

氏 名 ・ (本籍)	新保 麻衣 (新潟県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 895 号
学位授与の日付	平成 27 年 9 月 24 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	<b>Quality of life and heart rate variability following acute myocardial infarction</b> (心筋梗塞後の自律神経機能と生活の質の関連についての検討)
論文審査委員	(主査) 教授 山本 浩史 (副査) 教授 清水 徹男 教授 長谷川 仁志

## 学位論文内容要旨

### QUALITY OF LIFE AND HEART RATE VARIABILITY FOLLOWING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

(心筋梗塞後の自律神経機能と生活の質の関連についての検討)

申請者氏名 新保 麻衣

#### 研究目的

急性心筋梗塞(acute myocardial infarction: AMI)は自律神経機能と生活の質(quality of life: QOL)の両方に影響を与える心血管イベントである。AMI 患者における自律神経機能異常、特に副交感神経活動の低下は、心臓死や致死性不整脈の発生を増加させることが知られている。

自律神経機能の評価法の一つに、24 時間ホルター心電図を用いた心拍変動(heart rate variability: HRV)がある。これにより非侵襲的に自律神経機能の評価が可能であり、その指標を用いて様々な報告がなされている。一方、QOL の評価法として、近年 Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)を用いたスコアリングが注目されている。

自律神経機能と QOL との関連については、様々な疾患を対象に報告されているが、AMI 患者においては十分な検討はなされていない。そこで我々は、AMI 発症後の副交感神経活動の程度がその後の QOL 改善度と関連しているとの仮説をたて、HRV より解析される自律神経機能と SF-36 より評価される QOL との関連について検討した。

#### 研究方法

対象は、2012 年 7 月から 2013 年 6 月までに当院、および平鹿総合病院(秋田県)へ入院し経皮的冠動脈形成術を施行された AMI 患者 20 名である。除外基準は、6 か月以内の心筋梗塞の既往、心房細動などの HRV 解析に適さない不整脈、NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ以上の心不全とした。QOL は、SF-36 日本語版による質問票を用いて評価した。これは身体的・精神的健康を反映する 8 つの下位尺度から構成され、それぞれ点数化されることで QOL 評価が可能となっている。また、サマリースコアの算出により、身体的側面(physical component summary: PCS)、精神的側面(mental component

summary: MCS)を包括的に評価することが可能である。今回、対象患者に対し退院時と退院後 6 か月の時点で SF-36 による調査を行い、それぞれ PCS、MCS を算出し比較した。

自律神経機能評価は、HRV 解析によって退院前(AMI 発症から  $22 \pm 6$  日)に施行した。HRV の指標は、時間領域解析と周波数領域解析から得られ、前者の指標である SDANN は自律神経全体の活動を、rMSSD、pNN50 は副交感神経活動を反映する。また、後者の指標である LF は交感・副交感神経活動、HF は副交感神経活動、LF/HF 比は交感と副交感神経活動のバランスを反映している。退院時の HRV の指標と 6 か月間の QOL 指標の変化量との関連を相関・回帰分析で、QOL の改善を規定する因子に関しては多変量解析にて検討した。

#### 研究成績

患者の平均年齢は 65 歳 (20-81 歳)であった。6 か月間での QOL の変化に関しては、SF-36 下位尺度の中では、体の痛み( $46.5 \pm 6.2 \rightarrow 54.9 \pm 8.3$ ,  $p=0.01$ )、社会生活機能( $44.8 \pm 11.1 \rightarrow 50.9 \pm 6.3$ ,  $p=0.04$ )の 2 つが有意に改善していた。サマリースコアにおいては、MCS スコアは有意に改善したが( $46.3 \pm 5.5 \rightarrow 50.1 \pm 4.3$ ,  $p=0.01$ )、PCS スコアでは有意差は見られなかった。自律神経機能と QOL 変化量との関係では、HF、rMSSD、pNN50 と MCS スコアの変化量に有意な正の相関がみられた(それぞれ  $r=0.50$ ,  $p=0.02$ ;  $r=0.63$ ,  $p=0.003$ ;  $r=0.57$ ,  $p=0.009$ )。また、LF/HF 比と MCS スコアの変化量との間には、有意な負の相関がみられた( $r=-0.46$ ,  $p=0.04$ )。さらに、MCS スコアの変化量を目的変数として多変量解析を行ったところ、Body Mass Index、rMSSD が規定因子として挙げられた。

