

平成 22 年 6 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19500429

研究課題名（和文）運動負荷中の左室弛緩速度 / 左室コンプライアンスは運動強度の変化にどう適応するか？

研究課題名（英文）How does the relaxation velocity and/or the compliance of the left ventricle adjust to the increasing exercise intensity?

研究代表者

泉 唯史（IZUMI TADAFUMI）

姫路獨協大学・医療保健学部・教授

研究者番号：40278990

研究成果の概要（和文）：

健常者における漸増運動負荷に対する左室拡張の応答を心臓超音波診断装置を用いて検討した。その結果、左室流入血流速度において E 波（拡張早期波）や A 波（心房収縮波）の大きさは増加した。また僧帽弁弁輪後退速度 E_m 値は増加し、 E/E_m は不変であった。これらの知見は健常例の運動時における心拍出量増加に対する良好な左室拡張能応答であることを示唆している。前述の各指標は運動に対する左室拡張能を表現する可能性を有する。

研究成果の概要（英文）：

The responses of the left ventricular dilatation to the gradual increase of the exercise intensity in the normal subjects were investigated by using the ultrasound cardiogram. As a result, though the amplitude of the E wave (early diastolic flow) and the A wave (atrial contraction flow) in the transmitral flow pattern were increased, E_m value, i.e. mitral annulus velocity was increased and E/E_m value was invariable. The excellent responses of the left ventricular dilatation during the exercise might mean the appropriate increasing of the cardiac output in the normal subjects. These results suggests the possibility that the above-mentioned indicators may describe left ventricular diastolic performance during the exercise.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 2008年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2009年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：拡張不全型心不全，運動耐容能，超音波医科学，左室拡張能，パルスドップラ法，組織ドップラ法，ランプ負荷

1. 研究開始当初の背景

(1)本研究の疫学的背景

収縮機能が正常の心不全、いわゆる拡張不全型心不全が注目されている。これは収縮性能の一指標である左室駆出率 (LVEF) が正常であるにもかかわらず、心不全症状 (運動耐容能低下、労作時呼吸困難、易疲労性など) や他覚的所見 (肺うっ血、動脈血酸素分圧低下、浮腫など) を呈するもので、心不全患者全体の 36% にも及ぶ (Firth B, et al; Am J Med Sci 299, 1990, Redfield M, et al; JAMA 289, 2003)。またこのような心不全では呼吸困難などの自覚症状や QOL (Quality of Life)、再入院率に大きな影響を与えている (Bhatia R, et al; N Engl J Med 355, 2006, Owan T, et al; N Engl J Med 355, 2006)。

(2)心不全患者に対する運動療法に関して

重症心不全患者に対し最大酸素摂取量の 40 ~ 80% の運動強度で運動耐容能が 17 ~ 23% 上昇するという運動効果が報告されている (Coats A. et al. Lancet 335, 1990, Sullivan M. et al. Circulation. 7, 1988. など)。狭心症患者や心不全患者の運動療法における運動強度設定において、無酸素性作業代謝閾値 (Anaerobic Threshold, AT) での運動強度を指標とすることが提唱されている (Circulation Journal 66, 2002)。日本循環器学会や日本心臓病学会などの合同研究班報告では「心不全を有する患者の運動療法」のガイドラインで、有酸素運動から無酸素性作業代謝に移行する直前の運動強度、いわゆる無酸素性作業代謝閾値 (Anaerobic Threshold, AT) における運動強度が提唱されている (Circulation Journal 66, 2002)。

(3)虚血のカスケードの観点から

運動療法の安全な実施の観点からは、運動強度増加に伴って虚血初期に出現する胸痛や心電図変化に先立ち、拡張能の異常が出現すると言われている (Nesto RW, et al. Am J Cardiol 59, 1987)。高血圧性心筋症などの肥大心では左室駆出率が正常でも運動に伴い心不全症状が生じるため、その予測と治療効果の判定には運動時における拡張機能評価が不可欠である。

