

令和 元年 6 月 12 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01389

研究課題名(和文) 高齢慢性心不全患者に対する包括的心臓リハビリテーションは認知機能低下を予防する

研究課題名(英文) Comprehensive cardiac rehabilitation is useful for suppressing the increase of elderly heart failure patients with cognitive impairment

研究代表者

東條 美奈子 (Yamaoka-Tojo, Minako)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：80327345

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)：申請者らは、通常の運動療法が困難なフレイル状態にある高齢心血管病患者においても安全に実施可能な加速度トレーニングによって、血管内皮機能や自律神経機能を改善するとともに、微小循環改善効果が得られる運動プログラムを開発した(Aoyama A, Yamaoka-Tojo M, et al. Int Heart J. in press)。さらに認知機能が低下している心不全患者に対し、包括的心臓リハビリテーションを実施することにより、血管内皮機能を改善し、認知機能低下を改善することを明らかにした(投稿準備中)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多疾患有病者である高齢慢性心不全患者の認知機能と血管内皮機能を標的とした心臓リハビリテーションの効果を検討した報告はない。包括的心臓リハビリテーションは、心事故による救急発生を減少させ、再発・重症化による莫大な医療コストを軽減するのみならず、患者・家族・社会全体の労務負担を軽減することに直結することが期待される。本研究課題で得られた成果は、心臓リハビリテーションを基軸とした地域連携疾病管理の新たなエビデンスとなり、超高齢社会における生涯コストを抑制するなど、我が国が直面している医療崩壊の危機を救うことにつながり、健康長寿延伸に大きく貢献できるなど、さらなる波及効果をもたらすものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Comprehensive cardiac rehabilitation improved vascular endothelial function, autonomic nervous function, and microcirculation in the tissue, especially with acceleration training that can be safely performed even in elderly cardiovascular disease patients who are in a frail state. We also developed our exercise program for elderly patients with cardiovascular disease (Aoyama A, Yamaoka-Tojo M, et al. Int Heart J. in press). Furthermore, for heart failure patients with impaired cognitive function, it has been shown that cardiac rehabilitation improved vascular endothelial function and cognitive impairment (under submission preparation).

研究分野：循環器予防医学

キーワード：心臓リハビリテーション 血管内皮機能 認知機能 フレイル 振動性加速度トレーニング 微小循環
心不全 疾病管理

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓カテーテル治療の進歩により、急性心筋梗塞発症早期に再灌流が得られるようになり、急性期の死亡率は 5%まで低下しているものの、依然として退院後の心血管イベント発症は高率である。しかしながら、近年、我が国では高齢・多疾患有病者が増加し、循環器病の治療が急性期のみでは完結せず、退院後の外来での慢性期の疾病管理が重要となっている。心不全は日本を含む先進国で増加しており、米国では 5700 万人が心不全に罹患しており、莫大な医療費増大の最大の寄与因子であるとされ、心不全の再入院率が 2%低下することによって、年間医療費が 1 億ドル以上削減されると推定されている。我が国においても、高齢慢性心不全患者の増加は深刻な問題となっているが、重症心不全の生命予後は癌よりも不良であることが知られており、薬物療法が進歩したとはいえ、心不全の死亡率および再入院率は高く、退院後の転帰改善が急務である。

従来から、心不全や心筋梗塞、心房細動患者においては、年齢に比して認知機能が低下していることが指摘されていた。近年、心不全患者の約半数に記憶力や他の認知機能の障害が見られることが明らかになり、特に心不全患者の多くを占める虚血性心疾患を基礎疾患とする慢性心不全においては、長期および短期記憶障害と学習力の低下を認めることが報告されている。慢性心不全の疾病管理においては、認知機能障害は慢性心不全急性増悪による入退院を繰り返す大きな要因となっており、病気に対する理解と生活の自己管理能力を獲得することが重要である。

