

氏名	氷見 智子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 8714号
学位授与年月	平成 30年 3月 23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 the presence of oscillatory breathing both at rest and during exercise in cardiac patients (心疾患患者における安静時と運動時の周期性呼吸出現の臨床的意義)
主査	筑波大学教授 博士（医学） 檜澤 伸之
副査	筑波大学教授 医学博士 久賀 圭祐
副査	筑波大学講師 博士（医学） 下條 信威
副査	筑波大学講師 博士（医学） 石津 智子

## 論文の内容の要旨

氷見智子氏の博士学位論文は、心疾患患者における安静時と運動時の周期性呼吸出現の臨床的意義を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

### （目的）

過換気と低換気を繰り返す周期性呼吸は、心疾患患者、特に重症の心不全患者における特徴的な所見として注目されている。心不全患者における周期性呼吸出現のメカニズムはいまだ不明な点が多く、さらに従来の研究のほとんどは運動中の周期性呼吸のみに注目し安静時の周期性呼吸について検討したものはほとんどない。著者は本研究において、心肺運動負荷検査（CPX）で周期性呼吸を呈する心疾患患者において、安静時のみに周期性呼吸を認める症例、運動中のみに周期性呼吸を認める症例、安静時と運動時の両方に周期性呼吸を認める症例の3群に分けることによって、患者背景と呼吸循環指標を比較し、安静時と運動時の周期性呼吸を評価することの有用性を検討している。

### （対象と方法）

CPXを施行した心疾患患者連続3432例のなかで、換気量（VE）において3周期以上かつ周期的変化の振幅がVEの平均の25%以上の周期性呼吸を示した273例を対象としている。著者は安静時のみに周期性呼吸を呈する症例をGroup Aとし、運動中のみに周期性呼吸を呈する症例をGroup B、安静時と運動時の両方に周期性呼吸を呈する症例をGroup Cとし、CPXで得られた呼吸循環指標をAからCの3群間で比較検討している。呼気ガス分析機器を併用した運動負荷検査によって最高酸素摂取量（Peak VO<sub>2</sub>）、二酸化炭素排泄量（VCO<sub>2</sub>）の増加に対するVE増加の傾き（VE-VCO<sub>2</sub> slope）、呼気終末二酸化炭素分圧（PETCO<sub>2</sub>）が計測されている。

## (結果)

周期性呼吸を呈した心疾患患者 273 例のうち、Group A は 114 例 (42%)、Group B は 94 例 (34%)、Group C は 65 例 (24%) であった。左室駆出率 (LVEF) は Group A で  $57\pm 17\%$ 、Group B で  $49\pm 20\%$ 、Group C で  $41\pm 21\%$  であり、3 群間で有意に異なっていた ( $p<0.05$ )。Group C における BNP 値は Group A、B に比較して有意に高値を示しており、Group B、C は Group A と比較して最大運動時の心拍出量を反映する Peak  $VO_2$  の低下、心不全の重症度を反映する VE- $VCO_2$  slope の高値、血中の二酸化炭素分圧を反映する PET $CO_2$  が低値を示すことが示されている。さらに、周期的変化における VE の周期長は、Group B と Group C では Group A と比較して有意に長く振幅が有意に大きいこと、それぞれの群の VE 周期は、BNP、VE- $VCO_2$  slope と有意な正相関を示し、LVEF、Peak  $VO_2$  と有意な負相関を示していることを明らかにしている。

## (考察)

著者は安静時と運動時両方に周期性呼吸を認める心疾患患者 (Group C) は、安静時のみ周期性呼吸を示す心疾患患者 (Group A) や運動時のみに周期性呼吸を示す心疾患患者 (Group B) と比較し心機能がより低下していることを明らかにした。安静時または低強度の運動負荷で出現する周期性呼吸は、しばしば高強度の運動負荷で消失することがある。心疾患が比較的軽症な症例においては運動強度が上がるほど心拍出量が増加し、循環時間が短くなることから、著者は安静時に出現した明瞭な周期性呼吸が、運動中に不明瞭または消失した可能性を考えている。一方、運動中に心拍出量の増加が不十分な重症例は、運動中に循環時間が長くなり、運動中も周期性呼吸が継続したと考えている。著者は周期性呼吸の機序には循環時間が大きく関係していることを推測している。Murphy らは、2011 年に周期性変化を呈している VE の周期長と運動中の心拍出量の上昇は反比例するということを報告しており、本検討では、Group C の周期性変化を呈している VE 周期長は、Group A、B の周期長と比較して有意に長かったことから、著者は周期性変化における VE の周期長は、心不全の重症度を密接に反映したものと考察している。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本研究は、安静時と運動時の両方に周期性呼吸を認める症例は、安静時または運動時のみに周期性呼吸を認める症例と比較して心機能がより低下していることを世界で初めて明らかにした。安静時と運動時の両方に出現する周期性呼吸は重症心不全の存在を示唆しており、また周期性呼吸の周期長が心不全症例の重症度分類に有効であると考えられ、本研究の結果は安静時または運動時の周期性呼吸の有無が心不全の重症度の評価や治療判定において有用な指標になる可能性を示した重要な研究である。

平成 30 年 1 月 16 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。