

令和元年6月19日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19318

研究課題名(和文) 高齢心不全患者の身体的・精神認知的虚弱に対する運動療法の有効性とその最適化

研究課題名(英文) The efficacy and optimization of exercise training for physical and neurocognitive frailty in elderly heart failure patients

研究代表者

小森 孝洋 (Komori, Takahiro)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：80406107

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高齢心不全患者の身体的・精神認知的虚弱状態の関連因子を骨格筋、脳、神経液性因子、血行動態の面から評価した。急性心不全で入院した患者73名を登録し、24時間血圧測定、頭部MRI、認知機能検査が実施できた患者28名に対して横断解析を行った。夜間の血圧が低下しにくいNon-dipper型血圧変動を呈する患者においては、頭部MRIで認められる深部白質病変の容積が夜間血圧低下が正常であるDipper型の患者に比べて有意に高値であった(1.31±1.28 ml vs 0.55±0.58 ml, p=0.04)。運動療法での介入は患者の通院困難により十分実施できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究からは、心不全患者の深部白質病変と血圧日内変動の関係が示唆された。高血圧患者においては、大脳の深部白質病変は認知機能低下との関係が報告されており、また、血圧日内変動異常との関係も報告されているが、心不全患者においては明らかでなかった。心不全患者の多くに認知機能低下および血圧日内変動異常を呈することが知られており、その機序に深部白質病変の増加が関係している可能性が本研究から示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is the evaluation of physical and neurocognitive frailty in elderly heart failure patients in terms of skeletal muscle, brain, neurohumoral factor, and hemodynamics, and the significance of exercise training will be established by those examination. We enrolled 73 of hospitalized heart failure patients, and 28 patients who underwent ambulatory blood pressure monitoring, brain MRI, and examination of cognitive function completely were analyzed in this study. The patients with non-dipper BP pattern, of which nocturnal BP decline is abnormal, shows significantly higher volume of deep white matter lesion than the patients with dipper BP pattern, of which nocturnal BP decline is normal (1.31±1.28 ml vs 0.55±0.58 ml, p=0.04). The exercise intervention could not perform because most patients hard to attend hospital for exercise training.

研究分野：医学

キーワード：認知機能 心不全 深部白質病変 血圧日内変動

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 社会の高齢化とともに、高齢心不全患者は増加している。高齢心不全患者には身体的虚弱のみならず、精神認知的虚弱が多く合併している。認知機能低下は精神認知的虚弱の一つであり、我々は心不全の夜間血圧の上昇と関連していたこと、夜間血圧の上昇を呈する患者において大脳皮質・島皮質容積が減少していたことを報告しており、これらが心不全患者の精神認知的虚弱に関係していると考えられる。

(2) 精神認知的虚弱に対して行われる運動療法の、骨格筋から分泌されるマイオカイン (VEGF, IGF-1, FGF-2, BDNF 等) によって脳内ニューロンの新生やシナプス結合をもたらして虚弱の改善が認められると考えられている。しかし、心不全患者におけるマイオカインと運動療法の関係や精神認知的虚弱に与える意義については明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

- 1) 心不全患者の精神認知的虚弱とマイオカインの関係を検討し、運動療法によりそれらがどう影響を受けるかを検討する。
- 2) 運動療法前後で頭部 MRI での皮質容積評価を行い、認知機能やマイオカインとの関係性を評価する。
- 3) 高感度加速度センサー内蔵型自由行動下血圧計を用いて心血管反応を評価し、個々の患者に最適な運動療法を作成し、その有効性を検討する。

### 3. 研究の方法

(想定していた研究の方法) 急性心不全のために入院した心不全患者を対象に、認知機能検査、頭部 MRI、高感度加速度センサー内蔵型自由行動下血圧測定、心肺運動負荷試験、体組成検査、血液検査および運動療法を行う。運動療法は通院リハビリによる監視型運動療法を 12 週間施行し、その後再度各種検査を行い、運動療法前後での認知機能・運動耐容能・マイオカインなどの変化、運動療法の安全性などを評価する。頭部 MRI の解析については、当施設が共同研究を行っている三重大学から提供を受けたソフトウェアを用いて大脳容積、白質容積、灰白質容積、深部白質病変容積を算出する。高感度加速度センサー内蔵型自由行動下血圧測定から得られる血圧変動、日常生活活動度を参考に、患者ごとに最適化した運動処方を行い、非監視型運動療法を指導する。6 か月間施行し、その有効性と安全性を評価する。

### 4. 研究成果

今回の研究では心不全患者の運動療法の効果を検討する計画であったが、本報告書では研究参加の同意を得た 73 名のうち、頭部 MRI、24 時間血圧測定が実施できた計 28 名に対して横断解析を行った。通院リハビリによる監視型運動療法は対象者の同意が得られず、非監視型運動療法として実施を指導したが、協力が得られたものは 3 名であったため、本報告書では経時的な変化は検討できず、横断解析にとどまる。なお、本報告書は様式 F-7-2 の科学研究費助成事業実績報告書を提出後に既存データの追加を行って解析を追加したため、以前提出したものと一部内容が異なる。

