

氏 名 うえの ようへい
上野 陽平

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博甲第 382 号

学位授与年月日 令和 4 年 3 月 23 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程
生命・臨床医学 専攻

学位論文題目
Clinical implication of changes in respiratory instability following
transcatheter aortic valve replacement
(経カテーテル的大動脈弁置換術後における呼吸不安定性の変化の
臨床的意義)

論文審査委員

(主査)	教授	野口 京
(副査)	教授	笹原 正清
(副査)	教授	稲寺 秀邦
(副査)	教授	森 寿
(指導教員)	教授	絹川 弘一郎

論文要旨

論文題目

Clinical implication of changes in respiratory instability
following transcatheter aortic valve replacement

(経カテーテル的大動脈弁置換術後における呼吸不安定性の変化の臨床的意義)

富山大学大学院

医学薬学教育部(博士課程)

生命・臨床医学専攻

内科学第二講座

上野陽平

【背景と目的】

心不全患者において心不全の悪化により呼吸安定性が変化することが知られている。心不全患者に見られる非周期的な不規則な呼吸変動やチェーンストークス呼吸に代表される規則的な呼吸変動を定量化する呼吸安定時間(Respiratory Stability Time: RST)が H.Asanoi らにより提唱された。夜間就寝中に測定された呼吸曲線に周波数解析を行い、呼吸に含まれるすべての周波数成分を抽出し、0.1~0.5Hz の呼吸成分のピーク値の 10%以上のパワーを持つ周波数成分と、50%以上のパワーをもつ 0.008~0.039Hz の超低周波成分の周波数帯域のばらつきを標準偏差で定量化し、その逆数を RST と定義している。RST は周波数の逆数であるため時間 (Sec) という単位をもち、同じ呼吸パターンが繰り返される時間に相当する。鬱血兆候を示す慢性心不全患者の病態を鋭敏に反映するサロゲートマーカーとなることが報告されている。

一方 AS 患者においても呼吸様式の変動が頻繁に生じていることが知られているが、それが治療後予後に与える影響については明確ではない。近年大動脈弁狭窄症(Aortic Stenosis: AS) に対する治療法として経カテーテル大動脈弁置換術(Transcatheter Aortic Valve Replacement: TAVR)が確立された。本研究では AS 患者における呼吸不安定性を RST により定量化し、TAVR による呼吸安定性への影響を評価した。また RST の予後予測因子としての有用性を評価した。

【対象と方法】

2017 年 4 月から 2020 年 5 月に TAVR を施行した重症大動脈弁狭窄症患者を対象とした。重症大動脈弁狭窄症は最大血流速度(maximum velocity: V_{max}) ≥ 4.0 m/sec、平均圧較差(mean pressure gradient: mPG) ≥ 40 mmHg、弁口面積 ≤ 1.0 cm²と定義した。TAVR は本邦で承認のあるバルーン拡張型生体弁(Sapien XT および Sapien 3, Edwards Lifesciences 社)および自己拡張型生体弁(Corevalve および Evolut R, Medtronic 社)により行い、TAVR の適応および術式・生体弁の選択はハートチームにより検討し決定した。TAVR の 2 日前及び 7 日後に睡眠ポリグラフ検査(Polysomnography: PSG)を実施し呼吸圧曲線を得た。PSG は夜間就寝中 23:00-5:00 に呼吸監視装置(Morpheus R, Teijin 社)により行い、得られた呼吸曲線へ周波数解析を実施し RST を算出した。術前入院時の血行動態検査および TAVR 施行前 1 週間以内の血液検査と心エコー検査をベースラインの患者特性とし、また退院後の心不全再入院の有無を追跡した。

