

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17669

研究課題名（和文）慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する機能的電気刺激療法の開発

研究課題名（英文）Development of functional electrical stimulation therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

研究代表者

坪井 康典（Tsuboi, Yasunori）

神戸大学・医学部附属病院・理学療法士

研究者番号：10750838

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000 円

研究成果の概要（和文）：肺高血圧症(PH)のサブグループの一つである慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は、治療や診断の進歩により長期生存が可能となりつつある疾患群である。CTEPH患者に対して、心臓リハビリテーションが有用であることは報告されているが、運動耐容能、健康関連QOLの改善効果に関する研究は未だ乏しい。機能的電気刺激（FES）は、慢性心不全患者の運動耐容能、健康関連QOLの改善に有用であることが報告されているが、CTEPH患者に対する介入効果の検証が行われていない。FESの施行がCTEPH患者の運動耐容能、健康関連QOLの改善へ及ぼす効果について検証することである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

指定難病であるCTEPH患者の運動介入方法を検証することによって、CTEPH患者の健康関連QOL改善に効果が明らかにすることであった。

研究成果の概要（英文）：Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), one of the subgroups of pulmonary hypertension (PH), is a group of diseases for which long-term survival is becoming possible due to advances in treatment and diagnosis. Although cardiac rehabilitation has been reported to be useful for CTEPH patients, there are still few studies on its effects on improving exercise tolerance and health-related quality of life. Functional electrical stimulation (FES) has been reported to be useful in improving exercise tolerance and health-related quality of life in patients with chronic heart failure, but the effectiveness of interventions in CTEPH patients has not been verified. To examine the effect of FES on improving exercise tolerance and health-related quality of life in CTEPH patients.

研究分野：心臓リハビリテーション

キーワード：肺高血圧症 心臓リハビリテーション 機能的電気刺激

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

### [1] 本研究に関する国内・国外の研究動向及び位置づけ

#### 1) PH 患者に対する心臓リハビリテーションについて

20 名の PH 患者を対象とした先行ランダム化比較試験(RCT)によって(Mereles ら, 2006)、PH 患者に対する心臓リハビリテーションの有用性が確認されたのちに幾つかの先行研究が報告されている。系統的レビューおよびメタ解析を行った先行研究において、標準的治療が終了した PH 患者に対する心臓リハビリテーションによって、PH 患者の運動耐容能、血行動態、健康関連 QOL が改善することが報告されている(Pandey ら, 2015)。更に、心臓リハビリテーションによって、侵襲的検査方法である右心カテーテル検査法を用いた PH 患者の血行動態も改善することがより大規模な RCT によって報告されている(Ehikien ら, 2016)。先行研究における心臓リハビリテーション介入内容は、有酸素運動、インターバルトレーニング、レジスタンストレーニング、呼吸練習、患者教育プログラムなどであり、申請者が計画した機能的電気刺激(FES)を用いた介入は含まれていなかった。

#### 2) CTEPH 患者に対する心臓リハビリテーションについて

PH は様々な要因によって、発症するため、PH のサブグループの一つである CTEPH 患者のみに対して心臓リハビリテーションの効果を検証した先行研究は少ない。先行研究において、CTEPH 患者に対する侵襲的治療方法であるバルーン肺動脈形成術(BPA)治療直後に、対象群と比較して、心臓リハビリテーションを追加した群の運動耐容能(最高酸素摂取量: Peak  $\text{VO}_2$ )がより改善したことが報告されている(Fukui ら, 2016)。更に、他の先行研究においても、心臓リハビリテーション介入による CTEPH 患者の運動耐容能の改善は、Peak  $\text{VO}_2$  のみに局限していることが報告されている(Nagel ら, 2012)。一般的な心血管疾患患者と同様に、健康関連 QOL 改善のためには、CTEPH 患者においても、心臓リハビリテーションによって、嫌気性代謝閾値時酸素摂取量(AT- $\text{VO}_2$ )および Peak  $\text{VO}_2$  が共に改善する新たな介入内容を開発することが重要であると考えられる。

