

令和元年6月21日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09700

研究課題名(和文) 運動処方による複雑先天性心疾患の運動耐容能改善の試み

研究課題名(英文) The effect of exercise training for exercise intolerance in patients with complex congenital heart disease

研究代表者

高橋 健 (Takahashi, Ken)

順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号：70343481

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)：複雑先天性心疾患における、最も正確な予後指標である運動耐容能を、運動処方により改善させる目的で研究を開始した。患者が多忙な日常生活の中で運動トレーニングを行うことは困難と判断し、呼吸トレーニングの処方に変更した。対象は、呼吸が循環に大きな影響を与えるフォンタン手術後患者とした。日常生活に負担をかけずに実行可能なように、呼吸のトレーニングがアプリによる配信が可能な方法を開発した。その結果呼吸トレーニングにより呼吸機能と運動耐容能が大きく改善し、医療費のかからない方法として期待された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複雑先天性心疾患に関する治療法の進歩により、寿命は近年大きく改善した。しかしながら、最終的な手術であるフォンタン手術が行われてからも、様々な合併症から、患者の生活の質の低下、治療にかかる高額な医療費が大きな社会的な問題となっている。薬剤の継続投与は効果的な場合もあるが、コストが個人に対しても社会の大きな負担となり、改善すべき問題である。呼吸トレーニングは、コストは最低限に抑えられ、副作用もなく、短期間に生命予後の指標となる運動耐容能を改善させる画期的な方法と成り得ることを証明した。患者の生活の質の向上と医療費の減少をもたらす可能性を示したことが、この研究の社会的意義である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to improve the exercise intolerance, which was proved as the most sensitive indicator for the clinical outcome in patients with complex congenital heart disease, with the physical training. However, the conduction of the physical training was thought to be very difficult in typical Japanese lifestyle. Therefore, the physical training was modified to the respiratory training. The three patients after the Fontan surgery were recruited, because they did not have the functional right ventricle and the pulmonary circulation was thought to be depended on the respiratory function. As the results, the respiratory function and exercise intolerance were improved relating with the respiratory training. The respiratory training is thought to be useful methods to improve the exercise intolerance in patients with complex congenital heart disease without high medical costs.

研究分野：小児循環器学

キーワード：先天性心疾患 フォンタン手術 呼吸機能 呼吸トレーニング 運動耐容能 生命予後 複雑先天性心疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 学術的な背景

ファロー四徴症や、フォンタン手術を必要とする機能的単心室症などの複雑先天性心疾患においては、現在の医療を用いても、術後の長期遠隔期の生命予後や生活の質は満足のできるものではない。先天性心疾患においても後天性心疾患と同様に、運動耐容能が最も生命予後に重要な予測因子であることは大規模研究で証明されている。更に後天性心疾患においては、運動耐容能の改善に、適切な運動処方是有用で安全であること、患者の状態やトレーニングの方法により効果に差が出ることも証明されている。しかしながら、先天性心疾患ではこれらの検討が十分に行われていない。

(2) 学術的背景

運動耐容能の改善には、心室拡張能の改善が重要な役割が果たす。心室拡張機能には能動的拡張能と受動的拡張能の2種類があり、能動的拡張能はより鋭敏に心機能を反映する。しかしながら、従来行われてきた拡張機能の計測方法では、能動的拡張機能の評価の正確性と鋭敏性に限界があり、新たな拡張機能評価方法の必要性が指摘されている。心室内拡張早期左室内圧較差は、能動的拡張能の本質を表すが、従来は心臓カテーテル検査により侵襲的な検査が必要とされた。しかし近年左室内圧較差を、流体力学を応用することにより心臓超音波検査で計測する方法が開発された。しかしながら公開もしくは市販されたプログラムは存在せず、各施設毎に解析コードを開発する必要があった。