対象者を血圧日内変動パターンにより 2 群に分類し、背景を検討した。夜間の血圧低下度が 10%未満である Non-dipper 群 (N=18) と夜間血圧低下度が 10%以上の Dipper 群 (N=10) に分けた。対象患者の平均年齢は Non-dipper 群: 70 ± 9 歳、Dipper 群: 69 ± 11 歳であった。Non-dipper 群では Dipper 群に比べて peak V<sub>O2</sub> が有意に低く (11.5 ± 2.6 ml/kg/min vs 15.7 ± 3.1 ml/kg/min, P<0.03)、夜間拡張期血圧が有意に高かった (71 ± 11 mmHg vs 63 ± 7 mmHg, p=0.048) が、MoCA-J スコア (21.5 ± 3.3 vs 21.0 ± 4.4, p=0.74) や NTproBNP (1340 pg/ml vs 891 pg/ml, p=0.35)、BDNF (17418 pg/ml vs 22491 pg/ml, p=0.36) は両群間で差はなかった。(表 1、2)

表 1. 患者背景

Variables	Non-dipper (N=18)	Dipper (N=10)	P-value
Age, years	70 ± 9	69 ± 11	0.76
Male, n (%)	10 (55.6)	8 (80.0)	0.19
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21.4 ± 4.7	22.8 ± 3.4	0.43
IHD, n (%)	5 (27.8)	5 (50.0)	0.22
Non-IHD, n (%)	13 (72.2)	5 (50.0)	0.22
History of hypertension, n (%)	12 (66.7)	7 (77.8)	0.45
Diabetes, n (%)	5 (27.8)	4 (44.4)	0.33
Atrial fibrillation, n (%)	10 (55.6)	4 (40.0)	0.35
Cardiovascular drugs			
Ca channel blockers, n (%)	3 (17.6)	2 (20.0)	0.63

ACE inhibitors, n (%)	7 (41.2)	5 (50.0)	0.48
ARB, n (%)	8 (47.1)	4 (40.0)	0.52
$\beta$ -blockers, n (%)	16 (94.1)	10 (100)	0.63
Diuretics, n (%)	15 (88.2)	7 (70.0)	0.25
Tolvaptan, n (%)	2 (11.8)	2 (20.0)	0.48
Antiplatelet drugs, n (%)	7 (41.2)	6 (60.0)	0.29
Warfarin, n (%)	2 (15.4)	3 (50.0)	0.16
DOAC, n (%)	7 (41.2)	0 (0)	0.02
Creatinine, mmol/L	1.3 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.6	0.35
Hemoglobin, g/dl	15.8 $\pm$ 8.0	13.4 $\pm$ 2.2	0.36
Fasting glucose, mmol/L	117 $\pm$ 24	128 $\pm$ 45	0.45
Hemoglobin A1c, %	6.4 $\pm$ 1.1	5.8 $\pm$ 0.5	0.24
NTproBNP, pg/ml	1340 (1074, 2360)	891 (495, 1227)	0.35
BDNF, pg/ml	17418 (13996, 24660)	22491 (16106, 28774)	0.36
ECG-LVH, n (%)	4 (30.8)	1 (16.7)	0.48
LVDD, mm	54 $\pm$ 10	55 $\pm$ 11	0.67
LVEF, %	48.0 $\pm$ 15.7	50.8 $\pm$ 15.7	0.66
peak VO <sub>2</sub> , ml/kg/min	11.5 $\pm$ 2.6	15.7 $\pm$ 3.1	0.03
AT VO <sub>2</sub> , ml/kg/min	10.1 $\pm$ 1.7	10.6 $\pm$ 1.8	0.68
VE/Vco <sub>2</sub> slope	46.4 $\pm$ 10.0	35.0 $\pm$ 3.0	0.04
MoCA-J score	21.5 $\pm$ 3.3	21.0 $\pm$ 4.4	0.74
MMSE score	25.3 $\pm$ 4.7	25.1 $\pm$ 4.0	0.21
MoCA-J <26, n (%)	14 (93.3)	7 (87.5)	0.59
MMSE <22, n (%)	2 (13.3)	2 (25.0)	0.44

