

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08757

研究課題名(和文)ロコモティブ・シンドローム合併心血管病の早期診断とハイブリッド運動療法の介入

研究課題名(英文) Early diagnosis of locomotive syndrome and intervention of hybrid training for patients with cardiovascular disease

研究代表者

佐々木 健一郎 (Sasaki, Ken-ichiro)

久留米大学・付置研究所・講師

研究者番号：70320190

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)：骨格筋減少や筋力低下、骨量減少、関節軟骨変性による日常運動機能の低下が将来の要支援率や要介護率を高める病態概念を「ロコモティブ・シンドローム」と呼ぶ。心血管病検診者と慢性心血管病入院患者におけるロコモティブ・シンドローム診断調査の結果、女性患者は准高齢者年齢(65～74歳)前からロコモティブ・シンドロームを合併している可能性が示唆された。久留米大学開発のハイブリッド・トレーニングシステムを用いた膝屈伸運動を6ヶ月間行った慢性心血管病患者の下肢運動機能は向上し、重症下肢虚血バージャー病患者では末梢循環不全の改善と虚血性潰瘍の治癒を認めた

研究成果の概要(英文)：Dysfunction in one or more of the parts of the musculoskeletal system, such as muscles, bones, joints, cartilage, or the intervertebral discs, restricts in one's ability to walk or lead a normal life. The pathological condition is locomotive syndrome which is associated with a high rate of the necessity of nursing support and care in the future. According to the diagnosis of locomotive syndrome in participants for medical examination and inpatients with chronic cardiovascular disease, female inpatients were led to locomotive syndrome before pre-old age (65-74 yrs). Lower limbs' muscle training for 6 months using hybrid training system, which was developed in Kurume University, improved motor function of lower limbs of chronic cardiovascular disease patients. Of note, the training improved peripheral hypoperfusion and healed ischemic ulcers in patients with critical limb ischemia due to Buerger's disease.

研究分野：循環器内科、カテーテル治療、血管新生療法、心血管疾患リハビリテーション

キーワード：ロコモティブ・シンドローム サルコペニア ハイブリッド・トレーニング

## 1. 研究開始当初の背景

骨格筋減少や筋力低下によるサルコペニア、骨量減少による骨粗鬆症、関節軟骨変性による変形性膝関節症などは、加齢と共に増加し、日常運動機能の低下や転倒・骨折リスクの上昇、将来の要支援・要介護率を増加させる。日本整形外科学会は世界に先駆け、この病態概念を「ロコモティブ・シンドローム」と提唱し、積極的な啓蒙活動・早期診断・予防治療介入に取り組んでいる。慢性の心血管病 (cardiovascular disease: CVD) 患者は時に急激な症状の再出現や再入院を恐れるあまり、無意識下に日常活動を制限してしまうことで、より早期からロコモティブ・シンドロームを合併しているかもしれないが、その合併静態調査の報告は少ない。下肢骨格筋は心臓からの血液大循環をサポートするポンプ機能のほか、血管新生調節サイトカイン分泌機能による虚血肢救済の役割が示唆されている。慢性心血管病患者におけるロコモティブ・シンドロームの合併は、これらの下肢骨格筋機能損失が病状を悪化させている可能性もあり、より早期の合併診断と予防介入が必要と考えられる。

運動療法による下肢筋力の増強や運動機能の向上は、将来の転倒・骨折リスクを軽減させる。運動療法による運動耐容能の改善は心血管病の予後を改善するが、その方法は歩行や自転車走行等の大きな筋群を用いる有酸素運動療法が中心であり、下肢骨格筋の筋量増加や筋力増強を目指す内容には乏しい。天候状況や使用運動器具の取り扱い、以前からの慢性膝関節症や腰痛症によって、その継続はおろか、短期間の運動実施率すら低いとの意見も少なくない。ユーザーフレンドリーで、確かな有効性と安全性を示す運動療法の開発と実施検証が問題を解決する一策かもしれない。

