

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462431

研究課題名(和文)高齢者の術前運動療法の周術期心筋保護と術後回復促進のメカニズムに関する研究

研究課題名(英文) Study on the mechanism of perioperative myocardial protection and postoperative recovery promotion of preoperative exercise therapy for the elderly

研究代表者

加藤 孝澄 (Kato, Takasumi)

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80204478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：周術期の栄養管理に関する研究は、盛んに行われているが、運動療法が周術期の患者管理に与える影響に関する研究は殆どされていないが、本研究により、運動療法は、特に心肺機能を増強し、耐心筋虚血能、耐糖能を高めることが明らかになった。高齢者の運動療法は耐手術・麻酔侵襲能力を高め、術後の回復を促進することが期待される。

本研究では、術前の短期間(1ヶ月程度)の継続的運動療法が、心肺機能を向上させ、手術・麻酔中の良好な患者管理、および術後の合併症の減少、回復力強化に寄与するかを明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Research on perioperative nutrition management is actively conducted, but little research has been done on the influence of exercise therapy on patient management at the perioperative time, but this study revealed that exercise therapy, especially cardiopulmonary function, strengthening myocardial ischemic performance, and improving glucose tolerance. Exercise therapy for the elderly is expected to increase the ability to withstand surgery and anesthesia and promote recovery after surgery.

In this study, continuous exercise therapy before surgery improves cardiopulmonary function, good patient management during surgery / anesthesia, reduction of postoperative complications, enhancement of resilience It becomes clear whether it contributes.

研究分野：麻酔蘇生学

キーワード：運動療法 高齢

1. 研究開始当初の背景

*** 心肺運動負荷試験(Cardiopulmonary exercise testing:CPX)の成績が良い患者は、術後経過が良好**

心肺能力の高い患者は、術後の回復が早く、術後合併症が少なく、入院期間が短いことが示されている。(Snowden CP:Ann Surg. 2010;251:535-41.)。しかし、手術前に運動療法を行い、心肺能力を高めることで、周術期合併症(特に心臓合併症)が減少し、回復が早なることは必ずしも明らかになっていない(Smith TB: Anaesthesia, 2009;64: 883-893)。

*** 術後心合併症は、術後早期に発生する。**

虚血性心疾患患者の非心臓手術の術後に発生する心筋梗塞は、術後3日以内に発生することが多い(Badner NH,

Anesthesiology:1998;88:572-578)ので、この時期の心筋保護は重要である。

*** 運動による心筋保護には eNOS 活性化と NO 産生増加が必要(小動物)**

運動は心血管系疾患のリスク因子を軽減できる(Brown DA:J Appl Physiol 2003;95:2510-18)。急性の心筋保護作用は、心臓のプレコンディショニングの研究で、種々の因子が報告されてきた。しかし、運動中止後9日目まで心筋保護効果があるため(Brown DA:J Physiol 2005:569:913-24)、運動継続による心筋保護の機序は現在でも明確でない。

2. 研究の目的

ラット孤立心筋モデルを用いて心筋の虚血再還流障害(ischemia/reperfusion: I/R)における薬理学的メカニズムに関する研究を行い報告してきた。特に心停止から回復後の心臓に NO 前駆体を投与すると心機能が改善するという研究から本テーマの着想にいたった。60歳以上の高齢者と成人を比較し、運動負荷による自律神経系の反応が高齢者では鈍化することを報告し、高齢者ではより充分な準備運動や体調の管理が重要であることを報告してきた。運動荷群と非負荷群で比較し、運動療法は周術期でも心筋保護効果を示すことを明らかにし、さらには術後の合併症の減少、回復力強化に寄与するかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 高齢ラットで4週間の運動負荷後に、全身麻酔下で模擬開腹手術を行い、術後2日目にI/Rモデルを作成し運動負荷群と非負荷群で比較し、運動療法は周術期でも心筋保護効果を示すことを明らかにする。

(2) 高齢ラットで4週間の運動負荷後に、全身麻酔下で模擬開腹手術を行い、手術・麻酔中の良好な患者管

理、および術後の合併症の減少、回復力強化に寄与するかを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 運動負荷:60min/day, 6day/week, 5weeks
回転式ベルト運動装置(室町機械 MK-680 マウス・ラット用トレッドミル:勾配10度):
電撃刺激で強制的に走行
1W目:10m/min、2W目:15m/min、3-5W目:20m/min
30秒以内に2回電気刺激⇒走行速度を1m/min 遅く
5分以上電撃なしで走行⇒走行速度を1m/min 速く

(2) 効果判定

運動負荷前後の体重、60分間の走行距離
5週後:孤立心筋モデル(Langendorf model)を作成
30分間の全虚血後に、90分間の再灌流施行
左室収縮気圧、左室 dp/dt max, 左心室心筋梗塞面積を測定

25分安定⇒全虚血30分⇒再還流90分で終了:虚血域の観察

(3) 平均走行距離の変化:

