

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：34521

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350651

研究課題名(和文) 心臓リハビリテーションにおける非侵襲的心機能評価法の開発：力 心拍数関係の応用

研究課題名(英文) Noninvasive Evaluation of Left Ventricular Force-Frequency Relationships by Measuring Carotid Arterial Wave Intensity

研究代表者

田中 みどり (Tanaka, Midori)

姫路獨協大学・医療保健学部・准教授

研究者番号：50441332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：運動中の心機能の評価方法として、Force-Frequency Relation (FFR：心拍数増加に伴う心収縮性の増加) を、超音波エコー法と運動負荷という非観血的な方法で測定した。延べ対象者数は142名、このうち検査の再現性を検証するため3回測定した被験者が20名あった。この20名の2回分を差し引き102名でFFR解析を行った。再現性は臨床での使用に妥当な範囲内の数値であった。

心拍数増加に対して心収縮性(WD1)は直線的に増加した。男女別では男性が女性より傾きが大きかった。FFRの傾きの大きさを予測する独立変数はBMIで、BMIが大きいとFFRの傾きは小さくなる結果となった。

研究成果の概要(英文)：We developed a method of noninvasively measuring the force-frequency relation (FFR) during exercise. We enrolled 102 healthy subjects. Using ultrasonic diagnostic equipment, we measured wave intensity (WD1) in the carotid artery and heart rate (HR) before and during bicycle ergometer exercise. FFR's were constructed by plotting the maximum value of WD1 against heart rate (HR). The coefficient of variation for the measurement of FFR was 0.20, which was within clinically practical range. WD1 increased linearly with an increase in HR during exercise. The slope of the WD1-HR relation was  $1.0 \pm 0.6$  m/s<sup>3</sup> bpm, which were lower in women than in men. The independent variable to predict the slope of FFR was BMI. The slope of FFR was smaller for greater BMI.

研究分野：循環器 運動療法

キーワード：運動時の心収縮性 心血管機能 Wave Intensity FFR

1. 研究開始当初の背景

正常な心臓では、ペースングで心拍数を上げると収縮性が高まるという関係が知られている(FFRあるいはBowditch効果). FFRは運動負荷により心拍数を上昇させた場合は、一層強調されて現れる.ところが、病的な心臓では、心拍数の増加による心収縮性上昇の度合いが减弱し、運動負荷による FFR の強調も消失する.これらのことから、FFRは運動負荷中の心機能の評価に有用と考えられる.

しかし、従来、FFRは、心臓カテーテルにより測定した左室圧の最大上昇率(Peak dP/dt)を心収縮性の指標とし、心房ペースングにより心拍数を変化させるという侵襲的方法で測定されていたので、心臓リハビリテーションの患者さんには使えなかった.

われわれは、超音波心エコー法を用い wave intensity という新しい指標で心収縮性を評価する方法を展開してきたが、この方法を応用すれば、運動負荷中の FFR を全く非侵襲的に測定できる.

2. 研究の目的

(1) 心臓と血管系干渉の解析に有用な指標と考えられている Wave Intensity(WI) と運動負荷を用いて FFR 測定を行う. FFR の測定は、各年齢層の健全な男女を対象として行い、カテーテル法で得られている従来の FFR と同様な性質の FFR が期待通り得られるかどうかを評価する.

(2) さらに WI は心収縮性のみでなく、動脈の弾性定数であるスティッフネス・パラメータや脈波の末梢からの反射波の強さの指標も与えるので、これらのパラメータが FFR に与える効果を解析する.

これらの結果を基に、運動負荷中の心機能の非侵襲的評価に FFR が有用であることを検証し、今後の FFR の心臓リハビリテーションにおける応用の基礎データとする.

3. 研究の方法

(1) 心収縮性の超音波による非侵襲的測定 Wave intensity (WI)は、動脈中の血圧 P と血流速度 U の時間微分の積

$$WI = (dP/dt)(dU/dt)$$

として定義される.超音波では血圧の測定はできないので、超音波エコートラッキング法で測定した拍動による血管径変化波形をカフ型血圧計で測定した上腕動脈圧で較正し、これを血圧波形の代用として用いる. WI は超音波法により得られるが、実際に測定しているのは、U と血管径 D であるから、U と D を用いた wave intensity (WD)を定義することもできる:

$$WD = (1/D)(dD/dt)(dU/dt) = (1/P)WI \text{ (式1)}$$

ここで、 $P$  は血管のスティッフネスパラメータとよばれる弾性定数である. WI と WD は同様の性質を有するが、運動負荷中にカフ型

血圧計で血圧を時系列データとして得ることはできないので、血圧を測定する必要のない WD を用いる. 1 心周期の間の WI の最大値  $W_{D1}$  は駆出の初期に現れるが、従来から用いられている心収縮性の指標 Peak dP/dt (Max dP/dt)と  $W_{D1}$  の関係は、すでに報告されている. これにより、 $W_{D1}$  は心収縮性の指標として用い得ることが明かであるが、(式1)の関係から、WD の最大値  $WD_1$  も心収縮性の指標として用いることができる.

