

学 位 論 文 要 旨

氏 名 根本 慎司



論 文 題 目

「Simplified method of exercise prescription for myocardial infarction patients receiving beta blockers therapy」

(β 遮断薬を内服している心筋梗塞患者の漸増運動中の心拍応答を考慮した簡易的な運動処方法の検討)

指 導 教 授 承 認 印

松 永 憲 彦



「Simplified method of exercise prescription for myocardial infarction patients receiving beta blockers therapy」

(β 遮断薬を内服している心筋梗塞患者の漸増運動中の心拍応答を考慮した簡易的な運動処方方法の検討)

氏 名 根本 慎司

【背景と目的】

心肺運動負荷試験 (CPX) から得られる無酸素性作業閾値 (AT) 時の心拍数 (HR) に基づいて処方される目標 HR は、多くの研究結果からその科学的根拠 (安全性と有効性) が示されている。しかし、CPX の実施に当たっては、呼気ガス分析装置などの高価な機器やマンパワーが必要となることに加えて、患者一人に実施する所要時間は 1 時間を超えるなど対象患者への負担も大きい。このため、実際の臨床現場では全症例に対してこの CPX を実施することは難しく、本邦の心臓リハビリテーション実施施設における CPX の実施率は 21% 程度と極めて低いとの報告がなされている。

一方で、CPX を実施せずに運動強度を簡易的に設定する方法が古くから考案されている。その代表的な方法として Karvonen 法がある。Karvonen 法は、“ $\text{目標 HR} = (220 - \text{年齢} - \text{安静時 HR}) \times k + \text{安静時 HR}$ ” の式にあるように、安静時の HR と年齢のみから目標 HR を算出する方法である。しかし、Karvonen 法を心拍抑制効果のある β 遮断薬を内服している患者に対して適用する際には過負荷となりやすいことが指摘されているものの、 β 遮断薬を内服している患者の漸増運動中の心拍応答を詳細に検討した報告は未だ少ないのが現状である。特に心臓リハビリテーションの対象者には β 遮断薬の内服が推奨されている心筋梗塞 (MI) 患者が多いことから、 β 遮断薬が心拍応答に与える影響を考慮した新たな目標 HR の予測法が確立できれば、臨床的な有用性は極めて大きい。

そこで本研究では、研究 1 において β 遮断薬の内服が MI 患者の漸増運動時の心拍応答に与える影響を詳細に検討し、研究 2 では MI 患者における β 遮断薬の影響を考慮した AT 時の心拍数予測式を新たに考案することを目的とした。さらに、研究 3 では、研究 2 で考案した AT 時の心拍数予測式の精度を明らかにすることを目的とした。

【方法】

研究 1: 1998 年 6 月から 2018 年 3 月に MI の診断で聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院に入院加療となり、心臓リハビリテーションが処方された症例のうち、MI 発症

後1か月の時点でCPXが実施できた131例を対象とした。対象者を内服している β 遮断薬の種類に従って、 $\alpha\beta$ 遮断薬群(67例)、 $\beta 1$ 遮断薬群(17例)、 β 遮断薬非内服群(47例)に群分けした。臨床背景因子として、年齢、Body mass index (BMI)、心筋梗塞の部位、残存する冠動脈有意狭窄の有無、既往歴、合併症、内服薬、発症からCPX実施までの期間、入院年、クレアチニンキナーゼMB分画(CK-MB)の最高値、左室駆出率(LVEF)を診療録より調査した。また、CPXを実施して、AT、最高酸素摂取量(Peak VO_2)、安静時HR、AT時HRおよびPeak VO_2 時HRを測定した。それらの結果を基に、心拍応答の指標としてMetabolic chronotropic relationship (MCR)を採用した。MCRは実測のHRと予測HRの比(実測HR/予測HR)で表される。運動強度レベルがAT時のMCRをMCR-AT、Peak VO_2 時のMCRをMCR-Peakとした。MCRが低値であることは、心拍応答が減弱していることを示す。なお、予測HRは先行研究に準じて、“ $\text{予測HR} = (220 - \text{年齢} - \text{安静時HR}) \times [(\text{予測HR時の運動強度レベルの代謝当量(METs)} - 1) / (\text{最大運動時のMETs} - 1)] + \text{安静時HR}$ ”の式から算出した。統計学的解析は、3群間におけるMCR-ATおよびMCR-Peakの差異について一元配置分散分析を用いて検討した。また、MCR-ATおよびMCR-Peakを従属変数とし、臨床背景因子を独立変数とした重回帰分析を強制投入法にて実施した。なお、各 β 遮断薬については内服の有無の二値(名義尺度)として独立変数に投入した。さらに、 β 遮断薬の内服量が心拍応答に与える影響を検討するために、各 β 遮断薬の最大投与量に対する実際の投与量(%最大 β 遮断薬投与量)を調査し、%最大 β 遮断薬投与量とMCR-ATおよびMCR-PeakとのSpearman順位相関係数を求めた。

研究2: 1998年6月から2018年8月にMIの診断で聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院に入院加療となり、心臓リハビリテーションが処方された症例のうち、MI発症後1ヶ月の時点でCPXが実施できた196例を対象として、AT時HR予測式の作成を試みた。臨床背景因子として、年齢、性別、BMI、心筋梗塞の部位、既往歴、内服薬、 β 遮断薬の種類、CK-MBの最高値およびLVEFを診療録より調査した。また、CPXを実施して、AT、安静時HR、AT時HRおよび安静時収縮期血圧(SBP)を測定した。統計学的解析は、AT時HRを従属変数とし、臨床背景因子、安静時HRおよび安静時SBPを独立変数とした重回帰分析を変数増加法にて実施した。なお、 $\beta 1$ 遮断薬については内服の有無の二値(名義尺度)として独立変数に投入した。