1週末:602m

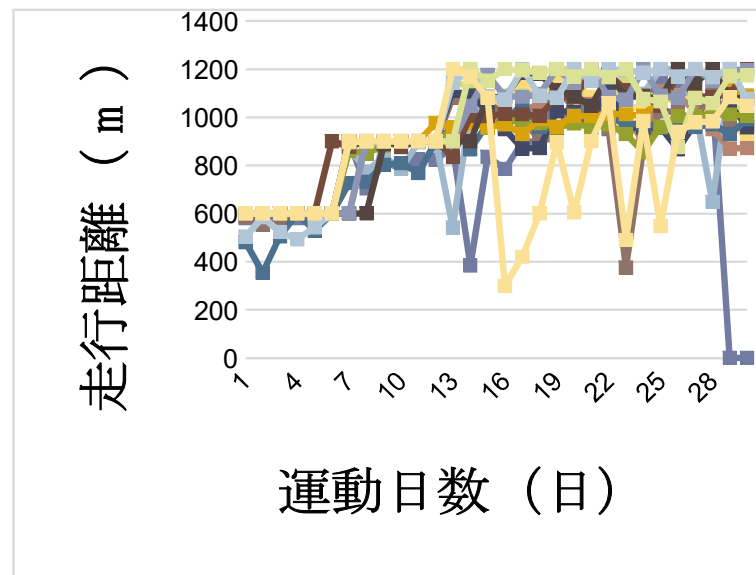
2週末:976m

3週以降:1100m(上限)

*5週後の体重変化(mean±SD):

運動群:13.8±28.9g 減少

対照群:59.4±42.2g 増加



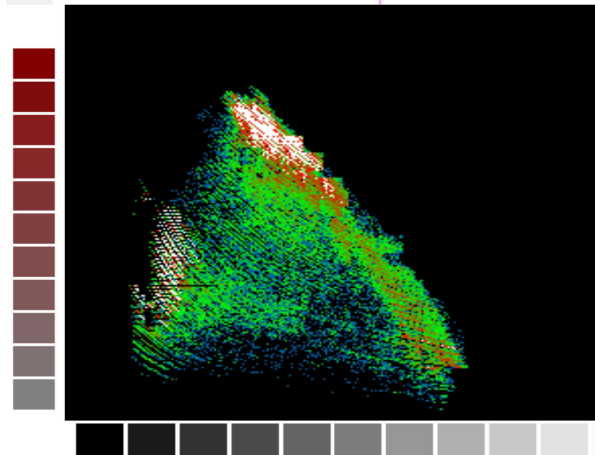
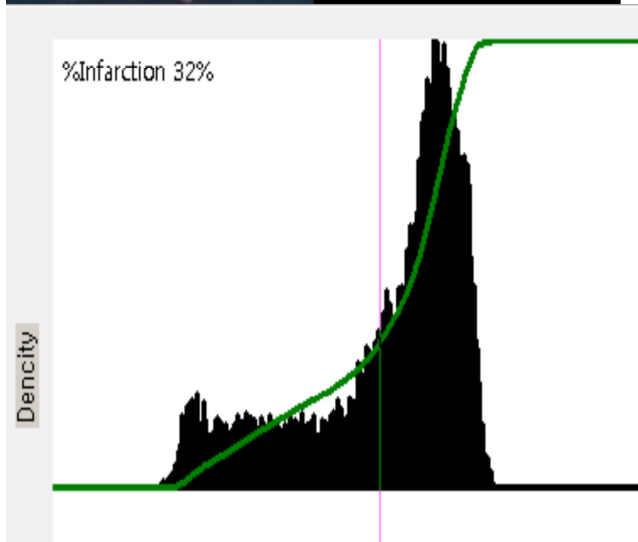
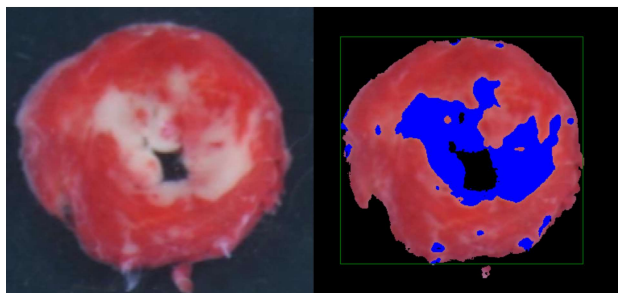
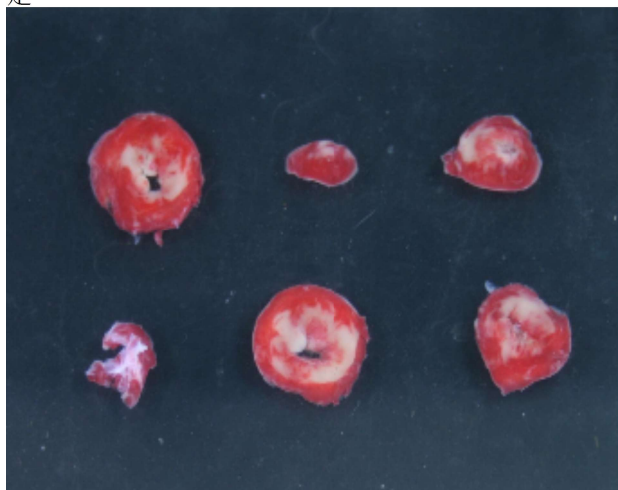
心機能改善や心筋梗塞面積に対する運動負荷効果は明確にでなかった。

運動量が少なかった?

