

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 27 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500494

研究課題名（和文）大動脈弁閉鎖不全症における心筋障害や運動耐容能からみた予後と至適手術時期の検討

研究課題名（英文）Evaluation of prognosis and optimal timing of valve replacement for patients with aortic regurgitation by myocardial damage and exercise capacity

研究代表者

上野 敦子（UENO ATSUKO）

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：30277199

研究成果の概要（和文）：重症大動脈弁閉鎖不全症となると心不全を合併する。心不全症例の予後は左室収縮能とは相関しない。我々は、大動脈弁位人工弁置換術後症例を含めた心不全症例に対し心肺運動負荷試験を行うことで、運動耐容能や心拍応答を測定し、予後予測を行うことを行った。この測定から、最大酸素摂取量と心拍応答が正の相関を示すこと報告した。また、適切な運動療法により安静時の心拍数が低下することで心拍応答が改善する症例を経験したことから、運動療法が少なくとも運動耐容能を改善する可能性を示唆することができた。

研究成果の概要（英文）：Severe aortic regurgitation (AR) patients show heart failure (HF). The prognosis of HF does not correlation with left ventricular ejection fraction (LVEF). We examined exercise capacity and heart rate response by cardiopulmonary exercise testings to patients with heart failure including patients with aortic regurgitation, and also predicted their prognosis. As a result, we showed the positive correlation between peak O₂ consumption and heart rate response. The case showed that whose heart rate decreased at rest by optimal exercise therapy. Therefore we suggested the possibility that exercise therapy improve exercise capacity for the patients with heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学／福祉工学

キーワード：大動脈弁閉鎖不全症，心肺運動負荷試験，運動耐容能，運動療法，心拍応答，心不全，予後

1. 研究開始当初の背景

大動脈弁閉鎖不全症（Aortic regurgitation: AR）は、自覚症状が出現しにくい疾患で手術至適時期の判断が困難である。

多くの研究が過去 30 年間に AR に対して成され、AR 症例に対する自然歴や（Bonow RO et.al. *Circulation* 1991;84:1625-1635, Tornos P *JACC*2005）、弁置換術後の遠隔期予後（Scognamiglio R et. al. *JACC* 2005;45:1025-1030, Chaliki HP et.al. *Circulation* 2002;106:2687-2693）についても報告している。有症状例や、左室収縮能低下、左室収縮期および拡張期径と予後との関係などから、無症状例でも左室収縮能低下例や左室収縮末期径が大きい例ほど予後が悪いと報告されている。1980-90 年台になされた様々な報告から、弁置換術の適応に対するガイドラインがアメリカ循環器学会・心臓病学会からなされ、日本でもそれらを参考にしたガイドラインが日本循環器学会にて作成されている。しかし実際、人工弁置換術の至適時期におけるガイドラインに沿って弁置換術をおこなっているにもかかわらず、遠隔期に心機能低下のために心不全コントロールに難渋したり、刺激伝導系の問題で治療薬やデバイスの追加が必要になり、さらには突然死となる症例を散見する。大動脈弁置換術後の心臓死は、心不全によるものが多いが致死性不整脈による例もあり、術前の心室性期外収縮が多い例に突然死を含む遠隔期予後が悪いという報告がある（野路 智ら、日本胸部外科学会誌. 1995 年;43:313-317）。

運動耐容能として運動中の肺動脈圧と酸素摂取量の関係から心不全症状を判断する報告（Hasuda T et al. *Int J of Cardiol* 2005;99:403-407）や、運動耐容能が低い例

ほど予後不良という報告（Bonow RO et.al. *Circulation* 1980;62:1280-1290）もある。しかし、これらの報告を含め AR に関する主な研究は 1980 年から 1990 年代になされたものがほとんどであり、21 世紀での研究は少ない。検査法として心筋 magnetic resonance imaging (MRI) や、治療法として心不全に対する β ブロッカーなどの薬物療法や心室再同期療法 (CRT)、致死性心室性不整脈に対する植え込み型除細動器の使用など、医療における検査・治療は進歩しており、早期に予測し治療法を検討し予後を改善できる可能性が増えていると考えら、新たな研究が待たれている。

