

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01363

研究課題名(和文) 順応性自動制御換気(ASV)療法でのより安全な心臓リハビリテーションモデルの構築

研究課題名(英文) Model construction as a safer cardiac rehabilitation model with ASV therapy

研究代表者

城宝 秀司 (JOHO, SHUJI)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・講師

研究者番号：90334721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではadaptive servo-ventilation (ASV) 療法を適用しQOLや運動耐容能を改善させる慢性心不全に対するリハビリテーションモデルを検証した。まず基盤研究として慢性心不全における換気応答や呼吸機能低下と交感神経活動の相互関係について検討、呼吸機能の低下とともに交感神経活動が亢進していた。さらに交感神経活動のレベルと予後の関係について検証した。最終年度は心臓リハビリテーションの成否に関係する栄養障害に注目し、ASV療法による栄養障害への効果について検討、ASV療法は交感神経活動抑制とともに栄養障害を改善し、両者の改善に密接な相関関係があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the effect of adaptive servo-ventilation (ASV) therapy as a part of the cardiac rehabilitation in patients with chronic heart failure, via improving QOL and exercise tolerance. First, we examined the correlation between impaired lung function or ventilatory response and sympathetic overactivation in patients with chronic heart failure, and revealed the mechanism that sympathetic nervous activity was enhanced in patients with impaired lung function. We also determined the relationship between sympathetic nerve activity and prognosis in the patients. In the last year, we focused on nutritional disorders related to the success or failure of cardiac rehabilitation, and examined the effect of ASV therapy on nutritional disorder. We found that ASV therapy improved nutritional status in associated with suppression of sympathetic nerve activity. Thus, ASV therapy might be a useful tool to lead success of cardiac rehabilitation in patients with chronic heart failure.

研究分野：循環器内科、心不全、自律神経

キーワード：心不全 自律神経 交感神経 ASV療法

1 研究開始当初の背景

慢性心不全に対する心臓リハビリテーションが普及しつつあるが、重症例においては心不全の悪化をきたす場合があり、安全な方策を講じることが急務である。近年、adaptive servo-ventilation (ASV)療法が睡眠呼吸障害を合併した慢性心不全患者に適用されるようになり、心機能のみならず運動耐容能も改善することが示された。一方、研究代表者は筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity, MSNA)を用いβ受容体上流の交感神経活動の刺激状態を定量的に評価し、ASV療法の交感神経活動の急性効果、平均3.5カ月のASV療法によるMSNAの抑制効果を明らかにした。ASV療法による運動耐容能・運動時換気応答の変化はCO₂化学感受性を介する交感神経活動の変化と連動している可能性がある。

2 研究の目的

呼吸補助療法である ASV 療法を慢性心不全患者に適用し、交感神経活動の抑制を介して心臓リハビリテーション効果を向上させるという新しいリハビリテーションモデルを開発・検証することを目的とする。

3. 研究の方法

交感神経活動の評価法として、腓骨神経の交感神経節後線維からより導出された神経活動である筋交感神経活動、MSNA を記録した後、積分波形から1分間あたりのバーストと呼ばれる交感神経波形をカウントし、100 心拍あたりで正規化した数値 (Burst incidence) から定量的に評価した。

(1) MSNA による予後予測の妥当性の検証

MSNA が慢性心不全における予後予測因子であるか検証するため、MSNA データベースを用い MSNA と 心不全入院と心血管死亡の心血管イベント LVEF の変化 の両面について、β 遮断薬の用量と対比し検討した。

(2) 呼吸機能と交感神経活動の関係の検討

呼吸と MSNA は密接に関連することが知られている。しかし拘束性障害・閉塞性障害と MSNA との関係については明確ではない。そこで慢性心不全患者における MSNA と呼吸機能との関係について検討した。

(3) ASV 療法による栄養指標への影響の検討

最近、老齡栄養リスク指標 (GNRI) が心不全の実臨床に導入され、栄養評価から心血管疾患の転帰を予測する指標として有用視されている。そこで我々は臨床データ、MSNA および栄養状態を評価した。

