

主論文の要旨

Predictive Value of Heart Rate Recovery after
Exercise Testing in Addition to Brain Natriuretic
Peptide Levels in Ambulatory Patients with
Nonischemic Dilated Cardiomyopathy

安定した非虚血性拡張型心筋症患者において脳性ナトリウム利尿
ペプチドに運動負荷試験後の心拍数の回復を追加した際の
予後予測価値

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

篠田 典宏

【緒言】

慢性心不全は、疾病による入院の主な原因の一つであり、高い死亡率とも関連している。そのため、外来通院中の軽症から中等症の慢性心不全患者に対して、いかに心不全増悪による入院をさせないようにするかは重要な課題である。

心不全の進行に自律神経が関与していることは以前より報告されている。また、運動負荷試験後の心拍数の回復 (heart rate recovery) は、自律神経機能との関連が言われており、冠動脈疾患の予後予測因子であることが大規模臨床試験において証明されている。一方、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値が慢性心不全の診断や予後予測においてもっとも重要な因子の一つであることは、多くの臨床試験において証明されている。

今回、我々は、非虚血性拡張型心筋症患者における運動負荷試験後の heart rate recovery (HRR) が、心イベントの予測因子となるかという点と、BNP 値に HRR を加えた場合、予後予測値が上がるかを検討した。

【対象及び方法】

今回の研究では、2007 年から 2010 年までに名古屋大学附属病院を受診した連続 79 人の非虚血性拡張型心筋症患者を対象とした。すべての患者は、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類の I 度から II 度で、ガイドラインに沿った至適薬物療法を受けていた。

非虚血性拡張型心筋症は、心エコー図にて左室拡大 (左室拡張末期径 >55mm)、左室収縮能の低下 (左室駆出率 <50%) を認め、虚血性心疾患が冠動脈造影にて除外されているものと定義し、2 次性心筋症、心房細動は、今回の研究対象からは除外した。

すべての患者に対して、理学的所見、採血、心臓超音波検査、心肺運動負荷試験 (CPX) が施行され、心イベントの発症が追跡された。心イベントは、心臓死 (心不全による死亡、突然死) あるいは、心不全入院とした。HRR は、多くの先行文献を参考に、運動負荷直後の最大の心拍数から運動負荷 1 分後の心拍数を引いた値と定義した。

【結果】

登録患者は、平均年齢 51 歳 (29 歳から 76 歳) であった。また、52 名が男性、27 名が女性であった。

追跡期間中 (平均追跡期間は 19 か月) に心不全死、突然死は認められなかった。

ベータ受容体遮断薬は 90%、アンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は 80%、利尿剤は 60% の患者に投与された。

HRR と BNP 値に対して、心イベントに対する ROC 曲線解析を行ったところ、HRR のカットオフは 12 bpm (AUC 0.75) であった。一方、BNP 値は 200pg/ml (AUC 0.73) であった。

HRR が 12 bpm より大きい群 (HRR 正常群) と 12bpm 以下の群 (HRR 異常群) の 2 群に分け、Kaplan-Meier 法による心イベント回避曲線 (図 1) を作成したところ、心イベント回避率は、HRR 正常群と比較して異常群において有意に低かった (P=0.002)。

また、BNP 値においても、200pg/ml よりも小さい群 (BNP 正常群) と、200pg/mg 以上の群 (BNP 異常群) に分け、同様に解析 (図 2) を行うと、心イベント回避率は BNP 正常群と比較して、異常群では有意に低かった (P=0.001)。さらに、BNP 値と HRR に対して、異常群、正常群で、それぞれ組み合わせを行い 4 群に分け、Kaplan-Meier 法による心イベント回避曲線 (図 3) を作成したところ、両方とも異常群における心イベント回避率は有意に低かった。

コックス比例ハザードモデルによる単変量解析を用いて心イベントに対する採血検査値、血行動態データ、生理検査の検査データの関与を検討した。その結果、BNP 値が 200pg/ml 以上、HRR が 12bpm 以下、分時換気量/二酸化炭素排出量スロープ、最高酸素摂取量などが心イベントに関連のある予測因子であることが証明された。その後、単変量解析における心イベントに関連した予測因子に対して、年齢、性別で補正し多変量解析を行うと、BNP 値 200pg/ml 以上 (ハザード比, 3.372; 95%信頼区間, 1.140-9.979) を示すことと、HRR が 12bpm 以下 (ハザード比, 5.380; 95%信頼区間, 1.442-20.06) であることが心イベント発生に関連した独立した予測因子であることが証明された (表 1)。

BNP 値に HRR を加えた場合の心イベントに対する予測因子としての評価を行った。両方異常群は、両方正常群に対して有意にハザード比は高かった。また、片方異常群に対しても明らかにハザード比は高かった (表 2)。

【考察】

今回の研究では、HRR は、軽症から中等症の非虚血性拡張型心筋症患者の心イベントに対する独立した予後予測因子であることが証明された。

運動負荷後の HRR の機序は複雑であるが、その一つとして、副交感神経の早期の再活性化が挙げられる。過去の報告では、運動負荷後 1 分以内に計測するのが良いという文献が多く、今回の研究では、運動負荷後 1 分で HRR を計測した。また、ROC 曲線解析から解析した HRR のカットオフは 12bpm であったが、健常者や冠動脈疾患患者を対象とした大規模臨床試験と同じ値であった。

今回の研究では、HRR に BNP 値を組み合わせることは、心イベント予測に対してより有用であることも証明された。前述のとおり、HRR は自律神経機能との関与が言われ、BNP は神経体液性調節の一つであることより、違った角度から病態を評価していると言えるが、このように、多面的に心不全を評価していくことで、より精度の高い心不全管理が行える可能性がある。

【結論】

安定した非虚血性拡張型心筋症の外来通院患者において、運動負荷試験後の心拍数の回復は、心不全の増悪による入院の予測因子として有用であり、BNP 値と複合することで、予後予測のより有用な情報を得ることができる。