2. 研究の目的

慢性期における包括的外来心臓リハビリテーションは、運動療法のみならず、患者教育や身体能力評価、多職種による生活指導への介入が主目的であり、心不全患者の予後改善に大きく寄与することが報告されている。ところが、我が国における回復期心臓リハビリテーション参加率は欧米に比べて、著しく低率であり、循環器疾患患者の予後改善・医療費の抑制・要介護予防の観点から、大きな期待が集まっている。そこで本研究では、全国に先駆けて心臓二次予防および回復期～維持期の包括的外来心臓リハビリテーションに取り組む、申請者らの所属する医療施設を臨床研究のフィールドとし、慢性心不全患者において包括的外来心臓リハビリテーションが、認知機能障害の進行抑制に寄与できるかどうかを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究期間内には、ガイドラインに沿った最適化心不全治療が行われている高齢慢性心不全患者を対象に、外来心臓リハビリテーション継続参加群(月 1 回以上)と、非継続参加群(月 1 回未満までの身体機能評価・指導施行群を含む)において、動脈硬化関連指標と認知機能検査を実施する。70 歳以上の慢性心不全患者を対象に、十分な説明と同意を得た上で、認知機能テスト(オリエンテーション、エピソード記憶、注意力、実行機能、処理速度、反応時間)を行い、登録時と半年後に認知機能テストを行う。要因分析として、心臓二次予防センターと外来心臓リハビリテーションで体系的に行っている定期心臓精密検査(血液検査、心電図、心エコー、脈波伝播速度検査、負荷核医学検査など)や身体機能評価(筋力測定、歩行機能、呼吸機能など)、問診(喫煙・飲酒状況、服薬状況、生活状況など)の項目を診療録より調査する。

4 . 研究成果

本研究では、「慢性心不全患者において包括的外来心臓リハビリテーションが、認知機能障害の進行抑制に寄与できるかどうかを明らかにすること」を目的に、北里大学東病院心臓二次予防センターに登録し 継続的な疾病管理が行われている 70 歳以上の広義の慢性心不全患者のうち心臓リハビリテーションが処方された患者を対象とする臨床研究を行った。本研究開始前に、北里大学医学部・病院倫理委員会 観察・疫学研究審査委員会の審査を受け、承認された。具体的には、日常生活動作における機能評価としてとして Barthel index と機能的自立度評価法 FIM を、簡易認知機能検査として MMSE を、さらに前頭葉機能として FAB の評価を行った。抑うつ状態の評価として、簡易抑うつ症状尺度(QIDS-J)を用い、血管内皮機能は、反応性充血による血管内皮機能指数として、RH-PAT index を用いて評価した。立位バランス能力の評価指標として、FRT と片脚立位時間を用い、身体能力として簡易身体能力バッテリーを用いた。同意の得られた対象者にこれらの初回評価を行ったうえで、ガイドラインに基づく包括的心臓リハビリテーションを施行した。心り八定期参加群においては、身体機能評価と生活指導に加え、1 回に 30 分程度の運動療法を行い、定期的に包括的心り八としての指導介入を行った。平成 27 年 9 月より登録を開始し、予定通り、登録患者数 80 症例に達した。初回検査では、FAB と 6 分間歩行距離(P=0.005, r=0.58)、FRT(P=0.003, r=0.52)などとの間に有意な正の相関を認めており、高齢心疾患患者の歩行機能およびバランス機能は認知機能と関連し、特に前頭葉機能と強く関連する結果が示唆された。半年後の評価では、心り八定期参加群において MMSE と FAB の改善のみならず、血管内皮機能とバランス機能の改善を認めた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