4. 研究成果

(1) MSNA による予後予測の妥当性の検証

133 名の慢性心不全患者(LVEF <0.45)において COX 比例ハザードモデルによる多変量

解析を行った結果、MSNA と β 遮断薬用量はいずれも複合エンドポイントを予測する独立した予後予測因子であった。MSNA、β 遮断薬用量の中央値によりそれぞれ2群に分けたとき、高 MSNA 群では β 遮断薬用量が独立した予後予測因子であったのに対し、低 MSNA 群では β 遮断薬の用量は単変量解析でも有意とはならなかった。さらに Kaplan-Meier 曲線で解析すると、低 MSNA 群では β 遮断薬の用量の高低に関わらず予後に差はなかったが、高 MSNA 群では低用量の β 遮断薬のイベント発生率が有意に高かった (図1)。

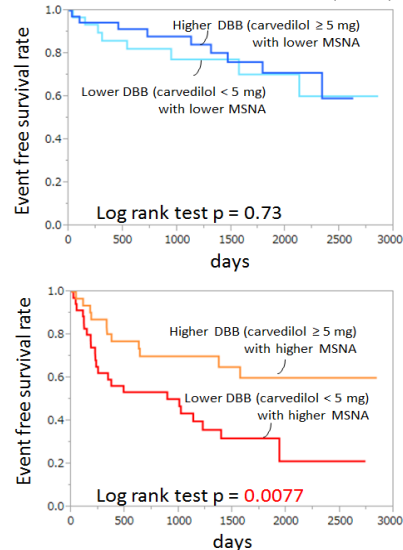


図1 交感神経活動と予後の関係 MSNA 中央値以下(上段)と中央値以上(下段)における β 遮断薬用量の影響

また 6 - 12 ヶ月後に心エコーを再度評価しえた 104 名において、左室駆出率の変化を検討した。低 MSNA 群では β 遮断薬の用量の高低に関係なく LVEF の変化に差は見られなかった。一方、高 MSNA 群では β 遮断薬の用量の高い患者のみ LVEF が改善したのに対し、用量の低い群では有意に低値だった (図2)。

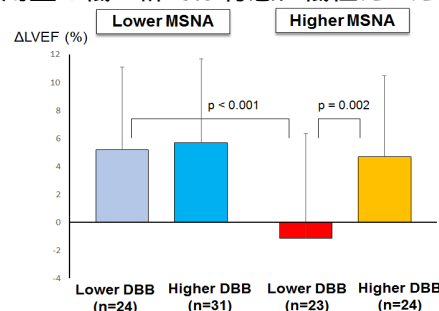


図2 交感神経活動と LVEF の変化との関係

以上より、高用量 β 遮断薬投与の左室機能、予後への影響は MSNA のレベルで異なり、MSNA 亢進例で特に明確になることが示唆された。今回の結果は、交感神経活動亢進をきたしている症例においてとりわけ β 遮断薬高用量の意味があることを示唆する。

(2) 呼吸機能と交感神経活動の関係の検討

83名の慢性心不全患者(LVEF <0.45)を対象とし、MSNA、臨床指標とともに呼吸機能を計測した。呼吸機能検査の結果から努力性肺活量(%FVC)<80%を拘束性障害、1秒率(FEV1.0%)<70%を閉塞性障害と定義した。拘束性障害は20%、閉塞性障害は25%に観察された。拘束性障害と閉塞性障害の有無により4群に分けてMSNAを検討した(図3)。

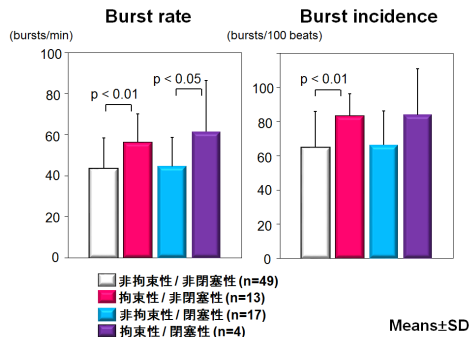


図3 呼吸機能障害の有無とMSNAの関係

拘束性障害のある群はない群よりも有意にMSNAが高値だった。一方、閉塞性障害の合併はMSNAに関係しなかった。さらに多変量解析の結果、心房細動、LVEF、および%FVCの3つがMSNAの独立した予測因子であった。11例の患者において平均9ヶ月経過後における%FVCの変化とMSNAの変化との関係を検討した。図4に示すように両者には負の相関関係を認めた。

