

令和 3 年 4 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01450

研究課題名(和文) 膠原病患者の運動中の心機能応答についての縦断的研究

研究課題名(英文) Longitudinal study on cardiac response during exercise in connective tissue disease

研究代表者

染矢 富士子 (Someya, Fujiko)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：60187903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)： 膠原病には間質性肺炎などの合併症があり、横断的研究では、膠原病の一つである全身性強皮症において間質性肺炎と運動耐容能との関連性、1回拍出量と肺機能や6分間歩行距離との相関が示されていた。

本研究では、これまでの症例を縦断的に評価したところ、全身性強皮症では運動中の循環器応答は症例によって経過が異なり、心エコーで得られる測定値には関連するものがなく、影響因子として肺拡散能の追従性が良好で、6分間歩行距離とも関連していた。以上より、1回拍出量の減少は心機能自体の低下というより肺機能障害によって生じる体力低下が一因となっていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膠原病患者の1回拍出量が低下する原因が、心エコーなどの心機能評価で得られていた左室収縮能、拡張能障害と予想していたが、本研究ではそれが証明されず、むしろ肺機能障害の2次的影響が大きいことが示された。また、この結果は四肢機能障害の少ない全身性強皮症で明確となったが、皮膚筋炎・多発性筋炎では、筋炎による筋力低下の少ない症例の一部で、体力低下がそれぞれ1回拍出量と肺機能と関連していた。そこで、今後の膠原病患者の運動療法を考えるにあたり、心臓リハビリテーションではなく呼吸リハビリテーションを基にしたプログラムを行うことが合理的であると示唆された。

研究成果の概要(英文)： In previous cross-sectional studies, impaired stroke volume in patients with systemic sclerosis was reported, however no cardiac parameter using echocardiography was detected as the relating factor for the stroke volume reduction. In this study, the patients were re-evaluated, and correlations between the change of stroke volume for interval periods and cardiac parameters were analyzed.

As the results, individual changes for the interval in stroke volume were found, which was not related to cardiac parameters, but was significantly related to the diffusion capacity of the lung for carbon monoxide. Significant relation was also found between the distance walked and the stroke volume. Thus, a limited lung diffusion capacity may affect stroke volume due to the exercise intolerance in systemic sclerosis without pathological heart involvement.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：膠原病 肺機能 心機能 運動 体力 生活の質

1. 研究開始当初の背景

全身性強皮症は組織の線維化と血管病変により多臓器を障害する。特に肺の線維化は生命予後にかかわり、心筋の線維化はエコー所見として左室拡張障害として検出され、心不全症状が発現する前から認められている。申請者は、これまで心機能障害を評価するため、非侵襲性インピーダンス法による心拍出量計 (Physioflow Q-Link, Manatec Biomedical, France) で算出される 1 回拍出量の測定を行ってきた。対象者は全身性強皮症だけでなく、皮膚筋炎・多発性筋炎にまでおよび、横断的研究結果として 1 回拍出量は健常人に比べ低下しており、その関連因子として肺機能障害が強く疑われた。しかし、1 回拍出量と心エコー所見との関連性をいずれの疾患でも示すことができず、その原因はよく分かっていなかった。そこで、左室の収縮能と拡張能に注目し、縦断的研究を行うことにした。

2. 研究の目的

膠原病患者の 1 回拍出量の低下の原因を明確にし、今後の患者への治療に応じた運動指導の方向性を提案することを目的とした。そこで、横断的に確認された肺機能や肺高血圧症が縦断的にも循環動態と関連性しているかどうか、また、心エコー所見との関連性が縦断的研究により新たにみられるようになるかを検討した。

3. 研究の方法

縦断的研究の対象者は、横断的研究で既に 1 回拍出量を測定されたことのある患者で前方視的研究として 6 か月から 22 か月の間隔を空けて 2 回目の測定を行った者とした。初回の測定は疾患発症より 1 から 7 年経過しているため、急性期だけでなく慢性期の患者も含まれている。また、膠原病は進行性の疾患であり、患者は間質性肺炎や肺高血圧症等に対して投薬を受けており、病勢の変化や薬剤による治療効果も含めて評価対象とした。負荷した運動は 6 分間歩行試験を採用し、歩行距離を運動耐容能として利用した。6 分間歩行試験では、10 秒ごとに心拍出量の平均値を算出した。心エコー検査では安静時の左室収縮能として Ejection fraction、左室拡張能として E/A 比、E/E' 比の値を採用し、肺機能検査では努力性肺活量と肺拡散能 (DLCO) を統計に利用した。4 年間の研究期間を設けたのは、経過に沿って対象者の症状の変化を把握するのに必要としたからである。