データは平均  $\pm$  標準偏差で表示、NTproBNP, BDNF は中央値 (4分位範囲) で表示

表 2. 血圧・脈拍値

Variables	Non-dipper (N=18)	Dipper (N=10)	P-value
Casual SBP, mmHg	114 $\pm$ 19	115 $\pm$ 17	0.92
Casual DBP, mmHg	67 $\pm$ 14	69 $\pm$ 16	0.83
Casual PR, bpm	66 $\pm$ 14	69 $\pm$ 8	0.59
24-hr SBP, mmHg	114 $\pm$ 18	111 $\pm$ 16	0.63
24-hr DBP, mmHg	72 $\pm$ 10	69 $\pm$ 7	0.52
24-hr PR, bpm	63 $\pm$ 9	68 $\pm$ 6	0.22
Awake SBP, mmHg	114 $\pm$ 17	116 $\pm$ 16	0.71
Awake DBP, mmHg	73 $\pm$ 12	73 $\pm$ 7	0.98
Awake PR, bpm	64 $\pm$ 9	68 $\pm$ 7	0.34
Sleep SBP, mmHg	114 $\pm$ 20	99 $\pm$ 15	0.06
Sleep DBP, mmHg	71 $\pm$ 11	63 $\pm$ 7	0.048
Sleep PR, bpm	62 $\pm$ 11	67 $\pm$ 6	0.19

頭部 MRI の解析では、Non-dipper 群で Dipper 群に比べて深部白質病変容積が高値であり( 18.9 ± 19.8 ml vs 7.7 ± 8.3ml, p=0.047 )、全大脳容積に占める深部白質病変の割合も有意に高値であった。(表 3、図 1 )

表 3. 頭部 MRI 解析

Variables	Non-dipper (N=18)	Dipper (N=10)	P-value
白質容積 (ml)	434 ± 68	430 ± 65	0.90
灰白質容積 (ml)	441 ± 99	448 ± 27	0.77
全脳容積 (ml)	1371 ± 138	1386 ± 84	0.73
深部白質病変容積 (ml)	18.9 ± 19.8	7.7 ± 8.3	0.047

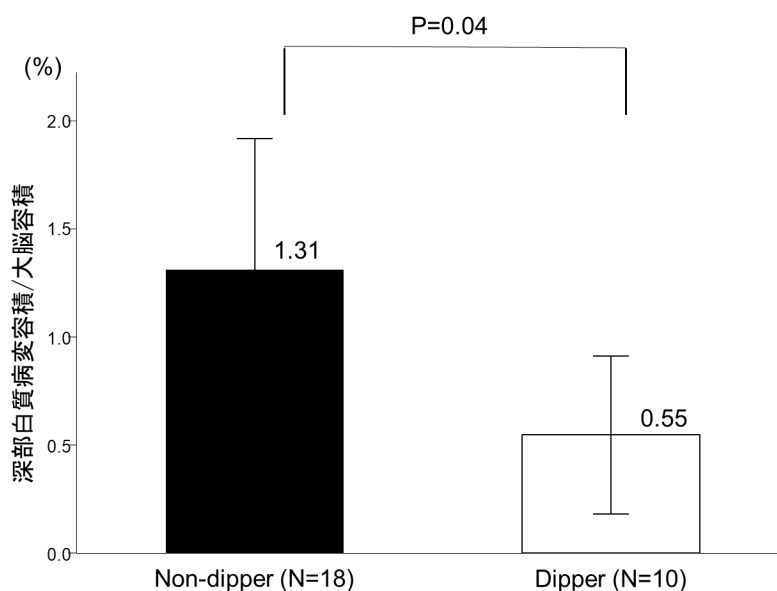


図 1. 深部白質病変の大脳容積に占める割合

本研究においては、心不全において血圧日内変動異常を呈する場合、深部白質病変が増加することが明らかになった。症例数が少なく、深部白質病変と関連する因子の検討はできなかった。今後は症例数を増やしたうえで、心不全患者の認知機能と血圧日内変動異常や深部白質病変、マイオカインの関連性を検討していく。

本研究では期間内に当初計画通りに研究を進めることができなかった。73 名を登録したものの、そのうち実際に運動療法のための通院が可能なのが 3 名のみであった。さらに研究開始に至るまでの倫理申請に時間を要してしまい、研究開始が遅れたこと、院内に MRI 検査の実施に制限があったことも計画通りに研究が進まなかった要因の一つであったと思われる。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

Komori T, Eguchi K, Taki M, Ishiyama Y, Kohno K, Hoshide S, Kario K, Riser Pattern is Associated with Cognitive Impairment only in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction 第 82 回日本循環器学会学術集会 2018 年

Komori T, Taki M, Ishiyama Y, Mizuno H, Kohno K, Hoshide S, Kario K, Cognitive impairment was associated with night onset of heart failure 第 22 回日本心不全学会学術集会 2018 年

小森孝洋、星出聡、苅尾七臣、夜間脈圧は Clinical Scenario 1 を呈する収縮力の保たれた心不全における予後予測因子である 第 42 回日本高血圧学会総会 2018 年

Komori T, Hoshide S, Kario K, Nocturnal pulse pressure was associated with adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction of clinical scenario 1

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：

権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。