

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K23932

研究課題名(和文)心房細動患者の運動耐容能と心不全発症に関する研究：運動負荷心エコー法を用いた検討

研究課題名(英文) Exercise Tolerance and Heart Failure in Patients with Atrial Fibrillation: A Study Using Exercise Stress Echocardiography

研究代表者

辻永 真吾 (TSUJINAGA, SHINGO)

北海道大学・医学研究院・特任助教

研究者番号：60844743

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 800,000円

研究成果の概要(和文)：心房細動は、日常診療でよく遭遇する不整脈です。心房細動を発症すると、息切れにより運動能力の低下をきたし、やがて生命を縮める病気である心不全を発症します。心房細動による運動能力低下の機序や心不全発症に関連する因子に関しては明らかにされていません。本研究では、心房細動患者さんを対象に、運動負荷心エコー法や心肺運動負荷試験を用いて、運動時の心臓の形態や機能の変化の評価を行いました。心不全合併の心房細動患者さんでは、心不全を発症していない患者さんよりも運動能力が低下し、さらには安静時及び運動時の左心房の伸び縮み(ストレイン)が低下し、左心房ストレイン低下は心不全や運動能力の低下と密接に関連しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、心房細動患者さんを対象に、運動負荷心エコー法や心肺運動負荷試験を用いて、運動時の心臓の形態や機能の変化の評価を行うことで、心不全合併の心房細動患者さんでは、心不全を発症していない患者さんよりも運動能力が低下し、さらには安静時及び運動時の左心房の伸び縮み(ストレイン)が低下し、左心房のストレイン低下は心不全や運動能力の低下と密接に関連することを見出しました。このことは心房細動に対するカテーテルアブレーションなどの積極的かつ有効な治療戦略を策定することやその治療時期タイミングを検討する上で、重要な参考所見になり得ると考えられます。

研究成果の概要(英文)：Atrial fibrillation is an arrhythmia commonly encountered in daily medical practice. The development of atrial fibrillation leads to a loss of mobility due to shortness of breath and eventually to the development of heart failure, which is a life-shortening disease. The mechanism of reduced exercise tolerance caused by atrial fibrillation and factors associated with the development of heart failure have not been elucidated. In this study, we evaluated changes in cardiac morphology and function during exercise in patients with atrial fibrillation using exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise stress testing. Patients with atrial fibrillation complicated with heart failure had reduced exercise tolerance than patients without heart failure, as well as lower left atrial stretch (strain) at rest and during exercise, and in particular, lower left atrial strain was closely related to heart failure and reduced exercise tolerance.

研究分野：心エコー図学

キーワード：運動負荷心エコー図 心房細動 運動耐容能 心肺運動負荷試験

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

心房細動は日常診療で最も遭遇しやすい不整脈であり、人口高齢化に伴いその絶対数は急激に増加している。また、軽症心不全の10%、重症心不全の50%に心房細動が合併しているといわれており、心房細動と心不全は密接な関係にある。心房細動を発症すると、労作時の息切れや倦怠感といった症状を伴い、運動耐容能低下を来すことでQOLが障害され、やがて心不全を発症し、生命予後が悪化する。しかしながら、心房細動による運動耐容能低下の機序や心不全発症に関連する因子に関しては明らかにされていない。したがって、心房細動による運動耐容能低下の機序を解明し、心不全発症に関連する因子を同定することは心房細動に対する有効な治療戦略を策定する上で必要不可欠である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、心房細動患者を対象に、臥位エルゴメーターを用いた運動負荷心エコー法と心肺運動負荷試験を用いて、運動時の心臓の形態や機能の変化の評価を行い、心房細動患者における運動耐容能低下の機序や心不全発症に関連する因子を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究の種類・デザイン