4. 研究成果

(1) 1 回拍出量について

平成 29 年度は、膠原病の一つである全身性強皮症患者の運動時の循環動態の経時的変化 (中央値 15 か月の間隔) についてパイロットスタディとして検討した。安静時の変化については、1 回拍出量が心拍数により代償され、また肺機能の変化に追従していた。歩行距離は肺機能の変化にあまり影響されないが、歩行時の 1 回拍出量は肺活量と、心拍出量は肺拡散能と関連性を認めた。但し、患者数が 11 名と少ないため、強い相関はみられなかった。これに関連して、肺機

能特異的の生活の質 (The COPD Assessment Test : CAT) は疾患発症 5 年以内であれば肺機能の変化とは関係なく向上するが、5 年経過以降では低下することが示された。

平成 30 年度は、全身性強皮症に加え、皮膚筋炎・多発性筋炎の患者の評価を行い、間質性肺炎が運動耐容能に直接影響を与えている可能性を示した。循環動態の変動については、肺機能の 2 次的影響が考えられた。

令和元年度は、更に臨床的無筋症性皮膚筋炎について評価したが、循環動態への影響因子の抽出が困難であった。その原因として原疾患には筋症はみられないが、第一選択としてのステロイド剤の大量投与による薬剤性筋症の影響があると考えられた。

令和 2 年度には、最終結果として、全身性強皮症は進行性の疾患であるにも関わらず 1 回拍出量の経過は症例によって異なることを示した。図 1 は個々の患者について、黒線で安静時、赤線で 6 分間歩行時の値の変化を示している。1 回目から 2 回目への 1 回拍出量の変化をみると、対象者によって増減が一定ではなかったが、疾患発症 2 年以内では増加している傾向にあった。これは間質性肺炎でもみられる変化で治療初期の治療薬への反応性によるものと思われた。

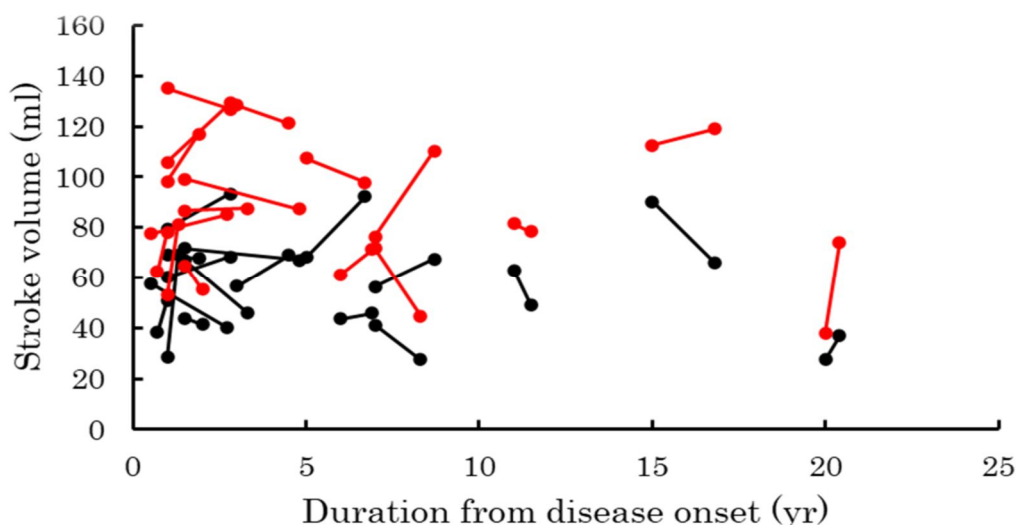


図 1 全身性強皮症患者の 1 回拍出量
(測定間隔の中央値は 18 か月)

また、表 1 で示したように、この 1 回拍出量と 6 分間歩行距離や肺拡散能 (DLCO) との間に有意な関係性が認められた。なお、表中の r は相関係数、 P は危険率であり 5% 未満の値を黄色のハイライトで示している。一方で、心エコーで得られる測定値である、左室収縮能 (Ejection fraction) および左室拡張能 (E/A 比、E/E' 比) にはいずれも 1 回拍出量と関連するものがないことを確認した。

以上のことから、心エコーの左室収縮能、拡張能では検出できなかった 1 回拍出量の減少は心機能自体の低下によるものというより肺機能低下の影響であることが縦断的にも示唆され、そのメカニズムとして肺機能障害によって生じる体力低下の存在が要因となっていると考えられ

