

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10763

研究課題名（和文）たこつぼ症候群患者に対する運動療法の再発予防効果

研究課題名（英文）The effect of exercise training on the recurrence prevention in patients with takotsubo syndrome

研究代表者

明石 嘉浩（Akashi, Yoshihiro）

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：40350615

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：たこつぼ症候群患者を運動療法群と非運動療法群に無作為割り付けを行い、再発の有無を主要評価項目として検討した。対象者13名の平均年齢は72.0歳、3名が試験から脱落し、運動負荷試験に参加できた10名であった。無作為割り付けの結果、運動療法群5名、非運動療法群5名に分けられた。研究参加時に症状限界心肺運動負荷試験を行い、嫌気性代謝閾値(anaerobic threshold: AT)で運動療法群には運動処方を行った。非運動療法群で心不全死が1例認められたが、その他での再発は認められなかった。たこつぼ症候群患者に対する運動療法は再発を予防し、予後に好影響をもたらす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

たこつぼ症候群は予防法も治療法も確立していない疾患群である、再発する割合は全患者のおよそ5%に及ぶ。急性冠症候群に比べると患者数が少ないため、治療法確立のための臨床試験を行うことが難しいこと、薬物による介入で心機能の回復が望めない報告が多いことより、薬に頼らない治療および再発予防の方法として、運動療法の可能性を検討した。心臓リハビリテーションで行われている運動療法の手法を用い、たこつぼ症候群患者に運動療法を取り入れることで予後改善に繋がるかを検討したが、運動療法は安全に施行でき、予後改善に寄与する可能性があることは、薬に頼らない治療法として「運動」が見直されるべきである。

研究成果の概要（英文）：Patients with Takotsubo syndrome were randomly assigned to the physical training group and the non-physical training group, and the absence of recurrence was examined as the primary endpoint. The average age of the 13 subjects was 72.0 years, and 3 of them dropped out of the test and 10 were able to participate in the exercise stress test. As a result of random allocation, the subjects were divided into two groups. At the time of participation in the study, a symptom-limited cardiopulmonary exercise test was performed, and exercise prescription was given to the physical training group at the anaerobic threshold (AT). One death from heart failure was observed in the non-exercise group, but no other recurrences were observed. It was suggested that physical training for patients with Takotsubo syndrome could prevent recurrence and have a positive effect on prognosis.

研究分野：循環器内科

キーワード：たこつぼ症候群 運動療法 ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞と極めて類似した症状と検査所見を有しながらも、心臓カテーテル検査を施行すると正常冠動脈を呈し、左室造影所見では心尖部の無収縮と心基部の過収縮を特徴とした“たこつぼ様左室壁運動異常”を示す、いわゆる“たこつぼ症候群”という概念が世界的に確立した。2018年にはヨーロッパ心臓病学会と共同でポジションステートメント(1)を発表し、本邦から発した疾患群がスタンダードな名前として世界に定着した。本疾患群が脚光を浴びるようになったのは、2004年10月23日に発生した新潟中越地震直後に多数のたこつぼ症候群が発症した事からである。たこつぼ症候群の発症率は、全急性心筋梗塞患者の約2%であると我々は過去に報告

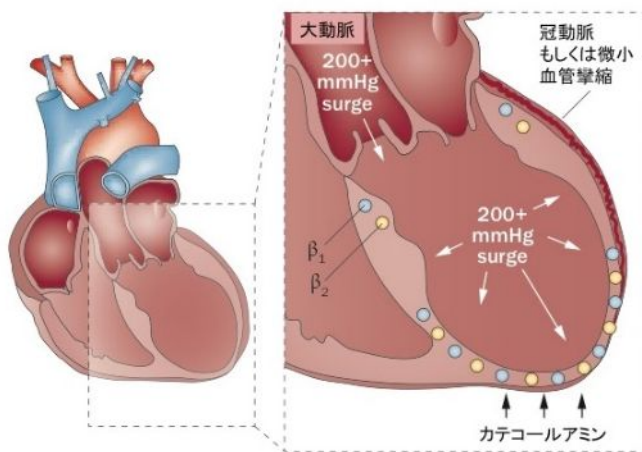


図1. たこつぼ症候群の発生機序

した(2)。一般的に心筋梗塞に比し予後良好と言われていた本症候群は、急性期の死亡例が散見されるようになり、心臓性突然死の原因となり得る疾患群であることが明らかとなった。国内のDPCデータを用いた検討では、本邦におけるたこつぼ症候群院外発症例における院内死亡率は5.4%であり(3)、東京都CCUネットワークが報告している急性心筋梗塞院内死亡率5.1%と同等であった(4)。現時点で考え得るたこつぼ症候群の壁運動異常発生機序は左図のように理解されている。心筋内にある交感神経 $\beta_1$ / $\beta_2$ 受容体の分布の違いが根本にあり、カテコールアミン過多による圧負荷とそれに伴う微小血管循環障害により、特徴的な壁運動異常パターンが出現するものと考えられている(5)。

