

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16013

研究課題名（和文）心不全患者における非侵襲的陽圧換気を併用した運動療法の有効性の検討

研究課題名（英文）Evaluating the Efficacy of Exercise Therapy in Combination with Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients with Heart Failure

研究代表者

神谷 究（Kamiya, Kiwamu）

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：60797108

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）：研究当初は、心不全患者における運動時の血行動態把握と非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）の与える影響について検討することとしたが、新型コロナウイルス感染の流行のためNPPVを用いる本研究の患者登録が進まなかった。そのため、高齢者心不全患者の運動時血行動態評価を中心に研究を施行した。経カテーテル大動脈弁留置術（TAVR）予定の大動脈弁狭窄症（AS）患者に下肢挙上法とハンドグリップ法による負荷を施行した。TAVR前に比べTAVR後には、負荷時の肺動脈楔入圧の上昇が少なく、右室仕事量の上昇が大きかった。このことはASにおける症状には、左心のPCWP上昇のみならず、右心機能も関係していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者では、急性期から運動療法を含む心臓リハビリテーションを導入することが重要とされている。しかし、運動による症状増悪を来し心臓リハビリテーションが十分に進まない症例を経験する。特に、近年増加の一歩たどっており、軽労作で強い心不全症状を呈することが多い大動脈弁狭窄症（AS）の心不全患者に注目し研究を進めた。今回の研究により、AS患者の症状増悪に影響する病態に迫り、今後の心不全治療へ寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study initially aimed to investigate the hemodynamics during exercise together with the impact of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in patients with heart failure. However, due to the COVID-19 epidemic, this NPPV study did not progress satisfactorily. Therefore, we re-oriented our study on evaluating hemodynamics during exercise in patients with heart failure. We focused specifically on patients with aortic stenosis (AS), which is often associated with severe heart failure symptoms even with mild exertion. Passive leg raising + handgrip load was implemented in AS patients scheduled for TAVR. When comparing hemodynamics before and after TAVR, there was no significant difference at rest. However, when load was applied, significantly smaller increase in PCWP and a greater increase in RVSWI was recorded after TAVR than before. This suggests that in AS, heart failure symptoms are related to both, an increase in left heart PCWP and right heart function.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 大動脈弁狭窄症

1. 研究開始当初の背景

本邦は、世界に先んじて超高齢化社会に突入し、心不全患者は増加の一途をたどっている。心不全患者では、長期安静臥床による身体的・精神的デコンディショニングや廃用症候群、さらには低栄養や炎症性サイトカイン上昇による骨格筋萎縮をきたしやすいことから、早期から運動療法を中心とした心臓リハビリテーションを導入することが重要である。近年、人工呼吸器管理や心血管作動薬の持続静注管理中の重症心不全患者であっても、早期心臓リハビリテーションの有効性が示されてきている。その一方で、たとえ安静時に症状がなくても、ごく低強度運動により容易に呼吸困難感や呼吸不安定性を生じる症例も存在する。運動時には、骨格筋などの末梢組織の酸素需要の増大に対応するために、末梢で静脈血の酸素含量を減少させるとともに、心拍出量を増加させる必要がある。健常心では、安静時の数倍の血液を拍出する予備能を有しているが、心不全患者では心機能低下のため循環予備能が低く、末梢血管抵抗も上昇しているため運動に伴い容易に左室拡張期圧が上昇し、左房圧上昇や肺うっ血を来たすと考えられている。さらには、肺コンプライアンスの低下や気道抵抗の上昇など呼吸機能障害も生じて運動時の呼吸症状増悪へつながることが想定されている。しかし、高齢心不全患者において、低強度運動により症状増悪を示す患者の同定と血行病態の把握は十分には進んでいない。また、いかにして運動療法の導入・増強を行うかが重要な課題としてあげられる。近年、安静時に左房圧上昇や肺高血圧を呈する急性心不全患者で非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)の有効性が報告されているが、運動時における安全性・有効性については十分検討されていない。