た。

表1 全身性強皮症患者の1回拍出量に関連する項目（経時的測定の結果）

	安静時1回拍出量		歩行時1回拍出量	
	r	P	r	P
6分間歩行距離				
初回	0.36	0.15	0.48	0.05*
2回目	0.56	0.02*	0.52	0.03*
Ejection fraction				
初回	-0.20	0.45	-0.12	0.65
2回目	-0.43	0.10	-0.12	0.65
E/A				
初回	-0.11	0.68	0.03	0.91
2回目	-0.06	0.87	0.11	0.53
E/E'				
初回	0.03	0.91	0.02	0.93
2回目	-0.18	0.53	-0.17	0.53
努力肺活量				
初回	0.08	0.77	0.24	0.36
2回目	0.15	0.56	-0.10	0.70
DLCO				
初回	0.42	0.10	0.63	0.006**
2回目	0.72	0.001**	0.46	0.06

*p<0.05, **p<0.01

今後の膠原病患者の運動療法を考えるにあたり、心臓リハビリテーションではなく呼吸リハビリテーションを基にしたプログラムを行うことが合理的であると示唆された。

(2) QOLについて

なお、慢性疾患で治療法が限定している場合、生活の質（QOL）を重視することになる。一般的にQOLの低下は生命予後にも関わり、その影響因子として全身性強皮症では肺高血圧症、筋炎では筋力低下が抽出されている。また、息切れだけでなく不安やうつ症状も影響因子として挙げられ、発症初期からの心理的サポートの重要性が指摘されている。

そこで、今回の研究期間中、対象者に対してQOL評価も行った。QOLの評価法として肺機能障害の影響が大きいと考え、CATを採用した。令和元年度における研究結果は、全身性強皮症、特発性間質性肺炎とも6分間歩行距離（それぞれ $r = -0.51$, $p < 0.01$ および $r = -0.40$, $p < 0.01$ ）

と努力肺活量（それぞれ $r = -0.34$, $p < 0.01$ および $r = -0.47$, $p < 0.01$ ）は CAT スコアと関連性があった（図 2）。CAT スコアに影響する因子についてのロジスティック重回帰分析では特発性間質性肺炎ではステロイド投与が選択され、全身性強皮症では肺動脈高血圧症と 6 分間歩行距離が選択された。多発性筋炎・皮膚筋炎の間質性肺炎では影響因子が明確とならなかった。このように QOL に影響する独立因子は疾患によって異なることが示唆された。