2004年度科学研究費補助金(課題番号:16790373)に基づく研究では、たこつぼ症候群患者の冠血流は正常であるものの、心臓交感神経が極めて強い障害を受けることが解明された(6)。上山らによるストレス心筋症動物モデルでは、極度なストレスにより左室壁運動異常を来とし、交感神経節遮断薬投与により壁運動異常は予防できるという画期的な発表であった(7)。彼らは更にストレス下ラットにおいて、脳内での*c-fos*発現が交感神経中枢付近で生じ、自律神経機能異常を来しうることを明らかにした(8)。我々は、2014年度科学研究費補助金(課題番号:26460924)に基づく研究では、視床におけるN-アセチルアスパラギン酸(NAA)をMRスペクトロスコピーで評価し、急性期にNAA濃度が低下する傾向を観察し得た。前述の通り、脳内での変化はある程度解明できたものの、再発に関するメカニズムと予防方法については未だに解っておらず、確立されていない。

## 2. 研究の目的

たこつぼ症候群に対する遮断薬早期投与は予後を改善せず、ACE阻害薬は再発予防に効果的との報告があるが、前向き研究ではないため信頼性は低い。一方で、心臓リハビリテーションで用いられる運動療法は、心不全の病態に悪影響を及ぼさずに(9)、予後改善と再入院予防に寄与することが知られている(10)。近年、左室駆出率の保たれた心不全患者に対しても運動療法が酸素摂取量を改善させることが知られるようになった。本疾患群に運動療法を取り入れる

ことで運動耐容能を改善させ、コストをかけることなく再発・再入院予防に貢献出来るか明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象

2018年4月1日-2021年3月31日までの3年間の間に、当院へ入院したたこつぼ症候群症例。日本循環器学会ガイドラインに従い、来院時に心臓カテーテル検査にて急性期に確定診断された症例。除外基準は文書にてインフォードコンセントが得られない場合や、運動負荷試験が困難な身体条件である場合、担当医師が医学上、不相当と判断した場合など。

#### (2) 試験デザイン： ランダム化比較試験

#### (3) 研究スケジュール

検査内容	入院時	第21病日	6ヶ月後
患者背景	○		
問診所見	○		
一般所見	○	○	○
血圧・心拍数	○	○	○
心臓カテーテル or 心臓CT	○		
心肺運動負荷試験		○	○

(4) 運動療法施行群は、保険算定期間である発症から150日の間、週1回以上外来リハビリに通院し、運動は週3回以上施行となるよう、引き続き自宅で行っていただく。非施行群は今まで通りの生活を行っていただく。

(5) 主要評価項目：心肺運動負荷試験における最高酸素摂取量の差異、再発の有無

### 4. 研究成果

(1) 患者背景：対象者13名の平均年齢は72.0歳。3名が試験から脱落し、運動負荷試験に参加できた10名であった。無作為割り付けの結果、運動療法群5名、非運動療法群5名に分けられた。研究参加時に症候限界性心肺運動負荷試験を行い、嫌気性代謝閾値(anaerobic threshold: AT)で運動療法群に運動処方を行った。

(2) 臨床背景：たこつぼ症候群の壁運動異常パターンは、1例が心室中部無収縮パターン、その他が心尖部無収縮の古典的な収縮形態を示した。

(3) 運動耐容能：10例が研究参加時に症候限界性心肺運動負荷試験を行い、ATは $11.8 \pm 2.4$  ml/kg/min、最大酸素摂取量は $15.6 \pm 5.3$  ml/kg/minを示し、全体として運動耐容能は低いことが解った。2度目の運動負荷試験では、AT= $10.6 \pm 3.6$  ml/kg/min、最大酸素摂取量= $14.9 \pm 5.5$  ml/kg/minを示した。非運動療法群で心不全死が1例認められた。運動療法を行った群でのイベントは認めなかった。

