

令和 4 年 4 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19828

研究課題名(和文) 肥大型心筋症に対する運動負荷の安全域確立と交感神経系の影響

研究課題名(英文) The safety and sympathetic activity of cardiac hypertrophy during exercise

研究代表者

中山 敦子(Nakayama, Atsuko)

東京大学・医学部附属病院・病院診療医(出向)

研究者番号：60529147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：肥大型心筋症は、運動によって左室内閉塞が惹起される患者が全閉塞性肥大型心筋症の中で3割に及ぶと報告されている。運動によって惹起される閉塞は本来運動によって上昇する心拍出量を低下させ、めまいや失神、突然死などの症状の原因になりうる。本研究によって、非侵襲的心拍出量計を用いて肥大型心筋症患者の運動中の心拍出量(cardiac output, cardiac index, stroke volume)を測定した。その結果、非閉塞性肥大型心筋症患者では、閉塞性肥大型心筋症と比較して、閉塞が起こるまえの早期にstroke volumeが上昇しないことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動誘発性の肥大型心筋症を検証する機会は多くの病院で少ない。運動負荷を安全にかけられるかどうか、未だに意見がわかれているところであり、ガイドラインでも競技スポーツは禁止となっている。本研究によって、運動誘発性の閉塞性肥大型心筋症患者は、運動中に非侵襲的心拍出量計を用いて安全に運動負荷をかけられる可能性がある。つまり、通常的心臓リハビリテーションを、簡単なモニターで行い、一回心拍出量が低下する段階で、症候性となる前に運動を中止することが可能となる。

研究成果の概要(英文)：In patients with hypertrophic cardiomyopathy, exercise-induced left ventricular obstruction has been reported to 30% of all hypertrophic cardiomyopathy patients. Exercise-induced obstruction lowers cardiac output, which is normally elevated by exercise, and causes symptoms such as dizziness, syncope, and sudden death. By this study, we measured cardiac markers (cardiac output, cardiac index, stroke volume) during exercise in individuals with hypertrophic cardiomyopathy using a noninvasive cardiac output meter. Consequently, we found that stroke volume was not elevated in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy as compared to non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy before obstruction occurred. Patients with exercise-induced obstructive hypertrophic cardiomyopathy may be safely exercised using a noninvasive cardiac output meter during exercise.

研究分野：循環器疾患

キーワード：肥大型心筋症 心不全 運動生理学 交感神経活性

### 1. 研究開始当初の背景

肥大型心筋症(HCM)は、1957年に初報告され、1980年にWHOで定義されるなど比較的最近認知された疾患でエビデンスが少ない。心エコーによるスクリーニング調査でHCMの有病率は人口10万人あたり日本で374人、米国で170人と決して稀な疾患ではなく、1980年Maronは運動中突然死の原因ではHCMが最大の基礎疾患(66%)であることを報告した。運動によって交感神経系が亢進し、心拍数が増加し、HCM患者がもつ致死的不整脈を惹起することや、左室内圧格差が増大するため、突然死に至ると考えられている。そのため、アメリカ、ヨーロッパ、日本の各国ガイドライン(AHA,ESC,JCS)では、HCM患者には競技スポーツ禁止とされている。一方、レクリエーションや有酸素運動は禁忌ではないと提起され、現在は、他の心疾患患者に有効である心リハがHCM患者にも同様に推奨される傾向にある。日本でもHCMの合併は運動療法の禁忌ではなく、臨床の現場では、エビデンス不在のまま個々の医師の判断でHCM患者に対する有酸素運動が行われてきた。ところが、申請者の行った1万人規模の心リハコホート試験では、HCM患者(n=295)のうち「心リハを行ったHCM患者は行わなかったHCM患者より予後良好とはならない」という結果となった。一因として、HCM患者に対する運動負荷が虚血性心疾患患者に対するプロトコールと同一であることが挙げられ、より交感神経系に配慮した運動処方が必要と考えられた。HCM患者へ永続的な絶対安静を指導することは現実には不可能であることから、適切な運動処方箋の作成が必要である。つまり、HCM患者には通常負荷である嫌気代謝閾値(AT: anaerobic threshold、最大運動負荷の60-70%)より軽い運動負荷が望ましい可能性がある。また運動療法は交感神経活性を短期的には亢進させるが、長期的には安定化させるとも言われている。