(4)左室拡張機能評価の現状と課題

現在、一般的に行われている運動負荷心エコー検査のプロトコールは、安静時に心エコー図を記録し、計測点を胸壁上にマーキングした後、運動負荷を課して、再度心エコーを実施し壁運動を評価するという方法がスタンダードである。

しかしこの方法は、運動負荷心エコーの連

続的な計測ではないことから、どの程度の負荷量で壁運動異常が生じたのかを評価することができない。運動強度の増加に対する左室拡張応答を的確に評価することが必要であり重要である。

すなわち運動強度増加に対する左室拡張応答変化に関する計測方法の妥当性の評価ならびに知見の解釈が必要であると考えた。

2. 研究の目的

(1)運動負荷心エコーの評価の妥当性の検証

運動負荷時の姿勢の選択

心エコー図取得に関して、これまで左傾斜 45 度程度が推奨されてきた。しかしそのような姿勢での下肢を用いたペダリングを行うことは困難であり、運動強度を十分にあげることができない可能性がある。

そこで今回の研究では、負荷装置のバックレスト (背もたれ) をシート (座面) と同一面のフラットに設定し、被検者が仰臥位の状態で運動を行ったときの心エコー図取得が確実かつ有効であるかを検証する。

運動負荷プロトコールの妥当性

日本循環器学会が提唱している運動強度の設定に無酸素性作業代謝閾値 (AT ポイント) での強度を一つの指標としていることから、本研究で採用した運動負荷方法 (ランプ負荷) により AT ポイントを決定できるかを検証する。

運動負荷心エコー所見の妥当性の検証

左室拡張能評価としてゴールドスタンダードであるパルスドプラー法による LV-inflow 計測と組織ドプラー法による僧帽弁弁輪後退速度計測を組み合わせる。

このことにより同一被検者における同一運動負荷の左室拡張反応を 2 つの側面から同時評価することが可能となる。

しかし、このためには、2 つのモードを常時切り替えてサンプリングのフォーカスを常に再設定する必要がある。そのため、この評価プロトコールによる結果に妥当性があるかどうかを検証する。

(2)運動負荷心エコーの左室拡張能の応答に関する検証

左室拡張能の応答に関して

運動強度増加に対し、左室拡張能がどのように適応しているかを明らかにする。

パルスドプラー法による LV-inflow 計測と組織ドプラー法による僧帽弁弁輪後退速度計測を組み合わせ心エコー図を取得することにより、各々の指標がどのように応答するのかを明らかにする。

無酸素性作業代謝閾値（ATポイント）との関連性を明らかにする。

理論上、無酸素性作業代謝閾値以降は骨格筋において乳酸産生が生じることから、電解質環境の変化が何らかの形で心筋の拡張能に影響を与える可能性がある。したがって、ATポイント付近での左室拡張能応答の変化を明らかにする。

3. 研究の方法

(1)対象

若年男性 28 名（平均年齢 19.9 ± 0.5 歳）を対象に検討を行った。いずれも、運動負荷試験の実施に支障をきたすような心疾患や呼吸器疾患および整形外科的疾患を有する対象者は含まれていなかった。

(2)実験プロトコルの確認

漸増運動負荷中でのパルスドプラー法による LV-inflow 計測と組織ドプラー法による僧帽弁弁輪後退速度計測のため左室長軸断面層像を取得し、サンプリング部位は僧帽弁後尖および側壁側僧帽弁弁輪とした。

心臓超音波診断装置は、アロカ社製プロサウンド 10 を用いた。

運動負荷を行うリクライニングシート上で、安静時から運動負荷終了まで、パルスドプラー法による LV-inflow 計測と組織ドプラー法による僧帽弁弁輪後退速度計測を 10 秒ごとに実施した。