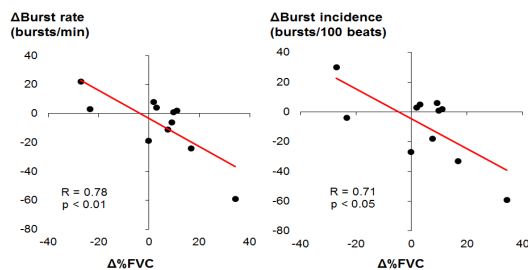


図4 MSNAの変化は%FVCの変化と相関

以上の結果から、拘束性障害は交感神経活動に独立して関連していることが示唆された。呼吸機能評価はASVによる交感神経活動抑制効果を予測する一助となる可能性がある。

(3) ASV療法による栄養指標への影響の検討
慢性心不全患者(LVEF<0.45)32名をASVを実施した20例(ASV群)と拒否した12例(非ASV群)に分け検討した。

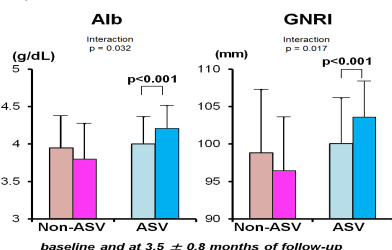


図5 ASV群と非ASV群におけるアルブミン値、GNRIの推移 平均3.5ヶ月の変化

ASV群はBNP値、MSNAが有意に低下し、LVEF、Alb値およびGNRIが有意に増加した。一方、非ASV群は変化しなかった(図5)。さらにGNRIの変化は交感神経活動の変化と相関した(p<0.05)。以上の結果からASV療法は、MSNAおよび心機能の改善に伴い心臓リハビリテーション成功の鍵となる栄養状態を改善することが示唆された。

以上の研究成果から、MSNAは慢性心不全の長期予後を予測しうるが、一方でMSNAは肺の拘束性障害と密接に関連すること、さらにASV療法による肺の伸展作用がMSNAを低下させ、長期的には栄養状態の改善に関連することが明らかになった。研究成果はASV療法による心臓リハビリテーション促進のモデル構築に寄与すると考えられる。

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. Joho S, et al. Interaction of the efferent drive of the sympathetic nerve activity with the treatment effect of beta blockers in patients with systolic heart failure. *Circ J*. 2016;80:2149-54.
2. 城宝秀司 慢性心不全で最も注目すべき所見 不安定呼吸 循環器ハートナーシング 2016;10:28-37.
3. 城宝秀司 自律神経作動型デバイスによる心不全治療の可能性 循環器内科 2016;81(2):188-194.
4. Joho S, et al. Restrictive Lung Function Is Related to Sympathetic Hyperactivity in Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2017 Feb;23(2):96-103.
5. 城宝秀司 呼吸器疾患における交感神経活動亢進の意義 The Lung perspective 2017;25(1):78-83.
6. 城宝秀司 絹川弘一郎 心不全 月刊 Mebio 2017;(1):78-83.