### 2. 研究の目的

本研究は、「HCM患者への低負荷運動は、通常負荷運動と比較して安全で効果的か？HCM患者が運動することで惹起される交感神経活性が心不全・不整脈に悪影響を及ぼすか？」を目的に行った。世界で約150万人にも及ぶHCM患者に対して、安全で効果的な運動負荷を提示し、HCM患者の心不全・不整脈に対して交感神経系が関与しているかを調査することを旨とした。HCM患者への心リハは、各国ガイドラインではエビデンスが全くなく、「有酸素運動が恐らく推奨される」といった表現にとどまっている。欧米と異なり、日本では心不全や虚血性心疾患などの心リハ適応疾患に合併するHCMは心リハ禁忌ではないために、運動負荷を行ってきた歴史がある。申請者が行った大規模コホート試験でもHCM患者が運動中や運動後に突然死した事例はなく、多くは長期予後調査期間中の心不全死であった。HCMだけでなく虚血性心疾患や心不全以外の疾患に対する心リハについては多くが科学的検証を欠いている。

### 3. 研究の方法

患者登録：WHO定義でのHCM、かつ左室収縮能40%以上、に合致する東大病院成人患者10名にインフォームドコンセントを行い、運動負荷心エコー施行時に非侵襲的心拍出量計にて運動時の生体情報を採取した。

登録時の検査：すべての参加者に研究開始時、心エコー、BNP採血、Holter検査、心肺機能検査、交感神経活性検査を行った。

非侵襲的心拍出量計：通常モニターにて血圧、脈拍数、酸素摂取量を計測すると同時に非侵襲的心拍出量計AESCULON mini (Osypka Medical, Berlin, Germany)にて心拍出量(CO)、一回心拍出量(SV)、心係数(CI)の変動を連続測定した(右図1)。