(3)運動耐容能計測および評価方法の確認

運動負荷装置は三菱電機エンジニアリング社製ストレングスエルゴ 240 を用い、座面とバックレストをフラットに設定し、被検者はその上で仰臥位を取らせた。

5 分間安静の後、ウォーミングアップとして 20W の運動強度で 3 分、その後にランプ負荷を毎分 20W のレート（2W/6sec）で漸増負荷を行った。ペダリングは 50rpm とした。

運動時の代謝測定にはミナト医科学社製の呼気ガス分析装置 AE-300S を用いて Breath by breath 法により VE, V02, VC02 などの計測を行った。

また同時にボルグスケールによる自覚的運動強度計測、心電図モニターおよび血圧測定を行った。

(4)漸増運動強度に対する左室拡張能応答の計測

パルスドプラー法による LV-inflow 計測により得られた心エコー画像から E 波、A 波、E/A 比、DcT を、また組織ドプラー法による僧帽弁弁輪後退速度計測により得られた心エコー画像より Em, E/Em を計測した。

(5)運動負荷中の安全性の確認

負荷試験様式を症候限界性とし、中止基準として心拍数達成（予測最大心拍数の 80%）、血圧の過度の上昇、心電図異常、自覚的運動

強度における限界自覚などを設定した。

(6)説明と同意

対象者には説明文書により本研究の主旨と研究計画、予測される研究成果および意義を十分に説明した上で同意書により同意を得た。

(7)データ解析

運動強度の変化に対する左室拡張能の指標の変化に関するデータから Pearson 相関係数を求め、相関度の有意水準を 5% と設定した。

4. 研究成果

(1)運動耐容能に関する結果

対象者の平均運動時間は 501.4 ± 104.2 秒であった。

運動負荷により得られた最高酸素摂取量 peakV02 は 37.3 ± 5.2 ml/min/kg であり、最高炭酸ガス排泄量 peakVC02 は 37.3 ± 6.1 ml/min/kg であった。また、AT における酸素摂取量は 17.4 ± 2.0 ml/min/kg であり、AT における炭酸ガス排泄量は 13.9 ± 1.6 ml/min/kg であった。

ランプ負荷のエンドポイントにおいて、適用された中止基準には、全ての対象者において「心拍数達成」が適用された。

(2)左室拡張能指標の変化（パルスドプラー法）

漸増運動負荷（Ramp 負荷）時における左室拡張能の時間に対する変化を図 1 ~ 4 に示す。

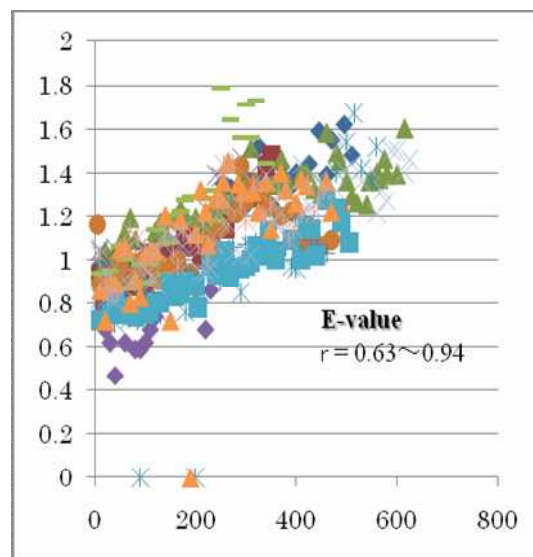


図 1 Ramp 負荷時の E 波の変化

図 1 では拡張早期波（E 波）は時間（運動強度）の進行とともに増加の傾向を示している。運動強度の増加により循環血液量は増加するが、左心房圧を増加させたというよりも左室弛緩速度が高まったことによる圧較差の増加と考えるべきである。