負荷期間が少なかった?

⇒今後多めの運動負荷も検討されるべき
本研究の“低い強度の運動療法”で体重減少効果
各種病態と運動療法の研究モデルの参考

(4) 明度と彩度による心筋梗塞部分の同定と梗塞面積測定



(5) 高齢の手術ラットでも運動療法により術後の回復が改善されること、心筋の保護効果をもたらすことを立証することが学術的な特色である。高齢ラットで運動負荷群と非負荷群を作るとは独創的で、運動療法を行うことで狭心発作を起こす可能性を軽減し、かつ発作を起こしてもその障害程度を軽くすることが期待される。

運動量測定システムの開発

様々な動物を用いた疾患モデルにおいて、動物の行動を解析する事は必須の評価項目となっているが、専門的で高価な機材が必要となる事が、研究普及の障壁となってきた。今回、我々は iPad (Apple Inc. Cupertino, U.S.A) 上で動作する行動解析アプリケーションを開発した。iPad のカメラで撮影した画像を解析し、マウス体表に接着した径 7 mm の球マーカーの位置を決定することで水平移動距離をピクセル数で計測表示可能である。市販の iPad を用いるため、安価にシステムの構築が可能であった。

今回我々は、小動物を用い、光線科学的に左中大脳動脈を血栓閉塞 (Photochemically Induced Thrombosis モデル) し、脳梗塞を発症させる前後及び回復期の行動量の変化を測定した。測定した行動量変化と、体重の変化、MRI T2 撮影による脳梗塞領域の変化を比較した。

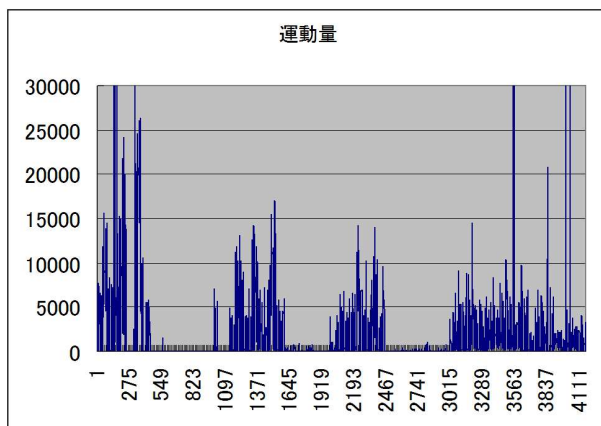
実験的に脳梗塞を発症させることによって行動距離は大幅に低下し、脳梗塞 1 日後の行動距離は約 60 m であった。その後、回復するとともに行動量は増加し、脳梗塞から 7 日後の行動距離は約 200 m であり、ほぼ脳梗塞発症前のもと同様であった。体重、MRI による脳梗塞領域の変化も、行動距離と同様に経過した。

今回我々が開発したアプリケーションは市販の iPad を流用したものであり、従来品と比較して安価である。安価であるが故に、同時に複数の動物を用いた実験を施行する事も可能となり、測定データの信頼性向上にも資することが期待される。今回は、健常状態および脳梗塞モデルにおいても行動量を安定して測定することができる事を示したが、今後は脳梗塞後のリハビリテーション療法による回復の違いなどを細かく解析していく予定である。また、本装置はマーカーの移動を測定するため、動物種を選ばない利点がある。



Distance = 0.00051618.00000000.00000000.00000000

Distance = 0.0000380.00000000.00000000.00000000



小動物の運動量を24時間連続的測定可能となり、正確に術後の運動量の回復状態を検出できるようになった。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計2件)

- ① 外村 和也、牧野 洋、加藤孝澄、他 第59回日本脳循環代謝学会学術集会 2016年11月11日 徳島
- ② 牧野 洋、加藤孝澄、他 第22回 浜松医科学シンポジウム 2017年3月17日 浜松

[図書] (計0件)

[産業財産権] ○出願状況 (計0件)

[その他] ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者 加藤 孝澄 (KATO, Takasumi) 浜松医科大学・医学部・准教授 研究者番号: 80204478

(2) 研究分担者 望月 俊明 (MOCHIZUKI, Toshiaki) 浜松医科大学・医学部附属病院・講師 研究者番号: 40293641

(3) 研究分担者 川島 信吾 (KAWASHIMA, Shingo) 浜松医科大学・医学部・助教 研究者番号: 10467251

(4) 研究分担者 成瀬 智 (NARUSE, Satoru) 浜松医科大学・医学部附属病院・助教 研究者番号: 90647611