- (1) Aoyama A, Yamaoka-Tojo M, Obara S, Shimizu E, Fujiyoshi K, Noda C, Matsunaga A, Ako J. Acute effects of whole body vibration training on endothelial function and cardiovascular responses in elderly patients with cardiovascular disease: a single-arm pilot study. Int Heart J. (in press) 2019 査読あり
- (2) Hamazaki N, Masuda T, Kamiya K, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Ako J. Respiratory muscle weakness increases dead-space ventilation ratio aggravating ventilation-perfusion mismatch during exercise in patients with chronic heart failure. Respirology (in press) 2019 査読あり
- (3) Nemoto T, Minami Y, Yamaoka-Tojo M, Sato T, Muramatsu Y, Kakizaki R, Fujiyoshi K, Hashimoto T, Meguro K, Shimohama T, Tojo T, Ako J. Impaired flow-mediated dilation and severity and vulnerability of culprit plaque in patients with coronary artery disease. Int Heart J (in press) 2019 査読あり
- (4) Fujiyoshi K, Yamaoka-Tojo M, Minami Y, Kutsuna T, Obara S, Kakizaki R, Nemoto T, Hashimoto T, Namba S, Shimohama T, Tojo T, Ako J. Endothelial dysfunction is associated with cognitive impairment of elderly cardiovascular disease patients: a reactive hyperemia peripheral arterial tonometry study. Int Heart J. 2018 sep 26;59(5):10344-40. 査読あり

〔学会発表〕(計 31 件)

- (1) Oikawa J, Fukaya H, Nabeta T, Arakawa Y, Horiguchi A, Nishinarita R, Makamura H, Satoh A, Kishihara J, Ishii S, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Niwano S, Ako J. Daily heart rate variability predicts heart failure events in patients with permanent atrial fibrillation. ESC 2018, 2018/8/28, Munich, Germany
- (2) Nabeta T, Oikawa J, Nakamura S, Ishii S, Naruke T, Ryo-Koriyama K, Yamaoka-Tojo M, Noda C, Ako J. Biatrial remodeling is associated with cardiovascular events in patients with atrial fibrillation and preserved ejection fraction. ESC 2018, 2018/8/28, Munich, Germany
- (3) 市川貴文、神谷健太郎、濱崎伸明、松沢良太、野崎康平、田中伸弥、五十嵐亜希子、杉野夏奈子、前川恵美、東條美奈子、野田千春、松永篤彦、増田卓、阿古潤哉。大血管疾患患者における歩行速度の低下は生命予後の予測因子となる。第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、2018/7/14、横浜
- (4) Hamazaki N, Masuda T, Kamiya K, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, Tanaka S, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Ako J. Inspiratory muscle strength as a predictor of all-cause mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. AsiaPrevent Poster YIA. 第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、2018/7/14、横浜
- (5) Hamazaki N, Masuda T, Kamiya K, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Tabata M, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Ako J. Respiratory muscle weakness predicts all-cause mortality in chronic heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. YIA, EuroPrevent 2018, 2018/4/20, Ljubljana, Slovenia.
- (6) 青山晃大、東條美奈子ら。慢性期心疾患患者における脂質代謝の管理と動脈硬化の経時的変化 性差による影響の検討。第54回日本循環器病予防学会学術集会 YIA優秀賞、2018/6/22、札幌
- (7) Hashimoto T, Minami Y, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Ishida K, Yanagisawa T, Meguro K, Shimohama T, Tojo T, Yamaoka-Tojo M, Ako J. Achilles tendon xanthoma is associated with severity of coronary artery disease. ACC 2018, 2018/3/10-12, Orlando, USA.
- (8) 清水絵里香、東條美奈子、青山晃大、遠原真一、高橋由美、野田千春、阿古潤哉。心不全患者の疾患管理状態に関わらずフレイルの合併は運動耐容能の低下に関与する。第21回日本心不全学会学術集会、2017/10/14、秋田
- (9) 青山晃大、東條美奈子、清水絵里香、高橋由美、野田千春、松永篤彦、阿古潤哉。維持期心血管疾患患者における慢性腎臓病ステージと左室心筋重量係数の経時的変化。第21回日本心不全学会学術集会、2017/10/14、秋田
- (10) Fujiyoshi K, Yamaoka-Tojo M, et al. Cardiac rehabilitation improves cognitive function in elderly patients with cardiovascular disease. ESC2017, 2017/8/1, Barcelona, Spain.
- (11) Aoyama A, Yamaoka-Tojo M, et al. Low renal function is associated with poor physical function and exercise capacity in patients with chronic cardiovascular disease. ESC2017, 2017/8/1, Barcelona, Spain.
- (12) Hamazaki N, Masuda T, Kamiya K, Matsuzawa R, Nozaki S, Tanaka S, Tanbata M, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Ako J. Pulmonary function is an independent determinant for chronotropic incompetence during exercise in patients with chronic heart failure. ESC2017, 2017/8/1, Barcelona, Spain.
- (13) 牧野彰宏、東條美奈子ら。高齢心筋梗塞患者の等尺性膝進展筋力は左心室逆リモデリングの独立した規定因子である。第23回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、2017/7/16、岐阜
- (14) Hamazaki N, Masuda T, Kamiya K, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Ako J. Effects of aerobic exercise on respiratory function in patients with chronic heart failure. International Session Award, 第23回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、2017/7/16、岐阜
- (15) 苅谷英紀、忽那俊樹、遠原真一、青山晃大、高橋由美、関根恵美子、野田千春、藤吉和博、松永篤彦、東條美奈子、阿古潤哉。左室拡張障害を有する冠動脈疾患患者における外来心臓リハビリテーションが左室拡張能に与える影響。第23回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、2017/7/16、岐阜