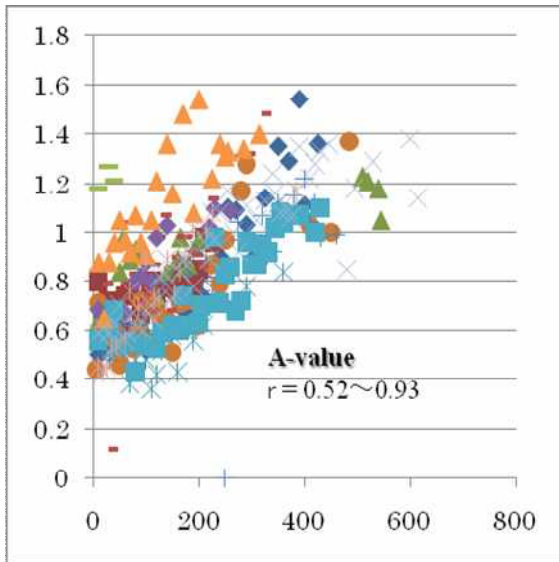


図2 Ramp 負荷時の A 波の変化

図2は心房収縮波（A波）が時間（運動強度）の進行とともに増加していく傾向を示している。左心房は前方に僧帽弁があるが後方に存在する肺静脈には弁がない。そのため心房収縮により血液はより圧抵抗の少ないほうへと流れていくが、このグラフ（図2）は左房内血液は左心房の収縮により左心室へと流入していることから、左心室の運動負荷に対する弛緩速度の増加、すなわち左心室の拡張期圧の減少を示唆している。

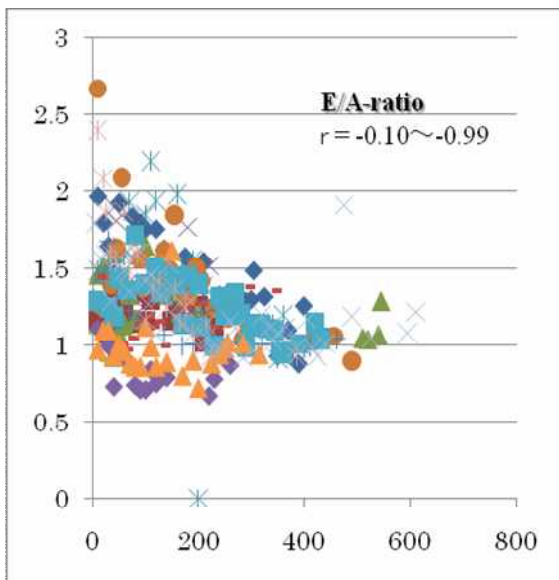


図3 Ramp 負荷時の E/A ratio の変化

図3は一般的な左室拡張能指標の一つである E/A ratio の時間変化を表している。全体的には時間（運動強度）とともに減少傾向にあるように見えるが、相関係数において非常にばらつきが大きい。E波とA波は時間（運動強度）とともに増加しているにもかかわらず

ず E/A ratio が減少するのはE波よりA波のほうの増加率が大きいためである。これは、運動強度とともに心拍数が増加すると、左室充満が圧較差による拡張早期波よりも心房収縮波に依存するようになることが示唆される。今回の研究では、心電図の RR 間隔の短縮が拡張時間の短縮に及んだためか、心筋内刺激伝導系の伝導速度に変容をきたしたためかを同定することはできなかった。