電気刺激筋収縮と自発筋収縮の混合運動を可能とするハイブリッド・トレーニング法は久留米大学で開発された骨格筋トレーニング法である。専用機器システム (hybrid training system: HTS) で動作時の拮抗筋を電気刺激し、その際の筋収縮を動作抵抗とするトレーニング方法であり、高齢者における膝伸展屈曲運動トレーニングにおいて大型機器を用いた場合と同等の筋肉増量、筋力増強効果が得られている。有害事象は認められておらず、簡易かつ低強度、所要時間も短いユーザーフレンドリーな骨格筋トレーニング法であることから、長期の継続実施も期待できる。

## 2. 研究の目的

次の4点について検証する。(1) CVD はロコモティブ・シンドロームのリスク因子か？、(2) CVD 患者のロコモティブ・シンドローム合併診断フローチャート構築は可能か？、(3) HTS による下肢運動療法は CVD 患者にフレンドリーで安全な骨格筋トレ

ニング法か？、(4) HTS による下肢運動療法を行った CVD 患者は、下肢筋増量や筋力増強効果に加え、CVD 症状改善や QOL 向上、動脈硬化危険因子の是正、心血管機能改善効果を得ることができるか？

## 3. 研究の方法

### (1) 心血管病患者ロコモティブ・シンドローム合併の静態調査

CVD (潜在性心不全、虚血性心臓病、心臓弁膜症、心筋症、末梢血管病、不整脈、肺高血圧症) で久留米大学病院へ入院後、病状が非活動期にあり、本研究への参加同意が得られた患者 (85 歳以下、性別不問) を以下の項目について測定評価する。

一般者を対象に行っている CVD 検診においても同項目測定評価を行い、CVD 入院患者群の比較対照群データとする。サルコペニアの診断基準は Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 報告に従う。

#### 【評価項目】

日本整形外科学会公認ロコモティブ・シンドロームスコアリング、身長・体重測定、握力測定、上腕・大腿・下腿周囲径測定、インピーダンス解析法による体組成 (筋肉量、脂肪量、骨ミネラル量) 測定、超音波による脚踵部骨密度測定、下肢筋力および運動機能評価 (functional reach test、chair-stand test 5、10m 歩行テストによる歩行速度算出、timed-up & go test、下肢筋力測定、心臓超音波検査、ankle-brachial pressure index 検査、pulse wave velocity 検査、血液検査 (NT-proBNP、骨代謝マーカーなど)、ELISA 法によるサルコペニア関連サイトカイン血中濃度測定。

### (2) 心血管病患者への HTS 下肢運動療法の効果と安全性評価

対象基準を満たした CVD 患者における HTS 膝屈伸運動療法の効果と安全性を評価する。

#### 【対象基準】

潜在性心不全：日常生活活動では顕性症状が増悪しない (NYHA クラス分類 II 相当)、胸部レントゲン写真で心胸郭比 70% 以下、心臓エコー検査で左室駆出率 30% 以上、NT-proBNP 異常値を示す例；虚血性心臓病：陳旧性心筋梗塞例や安定狭心症例で、必要な血行再建治療が終了している例；末梢血管病：閉塞性動脈硬化症や閉塞性血栓性血管炎で間欠性跛行や安静時疼痛を認める例。；肺高血圧症：日常生活活動内では呼吸苦、全身倦怠感、胸痛、失神を認めない (WHO クラス分類 II 相当)、平均肺動脈圧 50mmHg 以下、深部静脈血栓、肺動脈血栓を認めない例。

#### 【除外対象基準】

訓練機器装着困難な皮膚疾患例、実施困難な筋骨格系疾患例、心臓ペースメーカー留置例、コントロール不良の高血圧や不整脈例、妊娠中の患者、非寛解悪性疾患合併例。

#### 【実施方法】

HTS 装着後、端座位保持の状態、左右交互に膝屈伸運動を行う（下図）。



- ・左右各 10 回の連続屈伸運動を 1 セット、合計 10 セットを 1 クールとする。
- ・最大耐用電圧値の 80%電気刺激強度、最大等尺性自発筋力 20～25%の電気刺激筋力とする。（いずれも過去の研究報告で有害事象を認めなかった設定値。）
- ・ボルグ指数 13 を超えない運動強度。
- ・週 2～3 クール、連続 24 週間実施する。
- ・重篤な有害事象発生時、患者や家族からの中止希望時には直ちに実施中止とする。