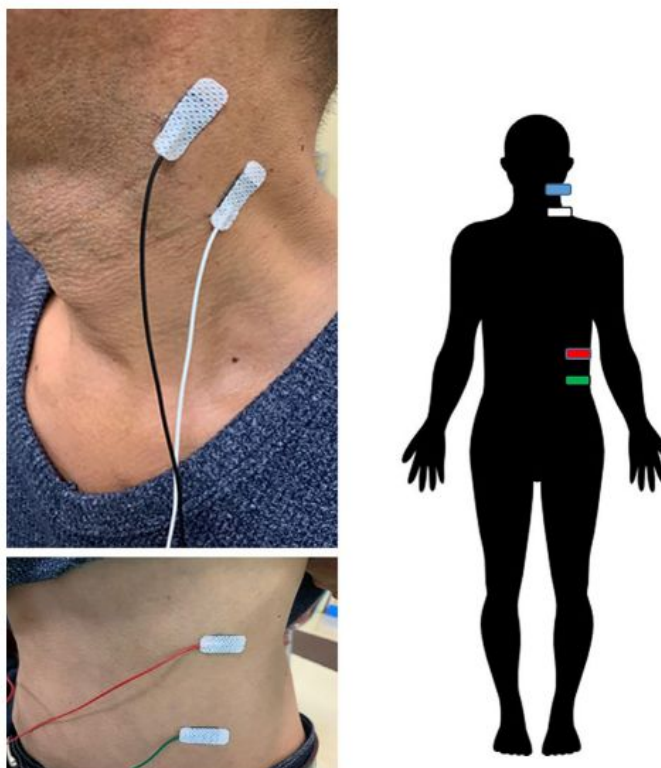


図1

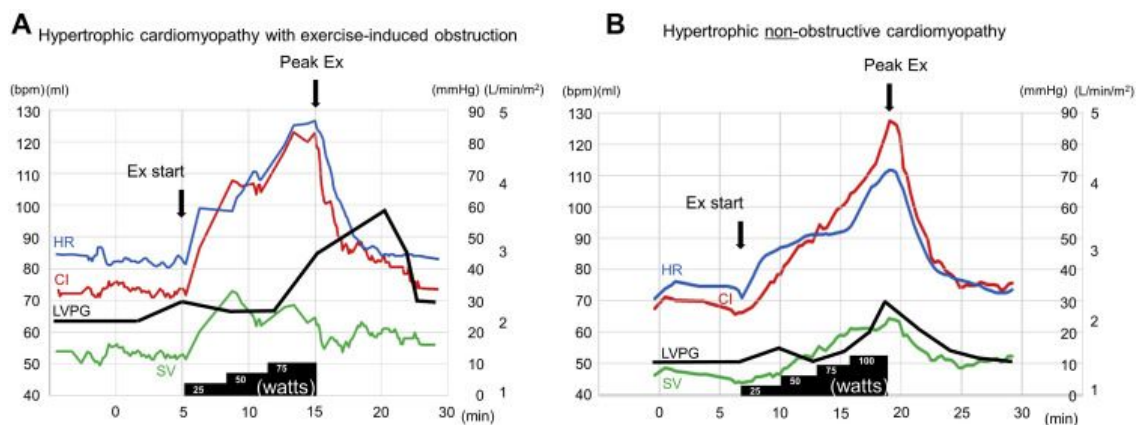
### 4. 研究成果

コロナ禍であったため、研究参加者が10名程度であったが、閉塞性肥大型心筋症患者と非閉塞性肥大型心筋症患者の運動時の血行動態の違いは明らかであった。

結果、閉塞性 HCM 患者は運動開始後、心拍数、心係数(CI)、一回心拍数(SV)は速やかに増加した(図 2A)。しかし、運動開始 3 分後、SV は段階的に低下し始めた。運動開始 7 分後に左室内圧較差(LVPG)が上昇を始め、最大運動負荷で LVPG45mm Hg に達し、軽度の胸部症状が出現した。運動中に増加した LVPG は正常化せず、むしろさらに増加し、運動後の回復期には 58mm Hg に達した。運動前の安静時 19 の E/e' 比(早期僧帽弁流入速度と僧帽弁輪拡張早期速度の比)は運動後 24 に変化した。一方で、非閉塞性 HCM 患者では、運動開始後、心拍数、CO、CI、SV は速やかに増加し、その後も運動負荷の増強とともに低下することなく経過し、運動終了とともにこれらのマーカーが低下した(図 2B)。E/e' での拡張能の増悪も見られなかった。

閉塞性 HCM の運動時血行動態に関する先行報告では、SV 増大不全により心拍出量反応が障害されていた。申請者の症例でも、SV は LVPG が顕性に上昇する直前に減少し、運動誘発閉塞性 HCM 患者における運動中の SV 減少のタイミングを正確に調査できた。つまり、運動誘発性閉塞性 HCM 患者では、血圧は保たれているものの、左室内閉塞が起こる前に SV が低下していることになる。HCM で駆出率が保たれた心不全患者では、運動開始直後に拡張機能障害が誘発されることを示した報告もある。そこでは、E/e' 比は運動後に軽度上昇したが、この E/e' 比の指標は頻拍下では正確に測定できない可能性がある。こゝら報告からは、左心室拡張機能障害が運動中の SV の減少に関連している可能性を示している。

この非侵襲的モニタリング法では、運動中の CI と SV を容易に観察することができ、この方法では胸部皮膚表面からモニターした赤血球の向きの変化に基づく電気的速度測定法によって CI を算出することができる。AESCULON mini の測定誤差は、汗による電極パッチのずれ、低い R 波電圧、他の電子機器の同時使用、劣化した接着剤電極パッチの使用などにより発生する可能性がある。AESCULON mini による測定値の絶対値の精度は、Swan-Ganz カテーテル(Edwards Lifesciences, Irvine, CA)で行われた測定値より劣っていたが、本装置は CI の傾向をモニタリングするのに非常に有用であることが以前に申請者が報告している。運動中の血行動態をモニタリングするためにこの方法を用いることにより、運動誘発性 LVOT 閉塞を有する患者を安全に検出でき、したがって運動の安全マージンを得ることができる。つまり、運動中の SV 減少を避けて、CR のための運動強度を注意深く設定することができる。今後、HCM 患者の心臓リハビリテーションにおける安全な運動パラメータの設定を試みることは、さらに検討すべきである。



