氏　　　　　名	大場（おおば）　祐輔（ゆうすけ）
学位の種類	博士　(医学)
学位記番号	乙第　　769 号
学位授与年月日	令和　　元年　6 月　21 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	体位変換による心拍変動と心不全マーカーとの関連および臨床的意義
論文審査委員	(委員長) 教授　藤　田　英　雄
	(委　員) 教授　讃　井　將　満　　准教授　金　田　る　り

論文内容の要旨

1　研究目的

心不全の発症予防は重要であるが、心不全発症のハイリスク群を同定する確立した方法はない。

日中に比べ夜間で脈拍が低下しにくい(Non-dipper PR)群と心血管イベントとの関連が報告されているが、Non-dipper PR と臓器障害の関連は示されていない。また症候性慢性心不全患者において、体位性心拍変動低下は心不全入院の予測因子であったとの報告があるが、体位性心拍変動低下と臓器障害の関連は示されていない。

我々はハイリスク患者において、Non-dipper PR は心不全マーカー(左室心筋重量係数[LVMI]、脳性ナトリウム利尿ペプチド[BNP])と関連するのではないかと仮説を立てた。さらに、座位で測定される外来脈拍数と臥位で測定される心電図心拍数(ECG-HR)との差（ΔHR）が小さい群、すなわち座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくい群においても心不全マーカーと関連があるのではないかと仮説を立て、本研究を行った。

2　研究方法

日本人における家庭血圧の心血管予後推定能に関する研究 Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP)研究に登録された心血管リスク（高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙）のうち 1 つ以上をもつ患者を対象とした。

研究Ⅰ（Non-dipper PR 研究）では 24 時間自由行動下血圧モニタリング(ABPM)を使用した患者のうち、心不全の既往または心房細動患者を除外した 940 名を対象とした。次に、β遮断薬服用患者を除外してサブ解析した。研究Ⅱ（体位性心拍変動研究）では、外来脈拍測定および心電図測定された患者のうち、心不全の既往、心房細動、β遮断薬服用患者を除外した 2972 名について検討した。

外来血圧、脈拍は自動血圧測定器（オムロン社製 HEM-5001）を用い、5 分安静後に座位で 15 秒の間隔を置いて 3 回の自動血圧・脈拍測定を行なった。外来血圧、脈拍は 2 度の診察で計 6 回測定し、その平均値とした。ABPM (A&D 社製 TM-2421、TM-2425)で 30 分毎に血圧および脈拍を 24 時間記録した。

夜間収縮期血圧の平均が日中収縮期血圧の平均より10%以上下降するものをdipper BP、10%未満しか下降しないものを non-dipper BP と定義した。夜間脈拍の平均が日中脈拍の平均より10%以上下降するものをdipper PR、10%未満しか下降しないものをnon-dipper PRと定義した。

ECG-HRは、期外収縮を含まない連続する3つのRR間隔を0.01mm単位で計測し、その平均から心拍数を算出した（60000msec/[１心拍目の RR+2 心拍目の RR+3 心拍目の RR]mm×40msec/3)。外来脈拍数とECG-HRとの差（外来脈拍数 - ECG-HR）をΔHRと定義した。さらにΔHRを5分位に分類した（第1分位 ≤-1 bpm [n=588]、第2分位 0-4 bpm [n=598]、第3分位 5-8 bpm [n=594]、第4分位 9-12 bpm [n=597]、第5分位 13 bpm ≤ [n=595]）。

心臓超音波検査により算出される左室心筋重量（LVM）は 0.8(1.04([拡張末期左室内径＋拡張期左室後壁厚＋拡張期左室中隔壁厚]3－[拡張末期左室内径]3))＋0.6g、LVMIはLVM/体表面積とした。血漿 BNP 濃度は高感度、非競合型ラジオイムノアッセイ（塩野義製薬社製、ShionoRIA BNP、大阪）により測定し、BNP値≥35 pg/mlをBNP高値群と定義した。

3　研究成果

研究Ⅰ　(Non-dipper PR研究)