- (1 6) 東條美奈子. 高齢者心不全の病態コントロール, 心不全フレイルの改善方法. パネルディスカッション 3, 第23回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2017/7/16, 岐阜
- (1 7) 藤吉和博、東條美奈子ら. 慢性期心臓リハビリテーションを施行された高齢心血管疾患患者の認知機能改善に影響を与える因子. 第3回国際心血管薬物治療学会 (J-ISCIP), 2017/6/17, 東京
- (1 8) 藤吉和博、東條美奈子ら. 高齢心血管患者の認知機能障害に対する維持期心臓リハビリテーションの影響. 第59回日本老年病医学会学術集会, 2017/6/14, 京都
- (1 9) Fujiyoshi K, Minami Y, Kakizaki R, Nemoto T, Namba S, Hashimoto T, Meguro K, Shimohama T, Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Ako J. Lower eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio is associated with intraplaque cholesterol crystals: an optical coherence tomography study. American College of Cardiology 2017, 2017/3/18, Washington DC, USA.
- (2 0) 東條美奈子. 「生体外血管内皮機能検査」による血管内皮グリコカリックス評価と循環器疾病管理. ファイアサイドセミナー 1 8 ダイバーシティの視点から診る生活習慣病対策. 第81回日本循環器学会学術集会. 2017/3/18, 金沢
- (2 1) 藤吉和博、東條美奈子ら. 高齢心血管疾患患者における認知機能障害と reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT)による血管内皮機能との関係. 脳心血管抗加齢研究会2016. 2016/12/18, 東京
- (2 2) Hamazaki N, Masuda T, Kamiya K, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Kamada Y, Yabu K, Nakamura T, Tabata M, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Ako J. Respiratory muscle weakness is an independent determinant for decreased parasympathetic activity in patients with chronic heart failure. AHA 2016, 2016/11/14, New Orleans, Louisiana.
- (2 3) Kariya H, Kutsuna T, Obara S, Takahashi Y, Sekine E, Noda C, Matsunaga A, Yamaoka-Tojo M, Ako J. High daily physical activity is associated with subsequent prevented decreasing left ventricular diastolic function in patients with ischemic heart disease. YIA-Heart Team, The 20th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society, 2016/10/7, Sapporo
- (2 4) 東條美奈子. 心臓リハビリテーションからみた血管病予後改善効果. OMTから考える心血管病予防対策. 第64回日本心臓病学会学術集会. 2016/9/23, 東京
- (2 5) 藤吉和博、東條美奈子ら. 高齢心疾患患者の歩行機能およびバランス機能と前頭葉機能の関連. 第22回日本心臓リハビリテーション学会. 2016/7/17, 東京
- (2 6) 東條美奈子. 再入院予防を目指す心臓リハビリテーションを考える. ジョイントセッション 1 (日本心臓血管理学療法学会) 第22回日本心臓リハビリテーション学会. 2016/7/16, 東京
- (2 7) 東條美奈子. 認知機能が低下した心不全患者の心臓リハビリテーション. ジョイントセッション 3 (日本老年病学会) 第22回日本心臓リハビリテーション学会. 2016/7/16, 東京
- (2 8) 五十嵐康太、木村正彦、富永美里、青柳瑛子、武田朋之、忽那俊樹、遠原真一、苅谷英紀、瀧本領、澁谷真香、牧野彰宏、東條美奈子、松永篤彦、増田卓、阿古潤哉. 維持期慢性心不全患者における身体活動の運動強度の変化が疾病管理に及ぼす影響. 第22回日本心臓リハビリテーション学会. 2016/7/16, 東京
- (2 9) 東條美奈子. 心臓リハビリテーションによる血管内皮機能改善効果. スポンサーセッション 第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2016/7/15, 東京
- (3 0) 東條美奈子. 循環器疾患の一次予防と二次予防. 日本循環器学会委員会セッション (予防委員会) 日本循環器学会や新設した予防委員会の役割と目指す場所. The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2016/3/18, 仙台
- (3 1) 遠原真一、忽那俊樹、苅谷英紀、牧野彰宏、関根恵美子、高橋由美、木村雅彦、野田千春、東條美奈子、松永篤彦、増田卓、阿古潤哉. 維持期高齢虚血性心疾患患者に対する監視型リハビリテーションの運動機能への効果. 第21回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2015/7/19, 福岡