【結果】

対象期間に TAVR 行い術前後で RST を測定したのは 71 人であり、年齢の中央値 86 歳で 35%が男性であった。大動脈弁の V_{max} は 4.41[3.99, 4.77]m/s、mPG は 46[36, 55]mmHg であった。術前の RST の中央値は 34[26, 37]sec で、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain

natriuretic peptide: BNP) ($p < 0.001$)と左室駆出分画 (left ventricular ejection fraction: LVEF) ($p = 0.011$)、心係数($p = 0.012$)と相関していた。TAVRにより Vmax、mPG は改善された($p < 0.01$)。術後の RST は中央値 36[33, 38]へ有意に改善した($p < 0.001$)。71 例中 37 例が術前 RST33sec 以上であり、37 例中 36 例が術後も高い値を維持し、術前 RST が 33sec より低値であった 34 例中 17 例が術後 RST33sec 以上に改善した。退院後 2 年間の観察期間において 5 回の心不全再入院があり、Receiver operating characteristics(ROC)分析による感度 0.77、特異度 0.60 で心不全再入院を予測する術後 RST のカットオフ値は 33sec であった。術後の RST 33sec により 2 年間の心不全再入院の累積発生率は有意に層別化された(low-RST 群 21%、high-RST 群 8%、 $p = 0.039$)。術後 RST < 33 の心不全再入院のハザード比は 5.47($p = 0.065$, 95%信頼区間 0.90-33.2)であった。

【考察】

これまで AS 症例における呼吸様式の異常の機序を詳細に説明する研究は無いが、AS 患者においても心不全患者と類似した病態が想定される。心不全患者において、心拍出量の低下と交感神経活動の亢進は CO₂ 化学受容器感受性を亢進させ Cheyne-Stokes 呼吸に代表される周期性呼吸を誘発する。一方、肺鬱血すなわち中心体液量の増加は換気面積を減らし、浅く速い呼吸を惹起する。また同時に、肺毛細管圧の上昇や間質浮腫が肺の伸展受容器を刺激し反射的に非周期的な不安定呼吸を引き起こすと考えられている。本研究においても術前の RST は BNP や EF、CI といった心拍出量と中心体液量を示す指標との相関を認めた。


TAVR により交感神経の過活動が改善されることが知られている。TAVR により RST が増加、すなわち呼吸不安定性の改善を認めたが、これは AS の解除による交感神経活動亢進の改善と TAVR による過剰体液の是正に寄与すると考えられる。

TAVR により AS が解除されたのにも関わらず低いままの RST は、心不全再入院と関連があった。呼吸不安定性が AS だけではなく、左室収縮予備能の低下や他の併存疾患にも起因している場合は TAVR による AS の解除だけでは呼吸不安定性は改善しないと考えられる。そういった症例では術後も心不全入院を繰り返すことが予測され、TAVR 後も厳重な管理を要し呼吸不安定性への介入が課題となる。

【結論】

呼吸安定性を定量的に評価する指標である RST は、AS 症例における心不全の病態を反映していた。TAVR による AS の解除により呼吸の不安定性が改善し、RST の増加を認めた。しかしながら TAVR 後も RST が低いまま、すなわち呼吸不安定性が改善されなかった場合は心不全の再発と関連していた。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

報 告 番 号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	上野 陽平
論文審査委員	職 名	氏 名	
	(主査) 教 授	野 口 京	
	(副査) 教 授	森 寿	
	(副査) 教 授	笹 原 正 清	
(副査) 教 授	稲 寺 秀 邦		
指 導 教 員	教 授	絹 川 弘 一 郎	
(論文題目) Clinical implication of changes in respiratory instability following transcatheter aortic valve replacement (経カテーテル的大動脈弁置換術後における呼吸不安定性の変化の臨床的意義)			(判定) 合格
(論文審査の要旨)			
<p>【背景と目的】</p> <p>心不全の悪化により呼吸安定性が変化することが知られており、心不全患者に見られる非周期的な不規則な呼吸変動やCheyne-Stokes呼吸に代表される規則的な異常呼吸変動を定量化する呼吸安定時間 (Respiratory Stability Time: RST) がAsanoiらにより提唱された。夜間就寝中に測定された呼吸曲線に周波数解析を行い、呼吸成分に含まれるすべての周波数成分を抽出し、0.1~0.5Hz の呼吸成分のピーク値の10%以上のパワーを持つ周波数成分と、50%以上のパワーをもつ0.008~0.039Hz の超低周波成分の周波数帯域のばらつきを標準偏差で定量し、その逆数をRSTと定義しており、鬱血兆候を示す心不全患者の病態を鋭敏に反映するサロゲートマーカーとなると報告されている。大動脈弁狭窄症においても呼吸様式の変動が頻繁に生じていることが知られているが、治療後予後に与える影響については明確ではない。近年、大動脈弁狭窄症に対する治療法として経カテーテル大動脈弁置換術が確立された。本研究では、大動脈弁狭窄症患者における呼吸不安定性をRSTにより定量化し、経カテーテル大動脈弁置換術による呼吸安定性への影響を評価した。またRSTの予後予測因子としての有用性を評価した。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>2017年4月から2020年5月に経カテーテル大動脈弁置換術を施行した重症大動脈弁狭窄症患者を対象とした。重症大動脈弁狭窄症は最大血流速度≥ 4.0m/sec、平均圧較差≥ 40mmHg、弁口面積≤ 1.0cm²と定義した。</p>			