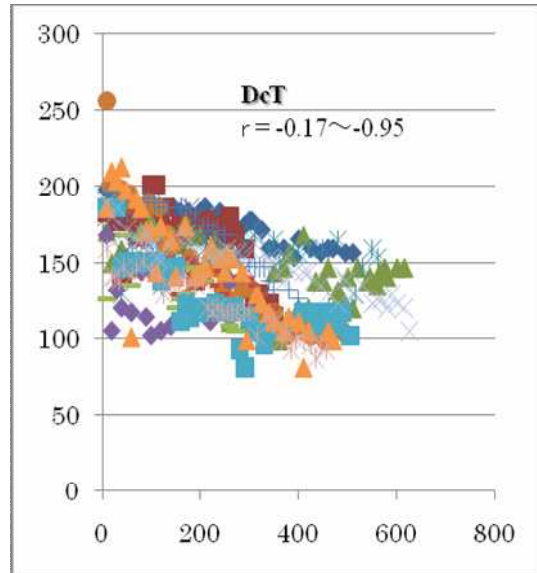


図4 Ramp 負荷時の DcT の変化

拡張早期波の減速時間 DcT は運動強度の増加とともに減少している（図4）。圧較差による拡張早期波の減衰が運動によって短縮することは、健常者において左室収縮後の弛緩がきわめて良好に行われており、速やかに圧平衡に達するものと考えられる。しかし、運動強度の増加に伴い、E波とA波が近接するようになるため、運動強度が高度である場合の DcT 計測が困難な例が多かった。

(3) 左室拡張能指標の変化（組織ドプラ法）

漸増運動負荷（Ramp 負荷）時における、組織ドプラ法で計測した左室拡張能の時間に対する変化を図5～6に示す。

図5は Ramp 負荷時の Em の変化を示している。

僧帽弁弁輪は拡張早期において心尖部から離れるように運動する。この運動速度 Em は弛緩の指標である時定数 と逆相関することが知られており、Em が大きいほど左室弛緩速度が大きい。運動強度の増加に伴って Em 値が上昇しているが、運動に伴う健常者の左室弛緩速度は急速に増加し、むしろ積極的に拡張して左室拡張期圧を減少させているような印象である。