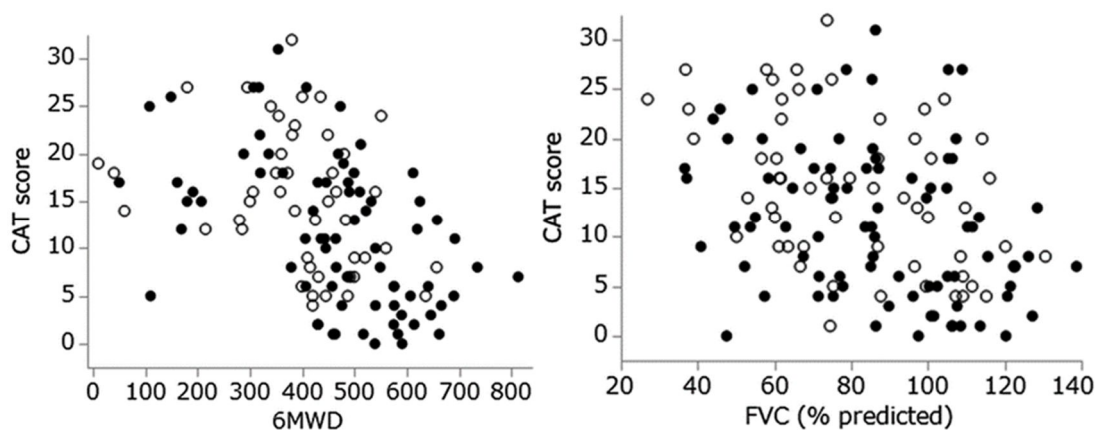


図 2 CAT スコアと 6 分間歩行距離、肺活量との関係
は全身性強皮症、○は特発性間質性肺炎

結論として、筋力低下などの問題がなければ膠原病の QOL の低下が肺機能低下に起因する可能性が高いため、その点からも呼吸リハビリテーションが有用であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Mugii Naoki, Someya Fujiko, Noto Shinichi, Hamaguchi Yasuhito, Matsushita Takashi, Takehara Kazuhiko	4. 巻 30
2. 論文標題 Availability of EuroQoL-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L) as health-related QOL assessment for Japanese systemic sclerosis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 681-686
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1640409	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 Mugii Naoki, Someya Fujiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Ability of the COPD Assessment Test to evaluate the lung specific quality of life in systemic sclerosis associated interstitial lung disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Clinical Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 527-532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/crj.13162	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 染矢富士子, 麦井直樹, 沖田浩一	4. 巻 28
2. 論文標題 急性期リハビリテーションの実際 4. 多発性筋炎・皮膚筋炎	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床リハ	6. 最初と最後の頁 563-568
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 Mugii N, Someya F	4. 巻 38
2. 論文標題 Cardiopulmonary factors affecting 6-minute walk distance in patients with idiopathic inflammatory myopathies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rheumatol Int	6. 最初と最後の頁 1143-1148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00296-018-4050-0	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 Mugii Naoki, Matsushita Takashi, Ohata Sachie, Okita Hirokazu, Yahata Tetsutarou, Someya Fujiko, Hasegawa Minoru, Fujimoto Manabu, Takehara Kazuhiko, Hamaguchi Yasuhito	4. 巻 29
2. 論文標題 Long-term follow-up of finger passive range of motion in Japanese systemic sclerosis patients treated with self-administered stretching	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 484-490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1466635	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 Someya Fujiko, Nakagawa Takao, Mugii Naoki	4. 巻 7
2. 論文標題 Characteristics for Quality of Life during the Clinical Course of Interstitial Lung Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2161-105X.1000427	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 染矢富士子	4. 巻 54
2. 論文標題 間質性肺疾患の評価と体力	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Jpn J Rehabil Med	6. 最初と最後の頁 871-876
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 Someya Fujiko	4. 巻 57
2. 論文標題 Rehabilitation Approach for Dermatomyositis and Polymyositis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 710-714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/jjrmc.57.710	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 染矢富士子	4. 巻 46
2. 論文標題 慢性疾患としての全身性強皮症におけるQOL評価から見えること	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Wellness and Health Care	6. 最初と最後の頁 -
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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Someya F, Mugii N
2. 発表標題 Deteriorated hemodynamic function in patients with clinically amyopathic dermatomyositis.
3. 学会等名 The 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麦井直樹、染矢富士子、松下貴史、濱口儒人、竹原和彦
2. 発表標題 全身性強皮症患者における6分間歩行テストと最低酸素飽和度についての検討
3. 学会等名 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麦井直樹、能登真一、染矢富士子、濱口儒人、竹原和彦
2. 発表標題 全身性強皮症におけるEQ-5D-5LとHAQによるQOLの1年後の追跡調査
3. 学会等名 第53回日本作業療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 染矢富士子、中川敬夫、八幡徹太郎、森永章義、宗広鉄平、柏原尚子、林幸司
2. 発表標題 間質性肺炎のQOLの縦断的研究
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Someya F, Nakagawa T, Mugii N
2. 発表標題 Symptoms of interstitial lung disease that affect quality of life
3. 学会等名 23rd Congress of the Asia Pacific Society of Respirology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 染矢富士子、中川敬夫、八幡徹太郎、森永章義、林幸司、柏原尚子
2. 発表標題 全身性強皮症患者の循環動態の縦断的推移について ; a pilot study
3. 学会等名 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Someya F, Mugii N
2. 発表標題 Deteriorated hemodynamic function in patients with clinically amyopathic dermatomyositis
3. 学会等名 The 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 染矢富士子、中川敬夫、八幡徹太郎、森永章義、宗広鉄平
2. 発表標題 全身性強皮症患者の運動時心肺機能の経時的変化について : a pilot study
3. 学会等名 第54回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 麦井直樹、澤田幸恵、濱口儒人、竹原和彦、染矢富士子
2. 発表標題 重度ADL低下をきたした皮膚筋炎・多発性筋炎の回復経過
3. 学会等名 第54回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 麦井直樹、澤田幸恵、染矢富士子、濱口儒人、竹原和彦
2. 発表標題 全身性強皮症にみられる自己抗体とリハビリテーション
3. 学会等名 第51回日本作業療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 染矢富士子、中川敬夫、八幡徹太郎、森永章義、宗広鉄平、柏原尚子、林幸司
2. 発表標題 間質性肺炎のQOLの縦断的研究
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 染矢富士子、麦井直樹、八幡徹太郎
2. 発表標題 膠原病の間質性肺炎に対するCOPD Assessment Testスコアに影響する因子について
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 麦井直樹、沖田浩一、染矢富士子、濱口儒人、松下貴史
2. 発表標題 抗TIF- 抗体皮膚筋炎の障害像とリハビリテーション治療
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 麦井直樹、染矢富士子、濱口儒人、松下貴史
2. 発表標題 全身性強皮症と皮膚筋炎・多発性筋炎のオーバーラップ症候群の臨床像とリハビリテーション
3. 学会等名 第54回日本作業療法学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 染矢富士子
2. 発表標題 膠原病における心肺機能とQOLの捉え方
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 染矢富士子
2. 発表標題 呼吸リハビリテーションの実際と有益性
3. 学会等名 下新川郡医師会障害教育講座（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 染矢富士子
2. 発表標題 関節リウマチにおける間質性肺炎
3. 学会等名 第27回福井県リウマチ研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔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
研究協力者	麦井 直樹 (Mugii Naoki)	金沢大学	

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
---------	---------