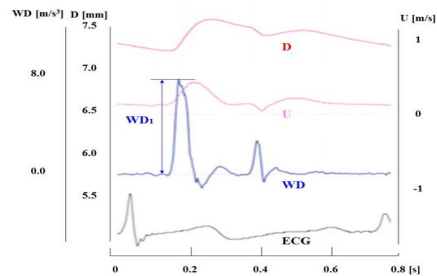


図1 WI 波形

(2) 運動負荷による心拍数の変化

侵襲的なペースングによらなくても、運動負荷をかければ心拍数は上昇する. 自転車エルゴメータを用いた症候限界性の心肺運動負荷試験を行う. 若年者において、自転車エルゴメータでの 20W 分増ランブ負荷に伴い心拍数の時間変化は  $r^2=0.98$  と極めて高い適合性を持つ. 運動負荷は臨床で用いる負荷 ( $(220 - \text{年齢}) * 0.8$ ) を心拍数の上限とする.

(3) 対象

延べ対象者数は 142 名、このうち検査の再現性を検証するため 3 回測定した被験者が 20 名あった. この 20 名の 2 回分を差し引き若年健康男女 102 名.

上記方法により安静時から運動中の  $WD_1$  と心拍数のデータを採取、解析を行う.

4. 研究成果

(1) 心拍数 (HR) 増加に対して心収縮性 ( $WD_1$ ) は直線的に増加した.  $WD_1$  の HR に対する適合度は  $r^2 = 0.7 \pm 0.2$  であった(代表図2). つまり、心臓カテーテルで得た過去の研究と同様の結果を非侵襲的に得る事ができた.

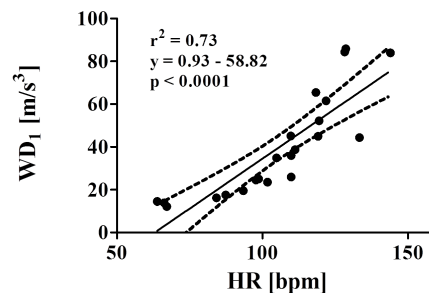


図2  $WD_1$  と HR の関係 (代表図)

(2) 男女別では男性が女性より傾きが大きかった(男性  $1.2 \pm 0.7$ , 女性  $0.7 \pm 0.2$   $m/s^3bpm$ ) (図3).

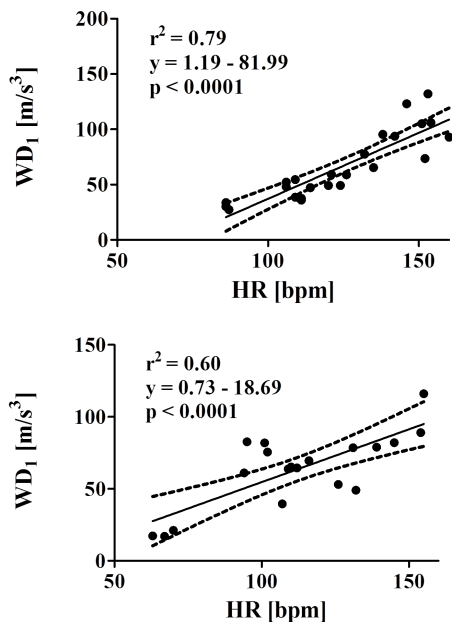


図3 (上)男性の $WD_1$ とHRの関係(代表図)  
(下)女性の $WD_1$ とHRの関係(代表図)