結論：この非侵襲的モニタリング法は HCM 患者の運動中の血行動態のモニタリングに有用であり、HCM 患者の CR における運動の安全性を確保するのに役立つであろう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nakayama Atsuko, Nakao Tomoko, Fujiu Katsuhito, Daimon Masao, Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 2
2. 論文標題 Safety Monitoring for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy During Exercise	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CJC Open	6. 最初と最後の頁 732 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjco.2020.08.006	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 -
1. 著者名 Nakayama Atsuko, Nagayama Masatoshi, Morita Hiroyuki, Kawahara Takuya, Komuro Issei, Isobe Mitsuaki	4. 巻 25
2. 論文標題 The use of geographical analysis in assessing the impact of patients' home addresses on their participation in outpatient cardiac rehabilitation: a prospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-020-00917-x	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 -
1. 著者名 Nakayama Atsuko, Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 32
2. 論文標題 Female cardiologists in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal for Quality in Health Care	6. 最初と最後の頁 278 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intqhc/mzaa027	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 -
1. 著者名 Nakayama Atsuko, Takayama Naoko, Kobayashi Momoko, Hyodo Kanako, Maeshima Naomi, Takayuki Fujiwara, Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 25
2. 論文標題 Remote cardiac rehabilitation is a good alternative of outpatient cardiac rehabilitation in the COVID-19 era	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-020-00885-2	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Saito Yoshihiro, Nakayama Atsuko, Sato Tatsuyuki, Morita Hiroyuki, Kawahara Takuya, Itoh Hiroshi, Komuro Issei	4. 巻 1
2. 論文標題 Lipid-lowering statin therapy is beneficial in elderly female patients with hypercholesterolaemia and diabetic retinopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2047487320920761	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Nakayama Atsuko, Nagayama Masatoshi, Morita Hiroyuki, Kawahara Takuya, Komuro Issei, Isobe Mitsuaki	4. 巻 25
2. 論文標題 The use of geographical analysis in assessing the impact of patients' home addresses on their participation in outpatient cardiac rehabilitation: a prospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-020-00917-x	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Nakayama Atsuko, Nagayama Masatoshi, Morita Hiroyuki, Tajima Miyu, Mahara Keitaro, Uemura Yukari, Tomoike Hitonobu, Komuro Issei, Isobe Mitsuaki	4. 巻 309
2. 論文標題 A large-scale cohort study of long-term cardiac rehabilitation: A prospective cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.03.022	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Nakayama Atsuko, Morita Hiroyuki, Fujiwara Takayuki, Komuro Issei	4. 巻 83
2. 論文標題 Effect of Treatment by Female Cardiologists on Short-Term Readmission Rates of Patients Hospitalized With Cardiovascular Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1937~1943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0357	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 -

1. 著者名 Sassa Tatsuro, Nakayama Atsuko, Saito Akihito, Soma Katsura, Inuzuka Ryo, Hirata Yasutaka, Komuro Issei	4. 巻 27
2. 論文標題 Combination Therapy of Fenestrated-Fontan Procedure with Medication Improved Double-outlet Right Ventricle in Adulthood	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 288 ~ 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4250/jcvi.2019.27.e40	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 -

1. 著者名 Nakayama A1, Amiya E2, Morita H2, Hyodo K2, Takayama N2, Konishi Y2, Taya M2, Fujiwara T, Hosoya Y2, Hoshina K3, Komuro I2.	4. 巻 34
2. 論文標題 The potential of cardiac rehabilitation as a method of suppressing abdominal aortic aneurysm expansion: a pilot study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 2031-2039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-019-01441-x	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 -