心筋の造影 MRI による遅延造影は、特に虚血性心疾患での心筋バイアビリティー評価に有用とされている (Kim RJ et. al. *N Engl J Med* 2000;343:1445-1453) が、心筋症でもその有用性が報告されている。しかし、弁膜症症例での MRI 検査は狭窄流あるいは逆流の定性評価や、心機能評価が心機能評価がほとんどであり、予後左右する心筋障害に関する報告がみられない。MRI での梗塞心筋や心筋症での心筋障害評価の有用性はここ 10 年でようやくコンセンサスが得られてきている。弁膜症症例での新たな評価が必要であると考えられ、MRI は有用と考えた。

これまで、心臓リハビリテーションの一つの手段として、動脈硬化危険因子のチェックとともに運動耐容能の測定をおこなってきた（長山雅俊ら. *心臓リハビリテーション* 2005;10:233-236）。これに、MRI での遅延造影からみた心筋障害の部位と、運動耐容能および心拍応答との関係を検討することで、予後予測や弁置換術の至適時期推測が可能かを研究し、臨床に活かしたいと考えた。さらに、AR は左室への容量負荷が左室拡大を引き

起こし、左室機能を悪化させるが、血管拡張薬が逆流量や後負荷、左室容積、壁へのストレスを減らすという報告がある (Evangelista A et.al. N Engl J Med 2005;353:1342-1349)。運動療法は抹消動脈の血管内皮機能を改善させ、総末梢血管抵抗を減少させるという報告があり、血管拡張薬と類似の作用が期待される。このため、AR 症例への運動療法が、外科治療の適応遅延や予後改善効果を有する可能性は否定できない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、AR の予後に関わる因子を検索し介入することで、予後の改善を図ることが目的である。具体的には、MRI にて心筋障害の程度や部位、運動負荷により運動耐容能と心拍応答を測定し予後との関係を調べ、運動療法によりその改善がみられるかを明らかにする。

3. 研究の方法

研究方法の要旨としては、(1) 当科外来通院中の大動脈弁閉鎖不全症 (AR) 症例の登録を行い、症状の有無、心電図、胸部 X 線をはじめ、心エコー、ホルター心電図、血清ヒト脳性利尿ペプチド (brain natriuretic peptide : BNP) など重症度評価を行う。

(2) 重症 AR 症例には心筋造影 MRI 検査を行い、遅延造影によって心筋障害の部位や程度を調べる。同時に運動負荷呼気ガス分析検査を行い、運動耐容能および運動に対する心拍応答を評価するとともに、それに基づき運動療法を指導する。(3) 予後を追跡する。特に、心拍応答の少ないものの予後が不良か否か、造影 MRI による心筋障害の部位や程度によって、心血管イベントに違いがあるか (心不全もしくは不整脈出現の頻度) について追跡評価する。

具体的には、現在当科外来通院中の大動脈弁閉鎖不全症 (AR) 単独患者を対象として登録する。①登録された症例を、NYHA 分類や心エコー検査による逆流の程度や左室径によって、重症度を確認する。この重症度はアメリカ循環器学会およびアメリカ心臓病学会の提案したガイドラインを参考に作られた、日本循環器学会のガイドラインに基づいて行う。②逆流量が中等度から重度の症例に対し、心筋の造影 MRI を行い遅延造影にて心筋障害の程度や部位を確認する。③運動可能な例に対し、運動負荷呼気ガス分析検査を行う。日本光電呼気ガス分析装置を用い、嫌気性代謝閾値や最大酸素摂取量を求める (谷口興一ら、心肺運動負荷テストと運動療法 南江堂)。この際の、運動負荷量と心拍数の変化を確認する。⑤この運動耐容能の検査結果より、運動処方箋を作成し運動療法を指導する。実際的には、嫌気性代謝閾値での心拍数を目標心拍数としたウォーキングを奨励する。⑥その他、ホルター心電図や遅延電位の測定を行い、不整脈や心筋の不整脈易出現の器質の有無を評価する。血清 BNP 測定で、心負荷の程度を評価する。

