

学 位 論 文 要 旨

氏 名 濱崎 伸明



論 文 題 目

「慢性心不全患者における呼吸筋力の低下は運動中の換気血流不均衡を増悪し予後不良の独立した予測因子となる」

指 導 教 授 承 認 印

増 田 卓



慢性心不全患者における呼吸筋力の低下は

運動中の換気血流不均衡を増悪し予後不良の独立した予測因子となる

氏 名 濱崎 伸明

【背景】慢性心不全（CHF）患者における運動中の換気血流不均衡は、予後不良の強力な予測因子として知られている。運動中の換気血流不均衡は、心肺運動負荷試験における二酸化炭素排出量（ $\dot{V}CO_2$ ）に対する分時換気量（ $\dot{V}E$ ）の勾配（ $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope）で評価され、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope >34 を示す CHF 患者では生存率が著しく低下するといわれている。一方、CHF 患者では、呼吸筋力の低下が頻繁に認められ、この呼吸筋力の低下は予後不良の予測因子であることが報告されている。呼吸筋力の低下は、運動中の呼吸筋疲労を引き起こすことから、一回換気量を低下する。一般に、一回換気量の低下は、肺泡換気量を低下して死腔換気率を増加する。しかし、CHF 患者における呼吸筋力の低下が、運動中の死腔換気率を増加して換気血流不均衡を悪化するか否かは明らかではない。

また、近年、高齢心不全患者の増加によって、左室駆出率の保たれた心不全患者（HFpEF）が急増していることが知られている。HFpEF 患者は、左室駆出率の低下した心不全患者と同様に運動耐容能が著しく低下し予後不良であることが報告されている。さらに HFpEF 患者における呼吸筋力の低下は、運動耐容能を低下することが明らかとなっている。しかし、HFpEF 患者における呼吸筋力の低下と予後との関係はいまだ明らかとなっていない。

そこで本研究では、研究 1 として、CHF 患者における呼吸筋力の低下が運動中の死腔換気率および換気血流不均衡に与える影響を検討し、呼吸筋力の低下が $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope >34 を示す CHF 患者を判別できるか否かについて明らかにした。さらに、研究 2 として、HFpEF 患者における呼吸筋力の低下が生命予後悪化の予測因子となるか否かについて検討し、生命予後悪化に対する呼吸筋力のカットオフ値を明らかにした。

【方法】研究 1：2009 年 5 月から 2016 年 12 月に非代償性心不全の診断で入院し、心臓リハビリテーションが処方された CHF 患者 256 例（60.3±12.0 歳、男 204 例、女 52 例）を対象とした。臨床的背景因子として、年齢、性別、身長、体重、心不全の原因、合併症、服薬内容、血液検査所見および心エコー図所見を診療録より調査した。呼吸筋力として最大吸気圧（ PI_{max} ）を退院 2 か月後に測定した。また、心肺運動負荷試験を実施して、 $\dot{V}E$ 、分時死腔換気量（ $\dot{V}D$ ）および $\dot{V}CO_2$ を測定し、運動中の死腔換気率として $\dot{V}D/\dot{V}E$ 、換気血流不均衡として $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope を評価した。統計学的解析は、患者を PI_{max} の 3 分位によって低 PI_{max} 群（ $PI_{max} \leq 58.7$ cmH₂O）、中等度 PI_{max} 群（ $58.7 < PI_{max} \leq 83.6$ cmH₂O）および高 PI_{max} 群（ $PI_{max} > 83.6$ cmH₂O）の 3 群に分類し、運動中の $\dot{V}D/\dot{V}E$ および $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope を 3 群間で比較した。さらに、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope >34 を従属変数、 PI_{max} および臨床的背景因子を独立変数として、多変量ロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分析で抽出された独立変数において、受動者動作特性（ROC）曲線の曲線下面積（AUC）を算出した。

研究 2：2009 年 5 月から 2017 年 12 月に非代償性心不全の診断で入院し、入院時の左室駆出率が 50%以上であった HFpEF 患者連続 499 例（男 292 例，女 207 例）を対象とした．臨床的背景因子として，研究 1 と同様の項目を調査した．また，呼吸筋力として PI_{max} を退院時に測定し，患者の年齢、性別、身長、体重から得られた PI_{max} の推定値に対する割合（% PI_{max} ）を算出した．さらに，患者の予後として退院後 5 年間ににおける全死亡を調査した．統計学的解析は，% $PI_{max} < 70\%$ を呼吸筋力の低下と定義し，呼吸筋力低下の有無で臨床的背景因子ならびに死亡率を比較した．さらに，Cox 比例ハザードモデルを用いて全死亡に対する独立した予測因子を明らかにし，抽出された予測因子において全死亡を予測するためのカットオフ値を感度特異度曲線によって決定した．

【結果】研究 1：低 PI_{max} 群の $\dot{V}D/\dot{V}E$ は，他の 2 群と比較して，負荷が最大運動の 50%時および最大運動時において有意に高値を示した（いずれも， $P < 0.001$ ）．また，低 PI_{max} 群の $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope も，他の 2 群と比較して有意に高値を示した（ $P < 0.001$ ）．ロジスティック回帰分析の結果， PI_{max} は $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope > 34 の有意な独立した予測因子として抽出された（ PI_{max} 10 cmH₂O 低下に対するオッズ比：1.503，95% CI: 1.219 - 1.853， $P < 0.001$ ）． $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope > 34 に対する PI_{max} の AUC は 0.812（95% CI: 0.750 - 0.874， $P < 0.001$ ）であった．

研究 2：退院後 5 年間の観察期間における全死亡の患者数は 59 例（11.8%）であり，死亡率は 23.6/1000 人年であった．呼吸筋力低下を有する HFpEF 患者では，呼吸筋力が保たれた患者と比較して血清アルブミン値が有意に低値を示し（ $P = 0.009$ ），血清クレアチニン値（ $P = 0.048$ ）および血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（ $P = 0.038$ ）が有意に高値を示したが，その他の臨床的背景因子において有意差を認めなかった．呼吸筋力低下を有する HFpEF 患者の累積 5 年死亡率は 20.1%であり，呼吸筋力が保たれた患者の死亡率 6.3%と比較して有意に高値を示した（log-rank：23.083， $P < 0.001$ ）．Cox 比例ハザードモデルの結果，呼吸筋力の低下は死亡率上昇の独立した予測因子として抽出された（ハザード比：3.063，95%信頼区間：1.755 - 5.345， $P < 0.001$ ）．また， PI_{max} が 10 cmH₂O 低下する毎の全死亡に対するハザード比は 1.341（95%信頼区間：1.156 - 1.555， $P < 0.001$ ）であった．さらに，感度特異度曲線によって，全死亡を予測するための PI_{max} のカットオフ値は 40.0 cmH₂O（感度：0.669，特異度：0.667）であることが明らかとなった．

【結論】CHF 患者における呼吸筋力の低下は，運動中の死腔換気率を増加して換気血流不均衡を悪化することが明らかとなった．さらに，HFpEF 患者における呼吸筋力の低下は死亡率悪化の独立した予測因子であり，全死亡に対する PI_{max} のカットオフ値は 40.0 cmH₂O であった．