#### 3) CTEPH 患者に対する近赤外線分光装置を用いた運動中の骨格筋酸素動態評価について

近赤外線分光装置(NIRS)は、運動中の骨格筋における脱酸素化ヘモグロビンおよびミオグロビンを測定することによって、骨格筋の酸素動態を非侵襲的に測定可能な検査方法であり、運動中の下肢骨格筋酸素動態が運動耐容能を規定する因子であることが報告されている(Koga ら, 2007)。また、健常者と比較して、左室駆出率低下を伴う慢性心不全(CHF)患者において、運動時における骨格筋の脱酸素化変化量が多く、このことが運動耐容能低下に関与することが報告されている(Sperandio ら, 2009)。しかし、CTEPH 患者における運動中の骨格筋酸素動態に関する先行研究は乏しく、疾患の重症度に応じて、下肢骨格筋酸素動態に差異があるか否かは明らかではない。

#### 4) CTEPH 患者に対する FES 介入について

先行研究において、プラセボ群と比較して、FES を用いた介入を施行された CHF 患者群の運動耐容能および健康関連 QOL がより改善したことが報告されている(Karavidas ら, 2008)。しかし、CTEPH 患者に対する FES を用いた介入効果に関する先行研究は乏しく、その有用性は明らかではない。

## 2. 研究の目的

CTEPH 患者に対して、心臓リハビリテーションが有用であることは報告されているが、運動耐容能、健康関連 QOL の改善効果に関する研究は未だ乏しい。機能的電気刺激(FES)は、慢性心不全患者の運動耐容能、健康関連 QOL の改善に有用であることが報告されているが、CTEPH 患者に対する介入効果の検証が行われていない。本研究の目的は、近赤外線分光装置(NIRS)を用い、CTEPH 患者の下肢骨格筋酸素動態を明らかにすること、更に、NIRS によって明らかになる下肢骨格筋酸素動態に基づいた FES の施行が CTEPH 患者の運動耐容能、健康関連 QOL の改善へ及ぼす効果について検証することである。

## 3. 研究の方法

### 1. CPX 中の CTEPH 患者における下肢骨格筋酸素動態を明らかにする

・対象は、神戸大学医学部附属病院循環器内科通院中の標準的治療が終了した PH 患者で以下の除外基準に該当しない者 60 名(PAH 患者 20 名、CTEPH 患者 40 名)とする。皮下脂肪

厚が NIRS による脱酸素化指標の振幅値に影響を与えることが報告されているため、NIRS 評価を行う大腿前面部のエコー検査を実施し、皮下脂肪厚および大腿四頭筋の筋厚を測定する。また、従来用いられてきた骨格筋指標として、四肢骨格筋力および体組成計を用いた骨格筋肉量を測定する。

<除外基準>

- ・ 18 歳未満
- ・ 認知機能低下を認める患者
- ・ ペースメーカーなどの埋め込み電極を施術されている患者
- ・ 本研究の趣旨を説明し同意の得られなかった患者

【主要評価項目】：下肢骨格筋酸素動態

【副次評価項目】：運動中の下肢骨格筋酸素動態と各疾患との関連、運動中の下肢骨格筋酸素動態と病状との関連、運動中の下肢骨格筋酸素動態と従来用いられてきた骨格筋指標(骨格筋力、骨格筋量)との関連