〔図書〕(計 8 件)

- (1) 東條美奈子. 予防・管理 1 高齢者のやる気を引き出すテクニックとは?現場のお悩みズバリ解決!循環器の高齢者診療“術”104-9(2019年4月5日発行予定)南江堂, 東京
- (2) 東條美奈子.心臓リハビリテーション実施法「生活習慣改善の実際」心疾患治療としての心臓リハビリテーション. 循環器ジャーナル 第 67 巻第 2 号 242-8(2019年4月1日発行予定) 医学書院
- (3) 東條美奈子. 心不全の予防. XV . 心不全の危険因子・予防, 心不全(第2版)中最新の基礎・臨床研究の進歩 日本臨牀 77 巻 増刊号 1 (2019/2/28) 616-622, 日本臨牀社, 東京
- (4) 東條美奈子、阿古潤哉. 序論・特集 循環器内科医に必要な脂質異常症の知識とエビデンス. 循環器内科 82(3),193-195 (2017年9月発刊), 科学評論社, 東京
- (5) 東條美奈子. 今月の特集 1 「血管を読み解く」 3 . 血管内皮機能検査 . 臨床検査 61(3)244 (2017年3月号), 医学書院, 東京
- (6) 東條美奈子. 循環器教育講座: リスク管理と予後予測に役立つ循環生理機能検査 . 心臓リハビリテーション. 22(2,3):221-2, 2016
- (7) 東條美奈子. メタボリックシンドローム、脂質異常症と循環器病のリスク(P35-38). 第 2 章 循環器病の特徴と高血圧 . 高血圧と循環器病の予防と管理 (高血圧・循環器病予防療養指導士認定試験ガイドブック), 社会保険研究所, 東京, 2016年9月27日発刊
- (8) 東條美奈子ほか .13 心疾患患者を対象とした体操 .体操療法オールブック .P126-133, メジカルビュー社, 東京, 2016年4月1日発刊, 全 161 頁

〔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

<https://researchmap.jp/read0073726/>

https://www.researchgate.net/profile/Minako_Yamaoka-Tojo

6 . 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 青山 晃大、苅谷 英紀、藤吉 和博、阿古 潤哉

ローマ字氏名: Aoyama Akihiro, Kariya Hidenori, Fujiyoshi Kazuhiro, Ako Junya.

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。