

氏 名 ・ (本籍)	田村 善一 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 888 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科 ・ 専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Beneficial effects of adaptive servo-ventilation therapy on albuminuria in patients with heart failure (慢性心不全患者における ASV 療法のアルブミン尿に対する影響)
論文審査委員	(主査) 教授 長谷川 仁志 (副査) 教授 尾野 恭一 教授 羽渕 友則

学位論文内容要旨

Beneficial effects of adaptive servo-ventilation therapy on albuminuria in patients with heart failure

(慢性心不全患者における ASV 療法のアルブミン尿に対する影響)

田村 善一

研 究 目 的

アルブミン尿の出現と心不全の進行には、renin-angiotensin 系の亢進、腎糸球体血流の障害、血管性炎症などの基盤病態が存在すると考えられ、アルブミン尿は、慢性心不全の予後予測因子になりうると解釈されている。

一方、近年、慢性心不全患者に対する ASV 療法は、睡眠呼吸障害の合併に関わらず、心機能の改善効果が期待できることが明らかとなってきた。さらに、ASV 療法の心機能改善効果は、短時間・短期間の使用でも効果が期待できることが示されている。ASV 療法が心機能を改善するメカニズムには、循環動態への直接的な介入の他、交感神経活性の抑制効果や抗炎症効果が関係していると考えられる。

今回、我々は、短時間の ASV 療法により、慢性心不全患者のアルブミン尿が減少するかどうかについて検討を行った。

研 究 方 法

研究対象は、NYHA II・III 度かつ左室駆出率 (LVEF) 55% 未満で、標準的心不全治療を受けている慢性心不全患者 21 人とした。これらの患者に、あらかじめ ASV の装着テストを行い、ASV 療法に忍容性のあった群 (ASV 使用群) 14 人と ASV 療法に忍容性のなかった群 (ASV 非使用群) 7 人に分割した。ASV 使用群では、午前 1 時間、午後 1 時間の 1 日 2 時間の ASV 療法を、1 週間にわたり施行した。観察期間中、両群ともに、その他の治療的介入に変化はなかった。ASV 療法の導入前および導入 1 週間後に、両群において、尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR)、24 時間尿中ノルエピネフリン (NE) 排泄量、高感度 CRP (hs-CRP) 値、BNP 値などを測定し、それぞれ比較検討を行った。

研 究 成 績

ASV 使用群において、ASV 導入 1 週間後に、UACR、尿中 NE 排泄量、hs-CRP 値の有意な減少を認めたと、ASV 非使用群では、いずれも有意差は認めなかった。また、UACR の変化率と hs-CRP 値の変化率の間、及び尿中 NE 分泌量の変化率と hs-CRP 値の変化率の間に、それぞれ有意な正の相関関係を認めた。すなわち、ASV 療法による炎症の抑制効果と、アルブミン尿の排泄、交感神経活性の抑制効果の間に関連があることが示唆された。

さらに、UACR の減少に関する因子として、「ASV 使用の有無」、「ベースライン BNP 値」、「年齢」を用いて行った多変量解析の結果では、「ASV 使用の有無」が最もアルブミン尿の減少に影響を与える因子であることが示された。

結 論

短時間の ASV 療法により、慢性心不全患者の尿中アルブミン、尿中 NE 排泄量、hs-CRP 値が減少した。ASV 療法の抗炎症効果が、慢性心不全患者のアルブミン尿の減少に関与している可能性が示唆された。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査： 長谷川 仁志

申請者： 田村 善一

論文題名：Beneficial effects of adaptive servo-ventilation therapy on albuminuria in patients with heart failure（慢性心不全患者における ASV 療法のアルブミン尿に対する影響）

要旨：

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、心不全の異常呼吸への介入により心機能改善効果を有する ASV 療法によって、全身性の血管内皮機能障害の指標で心不全患者における重要な予後規定因子であるアルブミン尿が減少するメカニズムについて、血管内炎症反応や交感神経活性との関連において検討したものである。また、ASV 療法の忍容性を高める方策として、日中覚醒時の短時間の使用方法についても検討を行っている。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明確さは以下の通りである。

1) 斬新さ

心不全に対する ASV 療法の作用としては、前負荷・後負荷軽減などの直接的な血行力学的サポートの他、交感神経活性の抑制や炎症反応の抑制などの多面的なメカニズムの関与が考えられている。これまで、ASV 療法と血管内皮機能障害の指標であるアルブミン尿との関連については検討されておらず、本研究の斬新性は、ASV 療法の交感神経抑制効果や抗炎症効果を介して、血管内皮機能障害の指標であるアルブミン尿が減少する可能性を初めて示したことにある。また、ASV 療法の方法について、従来の「夜間・就寝中に長時間

使用する」方法から、より忍容性を高める方策として、「日中・覚醒時に短時間使用する」方法へのパラダイムシフト及びその有効性を提示しており、斬新であるといえる。

2) 重要性

アルブミン尿と心血管疾患の発症には、共通した基盤メカニズムが存在すると考えられており、血管内皮機能障害と血管内炎症の関与が有力と考えられている。これらは、心血管疾患や心不全の最早期の病態として、認識されている。本研究では、ASV療法の交感神経活性抑制効果や抗炎症効果が、心不全や腎不全の進展抑制や予後改善に寄与する可能性が示され、治療方法の提示として重要であると考えられる。また、従来、問題とされていたASV療法の忍容性の保持を高める方法として、日中短時間使用の有効性についても提示しており、実臨床における治療法の普及を考える上で重要であると考えられる。

3) 研究方法の正確性

ASV使用群、非使用群の間の患者背景について、有意差がなく、また、ASV療法以外の治療介入にも特に差異はなく、公平な設定となっている。アルブミン尿の評価方法としては、1日排泄量の概算として一般的に使用され、実用性の高い指標であるアルブミン/クレアチニン比(UACR)を用いている。治療的介入前後の各種パラメータ変化や、変化率の間の相関関係、アルブミン尿の減少に関わる因子(多変量解析)などについて、それぞれ統計学的な検討を加えており、正確性がある。

4) 表現の明確さ

日中短時間のASV療法によりアルブミン尿が減少する機序を明らかにするための研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように本論文は学位を授与するのに十分値する研究と判定された。