

## 厚生労働科学研究補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

### 分担研究報告書

左室収縮機能障害を有する心不全患者における陽圧呼吸療法の  
機能的僧帽弁閉鎖不全に対する急性効果

研究分担者 葛西隆敏 順天堂大学医学部循環器内科学 准教授、  
順天堂大学大学院医学研究科心血管睡眠呼吸医学講座 准教授

#### 研究要旨

左室収縮機能障害を有する心不全（systolic heart failure: sHF）患者では高頻度に僧帽弁閉鎖不全（mitral regurgitation: MR）を合併することは知られている。急性非代償性心不全の急性期 sHF 患者において、30 分間の Positive airway pressure（PAP）療法が有意に機能的 MR の程度を減らしたと報告されているが、安定した sHF 患者における短時間の PAP 療法がどのように MR に影響するか詳細な機序は不明であり、特に心拍出量（stroke volume: SV）への影響も含めた機序は明らかではない。PAP 療法のなかでは、continuous positive airway pressure（CPAP）、Bilevel PAP、adaptive servo ventilation（ASV）が心不全治療における有効な手段とされている。今回我々は、ASV を含む PAP 療法を短時間負荷することで安定した sHF 患者の機能的 MR がどのように変化するかを調べること、機能的 MR の変化とともに順行性 SV（forward SV: fSV）の変化を調べることが目的とした検討を行った。

MR を伴う sHF 患者に 10 分間ずつ CPAP 4 および 8cmH<sub>2</sub>O、ASV（EPAP 4cmH<sub>2</sub>O、PS 0-4cmH<sub>2</sub>O）をランダムな順序で使用しながら心エコーを施行し、MR や fSV の評価を行った。MR は PAP の圧が上がるにつれて減少し、CPAP 8cmH<sub>2</sub>O 下と ASV 下では有意に減少したが、CPAP 8cmH<sub>2</sub>O と ASV で MR の減少の程度には差は見られなかった。fSV は PAP 療法の設定を変化させても特に変化は見られなかったが、①ベースラインの左室収縮末期容積が大きい群（P=0.023）では PAP 療法により fSV が増加し、②ベースラインの fSV が保たれている群（P= 0.028）では PAP 療法により fSV が減少していた。①に関しては、PAP 療法により左室壁内外の圧較差軽減、胸腔内外の血管系の圧勾配が形成され、後負荷が減少することで fSV が増加し MR が減少すること、静脈還流量減少（前負荷減少）により肺うっ血改善と左室容積減少がみられ fSV が増加（フランク-スターリングの法則）し MR 減少することが機序として考えられた。また、②に関しては、もともと肺うっ血がないか軽度であることが想定され、静脈還流量減少（前負荷減少）から左室容積減少を呈するもの

の、心臓内を流れる全血流量の低下によって fSV も MR 減少すると考察された。

## A. 研究目的

sHF 患者に高頻度に MR を合併することが報告されている。急性非代償性心不全の急性期 sHF 患者において、30 分間の PAP 療法が有意に機能的 MR の程度を減らしたことが Bellone らにより報告されているが、血行動態が安定した sHF 患者における短時間の PAP 療法がどのように MR に対して影響をもたらすか詳細な機序は不明で、特に SV への影響も含めた機序は明らかではない。CPAP、Bilevel PAP、ASV などの PAP 療法が心不全治療における有効な手段の一つであるとされており、本研究では ASV を含む PAP 療法を短時間負荷することで安定した sHF 患者の機能的 MR がどのように変化するのかを調べることや、機能的 MR の変化とともに前向き SV(forward SV: fSV)の変化を調べることを目的とした。

## B. 研究方法

20 人の MR を伴う sHF 患者 (男性 14 人) に 10 分間ずつ CPAP4 および 8cmH<sub>2</sub>O、ASV (EPAP 4cmH<sub>2</sub>O、PS 0-4cmH<sub>2</sub>O) をランダムな順序で使用しながら心エコーを施行した。MR は心尖部四腔像で得られる左房 (left atrium: LA) と MR jet の面積比 (MR/LA ratio) で評価し、順行性 SV (forward SV: fSV) は左室流出路の面積と左室流出路の velocity time integral の積で評価した。

## C. 研究結果

MR は CPAP 8cmH<sub>2</sub>O ( $0.30 \pm 0.12$ ) と ASV ( $0.29 \pm 0.12$ ) で Baseline ( $0.37 \pm 0.12$ ) と CPAP 4cmH<sub>2</sub>O ( $0.34 \pm 0.12$ ) と比較して有意に減少した ( $P < 0.001$ )。PAP の圧が上がるにつれ MR は減少するが、CPAP 8cmH<sub>2</sub>O と ASV で MR の減少の程度には差は見られなかった。また fSV は PAP 療法の設定を変化させても特に変化は見られなかった。ただし、ベースラインの左室収縮末期容積が大きい群 ( $P = 0.023$ ) では PAP 療法により fSV が増加し、ベースラインの fSV が保たれている群 ( $P = 0.028$ ) では PAP 療法により fSV が減少していた。

## D. 考察

PAP 療法による機能的 MR 減少の機序としては以下のことが考えられる。①左室拡大した患者、fSV が落ちている患者では、後負荷の変化に感受性が高く、PAP 療法にて左室壁内外の圧較差軽減、胸腔内外の血管系の圧勾配が形成され、後負荷が減少することにより fSV 増加し MR 減少すること、静脈還流量減少 (前負荷減少) することによってうっ血改善と

左室容積減少がみられ、fSVが増加（フランク-スターリングの法則）によりMR減少することが考えられた。②左室拡大のない患者、fSVが保たれた患者については、もともと後負荷依存状態ではなく、静脈還流量減少（前負荷減少）が左室容積減少を呈し、fSV減少させることで全流量減少に伴いMR減少すると推察された。本研究ではASVにおいて平均気道陽圧は呼気時4cmH<sub>2</sub>O、吸気時5cmH<sub>2</sub>O程度であり、CPAP8cmH<sub>2</sub>Oと明らかな差があるにもかかわらず、血行動態への影響は本質的に同等であった。これは、ASVが有する交感神経抑制効果や換気量を一定に保つservo-ventilationによる効果である可能性が示唆された。

## E. 結論

機能性MRを有するsHF患者において、CPAP 8cmH<sub>2</sub>OやASVといったPAP療法はfSVを変化させずにMRを減少させるが、左室が拡大傾向にある患者ではMRの改善にfSVの増加が関与することが考えられた。

## F. 健康危険情報

左室拡大が顕著ではなく、fSVも保たれている場合は機能的MRが低下するもののfSVも低下するため注意が必要である。長期的効果については不明である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kato T, Kasai T, Yatsu S, Murata A, Matsumoto H, Suda S, Hiki M, Shiroshita N, Kato M, Kawana F, Miyazaki S and Daida H (2017) Acute Effects of Positive Airway Pressure on Functional Mitral Regurgitation in Patients with Systolic Heart Failure. *Front. Physiol.* 8:921. doi: 10.3389/fphys.2017.00921