(3) 研究環境の背景

順天堂大学は、複雑先天性心疾患において高水準の手術成績を有し、最新の心臓リハビリテーション施設を備え、当研究環境としては大変良好な状態にある。また代表研究者の高橋と連携研究者の北里大学血流解析学講座の板谷は、それぞれ心臓超音波とMRIの、最新の流体力学を用いた拡張機能解析の知識と技術を持つ。これらの好条件の組み合わせを活かせば、複雑先天性心疾患に最も適している運動処方と、その効果判定のための鋭敏な拡張機能評価方法を構築できる可能性がある。その結果、患者の生命予後、生活の質に貢献できると考え、今回の研究に臨んだ。

2. 研究の目的

運動耐容能は先天性及び後天性心疾患の予後および生活の質を最も正確に反映する指標であり、複雑先天性心疾患の運動耐容能は、健常者のそれよりも大幅に低い。運動処方は、心室拡張能の改善により虚血性心疾患の運動耐容能を改善することは既に証明されている。そのため本研究の目的は、以下のとおりである。

目的：複雑先天性心疾患においても運動処方が運動耐容能改善に有効であるか否かを検証すること。

目的：複雑先天性心疾患において運動耐容が改善する場合、どのような拡張機能の改善によるかを明らかにすること。

目的：鋭敏に拡張機能の改善を捉えるため、最新の流体力学を応用した、新たな拡張機能評価方法を開発すること。

目的：最終的な目的として、各疾患に最も効果的な運動処方の方法と拡張機能評価方法を明らかにし、複雑先天性心疾患患者の生命予後及び生活の質改善に役立てること。

3. 研究の方法

対象として、術後長期遠隔期の生命予後や生活の質が良好ではない複雑先天性心疾患から、二心室形態であるファロー四徴症の心内修復術後患者と、単心室形態のフォンタン手術後患者を選択した。生命予後や生活の質の最も重要な指標であることが多くの論文で証明されている。運動耐容能を、運動処方の効果判定の基準とした。心機能の検査方法は鋭敏な方法を用いる必要があるため、運動耐容能に密接に関係する心臓拡張能について、流体力学に基づく最新の方法を開発し、評価を行うこととした。最新の心機能検査法による心機能低下描出の鋭敏性についても、同時に検討を行っていくこととした。運動処方は、研究計画当初は患者が各自生活形態に合わせて長期間継続して行えるように、インターバルトレーニングと持続的トレーニングの二種類用意することとした。運動処方前、1年後、2年後に運動耐容能と、運1年後で改善を認められない群、継続が困難な群については、問題点の検討を行い、運動処方の種類もしくは量の変更を行うこととした。以上の方法より、運動処方の効果の明確な判定を行うこととした。

4. 研究成果

(1) 鋭敏な拡張機能の評価方法の開発について

流体力学を応用した拡張機能に関する研究は順調に進んだ。予定通り、研究分担者と共同で、能動的拡張機能を心臓超音波検査で、能動的拡張能の最も本質的な指標となる拡張早期左室内圧較差を計測する方法を開発した。この方法以外では、能動的拡張能の計測は心臓カテーテル検査を用いた圧の実測、もしくは圧の降下速度から計算するtau indexを計測する必要があり、日常臨床では用いることは不可能である。この方法は独自に開発した流体力学を応用した解析プログラムを必要とする。そのため、現時点では同様の方法を行うことが可能なのは、独自に解析プログラムを開発した、世界でも数施設に限られる。また能動的拡張能と表裏一体である