(学会発表)(計20件)

1. Joho S. Effect of Adaptive servo ventilation therapy on Sympathetic Nerve Activity in Patients with Chronic Heart Failure. 第79回日本循環器学会総会 2015年4月 大阪
2. Akabane T, Joho S, et al. Sympathetic overactivation but not hyponatremia as an independent predictor of cardiovascular events and mortality in patients with chronic heart failure. 第79回日本循環器学会総会 2015年4月 大阪
3. Joho S, et al. Sympathetic overactivation predicts worsening renal function in patients with chronic heart failure. 第79回

- 日本循環器学会総会 2015年4月 大阪
4. Ushijima R, Joho S, et al. Sympathetic overactivation predicts worsening renal function in patients with chronic heart failure. ESC2015 2015年8月 London
 5. 城宝秀司, 他. 慢性心不全における交感神経活動亢進と呼吸異常との相互作用 第38回日本高血圧学会総会(シンポジウム) 2015年10月 松山。
 6. Joho S, et al. Restrictive lung function is related to sympathetic hyperactivity in patients with chronic heart failure. AHA2015 2015年11月 Orlando
 7. Akabane T, Joho S, et al. Prognostic Interaction between Beta Blockers and Central Sympathetic Activity in Patients with Chronic Heart Failure. 第80回日本循環器学会総会 2016年3月 仙台
 8. Ushijima R, Joho S, et al. Protective Effect of Low Dose of Beta-blockers on Worsening of Renal Function in Heart Failure Patients with Sympathetic Overactivation. 第80回日本循環器学会総会 2016年3月 仙台
 9. 城宝秀司 慢性心不全におけるβ遮断薬療法と中枢性交感神経制御(シンポジウム) 第37回日本循環制御総会 2016年7月 東京。
 10. Akabane T, Joho S, et al. Prescription of beta blockers at lower dose is associated with poor outcomes in heart failure patients with central sympathetic overactivation. ESC2016 2016年8月 Rome.
 11. Ushijima R, Joho S, et al. Protective effect of beta-blockers on worsening of renal function in heart failure patients with sympathetic overactivation. ESC2016 2016年8月 Rome.
 12. Joho S, et al. Restrictive lung function is associated with increased sympathetic nerve activity in patients with heart failure. 心不全学会 2016年10月 札幌。
 13. Ushijima R, Joho S, et al. Periodic limb movement of wakefulness is associated with sympathetic overactivation and poor outcome in patients with chronic heart failure. 第81回日本循環器学会総会 2017年3月17日 金沢
 14. Joho S. Physiological approach to heart failure. What we cannot determine using the methods. (meet the expert) 第81回日本循環器学会総会 2017年3月18日 金沢
 15. 城宝秀司 慢性呼吸器疾患における交感神経活性化の意義(特別講演) 第10回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会北陸支部年次集会 2017年6月3日 金沢。
 16. 城宝秀司 MSNAからみた慢性心不全の薬物・非薬物療法(特別講演) 第30回マイクロニューログラフィー学会 2017年7月15日 金沢。
 17. Ushijima R, Joho S, et al. Periodic limb movement of wakefulness is associated with sympathetic overactivation and poor outcome in patients with chronic heart failure ESC2017 2017年8月27日 Barcelona.
 18. Joho S, et al. Influence of sympathetic nerve activity on prognostic impact of hyperuricemia in patients with heart failure. ESC2017 2017年8月29日 Barcelona.
 19. Joho S, et al. Effect of central sympathetic nerve activity on weight change in patients with chronic heart failure 第21回日本心不全学会 2017年10月13日 秋田。
 20. Joho S, et al. Sympathetic overactivation predicts body weight loss in patients with chronic heart failure. AHA2017 2017年11月14日 Anaheim.
- [図書](計1件)
- 1) Joho S. Muscle sympathetic nerve activity and cardiovascular disease. Clinical assessment of autonomic nervous system, Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System (Satoshi Iwase, Junichiro Hayano, Satoshi Orimo), 1, 31-46, 2017, Springer.
- [産業財産権]
- 出願状況(計0件)
 - 取得状況(計0件)
- [その他]
- ホームページ等
http://www.med.u-toyama.ac.jp/inter2/04_3.html
6. 研究組織
- (1)研究代表者
 城宝 秀司(JOHO, Shuji)
 富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・講師
 研究者番号:90334721
 - (2)研究分担者 なし
 - (3)連携研究者 なし
 - (4)研究協力者
 牛島 龍一(USHIJIMA, Ryuichi)
 赤羽 崇(AKABANE, Takashi)
 中垣内昌樹(NAKAGAITO, Masaki)