(4) 再発：運動療法群、非運動療法群共に認めなかった。

(5) 考察：たこつぼ症候群は予防法も治療法も確立していない疾患群である。再発する割合は全患者のおよそ5%に及ぶ(1)。急性冠症候群に比べると患者数が少ないため、治療法確立のための臨床試験を行うことが難しいこと、薬物による介入で心機能の回復が望めない報告が多いことより、薬に頼らない治療法および再発予防の確立が必要である。そこで、心臓リハビリテーションで用いられる運動療法の可能性を検討した。たこつぼ症候群患発症後に嫌気性代謝閾値レベルの運動療法を取り入れることで、少なくとも運動耐容能は維持されることが解った。予後

改善に繋がるかを検討したかったが、症例数が充分ではなく、2群間の検討を行うレベルには到達出来なかったが、高齢患者であっても運動療法は安全に施行でき、生活機能の維持やADLに寄与する可能性があることが解ったことは、運動療法の可能性を知る貴重な結果であった。治療は薬を用いるという概念から脱却し、薬に頼らない治療法としての「運動」が見直されるべきである。登録症例数が少なかったこと、コロナ禍で外来通院のリハビリが充分に出来ていなかった点は、本研究の限界かと思われる。

<引用文献>

- 1 ) Eur J Heart Fail 2016;18:8-27.
- 2 ) Circulation 2008; 118: 2754-62.
- 3 ) Int J Cardiol 2014; 176: 413-7.
- 4 ) 冠疾患誌 2015; 21: 132-6.
- 5 ) Nat Rev Cardiol 2015; 12: 387-97
- 6 ) J Nucl Med 2004; 45: 1121-7.
- 7 ) Circ J 2002; 66: 712-3.
- 8 ) Circ J 2007; 71: 565-73.
- 9 ) JAMA 2009; 301: 1439-50.
- 10 ) BMJ 2004; 328: 1-7.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 11件/うち国際共著 11件/うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kaihara Toshiki, Scherrenberg Martijn, Falter Maarten, Frederix Ines, Itoh Haruki, Makita Shigeru, Akashi Yoshihiro J., Dendale Paul	4. 巻 3
2. 論文標題 Cardiac Telerehabilitation A Solution for Cardiovascular Care in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 733 ~ 736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-21-0126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ashikaga Kohei, Itoh Haruki, Maeda Tomoko, Itoh Hidetaka, Ichikawa Yuri, Tanaka Shiori, Ajisaka Ryuichi, Koike Akira, Makita Shigeru, Omiya Kazuto, Kato Yuko, Adachi Hitoshi, Nagayama Masatoshi, Tajima Akihiko, Harada Naomi, Akashi Yoshihiro J	4. 巻 77
2. 論文標題 Ventilatory efficiency during ramp exercise in relation to age and sex in a healthy Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 57 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.07.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Hirasawa Kensuke, Izumo Masaki, Suzuki Kengo, Suzuki Tomomi, Ohara Hiroshi, Watanabe Mika, Sato Yukio, Kamijima Ryo, Nobuoka Sachihiko, Akashi Yoshihiro J.	4. 巻 33
2. 論文標題 Value of Transvalvular Flow Rate during Exercise in Asymptomatic Patients with Aortic Stenosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Echocardiography	6. 最初と最後の頁 438 ~ 448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.echo.2019.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Doi Shunichi, Ashikaga Kohei, Kida Keisuke, Watanabe Mika, Yoneyama Kihei, Suzuki Norio, Kuwata Shingo, Kaihara Toshiki, Koga Masashi, Okuyama Kazuaki, Kamijima Ryo, Tanabe Yasuhiro, Takeichi Naoya, Watanabe Satoshi, Izumo Masaki, Ishibashi Yuki, Akashi Yoshihiro J.	4. 巻 7
2. 論文標題 Prognostic value of Mini Nutritional Assessment-Short Form with aortic valve stenosis following transcatheter aortic valve implantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 4024 ~ 4031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Akashi Yoshihiro J.	4. 巻 21
2. 論文標題 Long term prognosis in patients with Takotsubo syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Heart Failure	6. 最初と最後の頁 790 ~ 791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejhf.1417	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ashikaga Kohei, Saji Mike, Takanashi Shuichiro, Nagayama Masatoshi, Akashi Yoshihiro J., Isobe Mitsuaki	4. 巻 34
2. 論文標題 Physical performance as a predictor of midterm outcome after mitral valve surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1665 ~ 1673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-019-01397-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nemoto Shinji, Kasahara Yusuke, Izawa Kazuhiro P., Watanabe Satoshi, Yoshizawa Kazuya, Takeichi Naoya, Kamiya Kentaro, Suzuki Norio, Omiya Kazuto, Matsunaga Atsuhiko, Akashi Yoshihiro J.	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of -Blocker Versus 1-Blocker Treatment on Heart Rate Response During Incremental Cardiopulmonary Exercise in Japanese Male Patients with Subacute Myocardial Infarction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 2838 ~ 2838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph16162838	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 明石嘉浩	4. 巻 77
2. 論文標題 【心不全(第2版)下-最新の基礎・臨床研究の進歩-】 心不全の原因疾患 (基礎疾患) -病態, 発症機序 (心不全), 治療- 心筋疾患 たこつぼ症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 289 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 明石嘉浩	4. 巻 31
2. 論文標題 【ICU治療指針】循環器疾患と管理 循環器疾患 たこつぼ症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 救急・集中治療	6. 最初と最後の頁 657～661
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 明石嘉浩	4. 巻 別冊循環器症候群I
2. 論文標題 【循環器症候群(第3版)-その他の循環器疾患を含めて-】心筋疾患 たこつぼ症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 230～235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al.	4. 巻 39
2. 論文標題 International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 2032～2046
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehy076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al.	4. 巻 39
2. 論文標題 International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 2047～2062
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehy077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Dias A, Nunez Gil IJ, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND, Salmoirago-Blotcher E, Sharkey SW, Eitel I, Akashi YJ, et. al.	4. 巻 20
2. 論文標題 Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - Part 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Revascularization Medicine	6. 最初と最後の頁 70 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carrev.2018.11.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Dias A, Nunez Gil IJ, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND, Salmoirago-Blotcher E, Sharkey SW, Eitel I, Akashi YJ, et. al.	4. 巻 20
2. 論文標題 Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - Part 2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Revascularization Medicine	6. 最初と最後の頁 153 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carrev.2018.11.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

