分間施行した。血圧・心拍応答、心血行動態、自律神経活動、末梢循環動態は、NMES 施行 5 分前から NMES 施行 10 分後まで連続測定し、NMES 施行前後で血管内皮機能を測定した。

測定項目：患者背景因子として、年齢、身長、体重、冠危険因子、服薬状況、入院時の血清クレアチンキナーゼ、左室駆出率を測定した。収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、心拍数(HR)を血圧・心拍応答の指標、血圧変動解析より得られた低周波成分(LF)を交感神経活動の指標、心拍変動解析より得られた高周波成分(HF)を副交感神経活動の指標とした。さらに、一回拍出量(SV)、心係数(CI)、体血管抵抗係数(SVRI)を心血行動態の指標、足背部の経皮酸素分圧(tcPO<sub>2</sub>)を末梢循環動態の指標、血管拡張反応指数(RH-PAT index)を血管内皮機能の指標とした。

統計学的解析：患者背景因子の比較には、unpaired-t 検定あるいは $\chi^2$ 検定を用いた。各指標の群(高刺激群と低刺激群の 2 群)と時間(安静時、NMES 施行時、NMES 終了後の 3 時点)の 2 要因における比較には、二元配置分散分析および Bonferroni の

多重比較を用いた。

【結果】全ての対象患者で NMES による有害事象を認めず、患者背景因子には両群間で有意差を認めなかった。SBP および DBP は、両群ともに安静時と比較して NMES 施行時と NMES 終了後に有意に高値を示したが(両群ともにそれぞれ  $P<0.01$ ,  $P<0.01$ )、その増加は両群ともに 10mmHg 程度であった。LF は、両群ともに安静時と比較して NMES 施行時に有意に高値を示した(それぞれ  $P<0.05$ ,  $P<0.05$ )。HR および HF は、両群ともに 3 時点で有意な変化を認めなかった。SV, CI および  $tcPO_2$  は、高刺激群で安静時と比較して NMES 施行時と NMES 終了後に有意に高値を示したが(全ての項目でそれぞれ  $P<0.05$ ,  $P<0.05$ )、低刺激群では 3 時点で有意差を認めなかった。SVRI は、高刺激群で安静時と比較して NMES 終了後に有意に低値を示したが( $P<0.05$ )、低刺激群では 3 時点で有意差を認めなかった。RH-PAT index は、高刺激群で安静時と比較して NMES 終了後に有意に高値を示したが( $P<0.05$ )、低刺激群では NMES 施行前後で有意差を認めなかった。

【考察】入院期 AMI 患者に対する単回の NMES は、過剰な血圧・心拍応答を惹起せずに安全に実施でき、血管内皮機能を改善することを初めて明らかにした。不活動によって生じる血管内皮機能の低下は、AMI 患者の心疾患の再発や生命予後の悪化に強く影響しているため、その予防は二次予防の観点から極めて重要である。本研究の結果より、単回の NMES は、入院期 AMI 患者の血管内皮機能を改善することが明らかとなり、その継続的な実施は入院患者の機能的転帰だけでなく生命予後を良好にする可能性が示された。

【結語】入院期 AMI 患者に対する NMES は、安全に実施でき、末梢循環動態および血管内皮機能を改善することのできる介入方法である。