#### 【評価方法】

実施前および実施 24 週間後におけるロコモティブ・シンドローム合併診断検査結果、実施前・実施 24 週間後における MRI 下肢骨格筋断面積と脂肪組織面積を比較する。装置装着部の皮膚合併症（電気刺激による皮膚熱傷、筋肉・腱の損傷、電極貼り付けによる皮膚かぶれ等）とトレーニングによる心不全発症を診断する。

#### 4. 研究成果

(1) 85 歳以下の慢性心臓血管病入院患者 163 名、一般検診者 229 名に測定検査を行った。加齢因子の影響を減らした解析を行うため、中年成人（45～64 歳）から准高齢者（65～74 歳：日本老年医学学会定義）までの年齢層において各群の性別間で年齢を適合させた検診者 174 名（男性 40 名、女性 134 名）、入院患者 124 名（男性 84 名、女性 40 名）でロコモティブ・シンドロームの合併状態を評価した。男性入院患者（64.5±6.5 歳）は検診者（66.8±6.0 歳）に比べて高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙すべての因子を有意に保有していたが、女性入院患者（64.7±6.5 歳）は検診者（62.8±7.0 歳）に比べて糖尿病因子のみ有意に保有していた。

男性では検診群で平均血圧が有意に高く、患者群で体脂肪率、内臓面積が有意に高かった。アルブミン値と総コレステロール値は患者群で有意に低かった。患者群のスタチン内服率は検診者群の約 3 倍であった。患者群で chair-stand test 5 の高値、歩行速度の低下を認め、移動能力が低下していた。

女性では検診群で平均血圧と脈圧が有意に高かった。骨格筋指数（skeletal muscle index: SMI）上腕周囲径、大腿周囲径が患者群で有意に低く、筋量が低下していた。患者群は検診者に比べて骨塩基量、%YAM が有意に低下しているだけでなく、%YAM の平均値が 80%以下であったことから骨粗鬆症の状態に

あった。患者群ではアルブミン値・総コレステロール値・HDL コレステロール値・カルシウム値が有意に低く、中性脂肪値が有意に高かった。患者群における functional reach test 値は検診者より有意に低く、バランス能力が低下していた。Chair-stand test 5 の高値、歩行速度の低下、timed-up & go test の高値を認め、移動能力が低下していた。診断基準（スコア 16 点以上）は満たさなかったが、GLFS-25 のスコア値が検診者より有意に高かったことは、ロコモティブ・シンドロームの状態に近いことを示唆していた。

AWGS 診断基準によるサルコペニア率は、検診者男性 5.0%、女性 0%、入院患者男性 9.5%、女性 22.5%であった。現時点でロコモティブ・シンドロームの診断基準は存在しないが、今回の結果から慢性心血管病の女性患者は准高齢者層に至る以前からロコモティブ症候群に近い状態にあり、早期からの予防対策が必要であることが示唆された。

10m 歩行速度の低下はサルコペニア診断基準項目の一つだが、ロコモティブ・シンドローム状態の入院患者では上腕周囲径の短縮が 10m 歩行速度の低下よりも関連性が高い傾向にあった。CVD 患者のロコモティブ・シンドローム合併診断フローチャート構築を検討する際の診断基準項目候補となる可能性があるが、まだまだ多数の評価対象者数における検証が必要である。

骨代謝異常変化について Vitamin D や酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ - 5b（Tartrate-resistant Acid Phosphatase 5b: TRACP-5b）栄養状態変化について亜鉛の血中濃度を測定したが、男女ともに検診者群と患者群の間に有意差は認められず、骨密度や血中アルブミン値、カルシウム値との相関性も認めなかった。これらの項目はロコモティブ症候群の早期診断評価項目に適當でないかもしれない。

