

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25350905

研究課題名(和文)慢性心不全患者における全身持久力と筋有酸素能力および心機能との関係

研究課題名(英文)Influence of muscle oxidative capacity and cardiac function to exercise tolerance in patients with chronic heart disease

研究代表者

村瀬 訓生(Murase, Norio)

東京医科大学・医学部・兼任准教授

研究者番号：10317894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：慢性心不全患者群は対照群と比較し、最高酸素摂取量(peak V02)、安静時および最大運動時心拍出量(CO)、筋酸素取り込み能が有意に低値を示した。心臓リハビリテーション(心リハ)の前後において、最大運動時COに有意な変化は認めなかったが、peak V02および外側広筋における筋酸素取り込み能は有意な改善が認められた。さらに、peak V02の変化量と筋酸素取り込み能の変化量には有意な正相関がみられた。慢性心不全患者のpeak V02は、運動療法により改善することが示された。また、peak V02の改善には心機能の改善より骨格筋における酸素取り込み能の改善が寄与していることが確認された。

研究成果の概要(英文)：The chronic heart disease group is significantly lower than the control group in peak oxygen uptake (peak V02), at rest and peak exercise cardiac output (CO), and muscle oxidative capacity(MOC). In before and after of the cardiac rehabilitation (CR), peak exercise CO was not change, although peak V02 and MOC at the vastus lateralis muscle were significantly improve. Furthermore, a significant positive correlation was observed in the amount of change of peak V02 and the amount of change of the MOC. Peak V02 of patients with chronic heart disease was improved by exercise therapy. In addition, it was shown that improvement of the muscle oxidative capacity contributed to improvement of peak V02 than improvement of the cardiac function.

研究分野：スポーツ医学

キーワード：慢性心不全 運動療法 心拍出量 筋酸素動態 心肺運動負荷試験 運動耐容能 心臓リハビリテーション

## 1. 研究開始当初の背景

(1)慢性心不全(CHF)に対しては、薬物療法を中心に治療が行われ、従来、運動療法は禁忌とされていた。しかし、1990年代よりCHFに対する運動療法の効果が報告されるようになり、2006年には心臓リハビリテーション(心リハ)の保険適応が認められるようになっていく。一方で、CHFに対する運動療法の効果については、そのメカニズムが十分には明らかとなっておらず、運動療法の実施方法についても特定の実施方法は存在せず、各施設において独自のプロトコルで有酸素運動やレジスタンストレーニングが組み合わされて実施されているのが現状である。

(2)CHFの治療目標は、心機能低下による運動制限の改善であり、運動耐容能を改善させることが重要である。NYHA Class ~ の患者に強心剤を投与することにより、心拍出量を増加させても運動耐容能は改善しないとする報告(Carol S et al. Am J Cardiol, 1983)がある。一方で、強心剤を投与することにより、運動耐容能に対する急性効果が見られるとする報告(Itho H et al. Am J Cardiol, 1991)もあり、CHFに対する心拍出量と運動耐容能の関係は一定の結果が得られていない。これらの原因として、運動耐容能を規定する因子として、心拍出量の他に末梢での筋有酸素能が関与していることが考えられる。すなわち、Fickの法則によれば、「酸素摂取量(運動耐容能) = 心拍出量 × 酸素利用能(動静脈酸素含有量較差)」となっており、運動耐容能の改善を評価するためには、心拍出量と骨格筋での酸素利用能を同時に評価することが重要であることがわかる。しかし、これらの関係を同時に測定し運動耐容能との関係や運動療法の効果について検討された研究はこれまでにない。

(3)CHFに対する運動耐容能の改善メカニズムについては不明な点が多いため、運動療法の理論や効果的な運動種目や実施方法は十分には確立されていない。

## 2. 研究の目的

(1)全身持久力(運動耐容能)と心機能および筋有酸素能力との関係

Fickの法則に示されるように全身持久力(運動耐容能)は、心拍出量と骨格筋での酸素利用能により規定される。最大酸素摂取量は運動中の最大心拍出量および酸素利用能と相関あると考えられるが、健常者とCHF患者とではその関係性が異なる可能性がある。健常者を含めて測定することにより、健常者とCHF患者とでこれらの関係を明らかにする。

(2)運動中における酸素摂取量と心拍出量および筋酸素利用量との関係

運動中の酸素摂取量は、心拍出量に比例して増加する。しかし、CHF患者では心拍出量が増加しても運動耐容能が増加しないとする報告(Carol S et al. Am J Cardiol, 1983, Tanabe et al. Circulation, 1993)もある。したがって、運動中の心拍出量および筋酸素利用量を同時測定することにより、これらの関係を明らかにする。