【評価項目】

- 1) 基本情報(年齢、性別、身長、体重、主病名)
- 2) 運動耐容能指標(CPX)
- 3) 骨格筋力(ハンドヘルドダイナモメーター)、骨格筋量(体組成計)  
治療の一環として下記の検査を行った場合は、必要に応じてデータを解析に用いる(本研究のために改めて検査は行わない)。
- 4) 採血データ(白血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、BUN 値、クレアチニン値、血糖値、HbA1c 値、コレステロール値(総、LDL、HDL)、トリグリセリド値、CK 値、CK-MB 値、AST 値、ALT 値、LDH 値、CRP 値、TroponinT 値、PT 値、PT-INR 値、APTT 値、BNP 値、アルブミン値、TP 値)
- 5) 経胸壁心エコー図検査(EF, E/A, TAPSE, TR-PG)
- 6) 右心カテーテル検査(CI, meanPCWP, meanPAP, PVR)
- 7) 冠動脈カテーテル検査
- 8) 運動耐容能検査(6 分間歩行試験)
- 9) 呼吸機能検査
- 10) 移動動作能力検査(Timed up go to test, Short physical performance battery)
- 11) 認知・抑うつ検査(Mini-mental state examination, Hospital anxiety and depression)
- 12) QOL 検査(SF-36, EQ-5D)

2. CTEPH 患者に対する FES による運動耐容能改善および健康関連 QOL 改善効果を調査する。

- ・ 対象は研究計画 1 にて得られた CTEPH 患者 40 名とする。
- ・ 本研究はランダム化比較試験(RCT)にて実施する。

対象を観察群 20 名、TENS 群 20 名の 2 群にランダムに割り付けを行う(図 1)。

【介入内容】

FES 群：FES を以下の条件にて患者自身で、12 週間、1 日 30 分、週 5 回施行する。

使用機器：低周波治療器 ESPURGE(伊藤超短波社)

使用電極：自着性電極 PALS 5cm×5cm 粘着パッド(Axelgaard 者) 刺激部位：大腿前面中央部

刺激パラメーター：対称性二相性パルス波、パルス幅 100 $\mu$ s、周波数 4~200Hz

刺激強度：研究計画 1 にて得られた結果を解析したうえで、決定するため、現時点では未定

【主要評価項目】：運動耐容能、健康関連 QOL

【副次評価項目】：運動耐容能指標および健康関連 QOL 改善率の関連

【評価項目】

- 1) 基本情報(年齢、性別、身長、体重、主病名)
- 2) CPX 評価指標(Peak  $\dot{V}O_2$ , AT

VO<sub>2</sub>, VE/VC02 slope)

- 3) 骨格筋力(ハンドヘルドダイナモメーター)      4) QOL 検査(SF-36, EQ-5D)  
治療の一環として下記の検査を行った場合は、必要に応じてデータを解析に用いる(本研究のために改めて検査は行わない)。  
5) 採血データ      6) 経胸壁心エコー図検査(EF, E/A, TAPSE, TR-PG)  
7) 呼吸機能検査 8) 右心カテーテル検査(CI, meanPCWP, meanPAP, PVR)

#### 4 . 研究成果

研究者の病気休職などの影響もあり、前段階としての予備実験や臨床での環境調整が十分でなかったため、測定を実施できなかった。CTEPH 患者にたいする FES 介入方法についての必要物品は科研費にて購入させていただいたため、今後実施していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Naoki Tamada, Kazuhiko Nakayama, Kenichi Yanaka, Hiroyuki Onishi, Yuto Shinkura, Yu Taniguchi, Hiroto Kinutani, Yasunori Tsuboi, Kazuhiro P. Izawa, Seimi Satomi-Kobayashi, Hiromasa Otake, Hiroshi Tanaka, Toshiro Shinke, Yutaka Okita, Noriaki Emoto, Ken-ichi Hirata	4. 巻 -
2. 論文標題 Pulmonary Endarterectomy and Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension      Similar Effects on Health-Related Quality of Life	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circrep.CR-19-0016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坪井康典
2. 発表標題 PEA周術期におけるCTEPH患者の 身体機能および骨格筋力の変化
3. 学会等名 日本肺高血圧・肺循環学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪井康典
2. 発表標題 肺動脈内膜摘除術周術期における慢性血栓性肺高血圧症の筋力低下 に対する心臓リハビリテーションの効果
3. 学会等名 日本心臓リハビリテーション学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪井康典
2. 発表標題 慢性血栓性肺高血圧症に対する心臓リハビリテーション 健康関連QOLの改善を目指した運動介入
3. 学会等名 日本心臓リハビリテーション学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------