1. 著者名 Nakayama A, Amiya E, Morita H, Hyodo K, Takayama N, Konishi Y, Taya M, Fujiwara T, Hosoya Y, Hoshina K, Komuro I.	4. 巻 34
2. 論文標題 Correction to: The potential of cardiac rehabilitation as a method of suppressing abdominal aortic aneurysm expansion: a pilot study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 2040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-019-01470-6	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Nakayama Atsuko, Iwama Kentaro, Makise Naohiro, Domoto Yukako, Ishida Junichi, Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 March
2. 論文標題 Use of a Non-invasive Cardiac Output Measurement in a Patient with Low-output Dilated Cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4271-19	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 -

1. 著者名 Nakayama Atsuko, Nagayama Masatoshi, Morita Hiroyuki, Tajima Miyu, Mahara Keitaro, Uemura Yukari, Tomoike Hitonobu, Komuro Issei, Isobe Mitsuaki	4. 巻 March
2. 論文標題 A large-scale cohort study of long-term cardiac rehabilitation: A prospective cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.03.022	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 -

[学会発表] 計9件(うち招待講演 4件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Atsuko Nakayama
2. 発表標題 Mapping Analysis Clarifies the Correlation Between Distribution of Patient's Home Address and Participation in Outpatient Cardiac Rehabilitation
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020 (Dallas, TX, USA) 2020年11月(国際学会)
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 Atsuko Nakayama
2. 発表標題 Remote Cardiac Rehabilitation is a Good Alternative of Outpatient Cardiac Rehabilitation in the Covid-19 Era
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020 (Dallas, TX, USA) 2020年11月(国際学会)
4. 発表年 2020年~2021年

1. 発表者名 Atsuko Nakayama
2. 発表標題 循環器診療における包括的心臓リハビリテーションの役割
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会(京都)シンポジウム 2020年7月(招待講演)
4. 発表年 2020年~2021年



1. 発表者名 Atsuko Nakayama
2. 発表標題 Exercise for Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (Philadelphia, PA, USA) 2019年11月 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsuko Nakayama
2. 発表標題 データに基づく男女cardiologists連携-女性医師へのできる限りのヒント、そして人事への提案
3. 学会等名 循環器医のその後-新時代に向けて セミナー 2019年11月 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Effect of Treatment by Female Cardiologists on Short-Term Readmission Rates of Patients Hospitalized With Cardiovascular Diseases
2. 発表標題 Atsuko Nakayama
3. 学会等名 World Congress, Cardiac Nursing and Cardiology 2019年11月 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsuko Nakayama
2. 発表標題 女性循環器医の妊娠・出産、その後—新時代にむけて
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会 (横浜) 会長特別企画 7 2019年3月 (招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Atsuko Nakayama
2. 発表標題 Exercise For Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy
3. 学会等名 American Heart Association Scientific session 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsuko Nakayama
2. 発表標題 Exercise For Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy
3. 学会等名 Asia Prevent Scientific session 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 中山 敦子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 臨床雑誌「内科」特集：心不全のすべて ~ 増え続ける心不全患者にどう対峙するか ~ 128(1) 2021年7月	5. 総ページ数 6
3. 書名 知っておきたいことア・ラ・カルト 心臓リハビリテーション	

1. 著者名 中山 敦子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Medical Practice 38(4) 2021年	5. 総ページ数 6
3. 書名 《特集：弁膜症（SHD）治療》知っておくべき最新の治療 弁膜症術後心臓リハビリテーションの重要性	

1. 著者名 中山 敦子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本循環器学会学術集会抄録集 84回 シンポジウム13 - 6 2020年7月	5. 総ページ数 6
3. 書名 循環器診療における包括的心臓リハビリテーションの役割(Remote Management of Comprehensive Cardiac Rehabilitation for Severe Heart Failure in the University Hospital)	

1. 著者名 中山 敦子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本循環器学会学術集会抄録集 83回 SS08 - 5 2019年3月	5. 総ページ数 6
3. 書名 大学病院勤務の、とある女性循環器医の働き方 日本の女性循環器医による治療の影響に関する研究も含めて(One Female Cardiologist's Work Ethic in University Hospital, Including the Study of the Effect of Treatment by Female Cardiologists in Japan)	

〔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
---------	---------