

氏名（本籍）	常岡 秀和（東京都）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7026 号		
学位授与年月	平成 26 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Cardiac Patients With Atrial Fibrillation (心肺運動負荷検査による心房細動患者の予後予測)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	渡邊 重行
副査	筑波大学教授	博士（医学）	平松 祐司
副査	筑波大学教授	医学博士	堀米 仁志
副査	筑波大学准教授	博士（学術）	高橋 秀人

論文の内容の要旨

(目的)

心肺運動負荷検査(以下、CPX)は心疾患患者の重症度評価に有用な臨床上のツールとして確立されつつある。特に、CPX 諸指標の一つである最高酸素摂取量 ($\text{peak } \dot{V}O_2$) は、心不全患者の生命予後評価では、安静時の心機能指標よりも優れていると報告され、心臓移植の適応基準の一つにもなっている。一方最近では、他の CPX 指標である運動中の心拍出量の増加率を反映する $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ や、換気血流不均衡を反映する換気量と二酸化炭素排出量の増加の傾き ($\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope) も、心疾患患者の予後予測に有用であると報告されているが、心疾患の基礎疾患によって各指標の重要度が異なる可能性も最近報告されつつある。心房細動は心疾患との合併率が高く、心不全の予後悪化に関連すると報告されている臨床上重要な疾患である。血行動態的には脈の不規則性や過度の心拍数上昇以外に左房機能低下があり、洞調律とは異なった特徴を持つ。そのため、CPX 諸指標の有用性は心房細動の心疾患患者と洞調律の心疾患患者では異なる可能性があるが、検討は不十分である。われわれは心房細動患者と洞調律患者の比較から、心房細動患者の予後予測における心肺運動負荷検査の有用性の確立を目的として、本研究を行った。

(対象と方法)

運動能・心不全重症度の評価目的で CPX を施行した心疾患患者連続 550 例を対象とした。対象

の基礎心疾患は、冠動脈疾患が 335 例 (60.9%)、弁膜症が 161 例 (29.3%)、拡張型心筋症が 35 例 (6.4%)、肥大型心筋症が 19 例 (3.5%) であった。対象は心肺運動負荷検査施行後、前向きに追跡調査された。一次エンドポイントは心不全増悪による死亡、心臓突然死、急性心筋梗塞による死亡と定義し、二次エンドポイントは心不全増悪による入院、狭心症の悪化による入院、新規の心筋梗塞発症、心臓死と定義した。CPX 諸指標による両エンドポイントに対する効果を検討するため、単変量・多変量のコックス比例ハザード解析を施行した。本研究は心臓血管研究所附属病院の倫理審査委員会によって承認され、全対象者には研究の意義、方法について説明を行い、文章により同意を得た。

(結果)

対象 550 例中、洞調律患者は 478 例 (87%)、慢性心房細動患者は 72 例 (13%) であった。心房細動患者の基礎心疾患は、50 例 (69.4%) が弁膜症、12 例 (16.7%) が冠動脈疾患、8 例 (11.1%) が拡張型心筋症、2 例 (2.8%) が肥大型心筋症であった。追跡調査期間は $1,192 \pm 546$ 日であり、追跡率は 70.1% であった。その間、心臓死が 15 例に生じたが、脳血管疾患による死亡と非心臓死は認めなかった。一次エンドポイントのうち、心不全の増悪による死亡が 9 例 (心房細動群は 4 例、洞調律群は 5 例)、心臓突然死が 5 例 (心房細動群は 2 例、洞調律群は 3 例)、急性心筋梗塞による死亡が 1 例 (洞調律群) であった。二次エンドポイントは、心房細動患者 25 例と洞調律患者 96 例に認めた。コックス比例ハザードモデルを用いて解析した結果、洞調律患者では、 $\text{peak } \dot{V}O_2$ が一次・二次エンドポイントの両方で唯一の予後予測因子であるのに対し、心房細動患者では $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope が一次・二次エンドポイントの両方で唯一の予後予測因子であった。

(考察)

本研究は、洞調律の心疾患患者の心イベントに対する予後予測因子が $\text{peak } \dot{V}O_2$ であるのに対し、心房細動の心疾患患者では $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope であることを示した。

心疾患では、左室拡張障害が左室収縮障害に先行する。左室拡張障害では肺静脈圧と左房圧が上昇し、前者の肺静脈圧上昇は肺静脈からの期外収縮を誘発し、後者の左房圧上昇は左房拡張と線維化を引き起こし、心房細動慢性化の要因となる。左房圧上昇と左房拡張、左房線維化と心房細動の持続の悪循環は、左房機能の緩徐な低下の成因となる。左房には収縮機能・貯蔵機能・導管機能があり、全心周期に亘り機能している。心房細動慢性化による左房機能の低下は直接肺循環異常、つまり換気血流不均衡分布の増悪を伴い、 $\text{peak } \dot{V}O_2$ よりも $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope と密接に関連したと考えられる。また、左室拡張障害は心房細動自体によっても起因され、左房機能とは無関係に肺循環異常を引き起こす。以上の二つの経路から、心房細動合併心疾患患者では $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$ slope が心イベントに対する予後予測因子となったと考えられた。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、550 例に及ぶ心疾患患者に CPX を行った上で、その CPX 諸指標を抽出し、さらに、平均 1,192 日に及ぶ追跡調査を経て、心疾患患者の予後の規定因子を洞調律群と心房細動群で検討したものである。その結果、洞調律群と心房細動群における予後予測のための CPX 指標が異なる可能性を世界で初めて示した。この新しい知見は、今後著しく増加していくと予測されている心房細動患者の管理および治療法における患者評価に、新しい考え方を与える非常に有用な研究である。

平成 26 年 2 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。