(3)運動療法の効果の検討

CHF患者に対して、運動療法を実施した場合に運動耐容能が改善することは複数の報告(Belardinelli R et al. Circulation, 1999, ExTraMATCH collaborative, BMJ, 2004)がある。しかし、運動耐容能を直接規定する運動中の心拍出量や骨格筋での酸素利用能との関連に関する報告がない。本研究では、CHF患者の運動耐容能の改善に対して、心機能の貢献と骨格筋での酸素利用能の貢献とを比較して、より効果的な運動実施方法を検討する上での理論的な根拠を与えることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1)対象

東京医科大学病院において心不全の加療目的に入院し、心不全のコントロール後に心リハを実施した患者(CHF群)を対象とした。また、対照群(CON群)として、生活習慣病の運動療法目的に同院健康スポーツ医学外来を受診した同年代の患者を対象とした。

(2)心肺運動負荷試験

対象者には自転車エルゴメーターによる心肺運動負荷試験(CPX)を実施した。検査中は、心電図、血圧のモニターを実施し、同時に呼気ガス分析装置を用いて酸素摂取量、二酸化炭素排出量、換気量の測定を連続的に行った。また、インピーダンス法を用いて心拍出量(CO)の連続的に測定し、近赤外線分光法を用いて、大腿四頭筋および下腿三頭筋における酸素動態の測定を行った。安静時および運動中の筋酸素飽和度( $SmO_2$ )を連続的に測定し、安静時と最大運動時の差を $SmO_2$ とし、筋酸素利用能の指標とした。

(3)心臓リハビリテーションの実施

CHF群に対しては、東京医科大学病院の心臓リハビリテーションセンターにおいて、1回1時間、週1~3回の心リハを実施した。心リハは、ストレッチの後に、主運動として、CPXにて測定した無酸素性作業閾値(AT)レベルでの自転車エルゴメーター運動を30分間実施した。その後、自体重やゴムバンドを用いた筋力トレーニングを実施した。心リハ開始の3ヶ月後に、心リハ開始時と同様の方法にて再度CPXを実施し、運動耐

容能、心拍出量、筋酸素利用能の再評価を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 慢性心不全患者と健常者の比較

CPX 中の最高酸素摂取量 (Peak  $\dot{V}O_2$ )、最大心拍出量、筋酸素利用能のいずれも CHF 群では CON 群と比較し、有意に低値を示し、CHF 患者では心機能および筋酸素利用能が低下していることが示された。

また、Peak  $\dot{V}O_2$  と最大心拍出量は有意な正相関を示したのに対し、筋酸素利用能は有意な相関は示されず、CHF 患者の運動耐容能には運動時の心機能の影響が強いことが示唆された (図 1)。

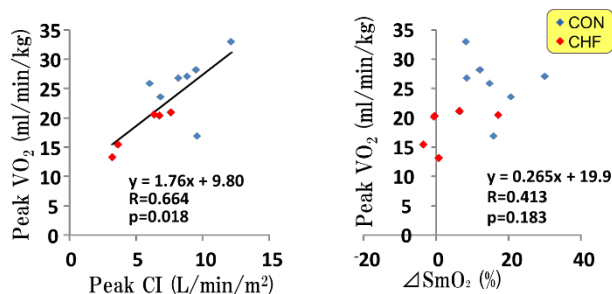


図 1 Peak  $\dot{V}O_2$  と Peak CI 及び  $\Delta SmO_2$  との関係

##### (2) 心臓リハビリ前後での比較

心リハの前後において、Peak  $\dot{V}O_2$  は有意に増加した。また、CPX 中の最大心拍出量 (Peak CO) は有意な変化を示さなかったが、 $\Delta SmO_2$  には有意な上昇がみられ、心リハの前後において、心機能に変化はみられないが、筋酸素利用能は向上することが示唆された (図 2)。

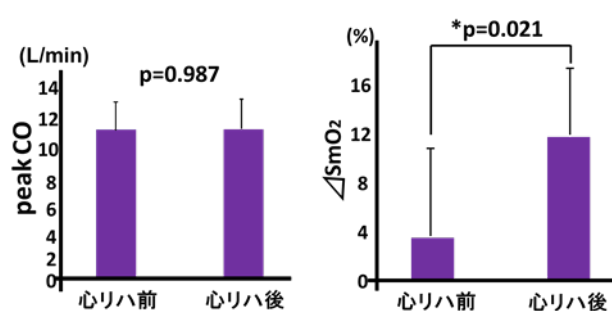


図 2 心リハ前後の最高心拍出量と骨格筋の酸素取り込みの変化

##### (3) 最高酸素摂取量の変化と最高心拍出量および筋酸素利用能の変化との関連

心リハ前後における peak  $\dot{V}O_2$  の変化が心機能の変化に影響をされるのか、筋酸素利用能の変化に影響をされるのかを検討するため、それぞれの変化について関連について検討した。Peak  $\dot{V}O_2$  の変化量は peak CO の変化量とは有意な相関を示さなかったのに対し、 $\Delta SmO_2$  の変化量は有意な相関が示された (図 3)。