侵襲のない前向き観察研究

### (2) 研究対象者

北海道大学病院循環器内科入院中ならびに通院中の心房細動を有する心臓病患者で、運動負荷心エコー検査を予定している症例を対象とする。

#### 選択基準：

同意取得時において年齢が20歳以上の者  
安静時に画像解析が可能な心エコー画像が取得できる者  
本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、研究対象者本人の自由意思による同意が得られた者

#### 除外基準：

運動負荷試験が禁忌である患者  
運動負荷試験が不可能である患者  
その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者

### (3) 観察及び調査項目とその実施方法

以下の項目について調査を行い、そのデータを本研究に利用。

研究対象者基本情報：年齢、性別、診断名、NYHA心機能分類、内服薬剤の種類と用量

血液学的検査：白血球数、赤血球数、Hb、血小板数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、HbA1c、BNP、NT-pro BNP

安静時心エコー検査所見：断層図による一般的評価項目(左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室駆出率、心室中隔厚、左室後壁厚、左房前後径、左房容積)、ドブラ法による一般的評価項目(弁逆流重症度、左室駆出血流の時間速度積分値(TVI-LVOT)、拡張早期(E)と心房収縮期(A)の左室流入血流速度、収縮期(s')、拡張早期(e')と心房収縮期(a')の僧帽弁輪運動速度、三尖弁逆流の圧較差)

運動負荷心エコー検査所見：血圧、心拍数、負荷強度、TVI-LVOT、E、A、s'、e'、a'、三尖弁逆流の圧較差、心臓の中の血流情報である拡張早期左室内圧較差（IVPD）、心臓の壁の動きの指標である左室グローバルストレイン、左房ストレイン、左房expansion index  
 心肺運動負荷試験：血圧、心拍数、負荷強度、最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値、二酸化炭素換気当量  
 心血管イベントの追跡：心臓死、心不全増悪による入院、不整脈（心房細動治療時はその再発、心室頻拍、心室細動）、急性冠症候群、脳血管障害

\*スケジュール表

	調査 開始前	調査期間（24ヶ月間）		
		開始時	12ヶ月後	24ヶ月後
日	-	0	360	720
許容範囲（日）	-28~-1	-	±28	±28
同意				
対象者背景				
血液学的検査				
心エコー検査				
運動負荷 心エコー検査				
心肺運動負荷 試験				
心血管イベント				

(4) 主要評価項目

運動耐容能の指標である最大酸素摂取量と安静時及び運動負荷心エコー所見との関連

(5) 副次的評価項目

追跡中の心血管イベントを規定する因子の同定

運動耐容能を規定する因子の同定

4. 研究成果

(1) 対象患者の臨床背景（心不全群と非心不全群における比較）

24人の心房細動患者のうち、12人（50%）が心不全群に該当し、12人（50%）が非心不全群に該当した。年齢（心不全群：65±14歳、非心不全群：56±17歳、 $p=0.18$ ）や性別（心不全群：男性7名 女性5名、非心不全群：男性8名 女性4名、 $p=0.67$ ）は両群間で差は認めなかった。心不全群では、持続性心房細動症例が有意に多かった（心不全群：持続性心房細動10例、発作性心房細動2例、非心不全群：持続性心房細動3例、発作性心房細動9例）、心不全群では虚血性心疾患の既往を有する症例が多かった（心不全群：4例、非心不全群：1例、 $p<0.05$ ）、合併症は心不全群で高血圧（心不全群：6例、非心不全群4例、 $p=0.41$ ）や糖尿病（心不全群：6例、非心不全群：2例、 $p=0.08$ ）が多い傾向を認めたが、統計学的な有意差は認めなかった。ループ利尿薬（心不全群：10例、非心不全群2例、 $p<0.05$ ）やACE阻害薬あるいはARB（心不全群：10例、非心不全群3例、 $p<0.05$ ）は心不全群で多く投与されていたが、遮断薬（心不全群：11例、非心不全群：10例、 $p=0.53$ ）は両群で同程度に投与されていた。へ

