

氏名	長山 医
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博甲第 7866 号
学位授与年月	平成 28 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	Clinical Significance of a Spiral Phenomenon in the Plot of CO <sub>2</sub> Output versus O <sub>2</sub> Uptake during Exercise in Cardiac Patients (心疾患患者の運動時の二酸化炭素排出量と酸素摂取量のプロットにおける「うずまき現象」の臨床的意義)
主査	筑波大学教授 博士 (医学) 檜澤 伸之
副査	筑波大学講師 博士 (医学) 鎌田 浩史
副査	筑波大学講師 博士 (医学) 加藤 愛章
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)** 心疾患患者において、心肺運動負荷検査 (CPX) 時に過呼吸と低呼吸を交互に繰り返す特徴的な呼吸パターンを呈する周期性呼吸は、予後が不良との報告がある。周期性呼吸を呈する心疾患患者において、CPX 時の二酸化炭素排出量 (VC02: Y 軸) と酸素摂取量 (V02: X 軸) のプロットに反時計回転に進むうずまき現象 (spiral phenomenon) がしばしば認められるが、その意義に関する報告は今までされていない。周期性呼吸を呈する心疾患患者を対象に CPX 時のうずまき現象の発生頻度、メカニズム及び臨床的意義について検討する。

**(対象と方法)** 2010 年 1 月から 2013 年 12 月に CPX を施行した 2263 例において、運動時に周期性呼吸の換気量 (VE) に 3 周期以上かつ周期的変化の振幅が VE の平均の 25%以上を定義として認めた 126 例を対象とした。

心肺運動負荷検査：呼気ガス分析機器を併用した運動負荷検査を施行し、最高酸素摂取量 (Peak V02)、VC02 増加に対する VE 増加の傾き (VE-VC02 slope)、呼気終末二酸化炭素分圧 (PETCO2) を求めた。

周期性呼吸とうずまき現象の解析：振幅ではそれぞれ平均に対する振幅の割合を各々求め周期数で割り平均化し、周期は時間周期の差を求め平均化した。位相差は周期性呼吸を呈している V02 と VC02 の時間周期の差を求めた。うずまき現象の定義は、運動負荷中に VC02 (Y 軸) と V02 (X 軸) のプロットに

において反時計回転で 3 回転以上のうずまきを呈することとした。

(結果) うずまき現象は、周期性呼吸を呈した心疾患患者の 39%において認められた。うずまき現象有り群は、無し群に比し BNP の高値、左室駆出率 (LVEF) の低下を認め、心不全の重症度を反映する VE-VC02 slope の高値、最大運動時の心拍出量を反映する Peak V02、血中の二酸化炭素分圧を反映する PETCO2 の低値を示した。また、うずまき現象有り群は、無し群に比し VE、V02、VC02 の周期的変化の振幅は有意に大きく、周期は有意に長いことが示された。位相差については、うずまき現象有り群は V02 が VE と VC02 に対し有意に周期的変化が先行していることが示された。周期性呼吸を呈する V02 の周期は BNP、VE-VC02 slope と有意な正相関を示し、LVEF、Peak V02 と有意な負相関を示した。V02 と VC02 の位相差は BNP、VE-VC02 slope と有意な正相関、LVEF、Peak V02 と有意な負相関を示した。

(考察) 本研究では、周期性呼吸症例における CPX 時の VC02 (Y 軸) と V02 (X 軸) のプロットにおいて、しばしば認められるうずまき現象の臨床的意義について検討した。本研究では、周期性呼吸を呈した心疾患患者の 39%において、運動中にうずまき現象が出現した。うずまき現象を認められた症例は、認められなかった症例に比べ、V02 と VC02 の周期的変化の振幅がより大きく、V02 と VC02 の周期的変化の位相差もより大きかった。うずまき現象有り群は、無し群に比し LVEF が低く、BNP が高値、Peak V02 が低く、心肺機能不全が重症なほど高値を示す VE-VC02 slope が高く、心肺機能不全が重症なほど低値を示す PETCO2 が低いことが示された。また、うずまき現象を認めた症例では最大運動時の心拍数と収縮期血圧が低いことから、うずまき現象症例における運動時の低心拍出量が示唆された。これらの所見から判断すると、うずまき現象は心肺機能不全に関連し、V02 と VC02 間の位相差と共に、V02 と VC02 の周期性変化のより大きな振幅にも直接寄与する可能性があることと結論付けられる。呼吸制御系の不安定性は、中枢性睡眠時無呼吸だけでなく、運動時の周期性呼吸の主な原因と考えられている。Yajima らは、周期性呼吸を呈する心疾患患者において、類似の周期的な特性を有する LVEF の周期的変化が認められることを報告した。以来、肺血流の変動に、周期性呼吸の原因となる別のメカニズムが存在する可能性が提唱されている。V02 の周期的変動は肺血流の変化を反映する現象であり、本研究の症例の大半で VC02 と VE の周期的変動に先行した。仮に、VE が中枢神経系から呼吸筋への刺激によって主に変化する場合、VE の変化は V02 の変化に先行する必要がある。そのため、本研究の結果は、肺血流の変動が周期性呼吸を引き起こすという仮説のさらなる裏付けとなった。うずまき現象は、おそらく V02 と VC02 の周期的変動の大きな振幅と、周期的変動間の大きな位相差の両方に由来するものである。運動時の VE 動態は通常 VC02 動態と密接に関連している。そのため、V02 と VC02 の周期的変動間の位相差は、VC02 動態の持続的な生理学的遅延に起因するだけでなく、肺の CO2 流量の変動に対する換気応答の遅延にも起因することが示唆される。換気応答の遅延は特に、循環時間の延長と関連する可能性があり、この延長は心不全の重症化に伴い増大することが知られている。

## 審査の結果の要旨

(批評) 本研究は心疾患患者において、心肺運動負荷検査の二酸化炭素排出量と酸素摂取量とのプロットから得られるうずまき現象に関するメカニズムと臨床的意義を結び付けた世界で最初の報告である。うずまき現象が運動時における心肺機能不全の新たな指標になることを示すと同時に、心不全症例の重症度分類に有効な指標と考えられ、臨床的にも重要な研究結果が得られている。

平成 28 年 1 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。