

氏 名（本籍）	加藤 穰（東京都）		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	博甲第 7038 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	Relation between oscillatory breathing and cardiopulmonary function during exercise in cardiac patients (周期性呼吸と運動時の心肺機能との関係について)		
主	査	筑波大学教授	医学博士 須磨崎 亮
副	査	筑波大学講師	博士（医学） 榎本 佳治
副	査	筑波大学講師	博士（医学） 徳永 千穂
副	査	筑波大学教授	医学博士 久賀 圭祐

論文の内容の要旨

（目的）

心疾患患者、特に重篤な心不全患者において、過換気と低換気を繰り返す異常な呼吸様式が観察されており、周期性呼吸と呼ばれている。呼吸中枢の異常に関連した機序が病因とされているが、未だ不明な点も多い。一方、心不全患者の心肺機能を評価する方法として心肺運動負荷検査（Cardiopulmonary exercise testing; CPX）があり、本検査において周期性呼吸の評価が可能であることから、CPX 時の周期性呼吸の詳細と CPX から得られる呼吸循環指標との関係について検討を行った。

（対象と方法）

2005 年から 2009 年までの間、CPX を実施した 5634 症例のうち、以下の定義を満たす周期性呼吸を呈した 17 例を対象とした。

- ① 安静時からウォームアップ負荷終了までの間で、換気量において連続 3 回以上の周期的変化を認める。
- ② 周期性呼吸の平均振幅が安静時換気量の 40%を超える。

エルゴメーターで自転車運動による負荷を漸増し、症候限界をもって検査を終了した。得られた呼気ガスデータを用いて、最高酸素摂取量と換気量・二酸化炭素排出量スロープ

($\dot{V}E - \dot{V}CO_2$ slope) を解析した。観察された周期性呼吸のうち 3 周期の平均間隔と平均振幅をもとめ、呼吸循環指標との関係を検討した。酸素摂取量においても周期性変化がしばしば観察されることから、酸素摂取量の周期の間隔と振幅も求め、更には換気量と酸素摂取量の振幅の頂点における位相差も計測し、呼吸循環指標との関係について検討した。

(結果)

平均年齢は 68 ± 12 歳 (男性 13 例、女性 4 例) であり、基礎疾患は冠動脈疾患が 7 例、拡張型心筋症が 6 例、弁膜症が 2 例、肥大型心筋症拡張相が 2 例であった。17 例のうち 16 例において、酸素摂取量の周期は換気量の周期に先行しており、その位相差は平均で 11.1 ± 6.7 秒であった。最高酸素摂取量との関係において、換気量の周期間隔、酸素摂取量の周期間隔、周期の位相差はいずれも負の相関を認めた ($r = -0.60$, $p = 0.010$; $r = -0.61$, $p = 0.008$; $r = -0.58$, $p = 0.012$)。また、 $\dot{V}E - \dot{V}CO_2$ slope との関係において、換気量の周期間隔、酸素摂取量の周期間隔は正の相関を示した ($r = 0.68$, $p = 0.002$; $r = 0.67$, $p = 0.003$)。換気量と酸素摂取量の周期性変化の振幅に関しては最高酸素摂取量、 $\dot{V}E - \dot{V}CO_2$ slope いずれとも相関はみられなかった。

(考察)

CPX で求められる最高酸素摂取量や $\dot{V}E - \dot{V}CO_2$ slope といった呼吸循環指標は心不全の状態を反映する重要な指標であり、前者については低いほど、後者については高いほど病態が重篤であることを示している。換気量と酸素摂取量の周期性変化の間隔が最高酸素摂取量と負の相関を示し、 $\dot{V}E - \dot{V}CO_2$ slope と正の相関を示したということは、それぞれの周期性変化の間隔が延長するほど心不全の状態が悪いことを示している。周期性呼吸出現の機序に関しては、循環時間の延長により呼吸中枢への情報伝達が遅延し、血液中の酸素分圧、二酸化炭素分圧の変化に即座に反応できなくなったためと考えられている。周期性呼吸における周期の間隔の延長は、心不全の重症化に伴う循環時間の延長を間接的に示していると推測される。一方で、周期性呼吸の振幅に関しては、末梢の化学受容器の応答性 (感度) などの副次的な要因も影響するため、本研究においては有意な関係が得られなかったと考えられた。さらに、換気量の周期性変化に先行して酸素摂取量にも周期性変化がみられたことについては、酸素摂取量は身体の酸素需要に応じて変化しうるが、一方換気量は代謝の結果生じた二酸化炭素の変化に反応して変化するため、運動負荷に伴う酸素需要の変化に応答する形で換気量が変化した可能性が推測された。さらに、位相差に関しては呼吸フィードバックシステム全体の遅延を反映していると考えられた。

(結論)

周期性呼吸における換気量と酸素摂取量の周期の延長は、心予備能の低下と関連している可能性が考えられた。

審査の結果の要旨

(批評)

加藤穰氏は、極めて多数の心肺運動負荷検査結果の中から、極めて典型的な周期性呼吸症例のみを抽出することにより、周期性無呼吸の臨床的意義と病態生理を明確に示すことに成功した。特に本研究の成果は、氏のスポーツ医学的における長年の研鑽の賜物であり、臨床に即して「ヒトの呼吸を制御するメカニズム」の解明に貢献できる、独創性の高い業績と評価される。

平成 25 年 12 月 27 日、博士（医学）学位論文審査委員会において審査委員全員出席のもとに最終試験を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

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。