Non-dipper PR群はDipper PR群に比べて有意にBNP高値であり（BNP中央値 20.5 vs 18.3 pg/ml、p＜0.001）、BNP高値群（BNP ≥ 35 pg/ml）の割合も多かった（39.9 vs 26.1%、p＜0.001）。女性において Non-dipper PR 群は Dipper PR 群に比べて有意に LVMI が高値であった（LVMI 平均値 111.3±32.4 vs 104.2±26.7 g/m2、p=0.03）。

対象集団をDipper BPかつDipper PR群（n=395）、Dipper BPかつNon-dipper PR群（n=122）、Non-dipper BP かつ Dipper PR 群（n=332）、Non-dipper BP かつ Non-dipper PR 群（n=91）に分けたところ、BNP値は有意差をもって段階的に高値を示した（Dipper BP かつ Dipper PR群 15.6 pg/ml、Dipper BPかつNon-dipper PR群 19.4 pg/ml、Non-dipper BPかつDipper PR群 23.0 pg/ml、Non-dipper BP かつ Non-dipper PR 群 30.9 pg/ml）。BNP高値群の割合は、Dipper BPかつDipper PR群 21%、Dipper BPかつNon-dipper PR群 35%、Non-dipper BPかつDipper PR群 33%、Non-dipper BPかつNon-dipper PR群 46%であった。

重回帰分析では、年齢、性、BMI、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍を補正後もNon-dipper PRはlog BNPの独立した関連因子であり（β=0.166、P＜0.001）、Non-dipper BPを加えて補正後も、Non-dipper PR は log BNP の独立した関連因子であった（β=0.166、P＜0.001）。

年齢、性、BMI、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍を補正後、Non-dipper PR におけるBNP高値群のオッズ比は2.60倍（95%信頼区間 1.75-3.82、p＜0.001）であり、Non-dipper BPを加えて補正後も、Non-dipper PR における BNP高値群のオッズ比は2.60倍で（95%信頼区間 1.76-3.84、p＜0.001）独立した予測因子であった。

β遮断薬服用患者を除外した781人を対象にサブ解析を行っても同様の結果が得られた。

研究Ⅱ（体位性心拍変動研究）

ΔHR 5分位において、年齢、性、BMI、喫煙、心血管イベントの既往、高血圧、糖尿病、総コレステロール、HDLコレステロール、外来収縮期血圧、ECG-HRを補正後も、BNPおよびLVMI共に第5分位から第1分位にかけて上昇した。重回帰分析では、年齢、性、BMI、喫煙、心血管

イベントの既往、高血圧、糖尿病、総コレステロール、HDL コレステロール、外来収縮期血圧、ECG-HR を補正後も、ΔHR は log BNP および LVMI の独立した関連因子であった（log BNP: β＝－0.179、p＜0.001、LVMI: β＝－0.113、P=0.001）。

4　考察

本研究の主要な結果は、ハイリスク日本人患者において 1) Non-dipper PR は心不全マーカーと関連し、2) 体位性心拍変動の低下も心不全マーカーと関連したことである。

研究Ⅰ（Non-dipper PR 研究）

Non-dipper PR は BNP 高値と関連し、女性では LVMI 高値とも関連した。女性は男性より拡張障害を主病態とした心機能の保たれた心不全が多く、特に高血圧合併高齢女性は心機能の保たれた心不全が多い。したがって、特に高血圧を有する高齢女性の Non-dipper 型心拍変動は心不全リスク予測に役立つと考えられる。

Non-dipper PR は Non-dipper BP を含めた変量因子で補正しても、log BNP の独立した関連因子であった。中でも Non-dipper BP かつ Non-dipper PR が最も BNP 高値であり、心不全発症の最もハイリスクな集団であると考えられる。

心不全患者では副交感神経障害との関連が報告されており、夜間就寝時の自律神経機能が障害され Non-dipper PR を示すと考えられる。また、夜間就寝時は臥位の持続により下肢・臓器から、上半身・血管内への体液再分布を認め、血液循環量は増加する。潜在性心不全患者では夜間循環血液量増加が心拍数に影響を与え、Non-dipper PR を引き起こす。この再分布は、喉頭・上気道浮腫を来し、閉塞性無呼吸症候群と関連する。また静脈還流量増加に伴う肺うっ血から中枢性睡眠時無呼吸症候群とも関連する。閉塞性・中枢性睡眠時無呼吸症候群の合併は夜間低酸素を引き起こし、交感神経活性を亢進させることで、Non-dipper PR を示す。