#### 結論

以上の結果より、AMI 患者において、退院時の rMSSD(副交感神経活動を反映)が MCS スコア(精神的 QOL)の改善度と密接な関係にあることが示された。これは、AMI 発症後の自律神経機能がその後の QOL の変化に対し重要な役割を果たしていることを示唆する。

# 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 山本 浩史

申請者： 新保 麻衣

論文題名： QUALITY OF LIFE AND HEART RATE VARIABILITY FOLLOWING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION  
(心筋梗塞後の自律神経機能と生活の質の関連についての検討)

## 要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、急性心筋梗塞（acute myocardial infarction、AMI）後における自律神経活動の変遷と遠隔期の生活の質（QOL, quality of life）の関連性を調べるため、心拍変動（HRV）の諸指標と Medical Outcome Study 36-items Short-Form Health Survey（SF-36）の諸指標を用い20名のAMI患者を対象として両者の相関性を検討したものである。その結果、退院時におけるHRV指標のrMSSD（副交感神経活動を反映）と、退院後6か月間におけるMCSスコア（精神的QOLを反映）改善度との間に密接な関係があることが示された。この結果は、AMI発症後の自律神経機能とその後のQOLの変化に対し重要な役割を果たしていることを示唆している。本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

### 1) 斬新さ

自律神経機能とQOLとの関連性は、様々な疾患を対象に報告されているが、AMI患者においては十分な検討はなされていない。AMI後の心不全患者では交感神経緊張状態であるが、心不全が改善しても自律神経機能異常が患者の予後に大きく影響を与えている可能性はある。この研究の斬新さは、AMI後の自律神経機能が遠隔期QOLにどのように影響しているのかを評価した点にある。AMI発症後の副交感神経活動の程度がその後の精神的なQOL改善度と大きく関連していることが明らかされ、今後のAMI診療に大きな示唆を与える可能性があり、これからの発展性が期待できる研究であると判断する。

### 2) 重要性

AMI後の副交感神経活動が遠隔期QOL影響を与えるのが明らかであれば、AMI後の治療選択に

大きな示唆を与える点でこの研究は重要である。副交感神経活動を高める手段として睡眠時間や覚醒睡眠リズムの調整、精神状態を制御する薬物の利用、音楽療法や動物療法などの様々な方法が考えられるが、これらがAMI後遠隔期におけるQOL向上のための有効な治療法となり得る。この研究結果は、将来、大きな研究につながる可能性を有しており、日本のような高齢化社会ではAMI後の著しいQOL低下が懸念されるが、費用対効果の面で有望な治療を見つけ出す鍵を提供してくれている。

### 3) 研究方法の正確性

QOL評価は一般的に客観性に乏しいと言われるが、SF-36は国際的に認められたQOL評価法で、各年代別のQOLや様々な病態のQOLを、身体的または精神的な面から国民標準を50として定量化することが可能である。さらに定量化した数値は、正常との比較、病態間の比較、国際的な比較も正確に行うことができる。本研究はSF-36（日本語版）による質問票を用いて評価し、AMI後患者の退院時と6か月後における身体的QOL評価と精神的QOL評価を正確に算出し比較検討している。自律神経機能評価はHRV解析によって行われたが、適切な除外基準をもとに患者選択が行われ、AMI発症からHRV解析までの期間のばらつき（標準偏差）も小さい（発症から $22 \pm 6$ 日）。HRVの指標は時間領域解析と周波数領域解析から得られ、前者における副交感神経活動の指標（rMSSD、pNN5）と後者における副交感神経活動の指標（HF）が適切に選択されかつ正確に算出された。数値の統計処理は適切であり、相関関係および多変量解析において充分小さな危険率をもって有意差検定を行っており、結果から正しい結論を導き出している。

### 4) 表現の明瞭さ

循環器医療において頻度の高い重症疾患を対象に、遠隔期QOLに影響を及ぼす因子を簡便で明瞭な方法で検討しており、その結論は明白で多分野にわたり理解しやすい内容となっている。研究テーマ、目的、方法、結果、考察は簡潔で明瞭に記載されていると判断する。

以上の点から、本論文は学位を授与するに十分値する研究内容と判定する。