2. 研究の目的

今回、我々は運動負荷検査を用いて、低強度運動により症状増悪を示す高齢心不全患者の同定と血行病態変化の把握し、非侵襲的陽圧換気療法を併用した運動療法の安全性と有効性を検討することを目的とした。本研究は、急性心不全もしくは慢性心不全で入院となった高齢心不全患者を対象に、(1)運動負荷検査による低～中強度運動時の血行動態評価を行う、(2)NPPV併用した運動の有効性と安全性に関する検討と至適な換気設定の検討を行う、(3)運動負荷心臓カテーテル検査と心エコー検査による評価を行い、NPPVが運動時の血行動態に与える影響の検討と効果が期待される患者の同定を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

本研究開始当初の研究方法は、急性心不全もしくは慢性心不全で入院となった高齢心不全患者を対象に、(1)心肺運動負荷試験(CPX)を行い、最高酸素摂取量(peak V02)の測定を行う。得られた peak V02 を基に運動強度を設定して運動負荷検査を施行する。自転車エルゴメーターを用いた、20W 多段階負荷法で実施し、目標負荷強度に到達した後は同強度を維持する。非 NPPV 併用、NPPV 併用した運動負荷検査を行い有効性と安全性の評価を行う。(2)非侵襲的評価時と同様の負荷方法、強度を用いて検査を行う。臥位エルゴメーターによる運動負荷時の血行動態評価を心臓カテーテル検査、心臓エコー検査にて施行する。非 NPPV 併用負荷と NPPV 併用負荷にて血行動態評価を行う。(3)心不全患者を、無作為に NPPV 併用群と非 NPPV 併用群に割付け、運動療法を施行する。運動療法開始前、10 日後、180 日後に、6 分間歩行距離、症状の量的評価尺度(修正 Borg、NYHA)、QOL 指標(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)、交感神経活性指標(ノルエピネフリン濃度、MIBG シンチ)、心肺運動負荷試験の比較検討を行うことであった。しかし、新型コロナウイルス感染の流行・新型株の出現などのため、感染拡大の恐れがある NPPV を用いる本研究の患者登録が進まなかった。そのため、高齢者心不全患者の運動時血行動態評価を中心に研究を施行することとした。特に、近年増加の一歩たどっており、軽労作で強い心不全症状を呈することが多い大動脈弁狭窄症(AS)の心不全患者に注目し研究を進めた。高齢 AS 患者を対象に臥位エルゴメーターによる運動負荷時の血行動態評価を心臓カテーテル検査、心臓エコー検査にて施行した。AS に対する経カテーテル的大動脈弁留置術(TAVR)治療介入後にも同様の検査を施行して症状、血行動態評価をおこなった。また、得られたパラメーターと心不全入院と全死亡の複合予後の関係を検証した。

4. 研究成果

(1)高齢 AS 患者を対象に臥位エルゴメーターによる運動負荷時の血行動態評価を心臓カテーテル検査、心臓エコー検査にて施行した。しかし、高齢 AS 患者においては整形外科疾患の併存など自転車エルゴメーターを用いた運動に制限が生じることが多く、検査実施できる症例が非常に少なかった。そこで、前負荷増大を目的とした下肢挙上法(PLR)を用いた負荷検査を実施することとした。高齢 AS 患者で TAVR 実施予定の連続 103 例を登録した。そのうち、検査実施不能例

や参加同意を得られなかった症例など 27 例を除いた 76 例で解析を行った。症例の平均年齢は 84 ± 5.1 歳、男性が 32%、術前の NT-proBNP は 1250 pg/mL (四分位範囲 460-2693 pg/mL)、左室駆出率 (LVEF) は 65% (四分位範囲 59-71%) であった。PLR 前後の比較において、右房圧 (RA) は $4.8 \pm 2.4 \text{ mmHg}$ から $5.9 \pm 2.7 \text{ mmHg}$ (p 値 < 0.001)、肺動脈楔入圧 (PCWP) は $10.2 \pm 4.2 \text{ mmHg}$ から $12.1 \pm 4.9 \text{ mmHg}$ (p 値 < 0.001)、心拍出量 (CO) は $3.5 \pm 0.8 \text{ L/分}$ から $3.7 \pm 0.8 \text{ L/分}$ (p 値 < 0.001)、右室仕事量係数 (RVSWI) は $6.1 \pm 2.2 \text{ g/m}^2/\text{m}^2$ から $7.1 \pm 2.3 \text{ g/m}^2/\text{m}^2$ (p 値 < 0.001) へと有意に上昇したが、症状との関係は認めなかった。左室駆出率の保たれた心不全患者に対する PLR 負荷を検討した欧米からの報告¹⁾に比べ、今回の我々の症例では PLR 前後の PCWP 変化が少なかった。体格の小さな日本人の高齢者においては、PLR 負荷では負荷不十分である可能性が考えられた。