【対象と方法の続き】

経カテーテル大動脈弁置換術の2日前および7日後に睡眠ポリグラフ検査を実施し呼吸圧曲線を得た。睡眠ポリグラフ検査は夜間就寝中 23:00-5:00 に呼吸モニタリング装置 (Morpheus R, Teijin 社) により行い、得られた呼吸曲線へ周波数解析を実施し RST を算出した。術前入院時の血行動態検査および経カテーテル大動脈弁置換術施行前1週間以内の血液検査と心エコー検査をベースラインの患者特性とし、また退院後の心不全再入院の有無を追跡した。

【結果】

経カテーテル大動脈弁置換術前後で RST を測定したのは 71 人、年齢の中央値は 86 歳、35%が男性であった。大動脈弁の最大血流速度は 4.41[3.99, 4.77]m/s、平均圧較差は 46[36, 55]mmHg であった。術前の RST の中央値は 34[26, 37]sec であり、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド ($p < 0.001$)、左室駆出分画 ($p = 0.011$)および心係数($p = 0.012$)と相関していた。経カテーテル大動脈弁置換術により最大血流速度、平均圧較差は改善された($p < 0.01$)。術後の RST は中央値が 36[33, 38]sec と有意に改善した($p < 0.001$)。71 例中 37 例にて術前 RST が 33sec 以上であり、37 例中 36 例が術後も高い値を維持し、術前 RST が 33sec より低値であった 34 例中 17 例にて術後 RST が 33sec 以上に改善した。退院後 2 年間の観察期間において 5 回の心不全再入院があり、Receiver operating characteristics (ROC) 分析にて、感度 0.77、特異度 0.60 で心不全再入院を予測する術後 RST のカットオフ値は 33sec であった。術後の RST 33sec により 2 年間の心不全再入院の累積発生率は有意に層別化された (low-RST 群 21%、high-RST 群 8%, $p = 0.039$)。術後 RST < 33 sec の心不全再入院に対するハザード比は 5.47 ($p = 0.065$, 95%信頼区間 0.90-33.2) であった。

【総括】

これまで大動脈弁狭窄症における呼吸様式の異常を定量的に検討した研究は無く、本研究にて、大動脈弁狭窄症の治療前の呼吸安定時間 (Respiratory Stability Time: RST) が、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド、左室駆出分画、心係数といった心拍出量と中心体液量を示す指標との間に相関を認め、経カテーテル大動脈弁置換術により RST が増加、すなわち呼吸不安定性が改善することを定量的に明らかにした点で、新規性があり、医学における学術的重要性が高い。経カテーテル大動脈弁置換術により大動脈弁狭窄が解除されても低いままの RST は、心不全再入院と関連していた。経カテーテル大動脈弁置換術による大動脈弁狭窄の解除が交感神経活動亢進の改善と過剰体液の是正をもたらす呼吸の不安定性の改善に寄与したと考えられるが、呼吸不安定性が大動脈弁狭窄だけではなく、左室収縮予備能の低下や他の併存疾患にも起因している場合には、経カテーテル大動脈弁置換術による大動脈弁狭窄の解除だけでは呼吸不安定性は改善せず、術後も心不全入院を繰り返すことになる。術後の RST は治療後の予後予測に非常に有用であり、経カテーテル大動脈弁置換術後に RST が改善せず、低いままの例では、厳重な管理および呼吸不安定性への介入が必要となる事を明らかにした点で、臨床的な発展性が期待される。以上より本審査会は本論文を博士 (医学) の学位に十分値すると判断した。