すなわち、心リハ後の運動耐容能の向上には、運動中の心機能の改善ではなく、筋酸素利用能の改善が寄与していることが示唆された。

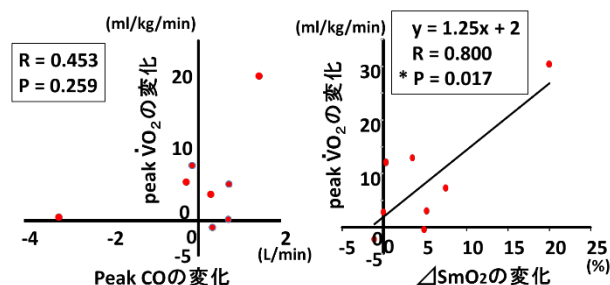


図 3 心リハ前後の最高酸素摂取量の変化と心拍出量・骨格筋の酸素取り込みの変化の関係

#### 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 4 件)

笠次良爾, 村瀬訓生, スポーツと心臓 水泳と心臓, 臨床スポーツ医学 35(6): 616-622, 2018. 査読無

浜岡隆文, 村瀬訓生, スポーツ医学を知る 運動療法入門, 救急医学 42(3): 277-283, 2018. 査読無

大島秀武, 引原有輝, 笠次良爾, 村瀬訓生, 石井好二郎, 思春期前期向けに改変した日本語版 IPAQ による中高強度身体活動量評価の妥当性, 体力科学 66(6): 427-436, 2017. 査読有

Takagi S, Murase N, Kime R, Niwayama M, Osada T, Katsumura T, Aerobic training enhances muscle deoxygenation in early post-myocardial infarction. Eur J Appl Physiol.116(1), 1-13, 2016. 査読有

##### [学会発表](計 7 件)

村瀬訓生, 各種資格認定と心臓リハビリテーションの関わり スポーツドクターの立場から, 第 23 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (2017.7.16) 岐阜

村瀬訓生, ワークショップ 1 EIM の多様性を考える 心臓リハビリテーション認定医の立場から EIM を考える, 第 35 回日本肥満症治療学会学術集会 (2017.6.23) 盛岡

渡辺翼, 村瀬訓生, 長田卓也, 木目良太郎, 田邊美和子, 中澤俊道, 丸木多恵, 柴崎修平, 尾形申式, 高橋ゆき, 濱中千瑛, 境田知子, 松本知沙, 齋藤龍, 浜岡隆文, 慢性心不全患者の運動耐容能に対する中心循環および骨格筋機能の影響, 第 22 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (2016.7.17) 東京

村瀬訓生, 勝村俊仁, 内部障害の予防・改善における身体活動の有用性 末梢動脈疾患に対する自転車エルゴメーターを用いた運動療法 近赤外分光法による評

価 ， 第 70 回日本体力医学会大会  
(2015.9.19) 和歌山

村瀬訓生，高木俊，渡辺翼，勝村俊仁，  
セッション 2 心筋・骨格筋エネルギー  
代謝関連 心血管疾患患者の筋酸素動態  
の特徴と運動療法による変化，第 35 回グ  
アニジノ化合物研究会 (2014.10.11) つ  
くば

渡辺翼，村瀬訓生，長田卓也，木目良太  
郎，田邊美和子，中澤俊道，丸木多恵，  
尾形申弉，高橋ゆき，濱中千瑛，高木俊，  
布施沙由里，勝村俊仁，CHF 患者におけ  
る自転車運動中の心拍出量と筋組織酸素  
動態の変化～生活習慣病者との比較～，  
第 20 回日本心臓リハビリテーション学  
会学術集会 (2014.7.19) 京都

村瀬訓生，高木俊，勝村俊仁，シンポジ  
ウム：運動・スポーツと健康管理心血  
管疾患に対する運動療法の効果，第 23 回  
体力・栄養・免疫学会大会 (2013.8.31)，  
東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

村瀬 訓生 (MURASE, Norio)  
東京医科大学・医学部・兼任准教授  
研究者番号：10317894

### (2) 研究分担者

勝村 俊仁 (TOSHIHITO, Katsumura)  
東京医科大学・医学部・名誉教授  
研究者番号：80214352

長田 卓也 (OSADA, Takuya)  
東京医科大学・医学部・講師  
研究者番号：60297281

木目 良太郎 (KIME, Ryotaro)  
東京医科大学・医学部・講師  
研究者番号：90366120

渡辺 翼 (WATANABE, Tsubasa)  
東京医科大学・医学部・兼任助教  
研究者番号：60649333