収縮能のより鋭敏な評価方法である、層別ストレイン法の鋭敏性の評価も行った。

これらの成果について、学会や論文として数多く発表している。まずは流体力学を応用した拡張機能の計測方法である拡張早期左室内圧較差の計測により、正常胎児（雑誌論文）および正常小児（雑誌論文）において、左室長の長さに比例して左室内圧較差が増大すること、胎児においては妊娠前期より妊娠後期で、出生後は幼児期よりも思春期で、心尖部の能動的拡張能が増加することを明らかにした。また更に一歩進んだ流体力学的手法である渦流解析により、小児期から成人期までの心機能の変化様式を明らかにした（学会発表）。左室内圧較差の計測を用いると、今回の対象疾患であるファロー四徴症において、心尖部の左室内圧較差が著しく低下し、これが従来の心機能評価方法よりも鋭敏に心機能低下を捉えることが可能であることを明らかにし、論文として発表した（雑誌論文）。更に拡張早期左室内圧較差と同等に鋭敏な心機能指標であり、能動的拡張能と表裏一体の関係にあるとされる層別ストレインについて、今回の対象疾患であるファロー四徴症について評価を行った。その結果、従来の心機能指標よりも鋭敏に、心基部の内層から伸縮運動の低下を認めることを明らかとし、学術論文として発表した（雑誌論文）。更に運動耐容能と直結する運動時のファロー四徴症の心機能についても、解析を行った。その結果運動時は心尖部の円周方向の伸縮運動と長軸方向の運動が低下することが判明し、安静時の心機能低下とは異なる低下様式であった。これに関しては学会発表において発表を行い、現在英文学術雑誌に投稿中である。以上、流体力学を応用した最新の心機能計測方法に関しては、予定通り開発と検証が終了し、対象疾患の一つであるファロー四徴症において有効な計測方法であることが判明した。

これらの発見については世界初の発見であるものが多く、また小児循環器領域の様々な先天性心疾患および後天性心疾患に使用が可能となるため、今後大変大きく発展する可能性のある大きな成果である。

(2)運動耐容能の改善方法について

運動処方を行う試み

当研究の最も重要な目的は、複雑先天性心疾患における最も正確な予後指標とされる運動耐容能を、運動処方により改善させることである。この様な試みは前例のないものであり、初めの二年間は、先天性心疾患患者に対する有効な運動処方の方法を探究することに使用した。国内外の様々な学会で、小児循環器分野の専門家と意見交換を行った。また関連する多数の論文から多くの情報を得た。そして、従来から開発および報告されている方法に沿って、運動処方を行う準備を開始したが、ここで予測外の重大な障害について直面した。運動処方を有効に行えば、運動耐容能が改善することは過去の報告から予測される。しかしながら、運動処方を行うためには、病院に何回も定期的に通う必要がある。現在小児から高校生、大学生の先天性心疾患患者は学校生活に忙しい。また成人先天性心疾患の多くは就労し、忙しい日常生活を送っている。これらの患者が、平日に一月に2回程度、病院に通うことは大きな困難を伴い、実行はほぼ不可能であることが判明した。この様な試みの大部分は欧米を中心とした海外で行われており、それらをモデルとしたため、日本での実行困難に直面し、方針の変更を余儀なくされた。

呼吸法の開発

学会参加や多くの論文の精読により、成人先天性心疾患群において、呼吸機能が運動耐容能と同様に予後規定因子であることを理解し着目した。フォンタン手術が行われた、最も複雑な先天性心疾患である機能的単心室症の患者においては、肺に血液を送るポンプの作用をする機能的右室が存在しない。そのため、フォンタン手術後の患者においては、肺循環に関して、横隔膜や肋間筋の能動的な運動による胸腔内の陰圧形成が重要である。そこでこれらの患者群においては、呼吸トレーニングを行えば、呼吸機能を改善すると同時に肺の血液循環を改善することにより運動耐容能も改善し、生命予後の改善に役立つ可能性があるとの着想に至った。そのため、この時点で対象患者からファロー四徴症患者を外し、対象をフォンタン手術後患者のみに変更した。