(3) FFRの傾き(k)の大きさを予測する独立変数はBMIで、BMIが大きいとFFRの傾きは小さくなる結果となった(図4)。

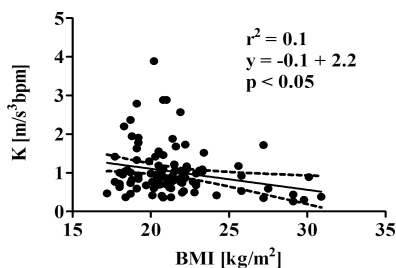


図4 FFRの傾き(k)とBMIの関係

(4) FFRの再現性は変動係数が0.2未満であり、**臨床上的使用に問題ない**ことを確認した。

(5)当初計画に加えて、FFRの臨床使用の有効性を検証するために、被験者内の12名で呼気ガスAT値強度でのエルゴメータ運動を週3回4週間継続して運動を行った際のFFRの傾きの変化を検証し、変化の継続期間についても調査した。その結果、FFRの傾き(k)は運動前に比し、運動直後に大きくなった。然しながら2週間後には元に戻っていた。本法によるFFR計測は、**運動の効果も反映する可能性を持つ**。

##### 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6件)

1. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 梶谷文彦. 2週間の高強度トレッドミル運動で動脈の硬さは変化するか? 脈管学 2015; 55: 185-190. DOI:

<http://doi.org/10.7133/jca.15-00005>  
査読有.

2. Midori Tanaka, Motoaki Sugawara, Yasuo Ogasawara, Isao Suminoe, Tadafumi Izumi, Kiyomi Niki, Fumihiko Kajiya. Noninvasive Evaluation of Left Ventricular Force-Frequency Relationships by Measuring Carotid Arterial Wave Intensity during Exercise Stress. Journal of Medical Ultrasonics. 2015; 42: 65-70. 2014; 1.24 (Published online) 査読有. DOI: 10.1007/s10396-014-0554-8

3. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 泉唯史, 仁木清美, 梶谷文彦. 中等度強度の定期的有酸素運動が動脈の硬さに与える効果 圧力 ひずみ弾性率( $E_p$ )とスティッフネス・パラメータ( )の超音波測定による評価 - Effects of Intermittent, Moderate-intensity, and Short-term Aerobic Exercise Training on Arterial Stiffness Evaluation by Ultrasonic Measurements of Stiffness Parameter and Pressure-strain Elastic Modulus 心臓 2015;47(2):157-164. 査読有.

4. Tanaka M, Sugawara M, Ogasawara Y, Suminoe I, Izumi T, Hiramatsu O, and Kajiya F. Noninvasive Assessment of Left Ventricular Force-Frequency Relationships by Measuring Carotid Arterial Wave Intensity during Exercise Stress. 78-1-4577-0216-7/13 ©2013 IEEE 687-690 査読無

5. Midori Tanaka, Motoaki Sugawara, Yasuo Ogasawara, Tadafumi Izumi, Kiyomi Niki, Fumihiko Kajiya. Only Eight-week, Intermittent, Moderate Intensity Aerobic Exercise Reduces Arterial Stiffness Evaluation by Pressure-strain Elastic Modulus and Stiffness Parameter Measured Using Ultrasonic Echo Tracking. Journal of Medical Ultrasonics. 2013;40: 119-124. DOI:10.1007/s10396-012-0408-1 査読有.

6. Midori Tanaka, Motoaki Sugawara, Yasuo Ogasawara, Isao Suminoe, Tadafumi Izumi, Kiyomi Niki, Fumihiko Kajiya. A Noninvasive Method of Measuring Force-Frequency Relations to Evaluate Cardiac Contractile State of Patients during Exercise for Cardiac Rehabilitation. Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing. 9.25-29.2013 Seville, Spain 10.1007/978-3-319-00846-2 査読無.

〔学会発表〕(計 17 件)

1. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 泉唯史. 運動負荷中の心収縮性の評価: Force-Frequency Relation の非侵襲的測定. 第 80 回日本循環器学会学術集会 H28 年 3 月 18 日 ~ 20 日. 仙台国際センター、東北大学百周年記念会館 川内萩ホール、仙台市民会館、仙台市新展示施設 (宮城県)
3. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 泉唯史. ハンドグリップ負荷中の心収縮性の変化. 日本心臓リハビリテーション学会 第 1 回関西地方会. H27 年 2 月 27 日京都テルサ (京都府)
3. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 泉唯史. 頸動脈エコーと運動負荷試験を用いた力 収縮頻度関係 (FFR) の非観血的計測法第 238 回日本循環器学会関東甲信越地方会. H27 年 12 月 5 日. ステーションコンファレンス東京 (東京都)
4. Midori Tanaka, Motoaki Sugawara, Yasuo Ogasawara<sup>2</sup>, Kiyomi Niki and Tadafumi Izumi. Acute changes in carotid arterial blood velocity immediately after the cessation of exercise. icSPORTs ( International Congress on Sports Science Research and Technology Support )H27.11.15-17 Lisbon, Portugal
5. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 泉唯史. 頸動脈エコーと運動負荷を利用した力 収縮頻度関係の非侵襲的計測法の開発 日本超音波医学会 第 45 回北海道地方会学術集会. H27 年 9 月 26 日 北海道大学
6. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 梶谷文彦. 運動負荷中の心機能の非観血的評価法の開発: Force-Frequency Relation の応用. 第 21 回日本心臓リハビリテーション学会. H27 年 7 月 18 ~ 19 日福岡国際会議場 (福岡県)
7. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 梶谷文彦. 2 週間の高強度のトレッドミル運動は動脈の弾性率を低下させる. 第 88 回日本超音波医学会学術集会. H27 年 5 月 22 日 (金) -24 日 (日) グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール (東京都)
8. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 梶谷文彦. 運動終了直後からの頸動脈血流速度の変化. 第 79 回日本循環器学会学術集会. H27 年 4 月 24 日 (金) ~ 26 日 (日) 大阪国際会議場 他 (大阪府)
9. 田中 みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫,