(2) PLR のみでは負荷不十分であったため PLR に加えて、後負荷を目的としたハンドグリップ法 (HG) による負荷²⁾を併用し研究を実施した。高齢 AS 患者で TAVR 実施予定の連続 55 例を登録した。そのうち、検査実施不能例や参加同意を得られなかった症例など 11 例を除いた 44 例で解析を行った。症例の平均年齢は 83.3 ± 4.0 歳、男性が 41%、術前の NT-proBNP は 1227 pg/mL (四分位範囲 232 - 1864 pg/mL)、LVEF は 59.7% (四分位範囲 53.8 - 66.0%) であった。PLR+HG 負荷前後の比較において、RA は $5.6 \pm 2.5 \text{ mmHg}$ から $8.0 \pm 3.5 \text{ mmHg}$ (p 値 < 0.001)、PCWP は $10.3 \pm 3.9 \text{ mmHg}$ から $17.9 \pm 6.1 \text{ mmHg}$ (p 値 < 0.001)、CO は $4.1 \pm 0.9 \text{ L/分}$ から $4.9 \pm 1.4 \text{ L/分}$ (p 値 < 0.001) へと有意に上昇したが、RVSWI は $6.3 \pm 1.9 \text{ g/m}^2/\text{m}^2$ から $5.9 \pm 2.6 \text{ g/m}^2/\text{m}^2$ (p 値 = 0.72) と有意な変化は認めなかった。PLR+HG 負荷後の PCWP と症状の増悪には有意な関係があった (p 値 = 0.013)。

TAVR 前後比較において、心不全症状に有意な改善を認めていた。TAVR 前後の血行動態比較において、安静時の PCWP (10.3 ± 3.9 vs $10.4 \pm 4.0 \text{ mmHg}$, p 値 = 0.85)、CO ($4.1 \pm 0.9 \text{ L/分}$ vs $4.1 \pm 0.8 \text{ L/分}$, p 値 = 0.85)、RVSWI ($6.3 \pm 1.9 \text{ g/m}^2/\text{m}^2$ vs $6.2 \pm 2.2 \text{ g/m}^2/\text{m}^2$, p 値 = 0.81) と有意な違いはなかった。一方、PLR+HG 負荷後の PCWP (17.9 ± 6.1 vs $16.9 \pm 4.7 \text{ mmHg}$, p 値 = 0.008)、RVSWI ($5.9 \pm 2.6 \text{ g/m}^2/\text{m}^2$ vs $10.0 \pm 3.2 \text{ g/m}^2/\text{m}^2$, p 値 = 0.001) と有意な違いを認めた。TAVR 前に比べ TAVR 後には、有意に PCWP の上昇が抑えられ、RVSWI の上昇が大きかった。このことは高齢 AS 患者における心不全症状には、左房圧の上昇を反映した PCWP のみならず、RVSWI に代表される右心機能も関係していることが示唆された。しかし、まだ症例数が少なく、直接的な関係を示すまでには至らなかった。予後に関する検討においても、観察期間中の心不全入院 4 例、死亡 2 例と少なく、関係を明らかにするには至らなかった。今後も、引き続き症例の登録を進める。

<引用文献>

- 1) van de Bovenkamp AA et al. Circ Heart Fail 2022; 15: e008935.
- 2) Hamatani Y et al. Intern Med. 2022; 61: 1817-1822.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------