[学会発表] 計8件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yoshihiro J. Akashi
2. 発表標題 Clinical and Mechanistic Aspects in takotsubo syndrome
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 明石嘉浩
2. 発表標題 Takotsubo Syndrome: Predisposition and Risk Factors
3. 学会等名 第84回 日本循環器学会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Yoshihiro Akashi
2. 発表標題 Role of Arrhythmias
3. 学会等名 Heart Failure 2019, Athens, Greece (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 明石嘉浩
2. 発表標題 たこつぼ症候群におけるパラダイムシフト
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koeda Yorihiro, Itoh Tomonori, Morino Yoshihiro, Taguchi Isao, Ako Junya, Furukawa Taiji, Ikari Yuji, Matsumoto Kazuo, Sakuma Masashi, Sugimura Hiroyuki, Akashi Yoshihiro, Yoshino Hideaki
2. 発表標題 ST上昇型と非ST上昇型たこつぼ症候群の臨床的特徴と院内予後-8大学循環器研究会多施設共同研究-
3. 学会等名 第56回日本臨床生理学会総会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 明石嘉浩
2. 発表標題 たこつぼ心筋症におけるパラダイムシフト
3. 学会等名 第22回日本心不全学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 明石嘉浩
2. 発表標題 タコつぼ型心筋障害
3. 学会等名 日本心エコー学会 第15回秋期講習会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiro J. Akashi
2. 発表標題 Takotsubo Cardiomyopathy
3. 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 明石嘉浩	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Oxford University Press	5. 総ページ数 929
3. 書名 欧州心臓病学会 (ESC)心血管ハンドブック日本語翻訳版	

1. 著者名 明石嘉浩	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2151
3. 書名 今日の治療指針 2021年版 [デスク判]	

1. 著者名 足利光平、明石嘉浩	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 500
3. 書名 循環器疾患最新の治療2020-2021	

1. 著者名 明石嘉浩	4. 発行年 2021年
2. 出版社 克誠堂出版	5. 総ページ数 242
3. 書名 たこつぼ症候群	

1. 著者名 明石嘉浩	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 344
3. 書名 急性循環不全	

〔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
研究分担者	鈴木 規雄  (Suzuki Norio)  (00770158)	聖マリアンナ医科大学・医学部・助教   (32713)	
研究分担者	木田 圭亮  (Kida Keisuke)  (60465432)	聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授   (32713)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	足利 光平  (Ashikaga Kohei)  (60645604)	聖マリアンナ医科大学・医学部・講師    (32713)	
研究分担者	米山 喜平  (Yoneyama Kihei)  (70386944)	聖マリアンナ医科大学・医学部・講師    (32713)	
研究分担者	石橋 祐記  (Ishibashi Yuki)  (90410076)	聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授    (32713)	

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