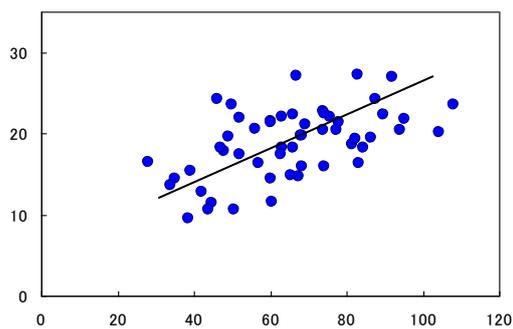
4. 研究成果

重症 AR は安定していても慢性心不全の状態である。この病態における運動耐容能評価と運動療法について、この研究期間に報告した。

まず、心不全症例に対する運動療法について『Cardiac rehabilitation and artificial heart device』『慢性心不全症候群に対する効果一病態からみた運動療法の効果』『ガイドラインに基づいた治療戦略 運動療法』『心不全パンデミックにどう対応するか一重要性を増す心臓リハビリテーション』にて、心不全に対する運動療法の効果、その方法、

注意点を論文に示した。それに手順の
とって、運動療法を施行した。

また、運動耐容能の評価を行うためと有効
かつ安全な運動療法を行うための嫌気性代
謝閾値(AT)測定のために行った心肺運動負
荷試験から、心拍応答 (Δ HR: 最大心拍数-
安静時心拍数) と運動耐容能を表す最大酸素
摂取量 (peak V02) が正相関を示す結果を得
た。これは第 76 回日本循環器学会学術集会
で心臓再同期療法を必要とするような左室
駆出率 35%未満の重症心不全症例に対して
上記の結果を報告したが、そこまで重症でな
い左室駆出率 50%未満の心不全症例でも同
様の結果を示し、今年度の第 18 回日本心臓
リハビリテーション学会学術集会でも下図
のような結果を報告する予定である。



X 軸: Δ HR (bpm)
Y 軸: peak V02 (ml/kg/min)
r=0.562, p=0.0001

これまで、最大酸素摂取量が低いと予後不良
ということが示されており、心拍応答の改善
が最大酸素摂取量を改善し、ひいては予後を
改善することが示唆された。

重症心不全症例で運動療法を行うことで
安静時の心拍数が低下し、その結果心拍応答
が改善した例を認めており、運動療法が予後
改善をきたす可能性があることを示すこと
ができた。今後、今後大動脈弁閉鎖不全症の
症例を多く測定し運動耐容能と予後とを追

跡することで、至適手術時期を予測する手段
となりうると考えられ、さらに研究をすすめ
ていきたい。

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 20 件)

①上野敦子, 伊藤春樹, 心不全パンデミック
にどう対応するか—重要性を増す心臓リ
ハビリテーション. 循環器内科
2011;70(1):53-58 査読無

②上野敦子, 伊東春樹, ガイドラインに基づ
いた治療戦略 運動療法. CARDIAC PRACTICE
2011;22(1):35-40 査読無

③上野敦子, 伊東春樹, 降圧薬のメカニズ
ムと運動. 体育の科学 2011;61(4):260-264
査読無

④加藤多津子, 上塚芳郎(5人中2番目). 東
京女子医科大学病院糖尿病センターにおけ
る地域連携への取り組み. 医療マネジメン
ト会誌 2011;11(4):241-246 査読有

⑤上塚芳郎. 新“事故調”のあり方 診療関
連死調査モデル事業から (Vol. 12) 医療側
の立から思うところ. 医のあゆみ
2011;236(11):1077-1080 査読無