ELISA 法による筋原性サイトカイン（Myostatin、IGF-1）血清濃度とサルコペニア診断項目（骨格筋指標、握力）との相関性を少数患者（男性入院患者 13 名、女性入院患者 20 名）で評価したところ、女性群で myostatin 濃度と握力に正相関を認めた。今回の研究では歩行速度との相関性について評価できなかったが、myostatin の血中濃度がサルコペニア階層診断のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

(2) 慢性心臓血管病の外来患者 16 名（慢性心不全例 8 名、末梢動脈疾患例 8 名）に対して研究を実施した。途中脱落した 3 名以外の 13 名における実施 6 か月後評価において、有意な握力の増強、膝伸展筋力の増強、体重支持指数の上昇、10m 歩行速度の上昇、chair-stand test 5 の時間短縮、timed up & go test の時間短縮を認め、下肢筋力増強効果および移動能力向上効果が示唆された。体組成解析法による下肢骨格筋量や骨塩基量、

体脂肪率に有意な変化は認められず、MRI による膝上 15cm 大腿筋断面積および脂肪組織面積にも有意変化は認めなかった。心血管機能、糖代謝、脂質代謝に有意な影響は与えていなかった。実施期間において皮膚や筋肉、腱などの損傷性合併症や心不全悪化などの有害事象は認めなかった。

慢性心不全例では半数に日常活動中における症状の軽減と心胸郭比の低下を認めた。閉塞性動脈硬化症患者では 5 例中 3 例に 0.1 以上の ABI 上昇を認めた。1 例に歩行距離の延長を認めた。バジャー病患者では全 2 例において疼痛の軽減・消失、皮膚潰瘍の改善、歩行距離の延長を認めた。実施前に ABI が低下していた 1 例については、ABI が 0.4 上昇していた。疾病発見後 100 年ほど経過した今もなお禁煙以外の効果的な治療法を認めていないバジャー病において、HTS 下肢運動療法が新たな治療戦略となる可能性が示唆された。

#### 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 1 件)

Sasaki K, Matsuse H et al.: Cardiac cycle-synchronized electrical muscle stimulator for lower limb training with the potential to reduce the heart's pumping workload. PLoS One 12(11): e0187395, 2017. (査読あり)

[学会発表](計 6 件)

第 21 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会(平成 27 年 7 月 19 日;福岡)シンポジウム 8 再生医療と心臓リハビリテーション

佐々木健一郎: 付加的運動刺激で血管再生療法効果を高める

第 21 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会(平成 27 年 7 月 19 日;福岡)

佐々木健一郎、松瀬博夫 他: 慢性心不全患者に対するハイブリッドトレーニングシステムを用いた外来運動療法の効果

第 22 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会(平成 28 年 7 月 17 日;東京)

佐々木健一郎、松瀬博夫 他: 慢性心不全に対するハイブリッドトレーニングシステムを用いた下肢運動療法

第 81 回日本循環器学会学術集会(2017 年 3 月 19 日;金沢)

Sasaki M, Sasaki K, Adachi H et al.: A prevalence of locomotive syndrome in Japanese women with cardiovascular disease

第 23 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会(2017 年 7 月 15 日;岐阜)

佐々木健一郎、松瀬博夫 他: 慢性心

管病患者のロコモティブ症候群合併調査

第 123 回日本循環器学会九州地方会(2017 年 12 月 2 日;久留米)

佐々木健一郎、佐々木基起 他: 慢性心血管病患者のロコモティブ症候群合併調査

[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:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

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

[その他]  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 健一郎 (SASAKI KEN-ICHIRO)  
久留米大学・循環器病研究所・講師  
研究者番号: 70320190

(2) 研究分担者

該当者なし( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

該当者なし( )

研究者番号:

(4) 研究協力者

該当者なし( )