しかしながら、先天性心疾患患者に効果的な呼吸法トレーニングは開発されていない。そこで体幹の姿勢の修正や、横隔膜その他の呼吸筋を有効に使用するためのトレーニングを行っている株式会社ウィングートと、患者が一人で自宅でも実行可能な簡易的な体操法を共同開発した。スペースは畳一畳分あれば可能であり、簡単に実行できるものとした。しかしながら、患者が毎回トレーナーの元へ通わないとトレーニングが不可能なシステムでは、運動処方が困難であると同様、日本では現実的に効果を上げることは困難である。そこでパナソニック株式会社と提携をして、自宅でスマートフォンやiPadで再生可能な、トレーニングの配信システムを作成した。配信内容としては、10種類以上のトレーニング内容の、リードの音声を含んだビデオが含まれ、自宅でのトレーニング時に使用可能である。更に患者とトレーナーが双方向性に連絡を取り、トレーナーからの指導が可能な様なシステムも作成した。科研費の主な部分は、これらのシステムの開発と、トレーナーの指導料に使用された。

尚、我々が開発した流体力学的心機能検査方法は、2心室形態の左室には絶大な効果を発揮したことは、多くの論文や学会発表で証明してきた。しかしながら、フォンタン手術後の心室においては、流入および流出のパターンが疾患毎に大きく異なり、円筒形の内腔を仮定して作

られている二次元超音波の解析プログラムでは対応困難であることが解った。そのため、この時点で呼吸トレーニングの効果判定は、従来から確立されている運動耐容能と呼吸機能検査方法によることと変更した。

呼吸機能トレーニングの実際

システムの開発に時間がかかったため、三人の複雑先天性心疾患のフォンタン手術後の患者にこれらのシステムを使用した。方法としては下記の通りである。

- ✓ トレーニング開始前、以後必要に応じて2週間から4週間に一回、トレーナーによる直接指導を行う。
- ✓ トレーニング期間は2か月から3か月とする。
- ✓ トレーニング時間は、患者各自の自主性に任せ、各自の正確の事情に合わせ、日常生活に負担を与えない様に実行する。
- ✓ 呼吸機能検査と運動耐容能検査を、トレーニングの効果判定のために、トレーニング開始前後で行う。
- ✓

呼吸機能トレーニングの効果

以上の方法の結果、トレーニングを行った二人の患者に置いて明確に運動耐容能の改善を認めた。

運動耐容能の指標として Peak V02/Wo を用い、呼吸機能の指標として肺活量と1秒率を用いた。その主要な抜粋は以下の通りである。

- 症例 25歳 女性 肺動脈閉鎖 フォンタン手術後
- 症例 26歳 男性 大血管転位症 フォンタン手術後
- 症例 30歳 男性 三尖弁閉鎖症 フォンタン手術後

心肺運動機能テスト

	トレーニング回数	Peak V02/W (ml/kg/min)		%Peak V02/W 予測値	
		前	後	前	後
症例	412	17.2	23.2	56	76
症例	172	20.1	23.9	57	68
症例	6	25.8	24.9	75	73

呼吸機能テスト

	肺活量 (VC) (L)		1秒率 (FEV 1.0%)	
	前	後	前	後
症例	0.62	0.90	2.73	2.99
症例	0.77	0.91	2.99	2.96
症例	0.68	0.69	3.13	3.02

症例 はほぼトレーニングを行わなかったために、効果は得られなかった。症例 が症例 よりもトレーニング回数は大きく、運動耐容能は症例 が 34.9%増加し、症例 は 18.9%増加した。肺活量は症例 および症例 でそれぞれ 45.2%及び 18.2%増加し、心臓超音波による心機能の指標はほぼ変化がなかった。

呼吸機能トレーニングに関する考察

呼吸のトレーニングにより、姿勢が正されることと、胸郭が凝り固まっていた部分がほぐされること、横隔膜および肋間筋がより効果的に収縮および拡張をすること等が可能となり、肺活量が増加した。大きな容積な変化は、閉鎖空間である胸郭内において大きな陰圧形成を可能とする。そのため大きな陰圧により静脈から胸郭への強い吸引が可能となり、症例 およびにおいては静脈還流量が増加したことにより、運動耐容能が改善した可能性がある。

運動耐容能検査方法への慣れのために、生成期が改善する可能性は否定は出来ない。しかしながら参考書所見として、トレーニングを殆ど行っていない症例 は全く運動耐容能に変化を認めていない。