仁木清美, 梶谷文彦

運動中の力 収縮頻度関係 (FFR) の非侵襲的測定法の開発: FFR と体格指数 (BMI) の関係. 第 226 回日本循環器学会関東甲信越地方会. H26.12.6 東京 東京ステーションコンファレンス

10. 田中 みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 梶谷文彦. 2 週間の定期的高強度有酸素運動は動脈の硬さ指標を低下させる. 第 41 回関西地方会学術集会. H26.11.22 京都府京都市

11. 田中 みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 梶谷文彦. 第 55 回日本脈管学会 2 週間の高強度有酸素運動で動脈の硬さは変化するか? H26.10.30-31. 倉敷文芸会館 (岡山県倉敷市)

12. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 泉唯史. 運動によって得た力 収縮頻度関係の傾きと Body Mass Index - Wave Intensity (WDI) の応用- 第 87 回日本超音波医学会学術集会 H26 年 5 月 9 日 (金) -11 日 (日). パシフィコ横浜 (横浜市)

13. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 梶谷文彦, 仁木清美, 泉唯史. 運動中における心収縮性の測定法 - Wave intensity の応用 - 第 78 回日本循環器学会学術集会 H26. 3. 21-23. 東京国際フォーラム.

14. Midori Tanaka, Motoaki Sugawara, Yasuo Ogasawara, Isao Suminoe, Tadafumi Izumi, Kiyomi Niki, Fumihiko Kajiya. A Noninvasive Method of Measuring Force-Frequency Relations to Evaluate Cardiac Contractile State of Patients during Exercise for Cardiac Rehabilitation.

Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing. 9.25-29.2013 Seville, Spain

15. Tanaka M, Sugawara M, Ogasawara Y, Suminoe I, Izumi T, Hiramatsu O, and Kajiya F. Noninvasive Assessment of Left Ventricular Force-Frequency Relationships by Measuring Carotid Arterial Wave Intensity during Exercise Stress.

Institute of Electrical and Electronic Engineers . 7.3-7.2013, Osaka 大阪国際会議場

16. 田中みどり, 菅原基晃, 小笠原康夫, 仁木清美, 泉唯史, 梶谷文彦. 週 2~3 回の中等度運動を 8 週間継続すると動脈の硬さは低下する. 第 86 回日本超音波医学会学術集会. H25 月 24 日 (金) -26 日 (日). 大阪国際

議

17. 田中みどり, 菅原基晃, 住之江功夫, 泉唯史, 仁木清美, 小笠原康夫, 梶谷文彦. Force-Frequency Relation の非侵襲的測定法の開発 頸動脈エコーによる wave intensity 測定と運動負荷を用いて 第77回日本循環器学会学術集会 H25年3月15-17日. パシフィコ横浜(横浜市).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 みどり (TANAKA, Midori)  
姫路獨協大学・医療保健学部・准教授  
研究者番号: 50441332

(2) 研究分担者

菅原 基晃 (SUGAWARA, Motoaki)  
姫路獨協大学・医療保健学部・名誉教授  
研究者番号: 60010914

(3) 研究分担者

小笠原 康夫 (OGASAWARA, Yasuo)  
川崎医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 10152365

(4) 研究分担者

泉 唯史 (IZUMI, Tadafumi)  
北海道医療大学・リハビリテーション科学部・教授  
研究者番号: 40278990

(5) 研究分担者 (H27.7.29 付で登録削除)

梶谷 文彦 (KAJIYA, Fumihiko)  
川崎医療福祉大学・医療技術学部・特任教授  
研究者番号: 70029114