モグロビン値(心不全群：12.3±1.9 g/dL、非心不全群：12.7±2.3 g/dL、 $p=0.71$ )は両群間で差はなく、血清BNP値(心不全群：424(88-635) pg/mL、非心不全群：179(17-230) pg/mL、 $p<0.05$ )は心不全群で低値であった。左室駆出率(心不全群：45±12%、非心不全群：63±12%、 $p<0.05$ )は心不全群で低値であり、左房容積係数(心不全群：62±22 mL/m<sup>2</sup>、非心不全群：45±16 mL/m<sup>2</sup>、 $p<0.05$ )は心不全群で高値であった。運動耐容能の指標である最大酸素摂取量 peak VO<sub>2</sub>(心不全群：11.8±1.8 mL/kg/min、非心不全群：18.3±5.3 mL/kg/min、 $p<0.05$ )は、心不全群で有意に低値であった。

#### (2) 運動負荷心エコー検査時の運動に対する反応

血圧は両群で運動により有意に増加(心不全群：105±21 mmHg 142±27 mmHg、 $p<0.05$ 、非心不全群：112±18 mmHg 153±31 mmHg、 $p<0.05$ )したが、最大運動時の心拍数は両群間で統計学的な差はなかった。心拍数は両群で運動により有意に増加(心不全群：66±13 bpm 85±19 bpm、 $p<0.05$ 、非心不全群：71±11 bpm 108±24 bpm、 $p<0.05$ )し、最大運動時の心拍数は心不全群で低値( $p<0.05$ )であった。心拍量は両群(心不全群：3.3±0.8 L/min 4.2±0.6 L/min、 $p<0.05$ 、非心不全群：4.2±0.9 L/min 7.1±0.6 L/min、 $p<0.05$ )で運動により有意に増加したが、安静時及び運動時の心拍量は心不全群で有意に低値( $p<0.05$ )であった。E/e は両群(心不全群：18.9±5.0 28.4±10.6、 $p<0.05$ 、非心不全群：13.1±4.9 15.9±7.7、 $p<0.05$ )で運動により有意に増加したが、安静時及び運動時のE/eは心不全群で有意に高値( $p<0.05$ )であった。左房ストレインは両群(心不全群：13±3% 15±5%、 $p<0.05$ 、非心不全群：28±7% 33±7%、 $p<0.05$ )で運動により有意に増加したが、安静時及び運動時の左房ストレインは心不全群で有意に低値( $p<0.05$ )であった。

#### (3) 運動耐容能の規定因子

全例において、安静時の左室駆出率( $r=0.35$ 、 $p=0.08$ )や運動時の左室駆出率( $r=0.40$ 、 $p=0.06$ )はpeak VO<sub>2</sub>と有意な相関関係は認めなかった。安静時のE/e ( $r=-0.35$ 、 $p=0.07$ )や運動時のE/e ( $r=-0.26$ 、 $p=0.22$ )はpeak VO<sub>2</sub>と有意な相関関係は認めなかった。安静時の心拍量( $r=0.40$ 、 $p<0.05$ )や運動時の心拍量( $r=0.62$ 、 $p<0.05$ )はpeak VO<sub>2</sub>と有意な正の相関関係を認めた。安静時の左房ストレイン( $r=0.77$ 、 $p<0.05$ )や運動時の左房ストレイン( $r=0.77$ 、 $p<0.05$ )はpeak VO<sub>2</sub>と有意な正の相関関係を認めた。

#### (4) 左房ストレインの運動耐容能低下の予測能

運動耐容能低下をpeak VO<sub>2</sub><14 mL/kg/minと定義し、ROC解析にて左房ストレインの運動耐容能低下の予測能を検討したところ、安静時の左房ストレインの曲線下面積(AUC)は0.98、カットオフ値18%、感度92%、特異度100%であり、運動時の左房ストレインのAUCは0.99、カットオフ値20%、感度92%、特異度100%であり、左房ストレインは良好に運動耐容能低下を予測し得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------