研究Ⅱ（体位性心拍変動研究）

座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくい群は BNP および LVMI 高値と関連した。したがって、体位性心拍変動が小さい群は心不全発症のハイリスク群と考えられる。

体位変換における急性期の心拍変動には、主に 2 つの反射が関与している。一つはベインブリッジ反射であり、座位から臥位に体位変換することによって増加する一過性静脈還流量を右房圧上昇として感知し、心拍数を増加させるポジティブフィードバック系である。もう一つは圧受容体反射であり、臥位になることで増加した静脈還流量によって血圧が上昇しないように働くネガティブフィードバック系であり、心拍数を減少させる。健常者では、この 2 つの反射系が均衡を保ち、表現型としては、座位から臥位への体位変換で心拍数は低下する。潜在性心不全患者は、健常者に比べて循環血液量が多いことから、臥位への体位変換による一過性静脈還流量増加の与える影響が大きい。これはベインブリッジ反射を引き起こす。一方、潜在性心不全患者は交感神経が亢進しており、圧受容体反射は障害されることが知られている。そのため、潜在性心不全患者は座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくいと考えられる。

5　結論

心不全発症前のハイリスク日本人患者を対象として、座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくい群と心不全マーカーとの関連を示した初めての報告である。体位変換による心拍変動

という簡便な方法により、これまでとは異なるアプローチで心不全発症のハイリスク群を層別化し、心不全発症予防につながることが期待される。

論文審査の結果の要旨

超高齢時代となり心不全患者が増加しており、心不全発症を予防することの重要性が認識されている。高血圧、糖尿病、冠動脈疾患既往など従来の危険因子についても心不全進行のハイリスク群を同定する確立した方法がないのが現状である。そこで申請者は、心不全を起こしていない段階のハイリスク患者において、取得可能な新規のパラメータから左室肥大、心不全との関連を明らかにすべく、(1)Non-dipper PR は心臓臓器障害（LVMI、BNP）と関連する(2)座位で測定される外来脈拍数と臥位で測定される心電図心拍数（ECG-HR）との差（ΔHR）が小さい群、すなわち座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくい群において心臓臓器障害（LVMI、BNP）と関連があるとの２仮説を立て、検証した。心血管リスクをもつ 4310 名を対象とした J-HOP 研究より対象者を抽出し、研究 I（Non-dipper PR 研究）では、ABPM を用いた 940 名を対象とし、研究 II（体位性心拍変動研究）では外来脈拍測定がなされた 2972 名を対象とした仮説について検証を行っている。研究 I の結果 Non-dipper PR 群は Dipper PR 群に比べて有意に BNP 値が高値であり、重回帰分析では、年齢、性、BMI、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍、Non-dipper BP を補正後も Non-dipper PR は log BNP の独立した関連因子であった。更に Dipper と Non-dipper 型の脈拍及び血圧の組み合わせと BNP 値においては、BNP 値は有意差を持って階段状に上昇した。研究 II の結果、ΔHR は log BNP および LVMI の独立した関連因子であることを明らかにした。

上記の結果はこれまで明らかにされていなかった事実であり、新規性が高くまた今後心不全の進展予防が臨床的・社会的にも重要度の高いテーマであることから、臨床医学的意義も高く評価される。

しかしながら、初版ではいくつかの科学的厳密性が確かでない部分があり、審査委員会において 6 つの質問がなされた。

その後新たな分析を加え、すべての質問に回答と第二版への論文改訂が行われた。

第二版は結果と論理展開に整合性があり本研究の結論と限界をより正確に示すと共に、心不全の早期検知・介入という新たな領域の嚆矢ともいうべきエビデンスを世に呈示した点で臨床医学的意義の大きい論文と認め、審査委員全員一致で合格の判定に至った。