⑦Tateishi M, Tomizawa Y(6人中3番目).
Cardiac tamponade due to perforation by an
Amplatzer atrial septal occluder in a
patient with Marfan syndrome. J Artif
Organs 2011:1-3 査読有

⑧富澤康子. 日本心臓血管外科学会におけ
る女性医師支援の現状. 日心臓血管外会誌
2011;40(1):1-6 査読有

⑨上野敦子. 慢性心不全症候群に対する効
果—病態からみた運動療法の効果. 医学の
あゆみ 2010;232(8):836-841 査読無

- ⑩ 上野敦子, 富澤康子. Impact Factor と h-index を用いた一般循環器系雑誌の評価. 医学図書館 2010;57(1):71-16 査読有
- ⑪ 上塚芳郎. 疾患と検査値の推移 心房細動に対するワルファリン療法. 検と技 2010;38(11):1068-1074 査読無
- ⑫ 田倉智之, 上塚芳郎 (5人中5番目). 転移性脳腫瘍の治療における臨床経済評価手法の検討. 脳神経外科 2010;38(7):629-637 査読無
- ⑬ Nishiyama K, Tomizawa Y (4人中4番目). Crisis in the operating room: fires, explosions and electrical accidents. J Artif Organs 2010;13(3):129-133 査読有
- ⑭ Momose N, Tomizawa Y (9人中9番目). Development of a new control device for stabilizing blood level in reservoir during extracorporeal circulation. Perfusion 2010;25(2):77-82 査読有
- ⑮ Tokumine A, Ninomiya S, Tokaji M, Kurosaki T, Tomizawa Y. Evaluation of basic perfusion techniques, ECCSIM-Lite simulator. J Extra Corpor Technol 2010;42(2):139-144 査読有
- ⑯ Ueno A, Tomizawa Y. Cardiac rehabilitation and artificial heart device. J Artif Organs 2009;12(2):90-97 査読有
- ⑰ 上塚芳郎. 移植医療の発展と医療経済学 臓器移植の医療経済的評価 臓器提供のあつせんの費用も含めて. 移植 2009;44(特別):S235-S242 査読無
- ⑱ 上塚芳郎. 医療材料をとりまく問題 内外価格差だけでなく、文化や疾病の違いも考慮して. 医療と社会 2009;19(1):97-106 査読無
- ⑲ 上塚芳郎. 死体臓器提供と生体臓器提供による臓器移植の医療経済論 あつせん・コー

ディネート費用を中心として. 移植 2009;44(1):53-59 査読無

⑳ 富澤康子: 平成 19, 20 年度文部科学研究補助金(基盤研究C) 課題番号 19500396 『人工心肺技術の安全教育・トラブル対処訓練を目的としたシミュレータの開発と評価』研究成果報告書

[学会発表] (計5件)

① 上野敦子, Relationship between rate response and exercise capacity by cardiopulmonary exercise testing in patients with cardiac resynchronization therapy 第76回日本循環器学会学術集会 2012.3.17. 福岡

② 上野敦子, 心筋症例における右室機能と運動耐容能評価についての検討～不整脈源性右室と心筋症例と比較して～ 第17回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2011.07.16, 大阪

③ 上野敦子, 通常トレッドミル運動負荷検査でのタイムドメイン法による T wave alternans と血清 BNP 値についての検討. 第16回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2010.07.18. 鹿児島

④ 上野敦子, Evaluation of the Clinical Implication of T-wave Alternans by Time-domain Modified Moving Average Analysis in Routine Exercise Testing. 第774回日本循環器学会学術集会 2010.3.6. 京都

⑤ 上野敦子, タイムドメイン法による T-wave alternans の臨床応用に関する検討 第57回心臓病学会学術集会 2009.9.19. 札幌

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上野 敦子 (UENO ATSUKO)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号: 30277199

(2)研究分担者

富澤 康子 (TOMIZAWA YASUKO)
東京女子医科大学・医学部・助教
研究者番号：00159047

(3)連携研究者

上塚 芳郎 (UETSUKA YOSHIO)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号：40147418