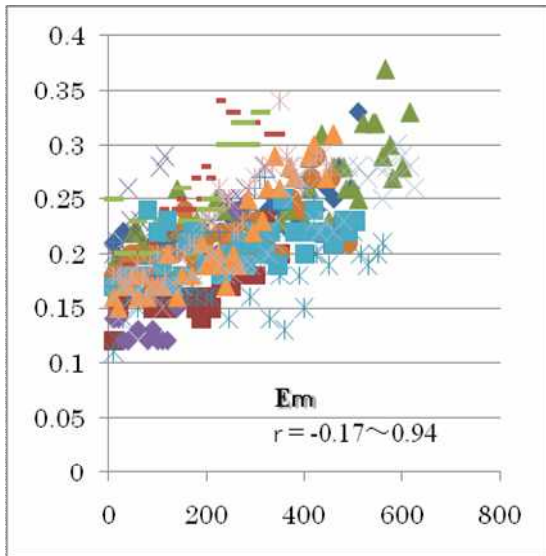


図5 Ramp 負荷時の Em の変化

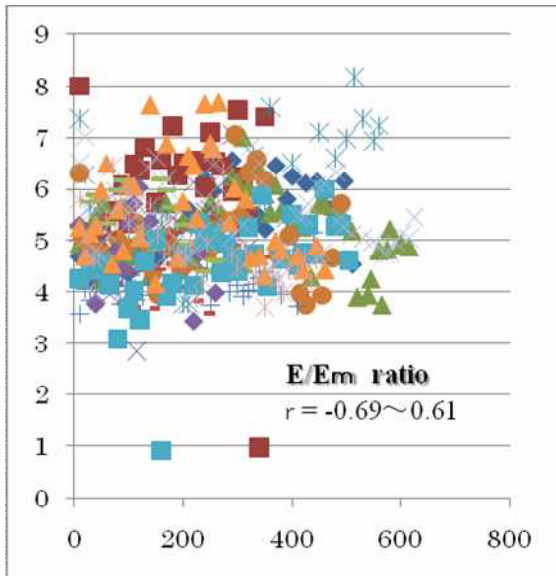


図6 Ramp 負荷時の E/Em ratio の変化

図6はE/Em ratioのRamp 負荷時における変化を表している。E 波は一般的に左房圧が高いほど高値を示し、時定数が長い、すなわち弛緩が悪いほど低くなる。よって E/Em ratio は左房圧ないし左室拡張期圧を反映するとされている。運動強度の増加に対して E/Em ratio は不変であった。左室拡張期圧は肺動脈楔入圧からも推定され、これらが高値になると肺うっ血などの心不全後方障害としての症状を呈する。今回の健常者より得られた結果は、運動強度の増加に対し左室拡張期圧の上昇は認められないことを意味する。すなわち、運動強度の増加に伴う循環血液量の増加（容積の増加 V ）に対して左室拡張期圧の増加（圧の増加 P ）が低いことを示している。これは左室コンプライアンスの良好な応答であることを強く示唆するものである。

(4) AT と拡張能指標応答との関連

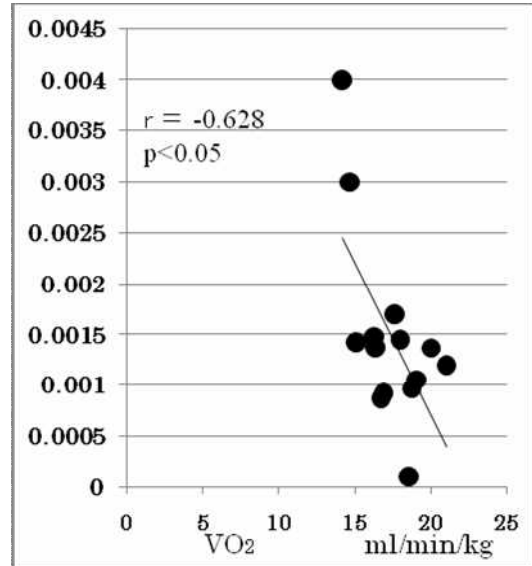


図7 E 波の運動強度増加に対する1次回帰式の傾きとATにおける酸素摂取量との関係

ATにおける酸素摂取量 VO_2 は運動耐容能指標の一つである。高値であるほど高強度の運動をより長時間継続することができる。E 波における運動強度増加に対する1次回帰式の傾きの大きさは、運動負荷の増加に対する左房圧の上昇の程度を示している。図7はそれら両者が負の相関関係にあることを示している。すなわち運動耐容能が高いものほど左房圧の上昇が認められないと評価される。

(5) AT と拡張能指標の変化

運動負荷時間（Ramp 負荷であるため、すなわち運動負荷量）の進行とともに、拡張能指標が急激に変化する点、すなわち変曲点が存在する例が認められた（図8）。いずれの例もATポイント付近にて変曲点が認められた。

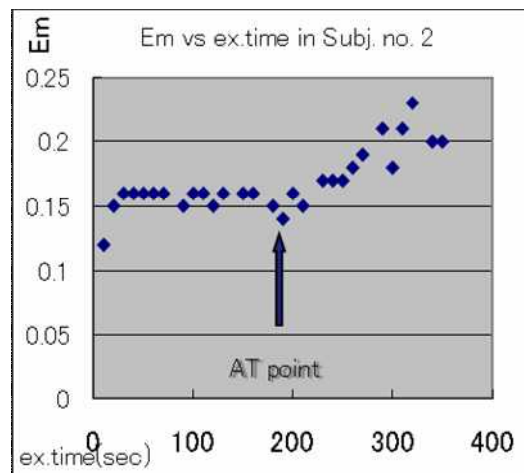


図8 運動強度増加に伴いEmの急激な増加が認められた一例

(6) 研究成果の位置付けと意義

運動強度の増加に対する心収縮能および拡張能変化の詳細な検討は未だ十分ではない。しかし臨床場面で呼吸不全や心不全患者に対する運動指導や生活指導の指標として運用されている AT ポイントの強度での運動反応およびその強度での心機能応答についての詳細な解析は極めて重要である。さらに今日的課題として、加齢による影響を考慮しなくてはならない。したがって、安全かつ有効な運動指導を、科学的根拠のもとに評価されたデータを基盤に実施することが重要となる。