試問の結果の要旨

審査会において、研究内容について申請者より発表が行われた。

超高齢時代となり心不全患者が増加しており、心不全発症を予防することの重要性が認識されている。高血圧、糖尿病、冠動脈疾患既往など従来の危険因子についても心不全進行のハイリスク群を同定する確立した方法がないのが現状である。そこで申請者は、心不全を起こしていない段階のハイリスク患者において、取得可能な新規のパラメータから左室肥大、心不全との関連を明らかにすべく、(1)Non-dipper PR は心臓臓器障害（LVMI、BNP）と関連する−研究 I(2)座位で測定される外来脈拍数と臥位で測定される心電図心拍数（ECG-HR）との差（ΔHR）が小さい群、すなわち座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくい群において心臓臓器障害（LVMI、BNP）と関連がある-研究 II との２仮説を立て検証した。心血管リスクをもつ 4310 名を対象とした J-HOP 研究より対象者を抽出し、研究 I（Non-dipper PR 研究）では、ABPM を用いた 940 名を対象とし、研究 II（体位性心拍変動研究）では外来脈拍測定がなされた 2972 名を対象とした仮説について検証を行っている。研究 I の結果 Non-dipper PR 群は Dipper PR 群に比べて有意に BNP 値が高値であり、重回帰分析では、年齢、性、BMI、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍、Non-dipper BP を補正後も Non-dipper PR は log BNP の独立した関連因子であった。更に Dipper と Non-dipper 型の脈拍及び血圧の組み合わせと BNP 値においては、BNP 値は有意差を持って階段状に上昇した。研究 II の結果、ΔHR は log BNP および LVMI の独立した関連因子であることを明らかにした。

その後、審査委員より質疑が行われた。

質問 1 : 糖尿病患者は自律神経障害と関連する。本研究では糖尿病患者を含んでおり、結果に影響を与えているのではないか。

質問 2 : BNP 値は腎機能に影響されるため、患者背景に eGFR 値を追記し、両群間の eGFR の値に差がないことを示した方が良い。

質問 3 : 他の心エコーパラメーター(EF、LAVI、E/e’)に関して検討したか。データがあれば、患者背景に記載するのが良いのではないか。

質問 4 : LVMI は女性にのみ有意差があったが、男性では有意差がない理由をどう説明するか。

質問 5 : 序論において、心血管イベントという言葉が使用されているが、心血管イベントには心不全以外にも冠動脈疾患などが含まれる用語である。心血管イベントではなく、心不全、冠動脈疾患など、より明瞭に記載したほうが分かりやすい。

質問 6 : 研究Ⅱにおいて、心電図心拍数と外来脈拍とでは測定場所が異なる。通常、外来で脈拍を測定した後、心電図室へ向かい測定されるため、心電図心拍数は十分な安静時間をおいていない可能性はないか。このような測定方法の違いに関しては、研究限界に記載する必要がある。可能ならバリデーションを検討するのが良いだろう。

これに対し、申請者は以下のような回答とともに適切に論文を改訂し第二版とした。

回答 1 : 更なる分析の結果、やはり糖尿病は自律神経障害との関連があり、心拍変動に影響を与える可能性はあるものの、それを加味しても今回の研究結果は有意な結果であると考えられる。

回答 2：eGFR の値を追記

回答 3：EF、LA 径、E/A のデータを追記

回答 4：女性でのみ LVMI に差があった理由として、左室収縮能が保たれた潜在性心不全の率が高かった可能性がある。本研究では女性で Non-dipper PR は LVMI の独立した関連因子であり、特に高血圧を有する高齢女性において Non-dipper 型の心拍変動を示す場合には心不全リスクを予測するのに役立つものと考える

回答 5：提案の通り改訂

回答 6：研究限界として記載

第二版は結果と論理展開に整合性があり本研究の結論と限界をより正確に示すと共に、心不全の早期検知・介入という新たな領域の嚆矢ともいうべきエビデンスを世に呈示した点で臨床医学的意義の大きい論文と認め、審査委員全員一致で合格の判定に至った。