研究3: 2009年2月から2010年11月にMIの診断で川崎市立多摩病院に入院加療となり、心臓リハビリテーションが処方された症例のうち、MI発症後1か月の時点でCPXが実施できた35例を対象にして、研究2で考案したAT時HR予測式の精度を検証した。臨床背景因子およびCPXパラメータは研究2と同様の項目を調査した。統計学的解析は、予測AT時HRと実測AT時HRとの誤差の絶対値の平均値である絶対平均誤差を算出した。さらに、予測式の精度を検証した過去の報告をもとに、臨床的に有意な誤差とされている予測AT時HRが実測のHRよりも10%以上高い、または低い症例数を求めた。

【結果】

研究1: $\beta 1$ 遮断薬群の MCR-AT は, $\alpha \beta$ 遮断薬群および β 遮断薬非内服群と比較して, 有意に低値を示した (それぞれ $P<0.001$). 一方, $\alpha \beta$ 遮断薬群の MCR-AT は, β 遮断薬非内服群と比較して有意な差は認めなかった. $\beta 1$ 遮断薬群の MCR-Peak は, $\alpha \beta$ 遮断薬群および β 遮断薬非内服群と比較して, 有意に低値を示した (それぞれ $P<0.001$). また, $\alpha \beta$ 遮断薬群の MCR-Peak は, β 遮断薬非内服群と比較して, 有意に低値を示した ($P<0.05$). MCR-AT を従属変数とした重回帰分析の結果, $\beta 1$ 遮断薬の内服のみが MCR-AT 低下の予測因子として抽出された (標準化 $\beta = -0.432$, $P<0.001$). また, MCR-Peak を従属変数とした重回帰分析の結果についても, $\beta 1$ 遮断薬の内服のみが MCR-Peak 低下の予測因子として抽出された (標準化 $\beta = -0.473$, $P<0.001$). なお, % 最大 β 遮断薬投与量と MCR-AT および MCR-Peak との間には有意な相関は認めなかった.

研究2: AT 時 HR を従属変数とした重回帰分析の結果, “予測 AT 時 HR = $2.035 \times (\text{年齢 } 65 \text{ 歳以上}; -1, \text{ 未満}; 1) + 3.648 \times (\text{BMI } 18.5 \text{ 未満}; -1, \text{ 以上}; 1) + 4.284 \times (\beta 1 \text{ 遮断薬の内服有}; -1, \text{ 無}; 1) + 0.734 \times (\text{安静時 HR}) + 0.078 \times (\text{安静時 SBP}) + 36.812$ ” の予測式が得られた ($R^2=0.605$, $p<0.001$).

研究3: 研究2で考案した AT 時 HR 予測式を用いて予測 AT 時 HR を算出すると, 104.8 ± 10.2 拍/分であった. 一方, 実測 AT 時 HR は 103.2 ± 9.5 拍/分であり, 予測 AT 時 HR と実測 AT 時 HR との平均絶対誤差は 5.7 拍/分であった. また, 予測 AT 時 HR が実測の HR よりも 10%以上高い症例は 3 例, 10%以上低い症例は 1 例であった.

【考察】

β 遮断薬が MI 患者の漸増運動中の心拍応答に与える影響を検討した先行研究は散見されるが, いずれも β 遮断薬の有無の因子の影響を捉えたにすぎず, 心拍応答に影響を与えると考えられる他の因子の影響を考慮していない. さらに, 本邦における MI 患者に対して処方される β 遮断薬は主に $\alpha \beta$ 遮断薬と $\beta 1$ 遮断薬の 2 種類であるが, 両者の処方薬間で漸増負荷中の心拍抑制効果に差異があるか否かを検討した報告は見られない. それゆえ, 本研究は β 遮断薬が漸増運動中の心拍応答に与える影響を他の因子で調整したうえで簡易的な予測式を考案した初めての報告となる. 研究1では, $\alpha \beta$ 遮断薬と $\beta 1$ 遮断薬のうち, $\beta 1$ 遮断薬のみが, MI 患者の漸増運動中の心拍応答を減弱させる独立した因子であること明らかにした. 研究2では重回帰分析の結果から, $\beta 1$ 遮断薬の内服の有無, 年齢, BMI, 安静時 HR ならびに SBP の因子で構成する AT 時 HR 予測式を考案した. 本重回帰式の R^2 値は 0.605 であり, 予測式の当てはまりは良好であった. さらに研究3では, 研究2で作成した AT 時 HR 予測式の精度について, 実測の AT 時 HR との誤差を算出して検証し, 約 9 割の対象者が臨床的に有意な誤差範囲を超えることなく AT 時 HR を予測可能であることを示すことができた. 以上のことから, 本研究成果から得られた AT 時 HR の予測式は, MI 患者に対する簡易的な運動処方方法として実用可能と考えられた.

【結語】

β 遮断薬を内服している心筋梗塞患者の漸増運動中の心拍応答を考慮した簡易的な運動処方方法として、AT 時 HR の予測式（予測 AT 時 HR = $2.035 \times (\text{年齢 } 65 \text{ 歳以上}; -1, \text{ 未満}; 1) + 3.648 \times (\text{BMI } 18.5 \text{ 未満}; -1, \text{ 以上}; 1) + 4.284 \times (\beta 1 \text{ 遮断薬の内服有}; -1, \text{ 無}; 1) + 0.734 \times (\text{安静時 HR}) + 0.078 \times (\text{安静時 SBP}) + 36.812$ ）を考案した。本予測式は、実測値との誤差からも予測精度は高く、臨床現場で実用可能である簡易的な運動処方方法と考えられた。