今回の研究成果により、健常若年者における漸増運動負荷に対する心機能応答、特に拡張能応答の詳細な検討を行うことができたと考える。

1つは、漸増運動負荷中において経胸壁的に心臓超音波検査を実施し、左室拡張能に関する妥当性のあるデータを得ることができたことである。

2つめは、それらのデータを詳細に解析すると、左室拡張能が正常な若年健常者では極めて良好で妥当な結果を得ることができたことである。むしろ運動強度の増加に伴い、左室の積極的な弛緩、すなわち運動強度の漸増に対する左室コンプライアンスの良好な反応が確認された。

これらは、今後の臨床研究による臨床データの蓄積と解析において、重要なベースラインになるものと思われる。

(7) 本研究法の今後の課題

実験を実施していく中で、運動強度の増加によりペダルを踏むことで発生する反作用が被検者を上方に押し上げるため、プローブの位置を微妙に変動させること、および運動強度の増加に伴う換気量の亢進が肺容積を増大させビームに空気層がまぎれること、これらの影響により明瞭な心臓超音波診断画像を取得しがたい例が散見された。

今後は、経胸壁心臓超音波画像の取得方法に替わる方法として、頸動脈エコーから取得される種々のパラメータの解析法開発と適用の拡大への可能性を検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

泉唯史、田中みどり、菅原基晃、他、運動負荷強度の増加に対する左室拡張能応答変化に関するコホート研究、理学療法学、査読有、37巻、2009、788

M. Tanaka, M. Sugawara, T. Izumi, et al, Comparison of Two Ultrasonic Methods of One-point Measurement of Pulse Wave

Velocity Where to Set the Echo-tracking Position, in the Adventitia or Intima?, IFMBE Proceedings, 査読有, Vol. 25, 2009, pp.518-520

菅原基晃、仁木清美、加齢による血行動態の変化、Vascular Lab, 査読有、6巻、4号、2009、360-368

〔学会発表〕(計10件)

泉唯史、運動負荷強度の増加に対する左室拡張能応答変化に関するコホート研究、第44回日本理学療法学会大会、2009.5.28、東京

泉唯史、Wave Intensity(WI)は運動後の左室機能変化を表現するか?、第15回日本心臓リハビリテーション学会、2009.7.19、東京

M.Tanaka, Comparison of Two Ultrasonic Methods of One-point Measurement of Pulse Wave Velocity Where to Set the Echo-tracking Position, in the Adventitia or Intima?, Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress 2009, 2009.9.7, Munich, Germany

泉唯史、低強度運動が左室拡張能に与える影響の検討、第43回日本理学療法学会、2008.5.17、福岡

泉唯史、パルスドップラー法と組織ドップラー法の併用による漸増運動負荷に対する左室拡張能の評価の試み、第14回日本心臓リハビリテーション学会、2008.7.17、大阪

〔図書〕(計2件)

泉唯史、他、南江堂、理学療法フィールドノート3：呼吸・循環・代謝疾患、2009、265

泉唯史、他、協同医書出版社、理学療法ハンドブック(改訂第4版)第1巻理学療法の基礎と評価 第3部理学療法の評価 循環器疾患・障害に対する評価の進め方、2009、1204

6. 研究組織

(1) 研究代表者

泉唯史 (IZUMI TADAFUMI)
姫路獨協大学・医療保健学部・教授
研究者番号：40278990

(2) 研究分担者

菅原基晃 (SUGAWARA MOTOAKI)
姫路獨協大学・医療保健学部・教授
研究者番号：60010914

半谷静雄 (HANYA SHIZUO)
姫路獨協大学・医療保健学部・教授
研究者番号：80075522

田中みどり (TANAKA MIDORI)
姫路獨協大学・医療保健学部・講師
研究者番号：50441332

(3) 研究協力者

住ノ江 功夫 (SUMINOE ISAO)
姫路赤十字病院・検査技術部