結果の報告について

症例 の詳細については、平成 30 年 12 月 8 日の第 7 回日本トレーニング指導学会にてその成果が発表されている。現在これら 3 人のデータをまとめ、英文学術論文として作成中である。

なった。

今後の発展・応用について

今回3症例のみだが、呼吸トレーニングに応じて呼吸機能及び運動耐容能が改善することが実証された。自宅で、通常の日常生活を送りながら、これらの効果をあげたことは世界初である。呼吸トレーニング処方、薬剤投与とは異なり、副作用の恐れがなく治療効果が挙げられる画期的方法となる。また医療経済的にも影響は大変大きい。患者個人にとっては高価な薬剤購入による経済的負担は軽減する。社会全体としても、医療費が財政を圧迫する状態が毎年悪化する傾向にある現在、画期的な方法となる可能性がある。

既に呼吸法トレーニングの方法も確立されたため、再びトレーニングプログラムの配信は可能な状態である。次の研究費を獲得し次第、統計学的に効果判定の揺るぎない判断が可能となる人数の患者に対して、これらの呼吸トレーニングを実施する準備が可能となったことが、大きな成果である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

Yazaki K, Takahashi K, Shigemitsu S, Yamada M, Iso T, Kobayashi M, Akimoto K, Tamaichi H, Fujimura J, Saito M, Nii M, Shimizu T. In-Depth Insight Into the Mechanisms of Cardiac Dysfunction in Patients With Childhood Cancer After Anthracycline Treatment Using Layer-Specific Strain Analysis. *Circ J*. 2018 Feb 23;82:715-723.

Shigemitsu S, Takahashi K, Yazaki K, Kobayashi M, Yamada M, Akimoto K, Tamaichi H, Fujimura J, Saito M, Nii M, Itatani K, Shimizu T. New insight into the intraventricular pressure gradient as a sensitive indicator of diastolic cardiac dysfunction in patients with childhood cancer after anthracycline therapy. *Heart Vessels*. 2019;34:992-1001.

Takahashi K, Nii M, Takigiku K, Toyono M, Iwashima S, Inoue N, Tanaka N, Matsui K, Shigemitsu S, Yamada M, Kobayashi M, Yazaki K, Itatani K, Shimizu T. Development of suction force during early diastole from the left atrium to the left ventricle in infants, children, and adolescents. *Heart Vessels*. 2019;34:296-306.

Yamamoto Y, Takahashi K, Takemoto Y, Kobayashi M, Itatani K, Shimizu T, Itakura A, Takeda S. Evaluation of Myocardial Function According to Early Diastolic Intraventricular Pressure Difference in Fetuses. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:1130-1137.

Kobayashi M, Takahashi K, Yamada M, Yazaki K, Matsui K, Tanaka N, Shigemitsu S, Akimoto K, Kishiro M, Nakanishi K, Kawasaki S, Nii M, Itatani K, Shimizu T. Assessment of early diastolic intraventricular pressure gradient in the left ventricle among patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart Vessels*. 2017;32:1364-1374.

〔学会発表〕(計23件)

安澤佳樹、高橋健 Fontan 術患者における呼吸エクササイズの実施が予後予測因子である最高酸素摂取量の改善に有効だった1症例 第7回日本トレーニング指導学会大会 2018

高橋健 Fallot 四徴症心内修復術後と Fontan 手術後の循環の問題点 心エコー図学会 第29回学術集会 2018年

井福 真由美、板谷慶一 高橋健 Vector Flow Mapping を用いた小児から成人期の左室内渦度の評価 心エコー図学会 第29回学術集会 2018年

高橋健 先天性心疾患における拡張早期左室内圧較差の有用性の検討 第回血流学会 2018年

矢崎香奈 高橋健 ファロー四徴症の左室機能低下の顕在化における運動負荷心エコーの有用性 第回 小児循環器学会

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：板谷 慶一

ローマ字氏名：ITATANI, keiichi

所属研究機関名：京都府立医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：70458777

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。